



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0172228
(43) 공개일자 2024년12월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07D 209/34 (2006.01)
C07D 209/96 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/41 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7038886
(22) 출원일자(국제) 2023년05월12일
심사청구일자 2024년11월22일
- (85) 번역문제출일자 2024년11월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/066934
(87) 국제공개번호 WO 2023/220715
국제공개일자 2023년11월16일
- (30) 우선권주장
63/341,614 2022년05월13일 미국(US)

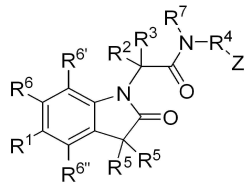
- (71) 출원인
벤티스 테라퓨틱스 유에스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02453 월섬 비버 스트리트 100
스위트 201
- (72) 발명자
시어 패트릭
캐나다 퀘벡 제이5에이 0비2 생-콩스탕 뤼 브누아
67
시블렛 스테판
캐나다 퀘벡 에이치2제이 0에이2 몬트리올 뤼 폴
런-줄리앙 1260
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 NLRP3을 억제하기 위한 옥소인돌리닐 아미드 유도체 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시는 화학식 (I)의 화합물:



(I),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체에 관한 것이다. 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 이의 제조 방법, 및 예를 들어 상기 단백질에 의해 억제되는 질환 및 장애의 치료에 유용한 NLRP3의 억제제로서, 상기 화합물의 사용 방법 및 치료 방법이 추가로 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07D 209/34 (2013.01)
C07D 209/96 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)

(72) 발명자

버치 제이슨

캐나다 퀘벡 에이치9에스 4제트1 포인트-클레어 불
러바드 생-장 110

도리치 스테판

캐나다 퀘벡 에이치9알 1에이치6 포인트-클레어 애
비뉴 펜데니스 124

세인트-온지 미구엘

캐나다 퀘벡 제이7티 2엘5 생-라자르 뤼 데 메상쥬
1173

베버리지 램지

캐나다 퀘벡 에이치9알 2엘3 포인트-클레어 애비뉴
섬머힐 73

코데 알렉산드르

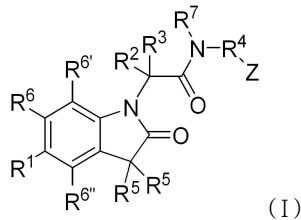
캐나다 퀘벡 에이치7엑스 1엑스7 라발 불러바드 유
니온 753

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서:



식 중:

R^1 은 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_{12} 시클로알킬이고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되고;

R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬-, $-(L_1)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-, $-(L_1)_p-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$, $-(L_1)_p-(C_6-C_{10}$ 아릴)-, 또는 $-(L_1)_p-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})-$ 이되, L_1 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L1}))_2-$ 이고, 추가로 R^{L1} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L1} 기는 이들이 부착되는 원자와 함께, C_{3-4} 시클로알킬을 형성하고; 상기 알킬은, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;

Z는 $-(L_2)_n-(\text{카르복실산})$ 또는 $-(L_2)_n-\text{테트라졸}$ 이되, L_2 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L2}))_2-$ 이고, 추가로 R^{L2} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L2} 기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C_{3-4} 시클로알킬을 형성하고; 상기 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 할로 또는 C_1-C_6 알킬이되, 상기 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

R^6 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

$R^{6'}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

$R^{6''}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

R^7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3의 정수이고;

p는 0, 1, 또는 2의 정수인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

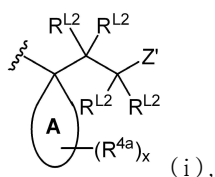
제1항에 있어서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

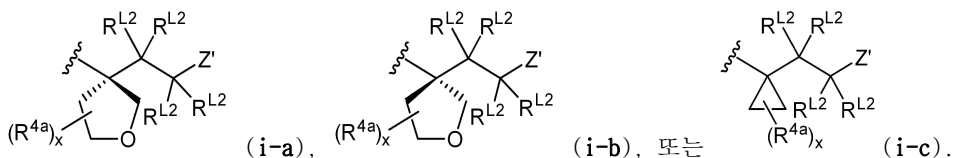
제1항에 있어서, $-R^4$ -Z는 화학식 (i)의 기이고:



식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

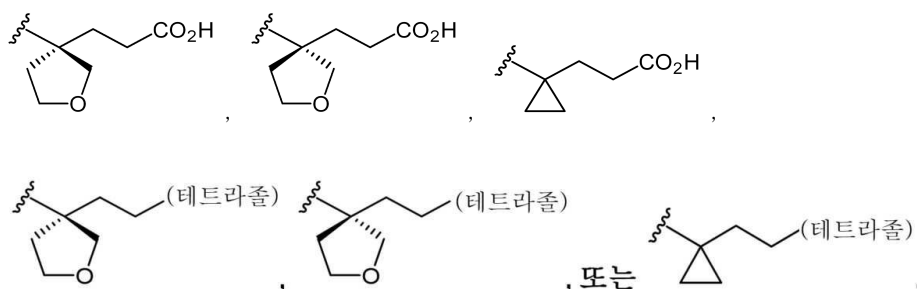
청구항 5

제4항에 있어서, 화학식 (i)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



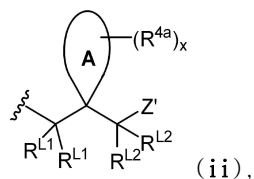
청구항 6

제5항에 있어서, 화학식 (i)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 7

제1항에 있어서, $-R^4-Z$ 는 화학식 (ii)의 기이고:



식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각 각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R^{L1} 의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-C_1-C_3$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

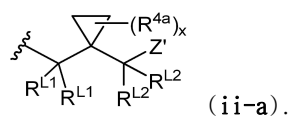
제7항에 있어서, R^{L2} 의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-C_1-C_3$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제7항에 있어서, R^{L1} 및 R^{L2} 의 각각의 경우는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

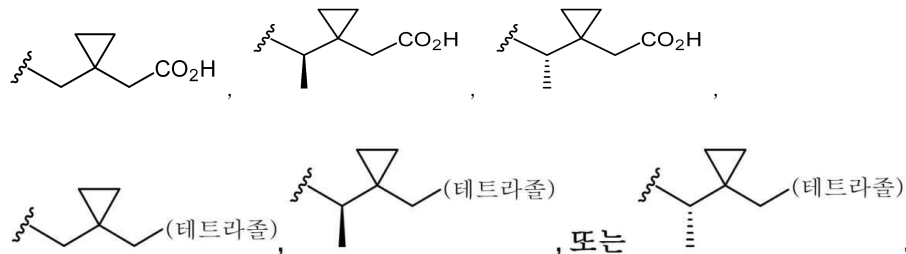
청구항 11

제7항에 있어서, 화학식 (ii)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



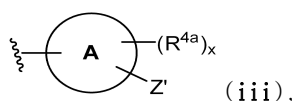
청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 (ii-a)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 13

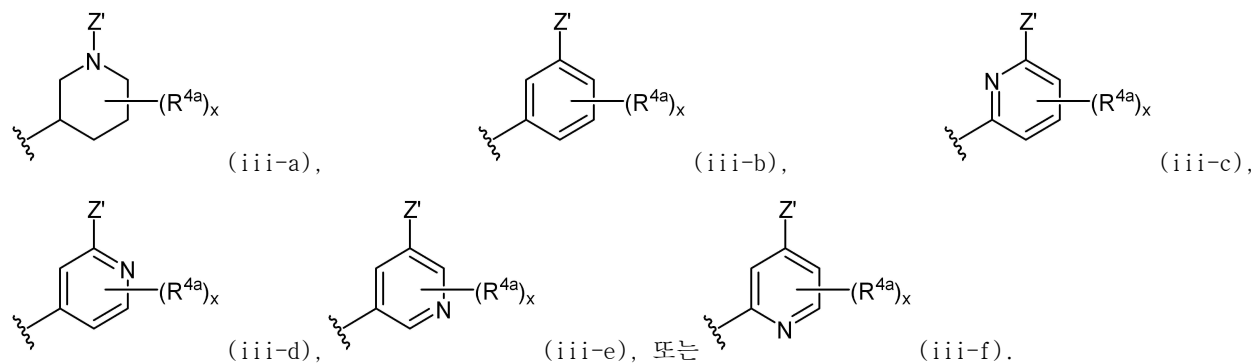
제1항에 있어서, $-R^4-Z$ 는 화학식 (iii)의 기이고:



식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

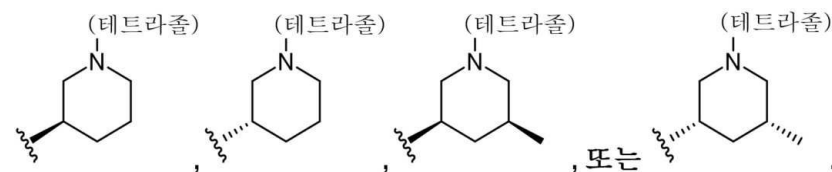
청구항 14

제13항에 있어서, 화학식 (iii)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



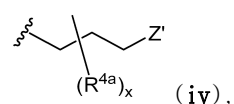
청구항 15

제14항에 있어서, 화학식 (iii-a)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 16

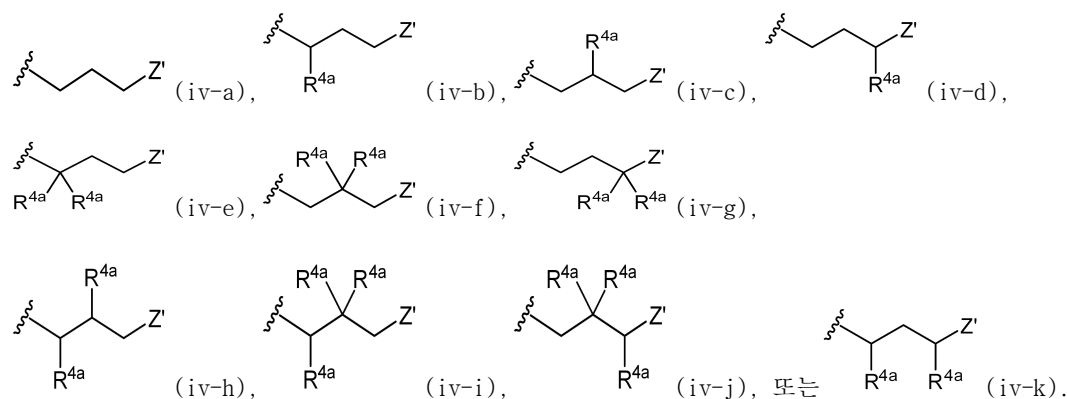
제1항에 있어서, $-R^4-Z$ 는 화학식 (iv)의 기이고:



식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

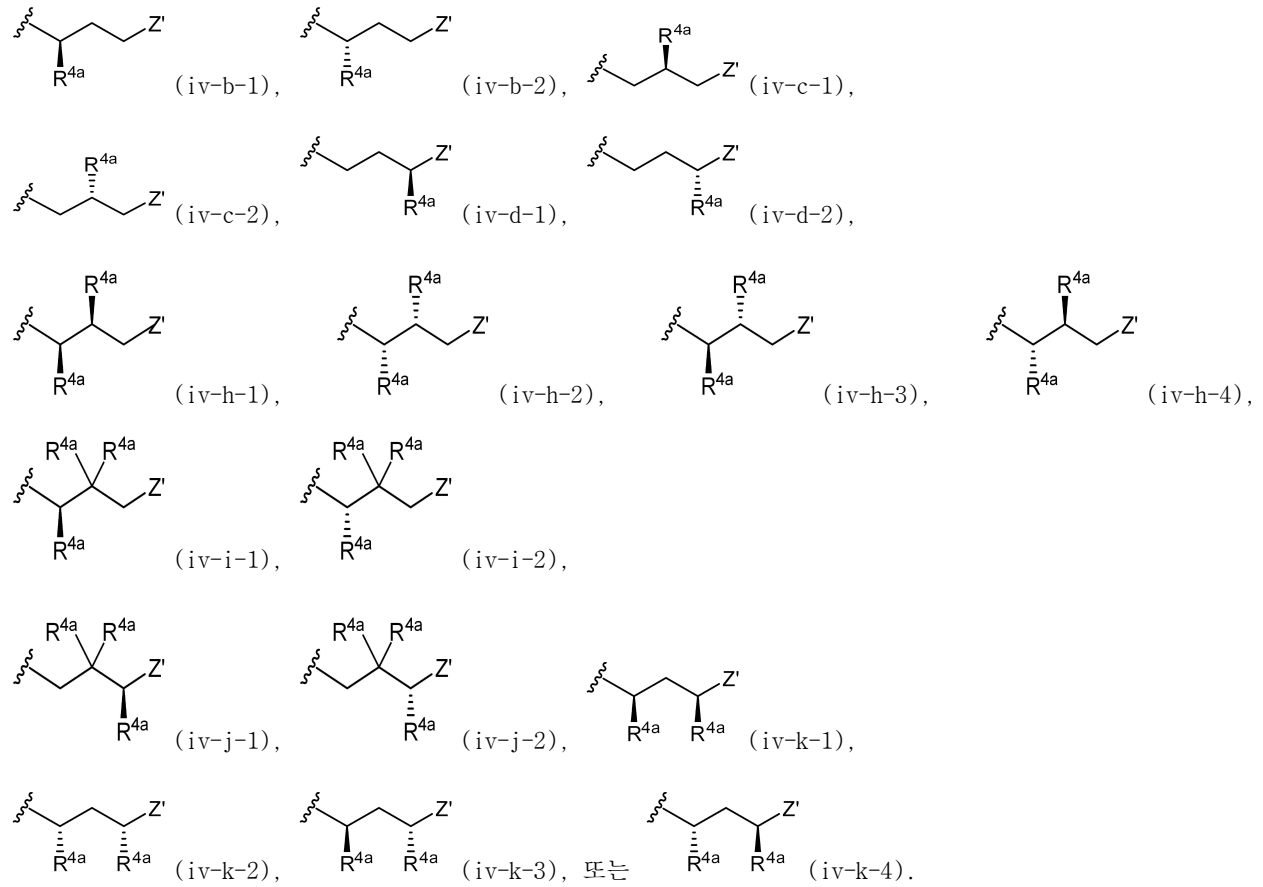
청구항 17

제16항에 있어서, 화학식 (iv)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



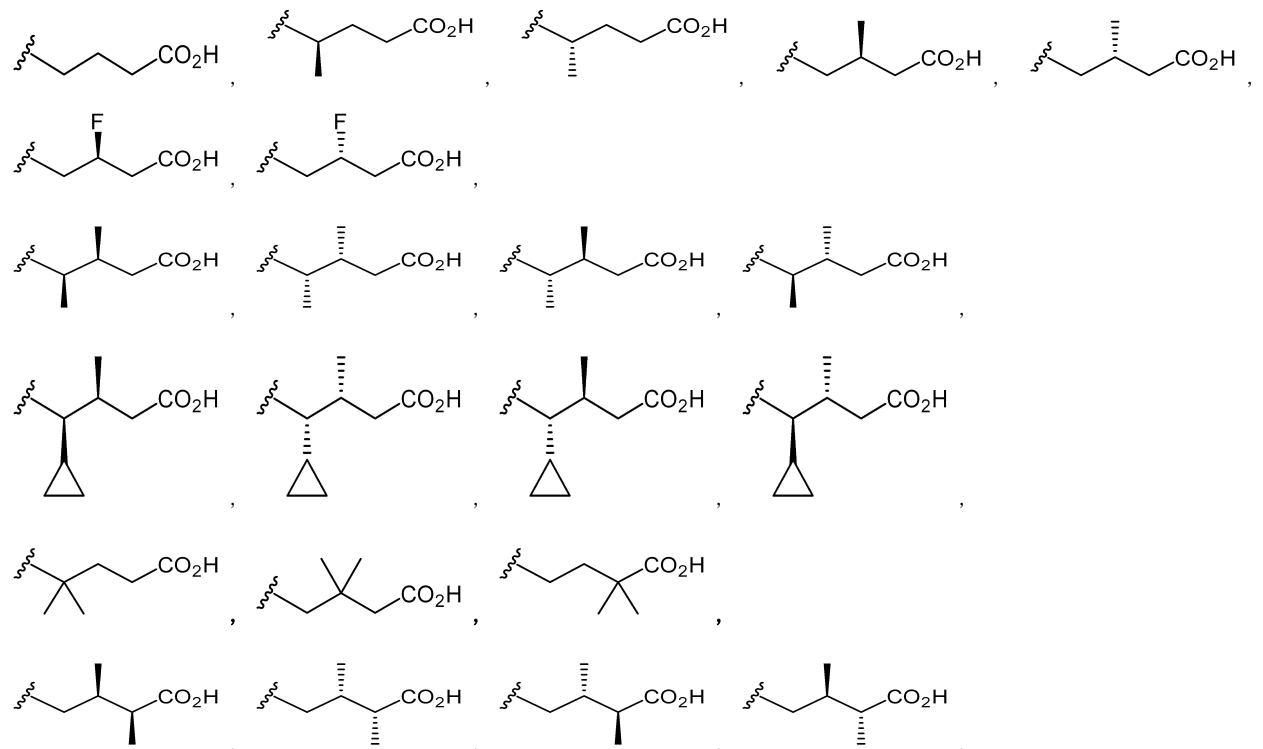
청구항 18

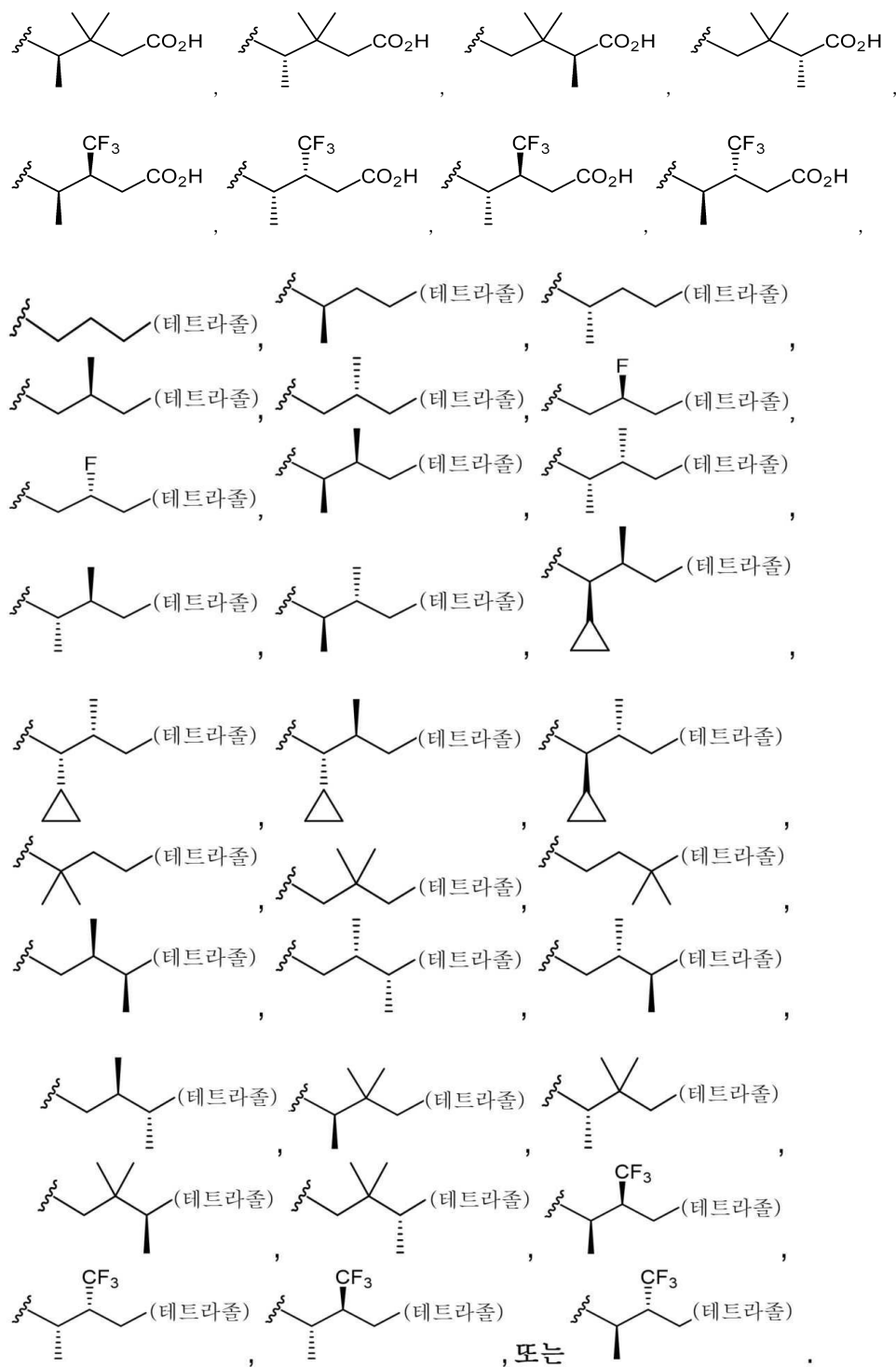
제17항에 있어서, 화학식 (iv)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 19

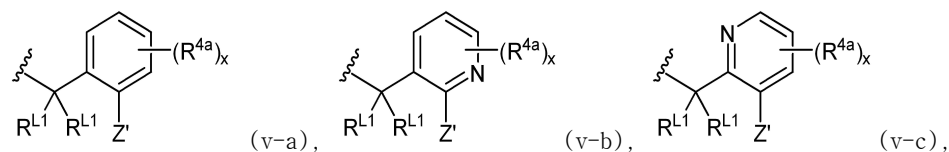
제18항에 있어서, 화학식 (iv)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

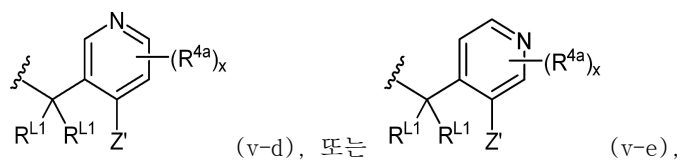




청구항 20

제1항에 있어서, $-R^4-Z$ 기는 다음 화학식의 기이고:

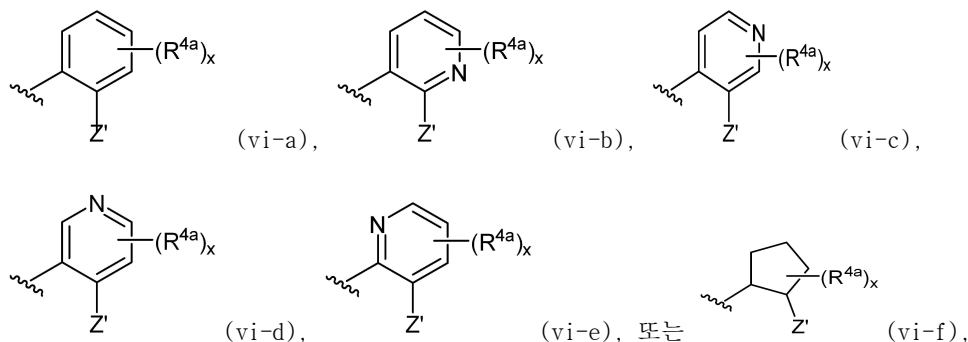




식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

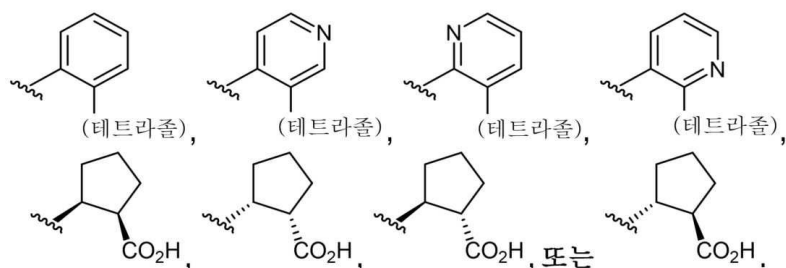
제20항에 있어서, $-R^4-Z$ 기는 다음 화학식의 기이고:



식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

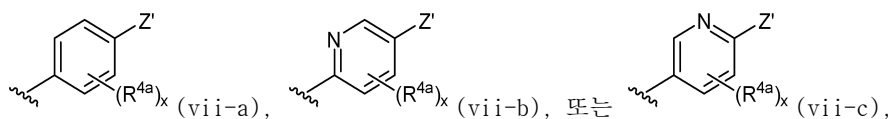
청구항 22

제21항에 있어서, $-R^4-Z$ 기는 다음 화학식의 기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 23

제1항에 있어서, $-R^4-Z$ 는 다음의 화학식의 기이고:



식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이고, x 는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터

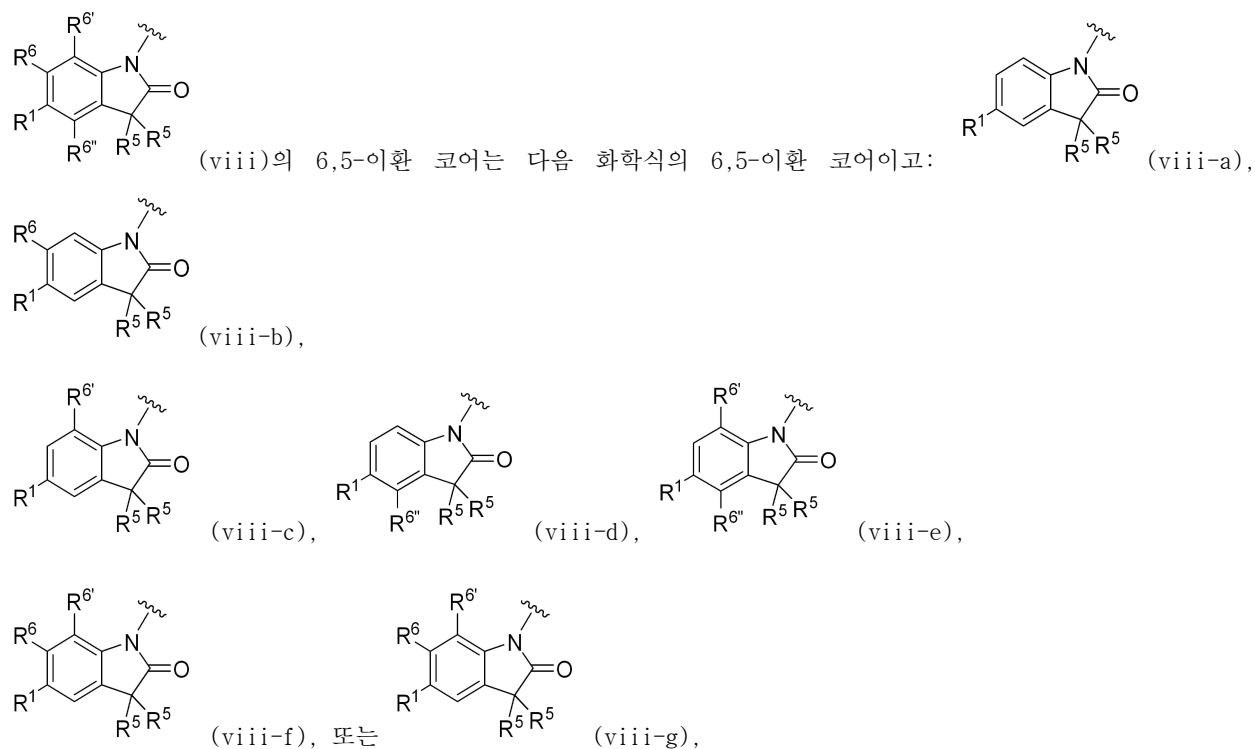
선택되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제24항에 있어서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 또는 $-CH_3$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

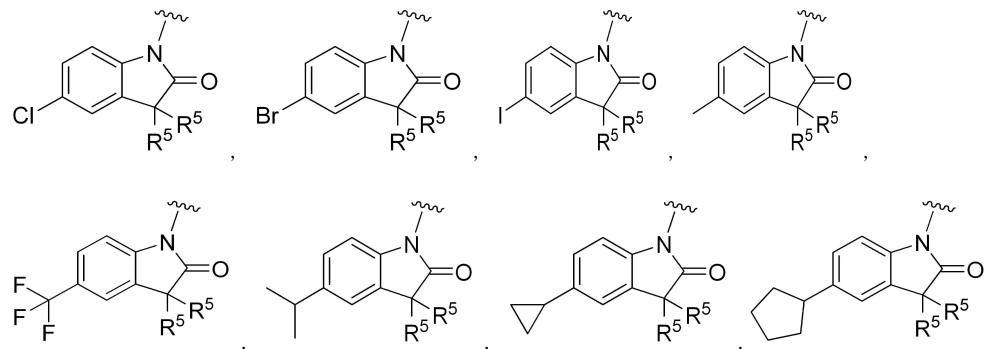
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (viii):

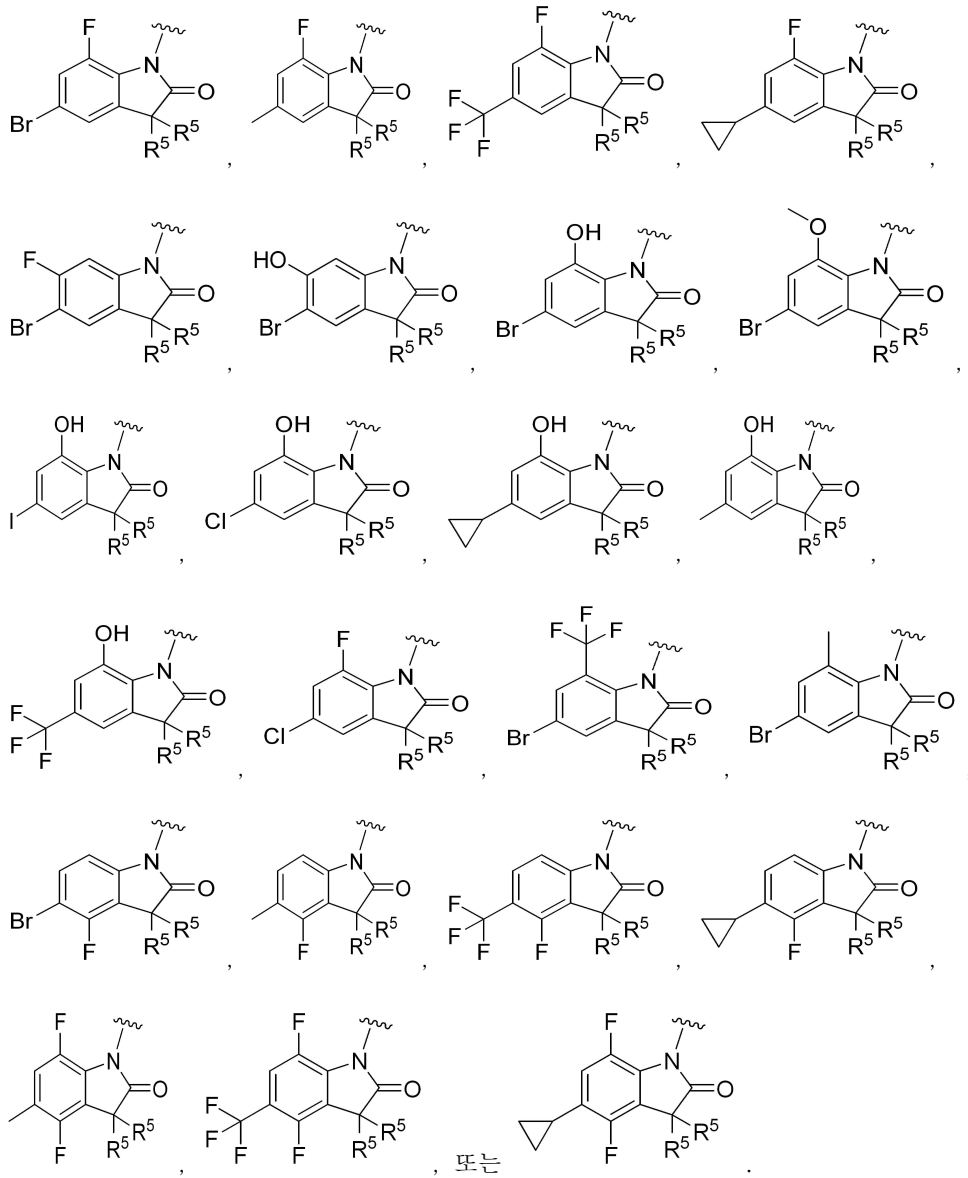


식 중 R^6 , $R^{6'}$ 및 $R^{6''}$ 중 적어도 하나는 H가 아닌, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

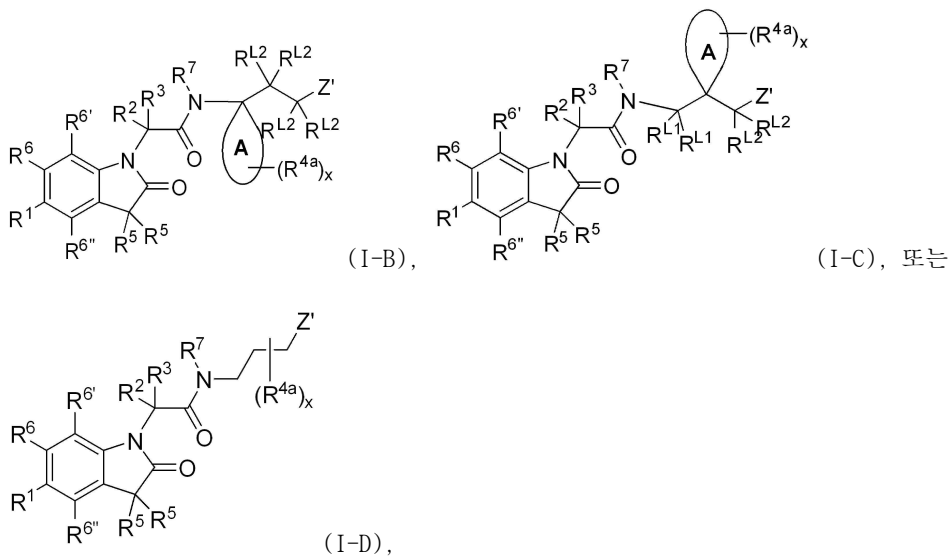
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 6,5-이환 코어는 다음 화학식의 6,5-이환 코어인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:





청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음 화학식의 화합물이고:



식 중:

Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고;

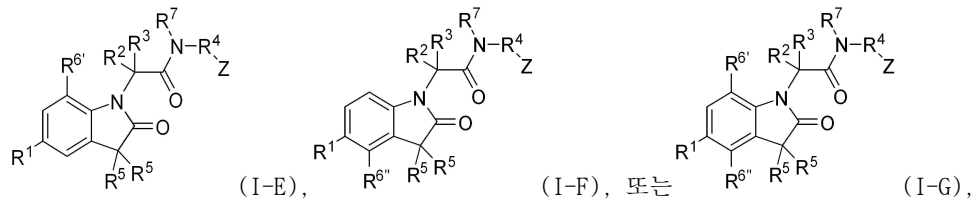
고리 A는 C₃-C₅ 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고;

각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬이고;

x는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음 화학식의 화합물이고:



식 중 R⁶, R^{6'} 및 R^{6''} 중 적어도 하나는 H가 아닌, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항에 있어서, 표 1 또는 표 2의 화합물 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 32

질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 NLRP3 관련 질환 또는 장애인, 방법.

청구항 34

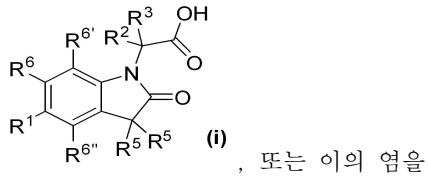
제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 35

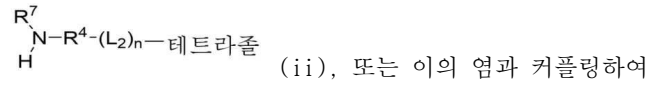
제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 중추신경계(CNS)의 질환 또는 장애, 말초신경계(PNS)의 질환 또는 장애, 근육의 원발성 신경 질환, 염증성 장애, 자가면역 장애, 암, 감염증, 대사 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안구 질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 심리적 질환, 이식편대숙주 질환, 통증(통증 관리와 관련된 장애 포함), 또는 NLRP3에 생식선 또는 체세포 비-침묵 돌연변이를 보유하는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3 관련 질환인, 방법.

청구항 36

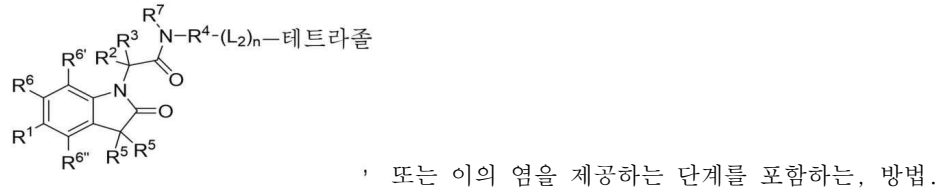
화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 식 중 Z는 -(L₂)_n-테트라졸이고, 상기 방법은 치환된 인돌리논(아세트산)(i):



아미노테트라졸(ii):

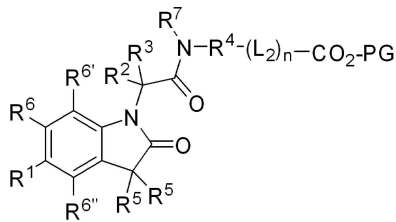


테트라졸 유사체:



청구항 37

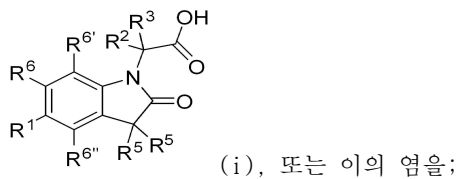
화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 식 중 Z는 $-(L_2)_n$ -카르복실산이고, 상기 방법은 화학식 (v-o)의 화합물:



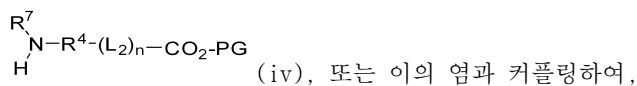
식 중 PG는 C_{1-6} 알킬, C_6 아릴, 또는 아릴- C_{1-6} 알킬이되, 상기 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되는, 방법.

청구항 38

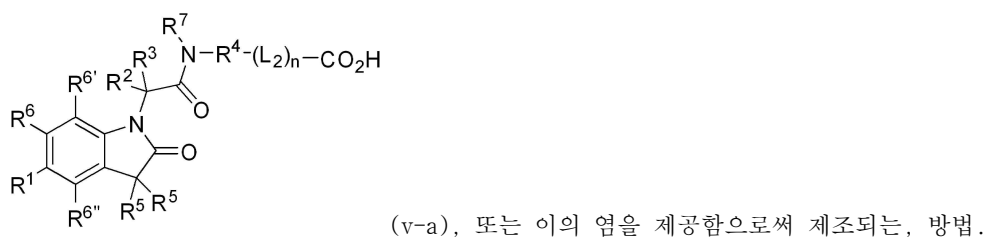
제37항에 있어서, 식 (v-o)의 화합물 또는 이의 염은 치환된 인돌리논(아세트산)(i):



아미노에스테르(iv):

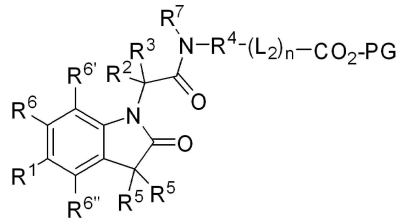


카르복실산 유사체(v-a):



청구항 39

화학식 (v-o)의 화합물:



(v-o), 또는 이의 염으로서,

식 중 n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L_2 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, 및 R^7 은 제1항에 정의된 바와 같고, PG는 C_{1-6} 알킬, C_6 아릴, 또는 아릴- C_{1-6} 알킬이고, 상기 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, 표 3의 화합물 중 어느 하나로부터 선택된 화합물, 또는 이의 염.

발명의 설명**기술 분야****관련 출원**

본 출원은 2022년 5월 13일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/341,614호의 이익을 주장하며, 그 전체 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

배경 기술

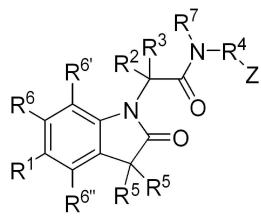
선천성 면역 반응은 패턴 인식 수용체(PRR)라고 하는 상이한 유형의 수용체에 의해 매개된다. PRR은 병원균 연관 분자 패턴(PAMP) 및 손상 연관 분자 패턴(DAMP)의 존재를 인식한다. 일단 결합되면, 이들 수용체는 손상을 해결하는 데 도움이 될 하류 염증 경로의 활성화를 촉발한다. 그러나, 많은 경우에, 이러한 활성화는 조절되지 않을 수 있고 질환을 초래할 수 있다.

인플라마솜(inflammasome)은 선천성 면역 반응의 중요한 성분인 PRR의 한 종류를 나타낸다. 인플라마솜의 활성화는 IL-1 β , IL-18을 방출하는 연쇄적 사건을 유발하고, 가스더민(Gasdermin)의 활성화에 의해 유도된 파이로토시스(pyroptosis)라고 불리는 세포 사멸의 염증성 형태를 촉진한다. 파이로토시스는 선천성 및 후천적 면역 체계 둘 다의 더 넓은 면역 반응을 촉진하는 사이토카인뿐만 아니라 다른 세포내 성분의 방출을 초래하는 고유한 형태의 염증 세포 사멸이다. 따라서, 인플라마솜 활성화는 염증성 연쇄반응의 주요 조절인자이다.

NLRP3은 가장 특징적인 인플라마솜이며 선천성 면역 및 염증 반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. NLRC4와 같은 몇몇 다른 NLR 복합체는 매우 특정 상황 하에서 활성화되는 반면, NLRP3은 다수의 자극에 의해 활성화될 수 있고 세포내 항상성 불균형의 센서로서 간주해야 한다. 따라서, 이의 정확한 기능은 필수적이다. 숙주 면역 방어에서 역할을 하는 것 이외에, NLRP3의 조절 장애는 많은 염증성 장애의 발병기전과 관련이 있었다. 이는 NLRP3 유전자에서의 기능 획득 돌연변이에 의해 야기되는 크라이오피린(cryopyrin) 연관 주기 증후군(CAPS)과 같은 유전 질환뿐만 아니라 많은 흔한 신경 질환 및 전신 질환을 포함한다. 중요하게는, NLRP3 과활성화는 NASH, 죽상경화증 및 다른 심혈관 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 당뇨병, 통풍, 및 다수의 다른 자가염증성 질환을 포함하는 다양한 염증성 및 퇴행성 질환에서 중요한 역할을 하는 것으로 전임상적으로 입증되었다. 따라서, 다양한 질환 및 장애를 치료하기 위해, NLRP3 활성을 조절하는 소분자를 개발해야 하는 요구가 현장에서 충족되지 않고 있다.

발명의 내용

일 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 옥소인돌리닐 아마이드 화합물:



(I)

[0007]

[0008]

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 제공하며, 식 중:

[0009]

R¹은 할로, -CN, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬이고;

[0010]

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₁₂ 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₃-C₁₂ 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되고;

[0011]

R⁴는 -C₁-C₆ 알킬-, -(L₁)_p-(C₃-C₁₂ 시클로알킬)-, -(L₁)_p-(3원 내지 12원 헤테로시클릴)-, -(L₁)_p-(C₆-C₁₀ 아릴)-, 또는 -(L₁)_p-(5원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, L₁의 각각의 경우는 독립적으로 -(C(R^{L1}))₂-이고, 추가로 R^{L1}의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, C₁-C₃ 알킬이거나, 2개의 R^{L1}기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C₃₋₄ 시클로알킬을 형성하고; 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0012]

Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이되, L₂의 각각의 경우는 독립적으로 -(C(R^{L2}))₂-이고, 추가로 R^{L2}의 각각의 경우는 이들이 부착되는 원자와 함께 독립적으로 H, 할로, C₁-C₃ 알킬이거나, 2개의 R^{L2}기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C₃₋₄ 시클로알킬을 형성하고; 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0013]

각각의 R⁵는 독립적으로 할로 또는 C₁-C₆ 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, R⁵ 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고;

[0014]

R⁶은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

[0015]

R^{6'}은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

[0016]

R^{6''}은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

- [0017] R^7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0018] n 은 0, 1, 2, 또는 3의 정수이고;
- [0019] p 는 0, 1, 또는 2의 정수이다.
- [0020] 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0021] 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이 제공된다. 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법에 사용하기에 적합한 중간체가 제공된다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0023] 또 다른 양태에서, 세포에서 NLRP3 활성을 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체의 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0024] 정의
- [0025] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 다음의 용어는 아래에 기재된 다음의 의미를 갖는다.
- [0026] "지방족 탄화수소"는 그 골격 내에 탄소 원자를 포함하고 탄화수소 골격 내에 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 추가로 함유할 수 있는 비환형 탄화수소기를 지칭한다. 이러한 기는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 및 알킬닐기를 포함한다.
- [0027] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬", " C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 , 또는 C_6 알킬" 또는 " C_1-C_6 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 , 또는 C_6 직쇄(선형) 포화 지방족 탄화수소기 및 C_3, C_4, C_5 , 또는 C_6 분지형 포화 지방족 탄화수소기를 포함하도록 의도되며, 각각은 그 골격에 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는다. 예를 들어, C_1-C_6 알킬은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 , 및 C_6 알킬기를 포함하도록 의도된다. 알킬의 예는, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모이어티, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, 또는 n-헥실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 그 골격에 6개 이하의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C_1-C_6 , 분지형 사슬의 경우 C_3-C_6)를 가지며, 또 다른 구현예에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 그 골격에 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다.
- [0028] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알킬"은 치환되지 않은 알킬 또는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상에서 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 치환된 알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는 다음을 포함할 수 있다: 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 인산염, 포스포나토, 포스피나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 황산염, 알킬설퍼닐, 설퍼나토, 설퍼모일, 설퍼아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티.
- [0029] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐", " C_2, C_3, C_4, C_5 , 또는 C_6 알케닐" 또는 " C_2-C_6 알케닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 불포화 지방족 탄화수소기 및 그 골격 내에 적어도 하나의 이중 결합을 포함하도록 의도되며, C_2, C_3, C_4, C_5 , 또는 C_6 직쇄(선형) 알케닐기 및 C_3, C_4, C_5 , 또는 C_6 분지형 알케닐기를 포함한다. 예를 들어, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐기(예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐) 및 분지형 알케닐기를 포함한다. 일부 구현예에서, 직쇄 또는 분지형 알케닐기는 그 골격에 6개 이하의 탄소 원자(예를

들어, 직쇄의 경우 C_2-C_6 , 분지형 사슬의 경우 C_3-C_6)를 갖는다. 용어 " C_2-C_6 "은 그 골격 내에 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함하고, 용어 " C_3-C_6 "은 그 골격 내에 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함한다.

[0030] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알케닐"은 치환되지 않은 알케닐 또는 전술한 바와 같이, 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상에서 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 치환된 알케닐을 지칭한다. 이러한 치환기는 다음을 포함할 수 있다: 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 인산염, 포스포나토, 포스포나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 황산염, 알킬설퍼닐, 설포나토, 설파모일, 설포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티.

[0031] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬닐", " C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , 또는 C_6 알킬닐" 또는 " C_2-C_6 알킬닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 불포화 지방족 탄화수소기 및 그 골격 내에 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하도록 의도되며, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , 또는 C_6 직쇄(선형) 불포화 알킬닐기 및 C_3 , C_4 , C_5 , 또는 C_6 분지형 불포화 알킬닐기를 포함한다. 예를 들어, "알킬닐"은 직쇄 알킬닐기(예를 들어, 에틸닐, 프로피닐, 부틸닐, 펜틸닐, 헥실닐), 및 분지형 알킬닐기를 포함한다. 일부 구현예에서, 직쇄 또는 분지형 알킬닐기는 그 골격에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, 직쇄의 경우 C_2-C_6 , 분지형 사슬의 경우 C_3-C_6). 용어 " C_2-C_6 "은 그 골격 내에 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기를 포함하고, 용어 " C_3-C_6 "은 그 골격 내에 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기를 포함한다.

[0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 알킬닐"은 치환되지 않은 알킬닐 또는 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상에서 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 치환된 알킬닐을 지칭한다. 이러한 치환기는 다음을 포함할 수 있다: 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 인산염, 포스포나토, 포스포나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 황산염, 알킬설퍼닐, 설포나토, 설파모일, 설포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 탄화수소 모이어티 또는 헤테로방향족 모이어티.

[0033] 다른 임의로 치환된 모이어티(예컨대 임의로 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴)는 치환되지 않은 모이어티 및 지정된 치환기 중 하나 이상을 갖는 모이어티 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 치환된 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 알킬기, 예컨대 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디닐 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐로 치환된 것들을 포함한다.

[0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 고리 탄소 원자(예: C_3-C_{12} , C_3-C_{10} , 또는 C_3-C_8)를 갖는 단환 또는 다환(예: 융합, 가교, 또는 스피로 고리) 시스템인 비방향족, 포화 또는 부분 불포화 환형 탄화수소를 지칭한다. 시클로알킬의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸, 시클로옥틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥테닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈레닐, 및 아다만틸. 다환 시클로알킬의 경우, 시클로알킬 내의 고리 중 하나만이 비방향족일 필요가 있다.

[0035] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 시클로알킬"은 치환되지 않은 시클로알킬 또는 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자 상에서 하나 이상의 수소 원자를 치환하는 지정된 치환기를 갖는 치환된 시클로알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는 다음을 포함할 수 있다: 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐,

알킬티오카르보닐, 알콕실, 인산염, 포스포나토, 포스피나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 황산염, 알킬설퍼닐, 설프나토, 설프모일, 설프아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 탄화수소 모이어티 또는 헤테로방향족 모이어티.

[0036] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로알킬"은 비방향족을 지칭하고, 달리 명시되지 않는 한 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 고리 골격 내에서 하나 이상의 고리 헤테로원자(예컨대 O, N, S, P, 또는 Se), 예를 들어, 1, 또는 1 내지 2, 또는 1 내지 3, 또는 1 내지 4, 또는 1 내지 5, 또는 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 헤테로원자를 포함하는, 포화 또는 부분 불포화 3 내지 8원 단환 또는 이환, 7 내지 12원 이환(융합, 가교, 또는 스피로 고리), 또는 11 내지 14원 삼환 고리 시스템(융합, 가교, 또는 스피로 고리)을 지칭한다. 헤테로시클릴기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 피페리딘, 피페라지닐, 피롤리딘, 디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 트리아졸리딘, 옥시라닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데카닐, 3'H-스피로[시클로헥산-1,1'-이소벤조푸란]-일, 7'H-스피로[시클로헥산-1,5'-푸로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[시클로헥산-1,1'-푸로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일, 5,6-디하이드로-4H-시클로펜타[b]티오펜일 등. 다환 헤테로시클릴의 경우, 헤테로시클릴 내의 고리 중 하나만이 비방향족일 필요가 있다(예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c]이속사졸릴).

[0037] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 헤테로시클릴"은 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자 상에서 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 치환된 헤테로시클릴을 지칭한다. 이러한 치환기는 다음을 포함할 수 있다: 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 인산염, 포스포나토, 포스피나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 황산염, 알킬설퍼닐, 설프나토, 설프모일, 설프아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 탄화수소 모이어티 또는 헤테로방향족 모이어티.

[0038] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 "방향족 탄화수소" 모이어티 또는 기는 페닐(C₆), 바이페닐(C₆ 아릴로 치환된 C₆ 아릴), 또는 나프틸(C₁₀)과 같은 단환 또는 이환 기를 포함하여, 1 내지 3개의 방향족 탄화수소 고리를 갖는 환형, C₆-C₁₄ 방향족 탄화수소기(고리 골격에 탄소를 포함함)를 지칭한다. 2개의 방향족 탄화수소 고리(이환 등)를 함유하는 경우, 아릴기의 방향족 탄화수소 고리는 단일 지점(예: 바이페닐)에서 결합되거나 융합될 수 있다(예: 나프틸). 아릴기는 아릴 고리 상의 임의의 위치에서 하나 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 예시적인 치환기는 -H, -할로젠, -O-(C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알킬, -O-(C₂-C₆) 알케닐, -O-(C₂-C₆) 알킬닐, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알킬닐, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) 알킬, -C(O)(C₁-C₆) 알킬, -OC(O)O(C₁-C₆) 알킬, -NH₂, NH((C₁-C₆) 알킬), N((C₁-C₆) 알킬)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆) 알킬, -S(O)NH(C₁-C₆) 알킬, 및 -S(O)N((C₁-C₆) 알킬)₂를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 치환기 자체는 임의로 치환될 수 있다. 또한, 둘 이상의 융합된 방향족 탄화수소 고리를 함유하는 경우, 본원에서 정의된 아릴기는 완전 불포화 방향족 탄화수소 고리와 융합된 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 가질 수 있다. 이들 아릴기의 예시적인 고리 시스템은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페날레닐, 페난트

레닐, 인다닐, 인테닐, 테트라하이드로나프탈레닐, 테트라하이드로벤조안눌레닐, 10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d][7]안눌레닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0039]

달리 구체적으로 정의되지 않는 한, "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족" 모이어티 또는 기는 5 내지 14개의 고리 원자의 단환 또는 다환 방향족 라디칼을 지칭하고, 방향족 고리 시스템 내에 N, O, S, P, Se, 또는 B로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하며, 나머지 고리 원자는 C이다. 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴은 또한 고리 헤테로원자가 N, O, S, P, Se, 또는 B로부터 선택된 이환 헤테로방향족기를 의미한다. 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴은 또한 N, O, S, P, Se, 또는 B로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 삼환 헤테로방향족기를 의미한다. 방향족 라디칼은 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다. 예로는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 인돌릴, 티오펜-2-일, 퀴놀리닐, 벤조피라닐, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸, 인다졸, 벤즈이미다졸릴, 티에노[3,2-b]티오펜, 트리아졸릴, 트리아지닐, 이미다조[1,2-b]피라졸릴, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인다졸릴, 피롤로[2,3-c]피리디닐, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리디닐, 티에노[3,2-c]피리디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 티에노[2,3-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 인돌리노닐, 디하이드로벤조티오펜, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 디하이드로벤조티아진, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,6-나프티리디닐, 벤조[de]이소퀴놀리닐, 피리도[4,3-b][1,6]나프티리디닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 퀴나졸리닐, 테트라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 이소인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤로[3,4-b]피리디닐, 피롤로[3,2-b]피리디닐, 이미다조[5,4-b]피리디닐, 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 테트라하이드로 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 3,4-디하이드로-2H-1λ²-피롤로[2,1-b]피리미딘, 디벤조[b,d] 티오펜, 피리딘-2-온, 퓨로[3,2-c]피리디닐, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 1H-피리도[3,4-b][1,4] 티아지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤지속사졸릴, 퓨로[2,3-b]피리디닐, 벤조티오펜, 1,5-나프티리디닐, 퓨로[3,2-b]피리딘, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 벤조 [1,2,3]트리아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다지닐, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 3,4-디하이드로-2H-피라졸로[1,5-b][1,2]옥사지닐, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리디닐, 티아졸로[5,4-d]티아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아디아졸릴, 티에노[2,3-b]피롤릴, 3H-인돌릴, 및 이의 유도체. 또한, 2개 이상의 융합된 고리를 함유하는 경우, 본원에서 정의된 헤테로아릴기는 완전 불포화 헤테로방향족 고리와 융합된 하나 이상의 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리, 예를 들어, N, O, S, P, Se, 또는 B로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로방향족 고리, 또는 1 내지 3개의 질소를 함유하는 6원 헤테로방향족 고리를 가질 수 있되, 상기 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리는 N, O, S, P, Se, 또는 B로부터 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고 하나 이상의 옥소기(즉, C=O 기)로 임의로 치환된다. 2개 초과 융합 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리 시스템에서, 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리는 본원에 기술된 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리와 추가로 융합될 수 있다. 이들 헤테로아릴기의 예시적인 고리 시스템은 다음을 포함한다: 예를 들어, 인돌리닐, 인돌리노닐, 디하이드로벤조티오펜, 디하이드로벤조푸란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 디하이드로벤조티아진, 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀리닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 인돌리닐, 옥신돌릴, 인돌릴, 1,6-디하이드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-오닐, 7,8-디하이드로-6H-피리도[3,2-b]피롤리지닐, 8H-피리도[3,2-b]피롤리지닐, 1,5,6,7-테트라하이드로시클로펜타[b]피라졸로[4,3-e]피리디닐, 7,8-디하이드로-6H-피리도[3,2-b]피롤리딘, 피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-단독, 3,4-디하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-오닐, 또는 벤조[c][1,2]옥사보롤-1(3H)-올릴.

[0040]

"아릴알킬" 또는 "아랄킬"은 C₁-C₆ 알킬기에 부착된 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴기 또는 C₁-C₆ 알킬기에 부착된 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴기를 지칭하며, 여기서 부모 분자에 대한 부착 지점은 알킬기 상에 있다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 아릴-C₁₋₆ 알킬이다.

[0041]

시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 위치(예를 들어, 고리를 형성하는 탄소 또는 N과 같은 헤테로원자)에서 위에서 기술된 이러한 치환기, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아랄킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아랄킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 인산염, 포스포나토, 포스피나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노

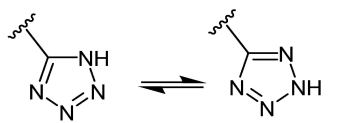
포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 황산염, 알킬설퍼닐, 설프나토, 설퍼모일, 설프아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 치환될 수 있다. 아릴기 및 헤테로아릴기는 또한 부모 분자에 대한 부착 지점이 방향족 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있는 경우, 다환 시스템(예를 들어, 테트라린, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일과 같은 메틸렌디옥시페닐)을 형성하기 위해 방향족이 아닌 시클로알킬 또는 헤테로환 고리와 융합되거나 가교될 수 있다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "2가 라디칼"은 2개의 부착 지점을 갖는 본원에 정의된 바와 같은, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴기와 같은 기를 지칭한다.

[0043] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "니트릴" 및 "시아노"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 각각은 -CN을 지칭한다.

[0044] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카르복실산"은 -CO₂H 기를 지칭한다.

[0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "테트라졸"은 다음의 호변이성질체 구조 각각을 지칭한다:



[0046]

[0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH기를 지칭한다.

[0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노"는 일차, 이차, 또는 삼차 아민을 지칭한다. 일부 구현예에서, 아미노는 -NH₂, C₁-C₆ 알킬아미노-, C₁-C₆ 디알킬아미노-, C₆-C₁₀ 아릴아미노-, C₆-C₁₀ 디아릴아미노-, 또는 (C₁-C₆ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)아미노-이다.

[0049] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 지칭한다.

[0050] 용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕실"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 또는 알콕실을 지칭한다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "임의로 치환된 할로알킬"은 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상에서 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 치환되지 않은 할로알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는 다음을 포함할 수 있다: 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 인산염, 포스포나토, 포스피나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 황산염, 알킬설퍼닐, 설프나토, 설퍼모일, 설프아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티.

[0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유 결합된 치환된 및 치환되지 않은 알킬기, 알케닐기, 및 알키닐기를 포함한다. 알콕시기 또는 알콕시 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로톡시, 부톡시, 및 펜톡시기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 치환된 알콕시기의 예는 할로겐화 알콕시기를 포함한다. 알콕시기는 다음과 같은 기로 치환될 수 있다: 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 인산염, 포스포나토, 포스피나토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 황산염, 알킬설퍼닐, 설프나토, 설퍼모일, 설프아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티. 할로겐 치환된 알콕시기의 예는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 및 트리클로로메톡시를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은, 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않고, 치환으로 안정한 화합물이 생성되는 경우, 지정된 원자 상에서 임의의 하나 이상의 수소 원자가 표시된 기로부터 선택된 것으로 대체되는 것을 의미한다. 치환기가 옥소기(즉, C=O기)인 경우, 상기 원자 상에서 2개의 수소 원자가 치환된다. 옥소 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자(예: C=C, C=N, 또는 N=N) 사이에 형성되는 이중 결합이다. "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도까지 단리하여 효과적인 치료제로 제형화할 만큼 생존하기에 충분히 견고한 화합물을 의미한다.
- [0054] 치환기에 대한 결합이 고리에서 2개의 원자를 연결하는 결합을 교차하는 것으로 나타날 때, 이러한 치환기는 고리 내의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지 부분에 결합되는 원자를 표시하지 않고 열거되는 경우, 이러한 치환기는 이러한 화학식에서 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 허용되나, 이러한 조합이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용된다.
- [0055] 임의의 변수(예를 들어, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, R^7 , Z, L_1 , L_2)가 화합물에 대한 임의의 성분 또는 화학식에서 2번 이상 발생하는 경우, 각각의 경우의 정의는 다른 모든 경우의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0 내지 3개의 R 모이어티로 치환되는 것으로 나타나는 경우, 기는 최대 2개의 R 모이어티로 임의로 치환될 수 있고, 각각의 경우 R은 R의 정의와 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 허용되나, 이러한 조합이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용된다.
- [0056] 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 성질 또는 서열 또는 원자의 공간 내 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭된다. 공간 내 원자의 배열이 상이한 이성질체를 "입체이성질체"라고 한다. 서로가 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분 입체이성질체"로 지칭되고, 서로의 거울상 이미지가 중첩되지 않는 것을 "거울상이성질체"로 지칭된다. 두개 이상의 키랄(비대칭) 중심을 갖는 화합물은 개별 부분입체이성질체로서 또는 부분 입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있으며, 이는 "부분 입체이성질체 혼합물"로 지칭된다. 마찬가지로, 단 하나의 키랄(비대칭) 중심을 갖는 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 부분 입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물(대략 동일한 비율)을 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 한다. 절대 구성은 키랄 중심에 부착된 치환기의 공간에서의 배열을 지칭한다. 고려 중인 키랄 중심에 부착된 치환기는 Cahn, Ingold, 및 Prelog의 서열 규칙에 따라 순위가 매겨진다. (Cahn 등의 문헌[Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; 정오표 511]; Cahn 등의 문헌[Angew. Chem. 1966, 78, 413]; Cahn 및 Ingold의 문헌[J. Chem. Soc. 1951 (London), 612]; Cahn 등의 문헌[Experientia 1956, 12, 81]; Cahn의 문헌[J. Chem. Educ. 1964, 41, 116]). 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리 방법은 예를 들어 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해 또는 라세미 형태의 분해에 의해 당업계에서 잘 알려져 있다(문헌["Advanced Organic Chemistry," 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001] 4장에서의 논의 참조).
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기하학적 이성질체"는 이중 결합 또는 시클로알킬 링커(예를 들어, 1,3-시클로부틸)에 대한 회전이 방해됨으로써 존재하는 부분 입체이성질체를 의미한다. 이들 구성은 접두어 시스 및 트랜스, 또는 Z 및 E에 의해 그 명칭이 구별되는데, 이는 기가 Cahn-Ingold-Prelog 규칙에 따라 분자에서 이중 결합의 동일측에 있거나 반대측에 있음을 나타낸다. 본 개시의 화합물 중 일부는 기하학적 이성질체 중심(E- 및 Z- 이성질체)을 가질 수 있다. 본 개시는 모든 기하학적 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다는 것을 이해해야 한다.
- [0058] "염"은 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 임의의 모든 염을 포함한다.
- [0059] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 개시의 화합물을 지칭하며, 여기서 부모 화합물은 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기질 또는 유기산 염, 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 부모 화합물의 중래의 비독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 중래의 비독성 염은 다음으로부터 선택된 무기산 및 유기산으로부터 유래된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 2-아세톡시벤조산, 2-하이드록시에탄 설펡산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설펡산, 벤조산, 이탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄디설펡산, 1,2-에탄 설펡산, 푸마르산, 포름산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아자닐산, 핵실레소르시닉산, 하이드라바믹산, 브롬산, 염산, 요오드산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토바이온산, 라우릴 설펡산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설펡산, 나프틸산, 질산, 옥살산, 과모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 숙

신산, 설파믹산, 설파닐산, 황산, 탄닌산, 주석산, 톨루엔 설폰산, 트리플루오로아세트산, 및 일반적으로 발생하는 아민산(예: 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌) 등.

[0060] 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 예는 핵산산, 시클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-톨루엔설포산, 캄포설포산, 4-메틸바이시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 뮈콘산 등을 포함한다. 본 개시는 또한, 부모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 메틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린, 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민 등과 같은 유기 염기와 배위될 때 형성된 염을 포함한다.

[0061] 염은 본원에 개시된 치환된 화합물 상의 음이온과 양으로 하전된 기(예를 들어, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 음이온"은 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기에 적합한 음이온을 지칭한다. 적절한 음이온은 염화물, 브로마이드, 요오드화물, 황산염, 중황산염, 설파메이트, 질산염, 인산염, 구연산염, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레산염, 숙신산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 토실레이트, 살리실레이트, 젝산염, 나프탈렌설포네이트, 및 아세테이트(예를 들어, 트리플루오로아세테이트)를 포함한다. 마찬가지로, 염은 또한 본원에 개시된 치환된 화합물 상의 양이온과 음으로 하전된 기(예를 들어, 카르복실레이트) 사이에 형성될 수 있다. 적절한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 암모늄 양이온(예: 테트라메틸암모늄 이온 또는 디에틸아민 이온)을 포함한다. 본원에 개시된 치환된 화합물은 또한 4차 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다. 염 형태에서, 염의 양이온 또는 음이온에 대한 화합물의 비율은 1:1, 또는 1:1 이외의 임의의 비율, 예를 들어, 3:1, 2:1, 1:2, 또는 1:3일 수 있음을 이해할 것이다.

[0062] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 디에틸아민 염, 콜린 염, 메글루민 염, 벤자틴 염, 트로메타민 염, 암모니아 염, 아르기닌 염, 또는 리신 염이다.

[0063] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 모든 언급은 본원에서 정의된 것과 같은 동일한 염의 용매 첨가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

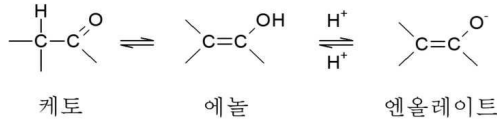
[0064] 화합물은 또한 "중성" 화합물로서 본원에서 제공된다. "중성" 및 "유리 염기"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 염이 아닌 화합물을 지칭한다. 중성(유리 염기) 형태에 대한 모든 참조는 본원에서 정의된 것과 같은 동일한 중성(유리 염기) 화합물의 용매 첨가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함하는 것으로 이해된다. 예시적인 목적을 위해, 중성 화합물은 당업계의 일상적인 기술을 사용하여 (예를 들어, 에스테르를 카르복실산 염에 비누화하거나, 아미드를 가수분해하여 상응하는 카르복실산을 형성한 다음 카르복실산을 카르복실산 염으로 전환함으로써) 상응하는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염으로 변환될 수 있다. 일부 구현예에서, 용매화물 또는 결정 형태는 중성 화합물과 비교하여 상이한 특성을 갖는다.

[0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 첨가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고상으로 고정된 물비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 "수화물"이고; 용매가 알코올인 경우, 형성된 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와 물이 H₂O로서 분자 상태를 유지하는 물질의 분자와의 조합에 의해 형성된다(예를 들어 헤미-수화물, 일-수화물, 이-수화물, 또는 삼-수화물과 같은 수화물). 본 개시의 화합물은 수화된 또는 비수화(무수)된 형태 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 수화물의 비제한적인 예는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.

[0066] "클라트레이트(clathrate)"는 게스트 분자(즉, 화학식 (I)의 화합물)가 숙주 분자에 의해 또는 숙주 분자의 격자에 의해 형성된 케이지 내에 있는 숙주 분자이다.

[0067] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 평형으로 존재하고 하나의 이성질체 형태로부터 또 다른 이성질체 형태로 쉽게 변환되는 2개 이상의 구조적 이성질체 중 하나이다. 이러한 전환은 인접한 접합된 이중 결합의 전환을 수반하는 수소 원자의 공식적인 이동을 초래한다. 호변이성질체는 용액에 설정된 호변이성질체의 혼합물로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서, 호변이성질체는 화학적 평형에 도달할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매, 및 pH를 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체화에 의해 상호 변환 가능한 호변이성질체의 개념을 호변이성질체화 현상(tautomerism)이라고 한다. 가능한 다양한 유형의

호변이성질체화 현상 중, 2가지가 일반적으로 관찰된다. 케토-에놀(keto-enol) 호변이성질체화 현상에서, 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 발생한다. 고리-사슬 호변이성질체화 현상은 당쇄 분자의 알데히드기(-CHO)의 결과물로서 발생하며, 당쇄 분자는 동일한 분자에서 하이드록시기(-OH) 중 하나와 반응하여 글루코오스에 의해 보여지는 환형(고리형) 형태를 만든다. 호변이성질체 형태의 예는, 예를 들어 다음의 호변이성질체 쌍에서와 같이 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태를 포함한다: 케토/에놀(아래에 예시됨), 이민/에나민, 아마이드/이미노알코올, 아마이드/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올, 및 니트로/아시-니트로.



[0068]

[0069]

본 개시의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도시될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 화합물이 호변이성질체 형태를 가질 때, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시의 범주에 포함되도록 의도되며, 화합물의 명칭은 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않음을 이해해야 한다. 소정의 호변이성질체는 다른 것보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있음을 이해할 것이다.

[0070]

또한, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 소정의 화합물은 다형성("다형체")을 나타낼 수 있고, 본 개시는 이러한 모든 형태 또는 이들의 혼합물을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 일반적으로, 결정질 물질은 X-선 분말 회절 분석, 시차주사 열량측정, 열중량 분석, 확산 반사율 적외선 푸리에 변환(DRIFT) 분광법, 근적외선(NIR) 분광법, 용액 및/또는 고상 핵 자기 공명 분광법과 같은 종래의 기술을 사용하여 분석될 수 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 결정질 물질의 수분 함량은 칼 피셔 분석에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 다형체는 중성 화합물과 비교하여 상이한 특성을 가질 수 있다.

[0071]

본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 인간 또는 동물 신체에서 분해되어 본 개시의 화합물을 방출하는 전구약물의 형태로 투여될 수 있다. 전구약물은 본 개시의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약동학적 특성을 변경시키는 데 사용될 수 있다. 전구약물의 예는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 에스테르 또는 아마이드기에 생체 내 절단 가능한 알킬 또는 아실 치환기를 함유하는 유도체를 포함한다. 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적절한 전구약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성이 없고 과도한 독성이 없이 인간 또는 동물 신체에 투여하기에 적합한 것으로 판단되는 합리적인 의학적인 판단에 기초하는 것이다. 다양한 형태의 전구약물이, 예를 들어 다음 문헌에 기술되어 있다: a) K. Widder 등에 의해 편집된 문헌[Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, (Academic Press, 1985)]; b) H. Bundgaard에 의해 편집된 문헌[Design of Pro-drugs, (Elsevier, 1985)]; c) Krogsgaard-Larsen 및 H. Bundgaard에 의해 편집된 문헌[A Textbook of Drug Design and Development, H. Bundgaard의 Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", p. 113-191 (1991)]; d) H. Bundgaard의 문헌[Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)]; e) H. Bundgaard 등의 문헌[Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; f) N. Kakeya 등의 문헌[Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984)]; g) T. Higuchi 및 V. Stella의 문헌["Pro-Drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Volume 14]; 및 h) E. Roche(편집자)의 문헌["Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987].

[0072]

하이드록시기를 보유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적절한 전구약물은, 예를 들어, 생체 내 절단 가능한 이의 에스테르 또는 에테르이다. 하이드록시기를 함유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체 내 절단 가능한 에스테르 또는 에테르는, 예를 들어, 인간 또는 동물 신체에서 절단되어 부모 하이드록시 화합물을 생성하는 약학적으로 허용 가능한 에스테르 또는 에테르이다. 하이드록시기에 적합한 약학적으로 허용 가능한 에스테르 형성기는 인산염 에스테르(포스포라미드 환형 에스테르 포함)와 같은 무기 에스테르를 포함한다. 하이드록시기에 적합한 약학적으로 허용 가능한 에스테르 형성기는 C₁-C₁₀ 알카노일기(예: 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸기), C₁-C₁₀ 알콕시카르보닐기(예: 에톡시카르보닐, N,N-(C₁-C₆ 알킬)2카바모일, 2-디알킬아미노아세틸, 및 2-카르복시아세틸기)를 포함한다. 페닐아세틸기 및 벤조일기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸, 및 4-(C₁-C₄ 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다. 하이드록시기에 적합한 약학적으로 허용 가능한 에테르 형성기는 아세톡시메틸기 및 피발로일옥시메틸기와 같은 a-아실옥시알킬기를 포함한다.

[0073]

카르복시기를 보유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 전구약

물은 다음과 같다: 예를 들어, 이의 생체 내 절단성 아미드, 예를 들어, 아민으로 형성된 아미드, 예컨대 암모니아, 메틸아민과 같은 C_{1-4} 알킬아민, 디메틸아민, N-에틸-N-메틸아민, 또는 디에틸아민과 같은 $(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2-$ 아민, 2-메톡시에틸아민과 같은 C_1-C_4 알콕시- C_2-C_4 알킬아민, 벤질아민과 같은 페닐- C_1-C_4 알킬아민, 및 글리신 또는 이의 에스테르와 같은 아미노산.

[0074] 아미노기를 보유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 전구약물은, 예를 들어 이의 생체 내 절단 가능한 아미드 유도체이다. 아미노기로부터의 적절한 약학적으로 허용 가능한 아미드는, 예를 들어 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸기와 같은 C_1-C_{10} 알카노일기로 형성된 아미드를 포함한다. 페닐아세틸기 및 벤조일기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸, 및 4- $(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 피페라진-1-일메틸을 포함한다.

[0075] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체 내 효과는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 투여 후 인간 또는 동물 신체 내에 형성되는 하나 이상의 대사산물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다. 또한, 전술한 바와 같이, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체 내 효과는 전구체 화합물(전구약물)의 대사에 의해 발휘될 수 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 유도체"는 하나 이상의 원자가 동위원소적으로 농축되거나 표시된, 화합물의 유도체를 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 유도체는 화학식 (I)의 상응하는 화합물과 비교했을 때 하나 이상의 동위원소에 대해 동위원소적으로 농축되거나, 이로 표시된다.

[0077] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적 조성물" 또는 "약학적 제형"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 대상체에게 투여하기에 적합한 형태의 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 보조제, 또는 부형제, 또는 이들의 조합을 함유하는 제형을 지칭한다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프, 또는 바이알을 포함하는 다양한 형태 중 어느 하나이다. 조성물의 단위 투여량 중 활성 성분의 양은 관련된 특정 치료에 따라 달라질 수 있다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉막내, 척수강내, 비강내 등을 포함하는, 다양한 투여 경로가 고려된다. 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치, 및 흡입제를 포함한다. 일 구현예에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에 약학적으로 허용 가능한 담체 및 필요한 임의의 보존제, 완충액, 또는 추진제와 혼합된다.

[0078] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체, 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0079] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제" 또는 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 일반적으로 안전하고, 비독성이고, 생물학적으로도 달리 해롭지 않은, 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약학적 용도에도 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 하나의 이러한 부형제 및 하나 초과와 이러한 부형제, 둘 다를 포함한다.

[0080] 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법에 대한 임의의 설명은 본원에 기술된 것과 같은 치료를 제공하기 위한 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)의 사용을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법에 대한 임의의 설명은 이러한 병태를 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물의 사용을 포함한다는 것을 추가로 이해해야 한다. 치료는 설치류 및 다른 질환 모델을 포함하는 인간 또는 비인간 동물의 치료를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 용어 "이를 필요로 하는 대상체"와 상호 교환 가능하며, 이들 모두는 질환 또는 장애를 갖거나 질환 또는 장애가 발생할 위험이 증가된 대상체를 지칭한다.

[0081] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은, 예를 들어 영장류, 마우스, 랫트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지와 같은 인간 또는 적절한 비인간 포유동물일 수 있다. 일 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 이전에 진단되었거나 식별된 대상체일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 또한 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는

대상체일 수 있다. 대안적으로, 이를 필요로 하는 대상체는 모집단 전체에 비해 이러한 질환 또는 장애가 발생할 위험이 증가된 대상체(즉, 모집단 전체에 비해 이러한 장애가 발생할 가능성이 높은 대상체)일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대해 불응성 또는 내성을 가질 수 있다(즉, 본원에 개시된 질환 또는 장애가 치료에 반응하지 않거나 아직 반응하지 않음). 대상체는 치료 시작 시 내성일 수 있거나 치료 동안 내성이 될 수 있다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대해 알려진 모든 효과적인 요법을 받았고 실패하였다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의 이전 요법을 받았다. "대상물" 및 "환자"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0082] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"("Treating" 또는 "treat")는 질환, 병태, 또는 장애를 퇴치하기 위한 목적으로 대상체를 관리하고 치료하는 것을 의미하며, 질환, 병태, 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키기 위해, 또는 대상체가 앓고 있는 질환, 병태, 또는 장애를 제거하기 위해("치료적 치료"), 본 개시의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물 또는 이의 다형체를 투여하는 것을 포함하거나, 증상을 진단받았거나 이에 대한 소인을 갖고 있지만 아직 나타나지 않은 대상체로부터의 질환, 병태, 또는 장애를 예방하기 위해("예방적 치료") 사용될 수 있다. 용어 "치료"는 시험관 내 세포 또는 동물 모델의 치료도 포함할 수 있다. 상태, 장애, 또는 병태의 "치료"("Treating" 또는 "treatment")는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애, 또는 조건으로 고통을 받거나 취약할 수 있는 인간에서 발생하는 상태, 장애, 또는 병태의 임상 증상의 출현을 예방하거나 지연시키는 것, (2) 상기 상태, 장애, 또는 병태를 억제하는, 즉 질환의 발병 또는 이의 재발(유지 치료의 경우) 또는 이의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상을 중단, 감소, 또는 지연시키는 것; 또는 (3) 질환을 완화시키거나 약화시키는 것, 즉, 상기 상태, 장애, 또는 병태, 또는 이의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하는 것.

[0083] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애를 치료하는 것은 질환 또는 장애를 예방하는 것이 아니다.

[0084] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 대상체가 앓고 있는 식별된 질환 또는 병태를 치료 또는 완화하거나 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 화합물의 양을 지칭하고, "예방적 유효량"은 대상체가 진단을 받았거나 이에 대한 소인을 가지지만 아직 증상을 나타내지 않은 식별된 질환 또는 병태를 예방하기 위한 화합물의 양을 지칭한다. "치료적으로 유효한" 및 "예방적으로 유효한"은 집합적으로 "유효량"으로서 지칭되며, 이는 본원에서 지칭되는 인플라마좀 관련 병태를 치료하거나 예방하고, 이의 진행을 늦추고/늦추거나 병태와 연관된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다. 화학식 (I)의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 투여량의 크기는 병태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 잘 알려진 의학 원리에 따른 투여 경로에 따라 자연적으로 달라질 것이다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기, 및 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대해 치료적으로 또는 예방적으로 효과적인지 여부에 관계없이, 유효량은 임상적 기술 및 판단 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0085] "억제"("Inhibition", "inhibiting", "inhibit") 및 "억제제"("inhibitor") 등은 비히클에 비해 세포에서 특정 생물학적 과정(예: NLRP3 활성화)의 활성을 감소, 느려짐, 정지, 또는 방지하는 화합물의 능력을 지칭한다.

[0086] "적어도 하나"라는 문구는 하나의 경우 또는 하나 초과를 지칭한다.

[0087] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 인용된 양, 값, 또는 지속시간 $\pm$ 상기 양, 값, 또는 지속시간의 10% 이하를 지칭한다. 일부 구현예에서, "약"은 인용된 양, 값, 또는 지속시간 $\pm$ 10%, $\pm$ 8%, $\pm$ 6%, $\pm$ 5%, $\pm$ 4%, $\pm$ 2%, $\pm$ 1%, 또는 $\pm$ 0.5%를 지칭한다. 일부 구현예에서, "약"은 인용된 양, 값, 또는 지속시간 $\pm$ 10%, $\pm$ 8%, $\pm$ 6%, $\pm$ 5%, $\pm$ 4%, 또는 $\pm$ 2%를 지칭한다. 일부 구현예에서, "약"은 인용된 양, 값, 또는 지속시간 $\pm$ 5%를 지칭한다. 일부 구현예에서, "약"은 열거된 양, 값, 또는 지속시간 $\pm$ 2% 또는 $\pm$ 1%를 지칭한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 용어 "약"이 온도 또는 온도 범위를 인용할 때 사용되는 경우, 이들 용어는 인용된 온도 또는 온도 범위 $\pm$ 5°C, $\pm$ 2°C, 또는 $\pm$ 1°C를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "약"은 인용된 온도 또는 온도 범위 $\pm$ 2°C를 지칭한다.

[0088] 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상을 하나 이상으로(즉, 적어도 하나)라고 지칭하기 위해 본 개시에서 사용된다.

[0089] 용어 "및/또는"은 달리 명시되지 않는 한 "및" 또는 "또는" 중 어느 하나를 의미하도록 본 개시에서 사용된다.

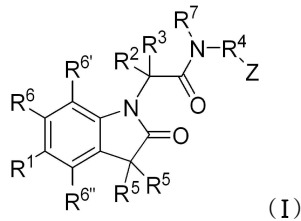
[0090] 본원에서 사용되는 모든 백분율 및 비율은, 달리 명시되지 않는 한, 중량 기준이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0091] 본 개시는 옥소인돌리닐 아미드 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 이의 입체이성질체의 라세미 혼합물, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 및 다형체에 관한 것으로서, 이는 NLRP3 활성을 억제하고 따라서 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 유용하다. 본 개시는 또한 이들 화합물의 제조를 위한 프로세스, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 NLRP3이 관여하는 장애, 예를 들어 염증, 자가면역 질환, 암, 감염증, 중추신경계의 질환 또는 장애, 대사 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안구 질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 심리적 질환, 이식편대숙주 질환, 이질통, 또는 NLRP3에서 생식선 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 보유하는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3 관련 질환의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

[0092] (1) 화합물

[0093] 일 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 옥소인돌리닐 아미드 화합물:



[0095] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 및/또는 다형체를 제공하며, 식 중:

[0096] R^1 은 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_{12} 시클로알킬 이고;

[0097] 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되고;

[0098] R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬-, $-(L_1)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-, $-(L_1)_p-(3$ 원 내지 12원 헤테로시클릴)-, $-(L_1)_p-(C_6-C_{10}$ 아릴)-, 또는 $-(L_1)_p-(5$ 원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, L_1 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L1}))_2-$ 이고, 추가로 R^{L1} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나 2개의 R^{L1} 기가, 이들이 부착되는 원자와 함께, C_{3-4} 시클로알킬을 형성하고; 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0099] Z는 $-(L_2)_n-($ 카르복실산) 또는 $-(L_2)_n-$ 테트라졸이되, L_2 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L2}))_2-$ 이고, 추가로 R^{L2} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L2} 기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C_{3-4} 시클로알킬을 형성하고; 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;

- [0100] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로 또는 C_1-C_6 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;
- [0101] R^6 은 H, 할로, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0102] $R^{6'}$ 은 H, 할로, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0103] $R^{6''}$ 은 H, 할로, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0104] R^7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0105] n은 0, 1, 2, 또는 3의 정수이고;
- [0106] p는 0, 1, 또는 2의 정수이다.
- [0107] 화학식 (I)의 일부 구현예에서:
- [0108] R^1 은 브로모, 클로로, $-CN$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_3-C_{12} 시클로알킬이고;
- [0109] 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^2 및 R^3 은 함께 환화되어 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되고;
- [0110] R^4 는 $-(n-프로필)-$, $-(L_1)_p-(C_3-C_{12} \text{ 시클로알킬})-$, $-(L_1)_p-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$, $-(L_1)_p-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})-$, 또는 $-(L_1)_p-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})-$ 이되, R^{L1} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L1} 기가, 이들이 부착되는 원자와 함께, C_3 시클로알킬을 형성하고; n-프로필, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;
- [0111] Z는 $-(L_2)_n-(\text{카르복실산})$ 또는 $-(L_2)_n-\text{테트라졸}$ 이되, L_2 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L2})_2)-$ 이고, 추가로 R^{L2} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L2} 기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C_3 시클로알킬기를 형성하고, 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;
- [0112] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로 또는 C_1-C_6 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

- [0113] R^6 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0114] $R^{6'}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0115] $R^{6''}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0116] R^7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0117] n은 0, 1, 2, 또는 3의 정수이고;
- [0118] p는 0, 1, 또는 2의 정수이다.
- [0119] 화학식 (I)의 일부 구현예에서:
- [0120] R^1 은 브로모, 클로로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_3-C_{12} 시클로알킬이고;
- [0121] 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^2 및 R^3 은 함께 환화되어 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되고;
- [0122] R^4 는 $-(n\text{-프로필})-$, $-(L_1)_p-(C_3-C_{12} \text{ 시클로알킬})-$, $-(L_1)_p-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$, $-(L_1)_p-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})-$, 또는 $-(L_1)_p-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})-$ 이되, R^{L1} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L1} 기가, 이들이 부착되는 원자와 함께, C_3 시클로알킬을 형성하고; n-프로필, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;
- [0123] Z는 $-(L_2)_n-(\text{카르복실산})$ 또는 $-(L_2)_n-\text{테트라졸이}$ 되, L_2 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L2})_2)-$ 이고, 추가로 R^{L2} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L2} 기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C_3 시클로알킬기를 형성하고, 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;
- [0124] 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로 또는 C_1-C_6 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;
- [0125] R^6 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0126] $R^{6'}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0127] $R^{6''}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

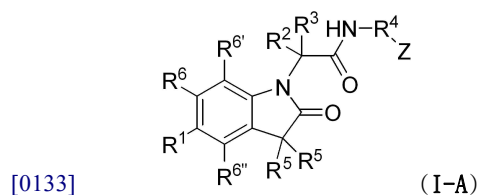
[0128] R^7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0129] n은 0, 1, 2, 또는 3의 정수이고;

[0130] p는 0, 1, 또는 2의 정수이다.

[0131] 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로 또는 C_1-C_6 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^5 둘 또는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어, 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성한다.

[0132] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A)의 화합물:



[0134] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체를 제공하며, 식 중:

[0135] R^1 은 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_{12} 시클로알킬이고;

[0136] 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되고;

[0137] R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬-, $-(L_1)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-, $-(L_1)_p-(3$ 원 내지 12원 헤테로시클릴)-, $-(L_1)_p-(C_6-C_{10}$ 아릴)-, 또는 $-(L_1)_p-(5$ 원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, R^{L1} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L1} 기가, 이들이 부착되는 원자와 함께, C_3 시클로알킬을 형성하고; 알킬은, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0138] Z는 $-(L_2)_n-($ 카르복실산) 또는 $-(L_2)_n-$ 테트라졸이되, L_2 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L2})_2)-$ 이고, 추가로 R^{L2} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L2} 기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C_3 시클로알킬기를 형성하고, 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0139] 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로 또는 C_1-C_6 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6

알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, R⁵ 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고;

[0140] R⁶은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

[0141] R^{6'}은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

[0142] R^{6''}은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

[0143] n은 0, 1, 2, 또는 3의 정수이고;

[0144] p는 0, 1, 또는 2의 정수이다.

[0145] 화학식 (I-A)의 일부 구현예에서:

[0146] R¹은 브로모, 클로로, -CN, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬이고;

[0147] 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₃-C₁₂ 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, R² 및 R³은 함께 환화되어 C₃-C₁₂ 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되고;

[0148] R⁴는 -(n-프로필)-, -(L₁)_p-(C₃-C₁₂ 시클로알킬), -(L₁)_p-(3원 내지 12원 헤테로시클릴), -(L₁)_p-(C₆-C₁₀ 아릴)-, 또는 -(L₁)_p-(5원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, R^{L1}의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, 2개의 R^{L1}기가, 이들이 부착되는 원자와 함께, C₃ 시클로알킬을 형성하고; n-프로필, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0149] Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이되, L₂의 각각의 경우는 독립적으로 -(C(R^{L2})₂)-이고, 추가로 R^{L2}의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, 2개의 R^{L2}기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C₃ 시클로알킬을 형성하고; 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0150] 각각의 R⁵는 독립적으로 플루오로 또는 C₁-C₆ 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, R⁵ 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고;

[0151] R⁶은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

[0152] R^{6'}은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

- [0153] $R^{6''}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0154] n 은 0, 1, 2, 또는 3의 정수이고;
- [0155] p 는 0, 1, 또는 2의 정수이다.
- [0156] 추가 구현예가 본원에서 추가로 고려된다.
- [0157] (a) R^2 및 R^3 기
- [0158] 본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0159] 일부 구현예에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0160] 일부 구현예에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H이다.
- [0161] 일부 구현예에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0162] 일부 구현예에서, R^2 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0163] 일부 구현예에서, R^2 는 H이다.
- [0164] 일부 구현예에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0165] 일부 구현예에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0166] 일부 구현예에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이되, 알킬,

알케닐, 알키닐, 할로알킬, 또는 알콕시는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된다.

- [0167] 일부 구현예에서, R²는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이다.
- [0168] 일부 구현예에서, R²는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0169] 일부 구현예에서, R²는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0170] 일부 구현예에서, R²는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0171] 일부 구현예에서, R²는 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0172] 일부 구현예에서, R²는 메틸이다. 일부 구현예에서, R²는 에틸이다. 일부 구현예에서, R²는 프로필이다. 일부 구현예에서, R²는 부틸이다. 일부 구현예에서, R²는 펜틸이다. 일부 구현예에서, R²는 헥실이다. 일부 구현예에서, R²는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R²는 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R²는 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, R²는 이소헥실이다. 일부 구현예에서, R²는 이차부틸이다. 일부 구현예에서, R²는 이차펜틸이다. 일부 구현예에서, R²는 이차헥실이다. 일부 구현예에서, R²는 삼차부틸이다.
- [0173] 일부 구현예에서, R²는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0174] 일부 구현예에서, R²는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0175] 일부 구현예에서, R²는 C₂-C₆ 알케닐이다.
- [0176] 일부 구현예에서, R²는 C₂ 알케닐이다. 일부 구현예에서, R²는 C₃ 알케닐이다. 일부 구현예에서, R²는 C₄ 알케닐이다. 일부 구현예에서, R²는 C₅ 알케닐이다. 일부 구현예에서, R²는 C₆ 알케닐이다.
- [0177] 일부 구현예에서, R²는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0178] 일부 구현예에서, R²는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0179] 일부 구현예에서, R²는 C₂-C₆ 알키닐이다.
- [0180] 일부 구현예에서, R²는 C₂ 알키닐이다. 일부 구현예에서, R²는 C₃ 알키닐이다. 일부 구현예에서, R²는 C₄ 알키닐이다. 일부 구현예에서, R²는 C₅ 알키닐이다. 일부 구현예에서, R²는 C₆ 알키닐이다.
- [0181] 일부 구현예에서, R²는 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시이다.

- [0182] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0183] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0184] 일부 구현예에서, R^2 는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0185] 일부 구현예에서, R^2 는 할로메틸이다. 일부 구현예에서, R^2 는 할로에틸이다. 일부 구현예에서, R^2 는 할로프로필이다. 일부 구현예에서, R^2 는 할로부틸이다. 일부 구현예에서, R^2 는 할로펜틸이다. 일부 구현예에서, R^2 는 할로헥실이다.
- [0186] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0187] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0188] 일부 구현예에서, R^2 는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0189] 일부 구현예에서, R^2 는 메톡시이다. 일부 구현예에서, R^2 는 에톡시이다. 일부 구현예에서, R^2 는 프로톡시이다. 일부 구현예에서, R^2 는 부톡시이다. 일부 구현예에서, R^2 는 펜톡시이다. 일부 구현예에서, R^2 는 헥실옥시이다.
- [0190] 일부 구현예에서, R^2 는 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0191] 일부 구현예에서, R^2 는 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0192] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬이다.
- [0193] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬이다.
- [0194] 일부 구현예에서, R^2 는 C_3-C_{12} 시클로알킬이다.
- [0195] 일부 구현예에서, R^2 는 C_3-C_6 시클로알킬이다.
- [0196] 일부 구현예에서, R^2 는 C_3 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_4 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_6 시클로알킬이다.
- [0197] 일부 구현예에서, R^2 는 C_7 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_9 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_{11} 시클로알킬이다. 일부

구현예에서, R^2 는 C_{12} 시클로알킬이다.

[0198] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다.

[0199] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다.

[0200] 일부 구현예에서, R^2 는 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다.

[0201] 일부 구현예에서, R^2 는 3원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 4원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 5원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 6원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 7원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 8원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 9원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 10원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 11원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 12원 헤테로시클릴이다.

[0202] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.

[0203] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.

[0204] 일부 구현예에서, R^2 는 C_6-C_{10} 아릴이다.

[0205] 일부 구현예에서, R^2 는 C_6 아릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_8 아릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_{10} 아릴이다.

[0206] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0207] 일부 구현예에서, R^2 는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0208] 일부 구현예에서, R^2 는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0209] 일부 구현예에서, R^2 는 5원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 7원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 8원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 9원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^2 는 10원 헤테로아릴이다.

[0210] 일부 구현예에서, R^3 은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.

[0211] 일부 구현예에서, R^3 는 H이다.

[0212] 일부 구현예에서, R^3 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_{12}

시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된다.

[0213] 일부 구현예에서, R³은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₁₂ 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0214] 일부 구현예에서, R³은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 또는 알콕시는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된다.

[0215] 일부 구현예에서, R³은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이다.

[0216] 일부 구현예에서, R³은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₂-C₆ 알키닐이다.

[0217] 일부 구현예에서, R³은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0218] 일부 구현예에서, R³은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0219] 일부 구현예에서, R³은 C₁-C₆ 알킬이다.

[0220] 일부 구현예에서, R³은 메틸이다. 일부 구현예에서, R³은 에틸이다. 일부 구현예에서, R³은 프로필이다. 일부 구현예에서, R³은 부틸이다. 일부 구현예에서, R³은 펜틸이다. 일부 구현예에서, R³은 헥실이다. 일부 구현예에서, R³은 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R³은 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R³은 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, R³은 이소헥실이다. 일부 구현예에서, R³은 이차부틸이다. 일부 구현예에서, R³은 이차펜틸이다. 일부 구현예에서, R³은 이차헥실이다. 일부 구현예에서, R³은 삼차부틸이다.

[0221] 일부 구현예에서, R³은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐이다.

[0222] 일부 구현예에서, R³은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₂-C₆ 알케닐이다.

[0223] 일부 구현예에서, R³은 C₂-C₆ 알케닐이다.

[0224] 일부 구현예에서, R³은 C₂ 알케닐이다. 일부 구현예에서, R³은 C₃ 알케닐이다. 일부 구현예에서, R³은 C₄ 알케닐이다. 일부 구현예에서, R³은 C₅ 알케닐이다. 일부 구현예에서, R³은 C₆ 알케닐이다.

[0225] 일부 구현예에서, R³은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이다.

[0226] 일부 구현예에서, R³은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₂-C₆ 알키닐이다.

- [0227] 일부 구현예에서, R^3 은 C_2-C_6 알킬닐이다.
- [0228] 일부 구현예에서, R^3 은 C_2 알킬닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_3 알킬닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_4 알킬닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_5 알킬닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_6 알킬닐이다.
- [0229] 일부 구현예에서, R^3 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0230] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0231] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0232] 일부 구현예에서, R^3 은 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0233] 일부 구현예에서, R^3 은 할로메틸이다. 일부 구현예에서, R^3 은 할로에틸이다. 일부 구현예에서, R^3 은 할로프로필이다. 일부 구현예에서, R^3 은 할로부틸이다. 일부 구현예에서, R^3 은 할로펜틸이다. 일부 구현예에서, R^3 은 할로헥실이다.
- [0234] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0235] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0236] 일부 구현예에서, R^3 은 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0237] 일부 구현예에서, R^3 은 메톡시이다. 일부 구현예에서, R^3 은 에톡시이다. 일부 구현예에서, R^3 은 프로폭시이다. 일부 구현예에서, R^3 은 부톡시이다. 일부 구현예에서, R^3 은 펜톡시이다. 일부 구현예에서, R^3 은 헥실옥시이다.
- [0238] 일부 구현예에서, R^3 은 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0239] 일부 구현예에서, R^3 은 C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0240] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬이다.
- [0241] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬이다.
- [0242] 일부 구현예에서, R^3 은 C_3-C_{12} 시클로알킬이다.
- [0243] 일부 구현예에서, R^3 은 C_3-C_6 시클로알킬이다.

- [0244] 일부 구현예에서, R^3 은 C_3 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_4 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_6 시클로알킬이다.
- [0245] 일부 구현예에서, R^3 은 C_7 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_9 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_{11} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_{12} 시클로알킬이다.
- [0246] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다.
- [0247] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다.
- [0248] 일부 구현예에서, R^3 은 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다.
- [0249] 일부 구현예에서, R^3 은 3원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 4원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 5원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 6원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 7원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 8원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 9원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 10원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 11원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 12원 헤테로시클릴이다.
- [0250] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0251] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0252] 일부 구현예에서, R^3 은 C_6 - C_{10} 아릴이다.
- [0253] 일부 구현예에서, R^3 은 C_6 아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_8 아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 C_{10} 아릴이다.
- [0254] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0255] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0256] 일부 구현예에서, R^3 은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0257] 일부 구현예에서, R^3 은 5원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 6원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 7원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 8원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 9원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 10원 헤테로아릴이다.
- [0258] 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 - C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6

알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된다.

- [0259] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성한다.
- [0260] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성한다.
- [0261] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성한다.
- [0262] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₃ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₄ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₅ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₆ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₇ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₈ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₉ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₁₀ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₁₁ 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₁₂ 시클로알킬을 형성한다.
- [0263] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₃ 시클로알킬을 형성한다.
- [0264] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₃ 시클로알킬을 형성한다.
- [0265] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성한다.
- [0266] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성한다.
- [0267] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성한다.
- [0268] 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 3원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 4원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 5원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 6원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원

자와 함께 환화되어 7원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 8원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 9원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 10원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 11원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 12원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0269] 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이거나, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어, C_3 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.

[0270] (b) L_1 , L_2 , R^4 , R^7 , Z, p, 및 n

[0271] 본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬-, $-(L_1)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-, $-(L_1)_p-(3$ 원 내지 12원 헤테로시클릴)-, $-(L_1)_p-(C_6-C_{10}$ 아릴)-, 또는 $-(L_1)_p-(5$ 원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, L_1 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L1})_2)-$ 이고, 추가로 R^{L1} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L1} 기가, 이들이 부착되는 원자와 함께, C_{3-4} 시클로알킬을 형성하고; 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고; p는 0, 1, 또는 2이다. 일부 구현예에서, p는 0이다. 일부 구현예에서, p는 1이다. 일부 구현예에서, p는 2이다.

[0272] 본원에서 추가로 일반적으로 정의된 바와 같이, Z는 $-(L_2)_n-($ 카르복실산) 또는 $-(L_2)_n-$ 테트라졸이되, L_2 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L2})_2)-$ 이고, 추가로 R^{L2} 의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 2개의 R^{L2} 기가, 이들이 부착되는 원자와 함께, C_3 시클로알킬을 형성하고; 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고; n은 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, n은 0이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, n은 3이다.

[0273] 본원에서 추가로 일반적으로 정의되는 바와 같이, R^7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, R^7 은 H이다. 일부 구현예에서, R^7 은 C_1-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, R^7 은 메틸이다. 일부 구현예에서, R^7 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^7 은 프로필이다. 일부 구현예에서, R^7 은 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R^7 은 n-부틸이다. 일부 구현예에서, R^7 은 이차-부틸이다. 일부 구현예에서, R^7 은 터트-부틸이다.

[0274] 일부 구현예에서, R^7 은 H 또는 메틸이다.

[0275] R^4 는 2개의 부착 지점을 갖는 2가 모이어티이고, 하나는 NR^7 아마이드 질소에 부착되고, 다른 하나는 Z 모이어티에 부착되는 것으로 이해된다. 본원에서 인용된 기는 좌측에서 우측으로 판독되며, 좌측 인용은 NR^7 아마이드 질소에 결합되고 우측 인용은 Z에 결합된다. 예를 들어, 기 $-(L_1)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-, $-(L_1)_p-(3$ 원 내지 12원 헤테로시클릴)-, 및 $-(L_1)_p-(5$ 원 내지 10원 헤테로아릴)-의 경우, 좌측 $-(L_1)_p-$ 기는 NR^7 아마이드 질소에 결합된다. $-(L_2)_n-$ 이고, n은 0, 1, 2, 또는 3인 Z기의 일부분은 또한 NR^7 아마이드 질소를 말단 카르복실산 또는 테트라졸기에 결합시키는 링커의 일부분을 포함하는 것으로 추가로 이해된다.

[0276] $-(L_1)_p-$ 의 일부 구현예에서, L_1 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L1})_2)-$ 이고, R^{L1} 의 적어도 하나의 경우는 하나

이상의 할로로 임의로 치환된 $-C_1-C_3$ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L1} 의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, R^{L1} 의 각각의 경우는 H이다. 즉, L_1 의 각각의 경우는 $-(CH_2)-$ 이다.

[0277] $-(L_2)_n-$ 의 일부 구현예에서, L_2 의 각각의 경우는 독립적으로 $-(C(R^{L2})_2)-$ 이고, R^{L2} 의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-C_1-C_3$ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 각각의 경우는 H이고, 즉, 여기서 L_2 의 각각의 경우는 $-(CH_2)-$ 이다.

[0278] 일부 구현예에서, L_1 의 각각의 경우는 $-(CH_2)-$ 이고, L_2 의 각각의 경우는 $-(CH_2)-$ 이다. 일부 구현예에서, p 는 1이고, L_1 은 $-(CH(CH_3))-$ 이고, L_2 의 각 경우는 $-(CH_2)-$ 이다.

[0279] 일부 구현예에서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬-, $-(CH_2)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-, $-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$, $-C_6-C_{10}$ 아릴-, 또는 $-(CH_2)_p-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})-$ 이되, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.

[0280] 일부 구현예에서, R^4 는 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬-이다.

[0281] 일부 구현예에서, R^4 는 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬-이다.

[0282] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-, $-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$, $-C_6-C_{10}$ 아릴-, 또는 $-(CH_2)_p-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})-$ 이되, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.

[0283] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-이다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.

[0284] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)-이되, 시클로알킬은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.

[0285] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$ 이다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.

[0286] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$ 이되, 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.

[0287] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$ 이다.

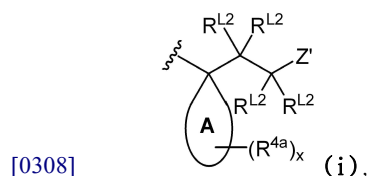
[0288] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$ 이되, 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.

- [0289] 일부 구현예에서, R^4 는 $-C_6-C_{10}$ 아릴-이다.
- [0290] 일부 구현예에서, R^4 는 $-C_6-C_{10}$ 아릴-이되, 아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0291] 일부 구현예에서, R^4 는 $-C_6$ 아릴-이다.
- [0292] 일부 구현예에서, R^4 는 $-C_6$ 아릴-이되, 아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0293] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})-$ 이다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.
- [0294] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})-$ 이되, 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.
- [0295] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(6\text{원 헤테로아릴})-$ 이다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.
- [0296] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(CH_2)_p-(6\text{원 헤테로아릴})-$ 이되, 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.
- [0297] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(n\text{-프로필})-$, $-(CH_2)_p-(C_3-C_{12}\text{ 시클로알킬})-$, $-(3\text{원 내지 } 12\text{원 헤테로시클릴})-$, $-C_6-C_{10}$ 아릴-, 또는 $-(CH_2)_p-(5\text{원 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})-$ 이되, n -프로필, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, p 는 0이다. 일부 구현예에서, p 는 1이다. 일부 구현예에서, p 는 2이다.
- [0298] 일부 구현예에서, R^4 는 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 $-(n\text{-프로필})-$ 이다.
- [0299] 일부 구현예에서, R^4 는 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 $-(n\text{-프로필})-$ 이다.
- [0300] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(n\text{-프로필})-$ 이다.
- [0301] 일부 구현예에서, Z 는 $-(CH_2)_n-(\text{카르복실산})$ 또는 테트라졸이다. 일부 구현예에서, n 은 0이다. 일부 구현예에서, n 은 1이다. 일부 구현예에서, n 은 2이다. 일부 구현예에서, n 은 3이다.
- [0302] 일부 구현예에서, Z 는 $-(CH_2)_n-(\text{카르복실산})$ 이다. 일부 구현예에서, n 은 0이다. 일부 구현예에서, n 은 1이다. 일부 구현예에서, n 은 2이다. 일부 구현예에서, n 은 3이다.
- [0303] 일부 구현예에서, n 은 0이고, Z 는 카르복실산이다.
- [0304] 일부 구현예에서, Z 는 $-(CH_2)_n\text{-테트라졸}$ 이다. 일부 구현예에서, n 은 0이다. 일부 구현예에서, n 은 1이다. 일부 구현예에서, n 은 2이다. 일부 구현예에서, n 은 3이다.

[0305] 일부 구현예에서, n 은 0이고 Z 는 테트라졸이다.

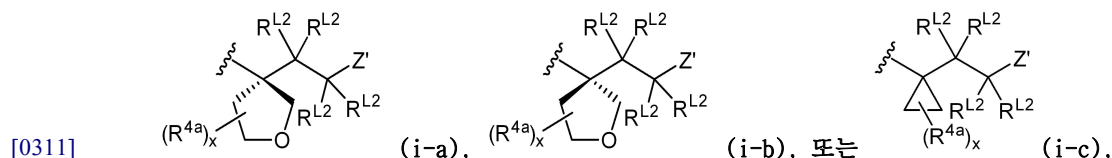
[0306] 본원에서 언급된 바와 같이, R^4 의 조합은 2가 모이어티이고, Z 기의 $-(L_2)_n$ 은 NR^7 아미드 질소를 말단 카르복실산 또는 테트라졸기에 연결하는 연결기를 형성한다. 일부 구현예에서, NR^7 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속적으로 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속적으로 공유 결합된 원자이다.

[0307] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(L_1)_p$ -(C_3 - C_{12} 시클로알킬)- 또는 $-(L_1)_p$ -(3원 내지 12원 헤테로시클릴)-이되, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고; p 는 0이고; n 은 2이고; Z 는 $-(L_2)_n$ -(카르복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸이고; 그리하여 NR^7 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속 공유 결합된 원자이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 는 화학식 (i)의 기이고:



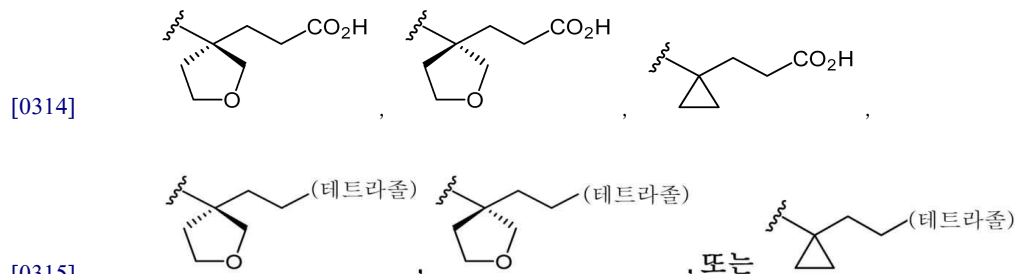
[0309] 식 중: Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C_3 - C_5 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-C_1$ - C_3 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 각각의 경우는 H이다.

[0310] 일부 구현예에서, 화학식 (i)의 기는 다음과 같고:



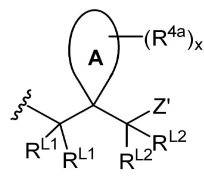
[0312] 식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이다.

[0313] 일부 구현예에서, 화학식 (i)의 기는 다음과 같다:



[0316] 일부 구현예에서, R^4 는 $-(L_1)_p$ -(C_3 - C_{12} 시클로알킬)- 또는 $-(L_1)_p$ -(3원 내지 12원 헤테로시클릴)-이되, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고; p 는 1이고; n 은 1이고; Z 는 $-(L_2)_n$ -(카르복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸이고; 그리하여 상기 NR^7 아미드 질소와 상기 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속 공유 결합된 원자이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 는 화학식

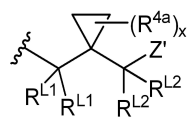
(ii)의 기이고:



(ii),

식 중: Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C₃-C₅ 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, R^{L1}의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 -C₁-C₃ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L2}의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 -C₁-C₃ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L1}의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, R^{L2}의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, R^{L1} 및 R^{L2}의 각각의 경우는 H이다.

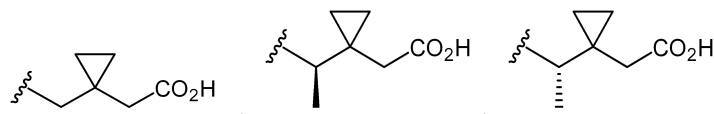
일부 구현예에서, 화학식 (ii)의 기는 다음과 같고:



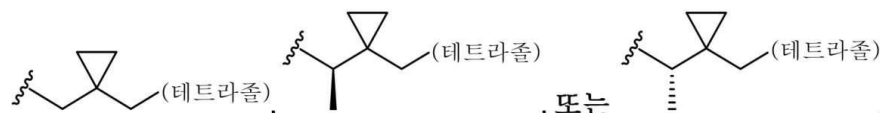
(ii-a),

식 중 Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이다.

일부 구현예에서, 화학식 (ii-a)의 기는 다음과 같다:

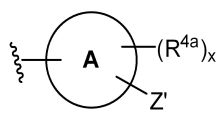


, , ,



, 또는 ,

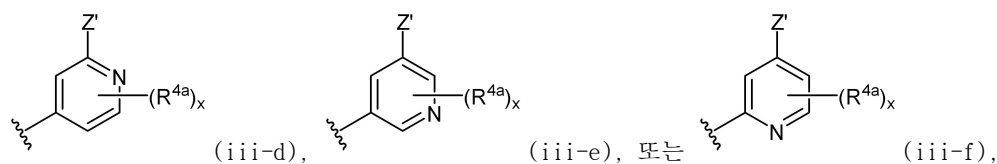
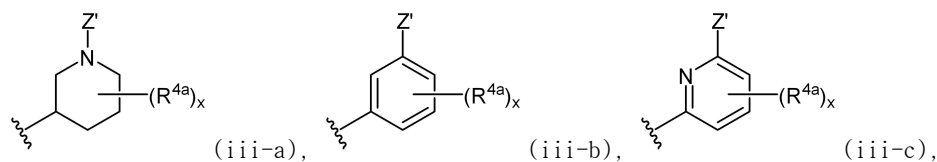
일부 구현예에서, R⁴는 -(L₁)_p-(C₃-C₁₂ 시클로알킬)-, -(L₁)_p-(3원 내지 12원 헤테로시클릴)-, -(L₂)_p-(C₆-C₁₀ 아릴)-, 또는 -(L₂)_p-(5원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, 시클로알킬은, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고; p는 0이고; n은 0이고; Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이고; 그리하여 NR⁷ 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속 공유 결합된 원자이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, -R-Z는 화학식 (iii)의 기이고:



(iii),

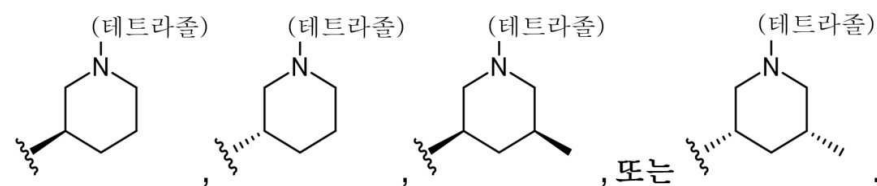
식 중: Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C₃-C₅ 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3이다.

일부 구현예에서, 화학식 (iii)의 기는 다음과 같으며:

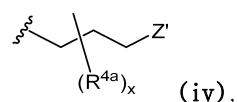


[0331] 식 중 Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이다.

[0332] 일부 구현예에서, 화학식 (iii-a)의 기는 다음과 같다:

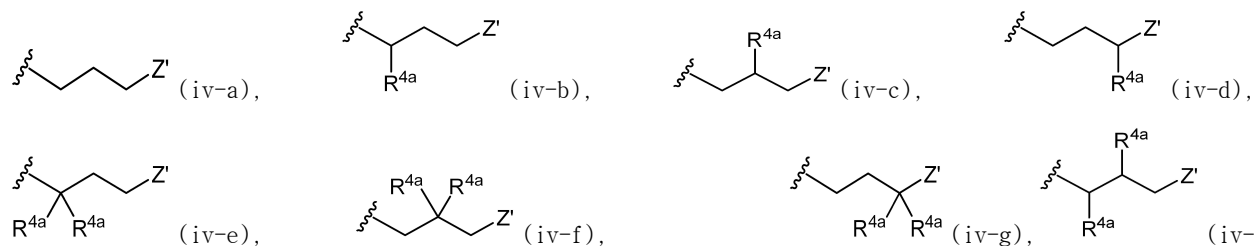


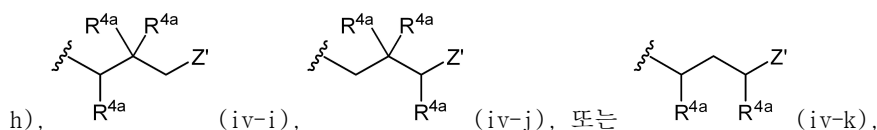
[0334] 일부 구현예에서, R⁴는 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환된 -(n-프로필)-이고; n은 0이고; Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이고; 그리하여 NR⁷ 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속적으로 공유 결합된 원자의 수는 3개의 연속 공유 결합된 원자이다. 일부 구현예에서, R⁴는 0, 1, 2, 또는 3개의 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬로 독립적으로 치환된 -(n-프로필)-이고; n은 0이고; Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 0, 1, 2, 또는 3 플루오로, -CH₃, -CF₃, 또는 C₃ 시클로알킬로 독립적으로 치환된 -(n-프로필)-이고; n은 0이고; Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이다. 일부 구현예에서, -R⁴-Z는 화학식 (iv)의 기이고:



[0336] 식 중: Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4a}는 독립적으로 -CH₃, -CF₃, C₃ 시클로알킬, 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4a}는 화학식 (iv)의 탄소 원자 중 어느 하나에 독립적으로 결합된다.

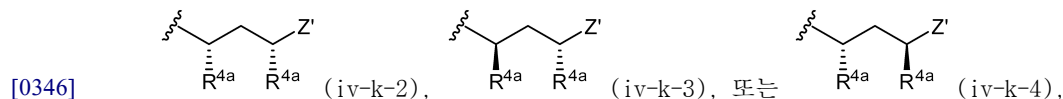
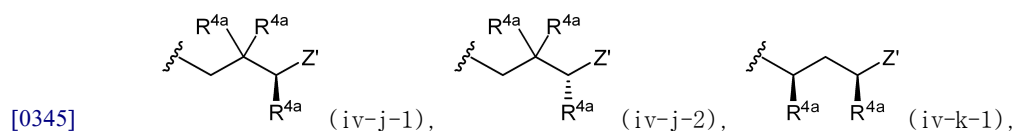
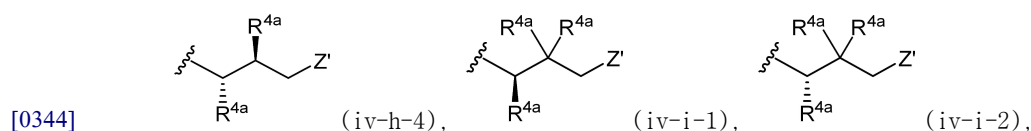
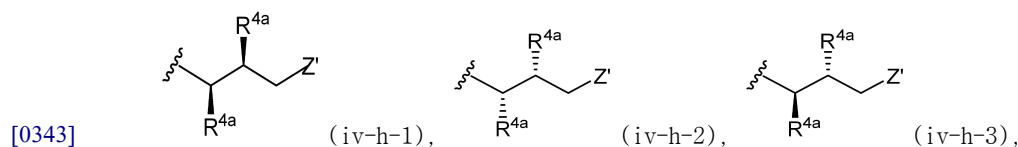
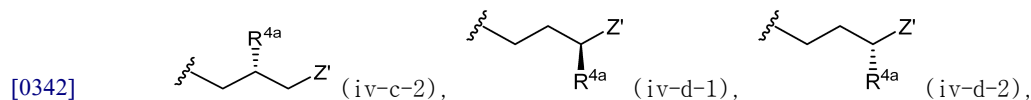
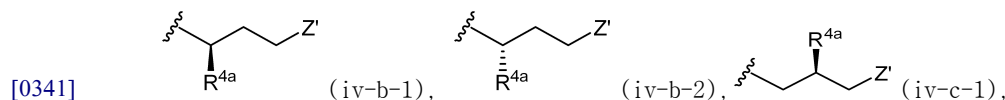
[0337] 일부 구현예에서, 화학식 (iv)의 기는 다음 화학식의 기이고:





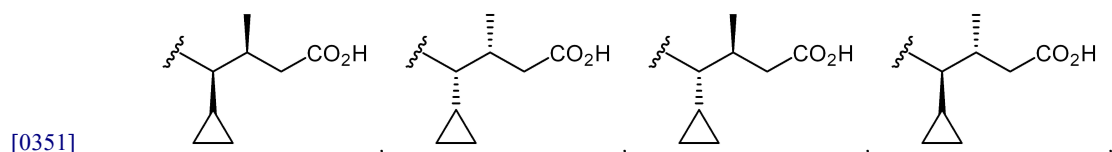
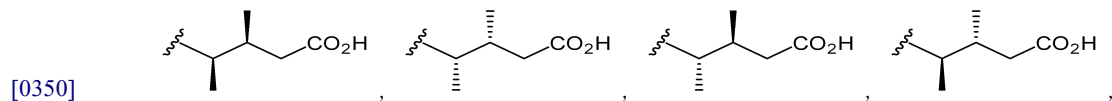
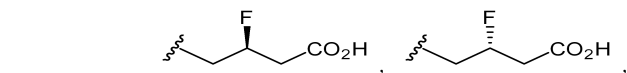
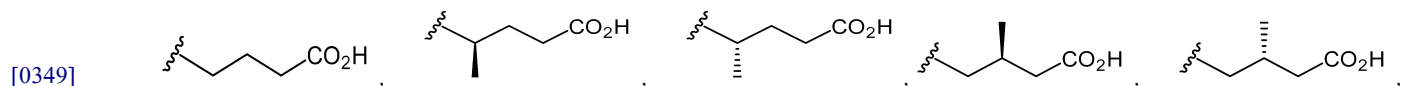
[0339] 식 중: Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4a}는 독립적으로 -CH₃, -CF₃, C₃ 시클로알킬, 또는 플루오로이다.

[0340] 일부 구현예에서, 화학식 (iv)의 기는 다음 화학식의 기이고:

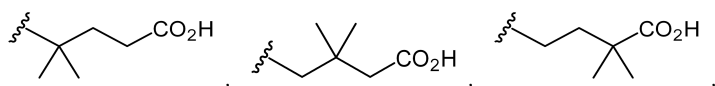


[0347] 식 중: Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4a}는 독립적으로 -CH₃, -CF₃, C₃ 시클로알킬, 또는 플루오로이다.

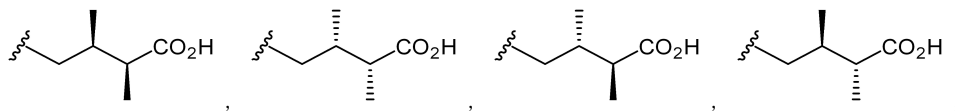
[0348] 일부 구현예에서, 화학식 (iv)의 기는 다음 화학식의 기이다:



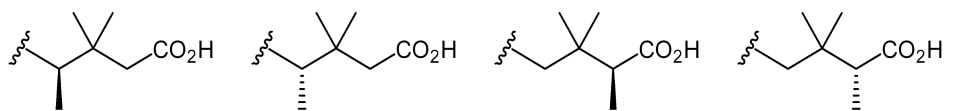
[0352]



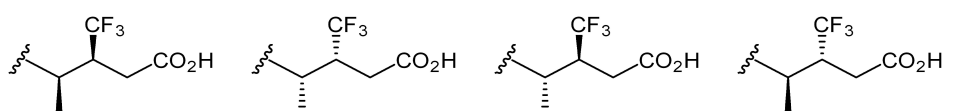
[0353]



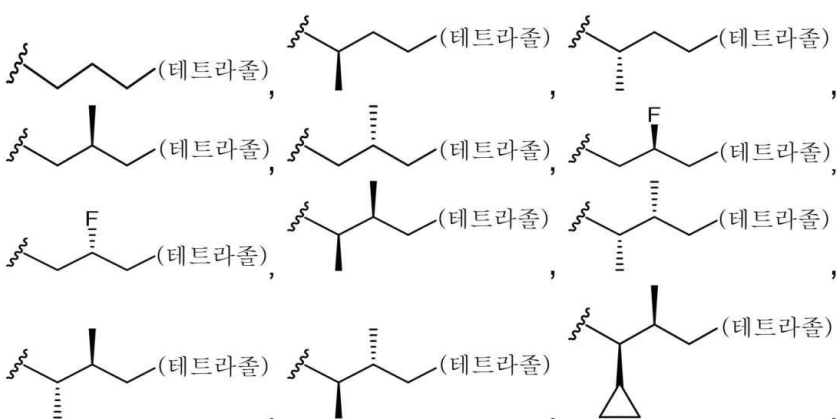
[0354]



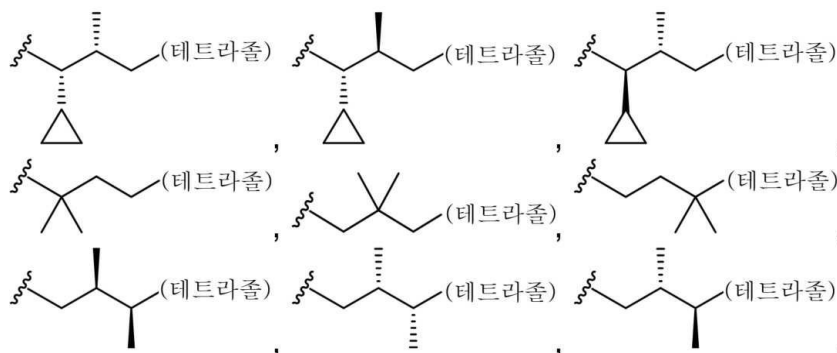
[0355]



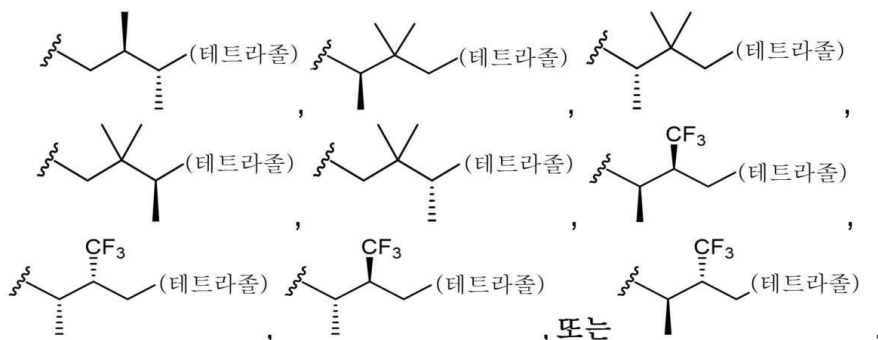
[0356]



[0357]



[0358]

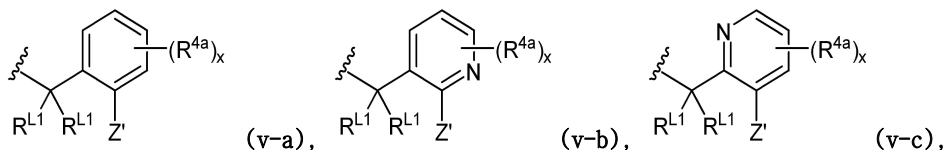


[0359]

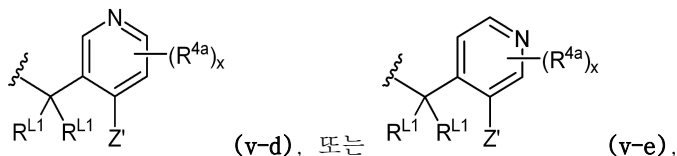
일부 구현예에서, p는 1이고; n은 0이고; Z는 $-(L_2)_n$ - (카복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸이고; R^4 는 $-(L_1)_p$ -(C₆-C₁₀ 아릴)- 또는 $-(L_1)_p$ -(5원 내지 10원 헤테로아릴)이되, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치

환되고; 그리하여 NR^7 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속 공유 결합된 원자이다. 일부 구현예에서, 화학식 (v)의 $-R^4-Z$ 기가 제공되며:

[0360]



[0361]



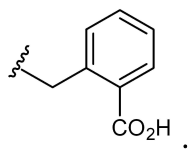
[0362]

식 중: Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-C_1-C_3$ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 각각의 경우는 H이다.

[0363]

일부 구현예에서, 화학식 (v-a)의 R^4-Z 기는 다음과 같다:

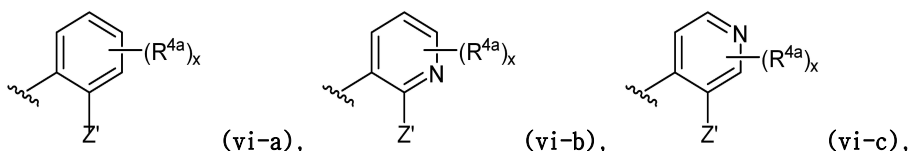
[0364]



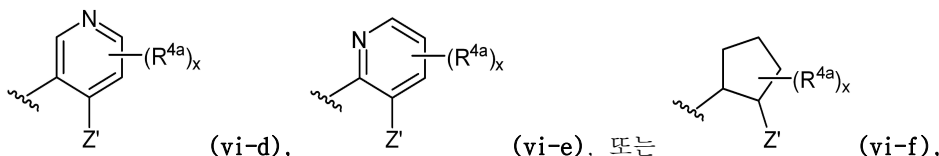
[0365]

일부 구현예에서, NR^7 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속적으로 공유 결합된 최소 수의 원자는 2개의 연속적으로 공유 결합된 원자이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, p 는 0이고; n 은 0이고; Z 는 $-(L_2)_n$ -(카르복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸이고; R^4 는 $-(L_1)_p$ -(C_3-C_{12} 시클로알킬)-, $-(L_1)_p$ -(3원 내지 12원 헤테로시클릴)-, $-(L_1)_p$ -(C_6-C_{10} 아릴)-, 또는 $-(L_1)_p$ -(5원 내지 10원 헤테로아릴)이 되, 시클로알킬은, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고; 그리하여 NR^7 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 2개의 연속 공유 결합된 원자이다. 일부 구현예에서, 화학식 (vi)의 $-R^4-Z$ 기가 제공되며:

[0366]



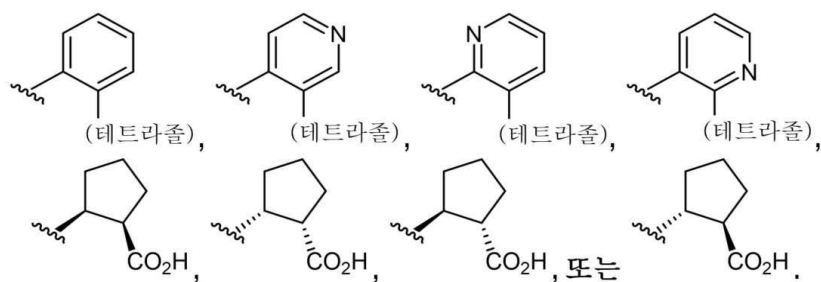
[0367]



[0368]

식 중: Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3이다.

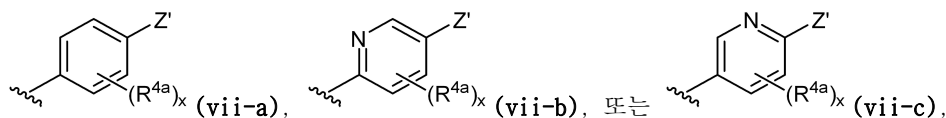
[0369] 일부 구현예에서, 화학식 (vi)의 R^4 -Z 기는 다음과 같다:



[0370]

[0371]

일부 구현예에서, NR^7 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속적으로 공유 결합된 최소 수의 원자는 4개의 연속적으로 공유 결합된 원자(예를 들어, 탄소 원자)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, p는 0 이고; n은 0이고; Z는 $-(L_2)_n$ -(카르복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸이고; R^4 는 $-(L_1)_p$ -(C₆-C₁₀ 아릴)-, 또는 $-(L_1)_p$ -(5원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고; 그리하여 NR^7 아미드 질소와 상기 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 4개의 연속 공유 결합된 원자이다. 일부 구현예에서, 화학식 (vii)의 $-R^4$ -Z기가 제공되며:



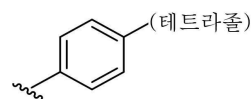
[0372]

[0373]

식 중: Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬이고, x는 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0374]

일부 구현예에서, 화학식 (vii)의 R^4 -Z 기는 다음과 같다:



[0375]

[0376]

(c) $R^1, R^5, R^6, R^{6'}, R^{6''}$ 기

[0377]

본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로 또는 C₁-C₆ 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성한다.

[0378]

일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 동일한 기이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 할로이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 동일한 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬기, 예를 들어 -CH₃이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 상이하다.

[0379]

일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된다.

- [0380] 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 치환된다.
- [0381] 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0382] 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 프로필이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 부틸이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 펜틸이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 헥실이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 이소헥실이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 이차부틸이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 이차펜틸이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 이차헥실이다. 일부 구현예에서, R^5 의 적어도 하나의 경우는 삼차부틸이다.
- [0383] 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성한다.
- [0384] 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 치환된 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성한다.
- [0385] 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성한다.
- [0386] 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_4 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_6 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_7 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_8 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_9 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_{10} 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_{11} 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_{12} 시클로알킬을 형성한다.
- [0387] 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.
- [0388] 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 또는 C_5 시클로알킬을 형성한다.
- [0389] 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 동일하게 선택되거나, R^5

둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 또는 C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 및 $-CH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 동일하게 선택되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 또는 C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 또는 C_5 시클로알킬을 형성한다.

[0390] 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 동일하게 선택되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 및 $-CH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.

[0391] 본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^1 은 할로, $-CN$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_{12} 시클로알킬이다.

[0392] 일부 구현예에서, R^1 은 할로 또는 $-CN$ 이다.

[0393] 일부 구현예에서, R^1 은 할로이다. 일부 구현예에서, R^1 은 F, Br, Cl, 또는 I이다. 일부 구현예에서, R^1 은 F, Br, 또는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^1 은 F이다. 일부 구현예에서, R^1 은 Br이다. 일부 구현예에서, R^1 은 Cl이다. 일부 구현예에서, R^1 is I이다.

[0394] 일부 구현예에서, R^1 is $-CN$ 이다.

[0395] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_{12} 시클로알킬이다.

[0396] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, 또는 C_2 - C_6 알키닐이다.

[0397] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬이다.

[0398] 일부 구현예에서, R^1 은 메틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 프로필이다. 일부 구현예에서, R^1 은 부틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 펜틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 헥실이다. 일부 구현예에서, R^1 은 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R^1 은 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 이소헥실이다. 일부 구현예에서, R^1 은 이차부틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 이차펜틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 이차헥실이다. 일부 구현예에서, R^1 은 삼차부틸이다.

[0399] 일부 구현예에서, R^1 은 C_2 - C_6 알케닐이다.

[0400] 일부 구현예에서, R^1 은 C_2 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_3 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_4 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_5 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_6 알케닐이다.

- [0401] 일부 구현예에서, R^1 은 C_2-C_6 알킬닐이다.
- [0402] 일부 구현예에서, R^1 은 C_2 알킬닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_3 알킬닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_4 알킬닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_5 알킬닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_6 알킬닐이다.
- [0403] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0404] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0405] 일부 구현예에서, R^1 은 할로메틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로에틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로프로필이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로부틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로펜틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로헥실이다.
- [0406] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0407] 일부 구현예에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 구현예에서, R^1 은 에톡시이다. 일부 구현예에서, R^1 은 프로톡시이다. 일부 구현예에서, R^1 은 부톡시이다. 일부 구현예에서, R^1 은 펜톡시이다. 일부 구현예에서, R^1 은 헥실옥시이다.
- [0408] 일부 구현예에서, R^1 은 C_3-C_{12} 시클로알킬이다.
- [0409] 일부 구현예에서, R^1 은 C_3-C_6 시클로알킬이다.
- [0410] 일부 구현예에서, R^1 은 C_3 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_4 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_6 시클로알킬이다.
- [0411] 일부 구현예에서, R^1 은 C_7 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_9 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_{11} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_{12} 시클로알킬이다.
- [0412] 일부 구현예에서, R^1 은 Cl, Br, I, CF_3 , 시클로프로필, 메틸, 이소프로필, 또는 시클로펜틸이다.
- [0413] 본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^6 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0414] 일부 구현예에서, R^6 은 H이다.
- [0415] 일부 구현예에서, R^6 은 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0416] 일부 구현예에서, R^6 은 할로 또는 -OH이다.
- [0417] 일부 구현예에서, R^6 은 할로이다.
- [0418] 일부 구현예에서, R^6 은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 구현예에서, R^6 은 F, Cl, 또는 Br이다.
- [0419] 일부 구현예에서, R^6 은 F이다. 일부 구현예에서, R^6 은 Cl이다. 일부 구현예에서, R^6 은 Br이다. 일부 구현예에서, R^6 은 I이다.

- [0420] 일부 구현예에서, R^6 는 -OH이다.
- [0421] 일부 구현예에서, R^6 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0422] 일부 구현예에서, R^6 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0423] 일부 구현예에서, R^6 는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0424] 일부 구현예에서, R^6 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 프로필이다. 일부 구현예에서, R^6 는 부틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 펜틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 헥실이다. 일부 구현예에서, R^6 는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R^6 는 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 이소헥실이다. 일부 구현예에서, R^6 는 이차부틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 이차펜틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 이차헥실이다. 일부 구현예에서, R^6 는 삼차부틸이다.
- [0425] 일부 구현예에서, R^6 는 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0426] 일부 구현예에서, R^6 는 C_2 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^6 는 C_3 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^6 는 C_4 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^6 는 C_5 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^6 는 C_6 알케닐이다.
- [0427] 일부 구현예에서, R^6 는 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0428] 일부 구현예에서, R^6 는 C_2 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^6 는 C_3 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^6 는 C_4 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^6 는 C_5 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^6 는 C_6 알키닐이다.
- [0429] 일부 구현예에서, R^6 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0430] 일부 구현예에서, R^6 는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0431] 일부 구현예에서, R^6 는 할로메틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 할로에틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 할로프로필이다. 일부 구현예에서, R^6 는 할로부틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 할로펜틸이다. 일부 구현예에서, R^6 는 할로헥실이다.
- [0432] 일부 구현예에서, R^6 는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0433] 일부 구현예에서, R^6 는 메톡시이다. 일부 구현예에서, R^6 는 에톡시이다. 일부 구현예에서, R^6 는 프로톡시이다. 일부 구현예에서, R^6 는 부톡시이다. 일부 구현예에서, R^6 는 펜톡시이다. 일부 구현예에서, R^6 는 헥실옥시이다.
- [0434] 일부 구현예에서, R^6 는 H, F, 또는 -OH이다.
- [0435] 본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, $R^{6'}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0436] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 H이다.
- [0437] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.

- [0438] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로 또는 -OH이다.
- [0439] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로이다.
- [0440] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 F, Cl, 또는 Br이다.
- [0441] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 F이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 Cl이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 Br이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 I이다.
- [0442] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 -OH이다.
- [0443] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0444] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0445] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_1-C_6 알킬이다.
- [0446] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 메틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 에틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 프로필이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 부틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 펜틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 헥실이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 이소프로필이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 이소부틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 이소헥실이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 이차부틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 이차펜틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 이차헥실이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 삼차부틸이다.
- [0447] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0448] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_2 알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_3 알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_4 알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_5 알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_6 알케닐이다.
- [0449] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0450] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_2 알키닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_3 알키닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_4 알키닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_5 알키닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_6 알키닐이다.
- [0451] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0452] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0453] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로메틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로에틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로프로필이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로부틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로펜틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로헥실이다.
- [0454] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0455] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 메톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 에톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 프로톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 부톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 펜톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 헥실옥시이다.
- [0456] 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 H, F, CF_3 , 메톡시, 또는 -OH이다.

- [0457] 본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, $R^{6''}$ 은 H, 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0458] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 H이다.
- [0459] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 할로, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0460] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 할로 또는 -OH이다.
- [0461] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 할로이다.
- [0462] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 F, Cl, 또는 Br이다.
- [0463] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 F이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 Cl이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 Br이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 I이다.
- [0464] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 -OH이다.
- [0465] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0466] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0467] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_1-C_6 알킬이다.
- [0468] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 메틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 에틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 프로필이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 부틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 펜틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 헥실이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 이소프로필이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 이소부틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 이소헥실이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 이차부틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 이차펜틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 이차헥실이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 삼차부틸이다.
- [0469] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_2-C_6 알케닐이다.
- [0470] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_2 알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_3 알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_4 알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_5 알케닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_6 알케닐이다.
- [0471] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0472] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_2 알키닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_3 알키닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_4 알키닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_5 알키닐이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_6 알키닐이다.
- [0473] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다.
- [0474] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0475] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 할로메틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 할로에틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 할로프로필이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 할로부틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 할로펜틸이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은

할로헥실이다.

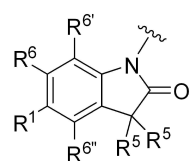
[0476] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 C_1-C_6 알콕시이다.

[0477] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 메톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 에톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 프로톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 부톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 펜톡시이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 헥실옥시이다.

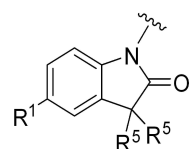
[0478] 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 H 또는 F이다.

[0479] 일부 구현예에서, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고; R^6 은 H, 할로, 또는 $-OH$ 이고; $R^{6'}$ 은 H, 할로, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; $R^{6''}$ 은 H 또는 할로이다.

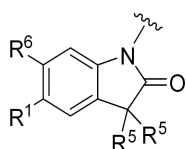
[0480] 일부 구현예에서, 화학식 (viii)의 6,5-이환 코어:



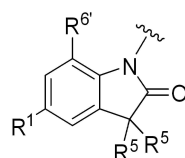
[0481] (viii)는 다음 화학식의 6,5-이환 코어이고:



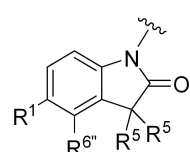
(viii-a),



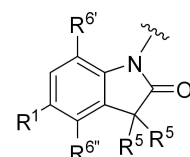
(viii-b),



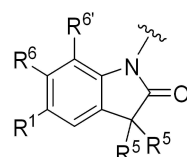
(viii-c),



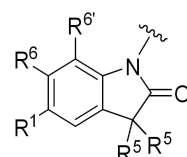
(viii-d),



(viii-e),



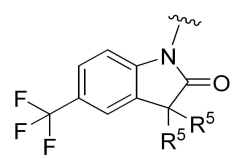
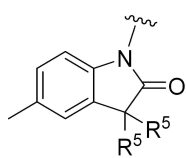
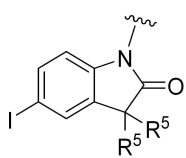
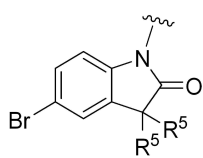
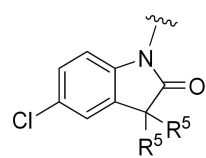
(viii-f), 또는



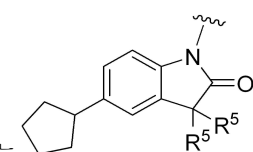
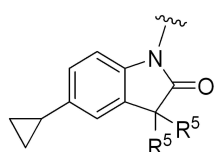
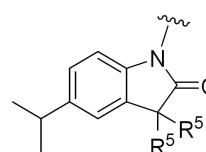
[0483] (viii-g),

[0484] 식 중 R^6 , $R^{6'}$ 및 $R^{6''}$ 중 적어도 하나는 H가 아니다. 화학식 (viii)의 일부 구현예에서, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고; R^6 은 할로, 또는 $-OH$ 이고; $R^{6'}$ 은 할로, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고; $R^{6''}$ 은 할로이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 플루오로 또는 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 동일하게 또는 상이하게 선택되거나, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다.

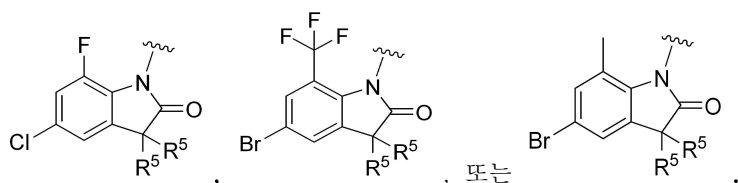
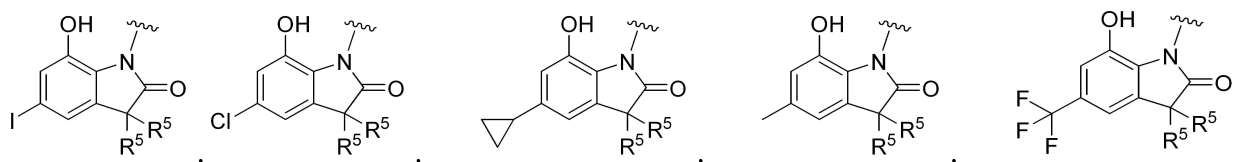
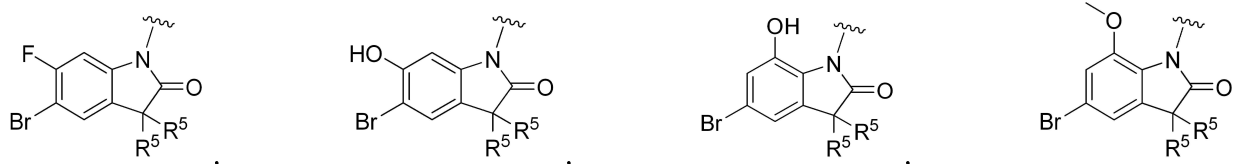
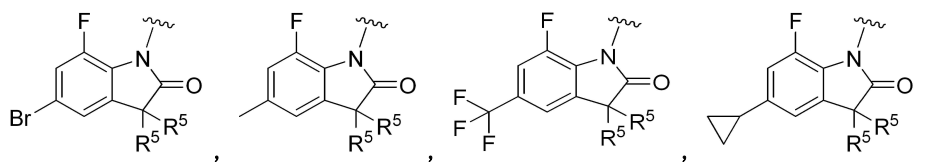
[0485] 화학식 (viii-a)의 일부 구현예에서, 6,5-이환 코어는 다음 화학식의 6,5-이환 코어이다:



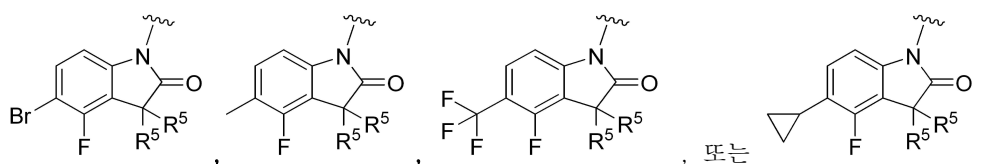
[0486]



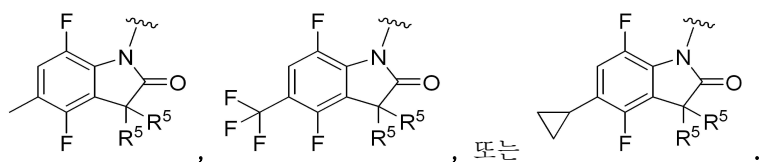
[0487] 화학식 (viii-c)의 일부 구현예에서, 6,5-이환 코어는 다음 화학식의 6,5-이환 코어이다:



[0490] 화학식 (viii-d)의 일부 구현예에서, 6,5-이환 코어는 다음 화학식의 6,5-이환 코어이다:



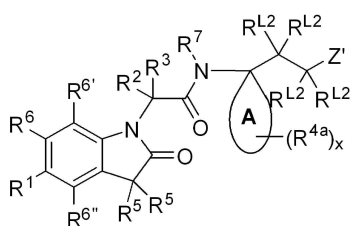
[0492] 화학식 (viii-e)의 일부 구현예에서, 6,5-이환 코어는 다음 화학식의 6,5-이환 코어이다:



[0494] (d) 추가 구현예

[0495] 본 개시의 화합물에 대해, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, R^7 , Z , L_1 , L_2 , n , 및 p 는 각각, 적용 가능한 경우, 본원에 기술된 군으로부터 선택될 수 있고, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, R^7 , Z , L_1 , L_2 , n , 및 p 중 어느 하나에 대해 본원에 기술된 임의의 기가 적용 가능한 경우, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, R^7 , Z , L_1 , L_2 , n , 및 p 중 하나 이상에 대해 본원에 기술된 임의의 기와 조합될 수 있음을 이해할 것이다.

[0496] 예를 들어, 일부 구현예에서 $-R^4-Z$ 가 화학식 (i)의 기인 경우, 화학식 (I-B)의 화합물:

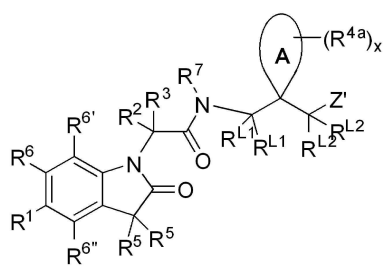


(I-B),

[0498] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원

소 유도체, 전구약물, 또는 다형체가 제공되며, 식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 $-CH_3$, $-CF_3$, C_3 시클로알킬, 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, n 은 0이고 R^{4a} 는 부재하다. 일부 구현예에서, n 은 1, 2, 또는 3이고, R^{4a} 의 각각의 경우는 독립적으로 $-CH_3$, $-CF_3$, C_3 시클로알킬, 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, Z' 은 카르복실산이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-C_1-C_3$ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, 화학식 (i)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (i-c)의 기이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 은 H, 할로, 또는 $-OH$ 이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 H, 할로, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 H 또는 할로이다. 일부 구현예에서, 화학식 (viii)의 6,5-이환 코어는 화학식 (viii-c), (viii-d), 또는 (viii-e)의 6,5-이환 코어이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 플루오로 또는 C_{1-3} 알킬로부터 동일하게 또는 상이하게 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.

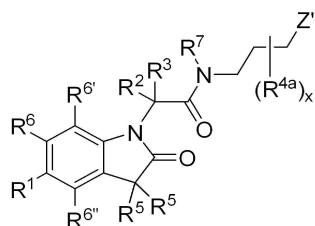
[0499] 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 가 화학식 (ii)의 기인 경우, 화학식 (I-C)의 화합물:



(I-C),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체가 제공되며, 식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 $-CH_3$, $-CF_3$, C_3 시클로알킬, 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, n 은 0이고 R^{4a} 는 부재하다. 일부 구현예에서, n 은 1, 2, 또는 3이고, R^{4a} 의 각각의 경우는 독립적으로 $-CH_3$, $-CF_3$, C_3 시클로알킬, 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, Z' 은 카르복실산이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 $-C_1-C_3$ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, 화학식 (ii)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (ii-a)의 기이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 은 H, 할로, 또는 $-OH$ 이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 H, 할로, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 H 또는 할로이다. 일부 구현예에서, 화학식 (viii)의 6,5-이환 코어는 화학식 (viii-c), (viii-d), 또는 (viii-e)의 6,5-이환 코어이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 플루오로 또는 C_{1-3} 알킬로부터 동일하게 또는 상이하게 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.

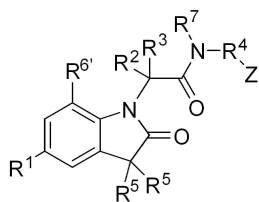
[0502] 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 가 화학식 (iv)의 기인 경우, 화학식 (I-D)의 화합물:



[0503] (I-D),

[0504] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체가 제공되며, 식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 $-CH_3$, $-CF_3$, C_3 시클로알킬, 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, n 은 0이고 R^{4a} 는 부재하다. 일부 구현예에서, n 은 1, 2, 또는 3이고, R^{4a} 의 각각의 경우는 독립적으로 $-CH_3$, $-CF_3$, C_3 시클로알킬, 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, Z' 은 카르복실산이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-a), (iv-b), (iv-c), 또는 (iv-h)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-b)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-b-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-c)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-c-1)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-c)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-c-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-1)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-3)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-4)의 기이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 은 H, 할로, 또는 $-OH$ 이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 H, 할로, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 은 H 또는 할로이다. 일부 구현예에서, 화학식 (viii)의 6,5-이환 코어는 화학식 (viii-c), (viii-d), 또는 (viii-e)의 6,5-이환 코어이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 플루오로 또는 C_{1-3} 알킬로부터 동일하게 또는 상이하게 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.

[0505] 일부 구현예에서, 화학식 (viii)의 6,5-이환 코어가 화학식 (viii-c)의 6,5-이환 코어인 경우, 화학식 (I-E)의 화합물:

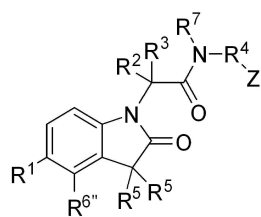


[0506] (I-E),

[0507] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체가 제공된다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 H 또는 할로이고, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로이고 R^1 은 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 플루오로이고 R^1 은 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6'}$ 은 할로이고 R^1 은 C_3 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, Z 는 $-(L_2)_n$ -카르복실산이다. 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv)의 기이다. 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-a), (iv-b), (iv-

c), 또는 (iv-h)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-b)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-b-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-c)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-c-1)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-c)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-c-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-1)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-3)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-4)의 기이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 플루오로 또는 C_{1-3} 알킬로부터 동일하게 또는 상이하게 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.

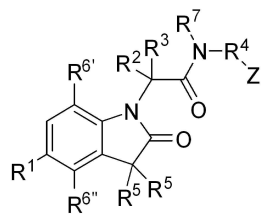
[0508] 일부 구현예에서, 화학식 (viii)의 6,5-이환 코어가 화학식 (viii-d)의 6,5-이환 코어인 경우, 화학식 (I-F)의 화합물:



(I-F),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체가 제공된다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 는 H 또는 할로이고, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 는 할로이고 R^1 은 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 는 플루오로이고, R^1 은 C_3-C_5 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, $R^{6''}$ 는 할로이고 R^1 은 C_3 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, Z는 $-(L_2)_n$ -카르복실산이다. 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv)의 기이다. 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-a), (iv-b), (iv-c), 또는 (iv-h)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-b)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-b-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-c)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-c-1)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-c)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-c-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-1)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-3)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-4)의 기이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 플루오로 또는 C_{1-3} 알킬로부터 동일하게 또는 상이하게 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.

[0511] 일부 구현예에서, 화학식 (viii)의 6,5-이환 코어가 화학식 (viii-e)의 6,5-이환 코어인 경우, 화학식 (I-G)의 화합물:



(I-G),

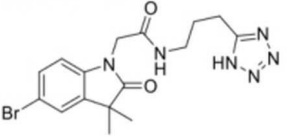
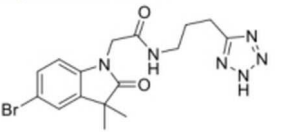
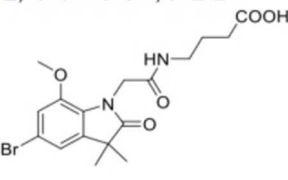
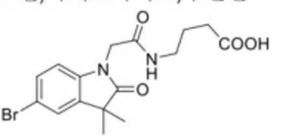
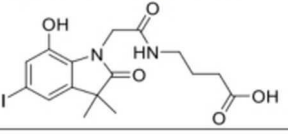
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체가 제공된다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는

C_3-C_5 시클로알킬이고, $R^{6'}$ 은 할로, $-OH$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알콕시이고, $R^{6''}$ 은 할로이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_5 시클로알킬이고, $R^{6'}$ 은 할로이고, $R^{6''}$ 은 할로이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_3 시클로알킬이고, $R^{6'}$ 은 할로이고, $R^{6''}$ 은 할로이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_3 시클로알킬이고, $R^{6'}$ 은 플루오로이고, $R^{6''}$ 은 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H이다. 일부 구현예에서, Z는 $-(L_2)_n$ -카르복실산이다. 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv)의 기이다. 일부 구현예에서, $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-a), (iv-b), (iv-c), 또는 (iv-h)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-b)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-b-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-c)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-c-1)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-c)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-c-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-1)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-2)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-3)의 기이다. 일부 구현예에서, 화학식 (iv-h)의 $-R^4-Z$ 기는 화학식 (iv-h-4)의 기이다. 일부 구현예에서, R^5 의 각각의 경우는 독립적으로 플루오로 또는 C_{1-3} 알킬로부터 동일하게 또는 상이하게 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성한다.

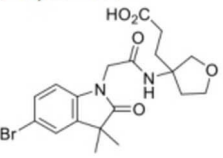
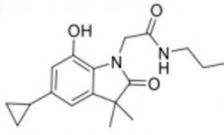
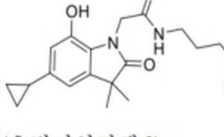
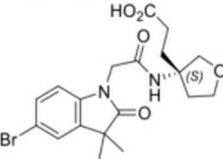
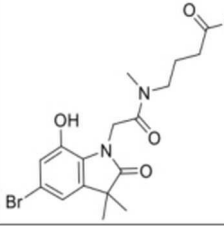
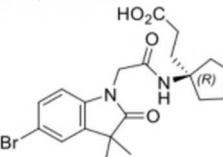
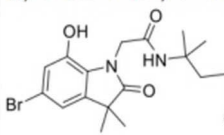
[0514]

일부 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체로부터 선택된다. 테트라졸릴(Z)기를 포함하는 화합물은 테트라졸릴 호변이성질체의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2의 중성(유리 염기) 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 표 1 및 표 2는 실시예 번호별로 또는 실시예의 표 A(TA)에 제공된 바와 같이 실시예(Ex)에서의 화합물의 위치를 제공한다. 화합물 번호(#) 옆에 있는 별표(*)는 임의의 입체화학이 할당되었음을 나타낸다.

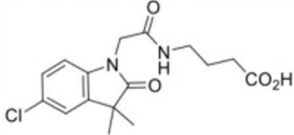
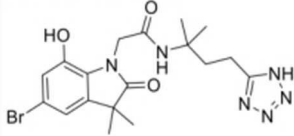
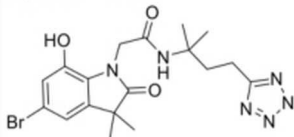
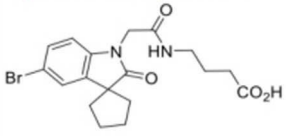
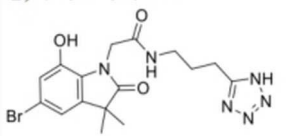
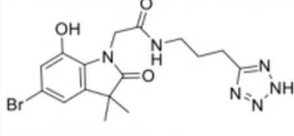
【표 1】 화학식 (I)의 화합물

#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
1	1	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)	27	9	4-(2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 
2	2	4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	28	10	4-(2-(7-하이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 

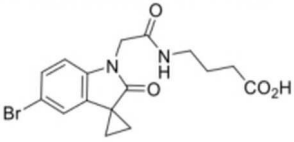
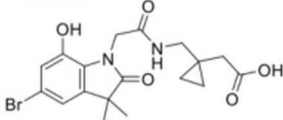
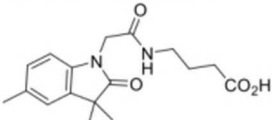
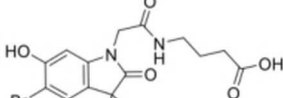
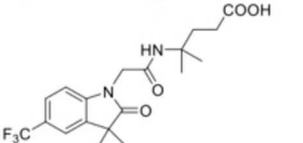
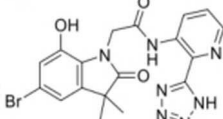
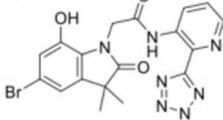
[0515]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
3	TA	3-(3-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산 	29	11	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)
3A'	TA	(S)-3-(3-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산 	30	TA	4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-메틸아세트아미도)부탄산 
3B'	TA	(R)-3-(3-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산 	31	TA	4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산 

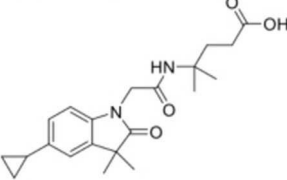
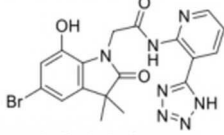
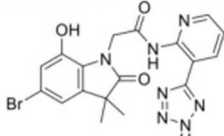
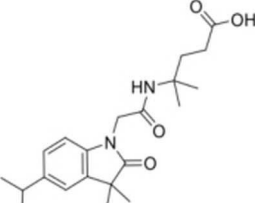
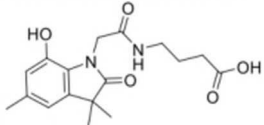
[0516]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
4	TA	4-(2-((5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	32	TA	2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-(2-메틸-4-(1H-테트라졸-5-일)부탄-2-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) 2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-(2-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)부탄-2-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)
5	3	4-(2-(5-브로모-2'-옥소스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트아미도)부탄산 	33	TA	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)

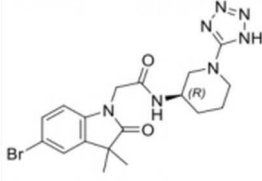
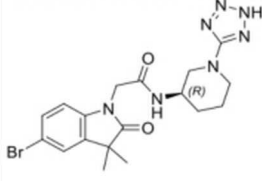
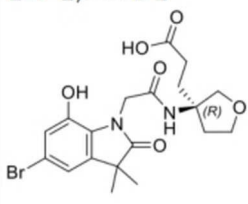
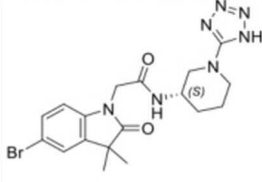
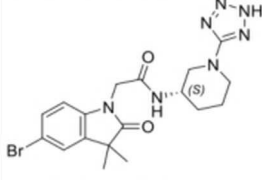
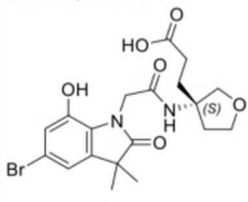
[0517]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
6	TA	4-(2-(5'-브로모-2'-옥소스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트아미도)부탄산 	35	TA	2-(1-((2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)메틸)시클로프로필)아세트산 
7	TA	4-(2-(3,3,5-트리메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	36	12	4-(2-(5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 
8	4	4-(2-(3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산 	37	TA	N-(2-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(2-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)

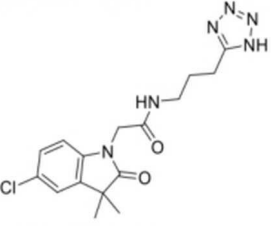
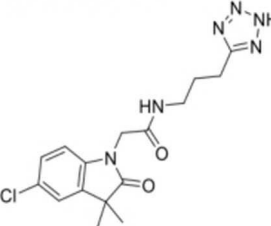
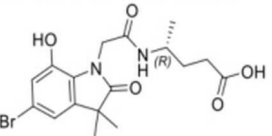
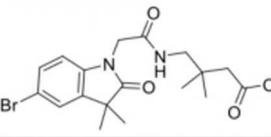
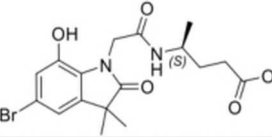
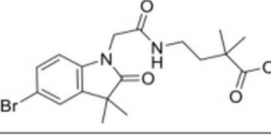
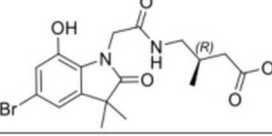
[0518]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
9	5	4-(2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산 	38	TA	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)
10	TA	4-(2-(5-이소프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산 	39	TA	4-(2-(7-하이드록시-3,3,5-트리메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 

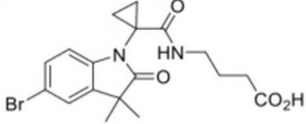
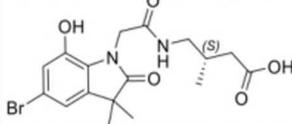
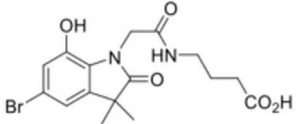
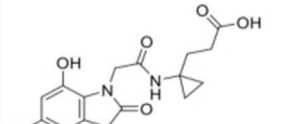
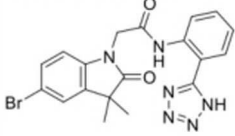
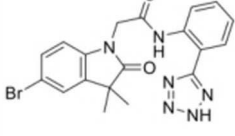
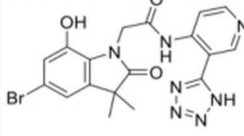
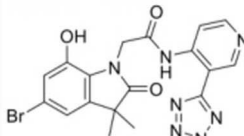
[0519]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
11A (11)	TA	(R)-N-(1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) (R)-N-(1-(2H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)	40A' (40)	TA	(R)-3-(3-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산 
11B	TA	(S)-N-(1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) (S)-N-(1-(2H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)	40B' (46)	TA	(S)-3-(3-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산 

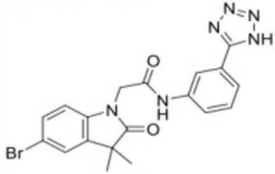
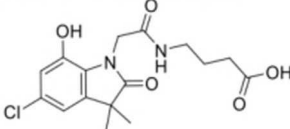
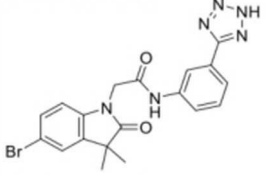
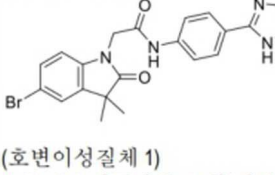
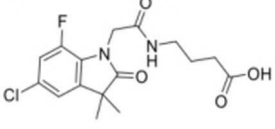
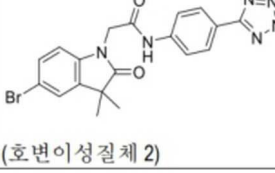
[0520]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
12	TA	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)	41A (41)	TA	(R)-4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산 
13	TA	4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄산 	41B (34)	TA	(S)-4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산 
14	TA	4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,2-디메틸부탄산 	42A* (42)	TA	(R)-4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 

[0521]

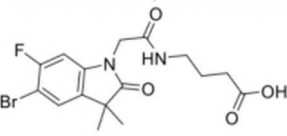
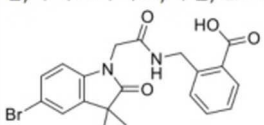
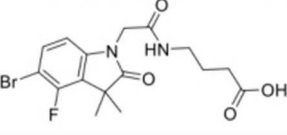
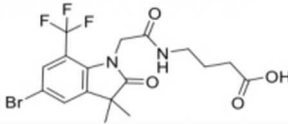
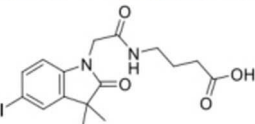
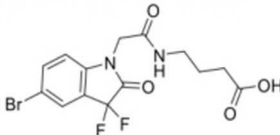
【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
15	6	4-(1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)시클로프로판-1-카르복사미도)부탄산 	42B' (43)	TA	(S)-4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 
16	7	4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	44	TA	3-(1-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로프로필)프로판산 
17	TA	N-(2-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체) 1) N-(2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체) 2)	45	TA	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)

[0522]

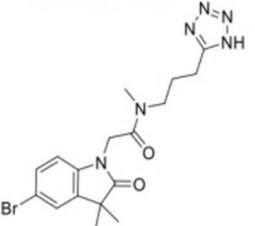
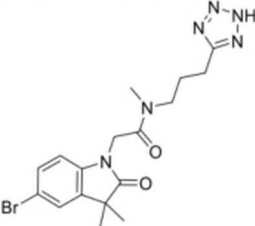
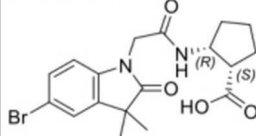
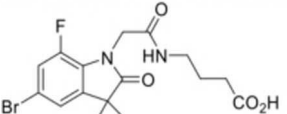
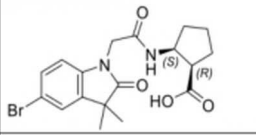
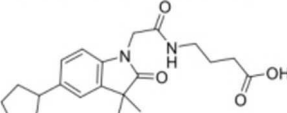
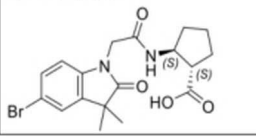
【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
18	TA	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드 	47	TA	4-(2-(5-클로로-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 
		(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드 			
19	TA	(호변이성질체 2) N-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드 	48	TA	4-(2-(5-클로로-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 
		(호변이성질체 1) N-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드 			
		(호변이성질체 2)			

[0523]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물

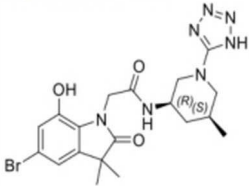
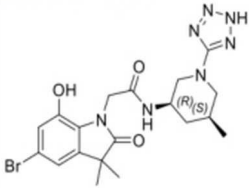
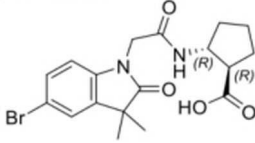
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
20	TA	4-(2-(5-브로모-6-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	49	TA	2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)메틸)벤조산 
21	TA	4-(2-(5-브로모-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	50	TA	4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소-7-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 
22	TA	4-(2-(5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	51	TA	4-(2-(5-브로모-3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 

[0524]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
23	TA	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-메틸아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-메틸아세트아미드  (호변이성질체 2)	52A* (52)	TA	(1S,2R)-2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실산 
24	8	4-(2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	52B* (53)	TA	(1R,2S)-2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실산 
25	TA	4-(2-(5-시클로펜틸-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	52C* (54)	TA	(1S,2S)-2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실산 

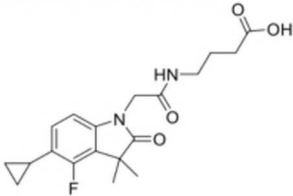
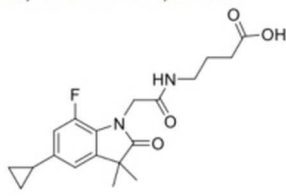
[0525]

【표 1】 화학식 (I)의 화합물

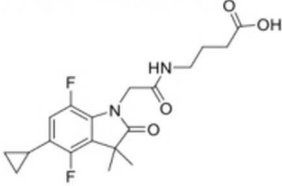
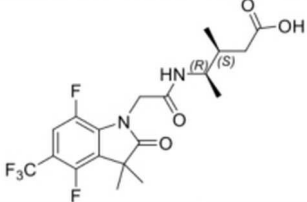
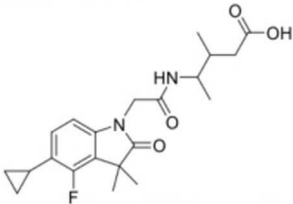
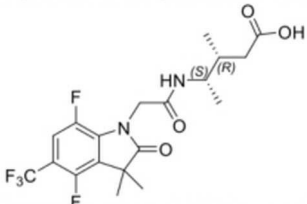
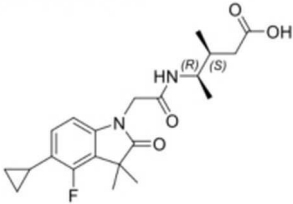
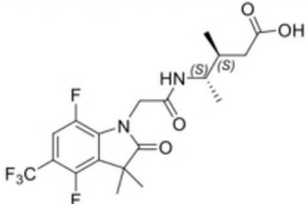
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
26	TA	2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) 2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)	52D* (55)	TA	(1R,2R)-2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실산 

[0526]

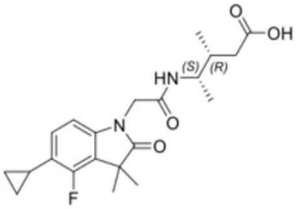
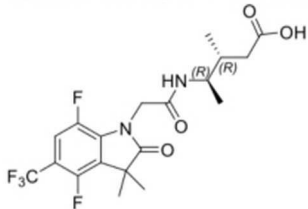
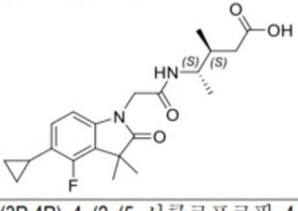
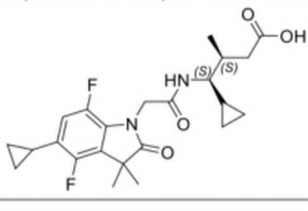
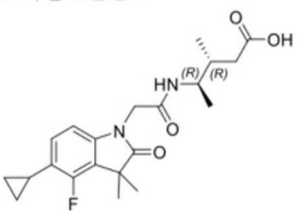
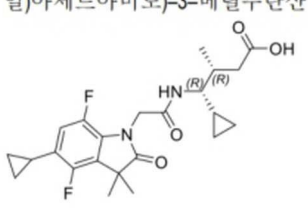
【표 2】 화학식 (I)의 화합물

#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
56	13	4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	66	22	4-(2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 

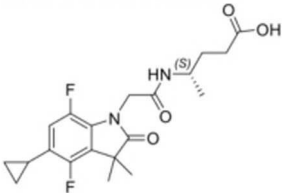
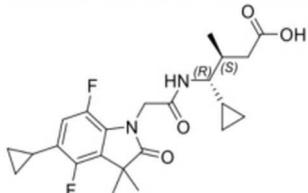
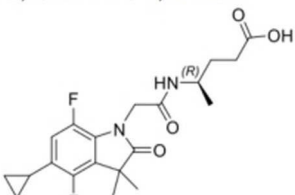
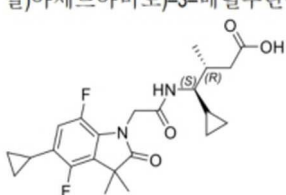
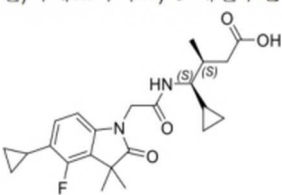
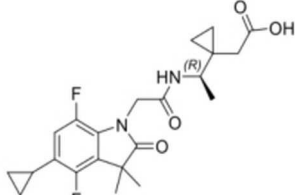
[0527]

【표 2】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
57	14	4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 	67A'	23	(3S,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 
58	15	4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 	67B'	23	(3R,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 
58A'	15	(3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 	67C'	23	(3S,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 

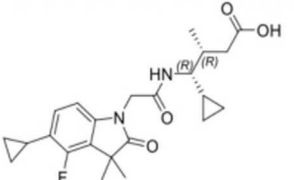
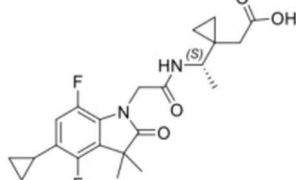
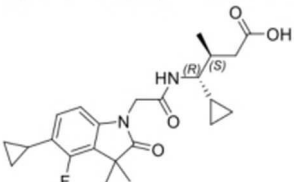
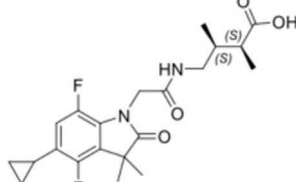
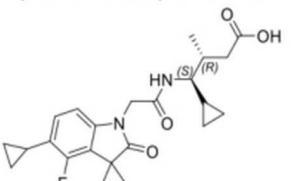
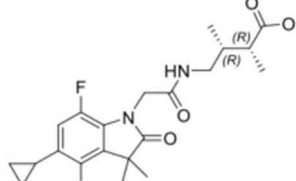
[0528]

【표 2】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
58B'	15	(3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 	67D'	23	(3R,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 
58C'	15	(3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 	68A'	TA	(3S,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 
58D'	15	(3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산 	68B'	TA	(3R,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 

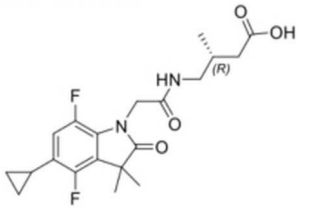
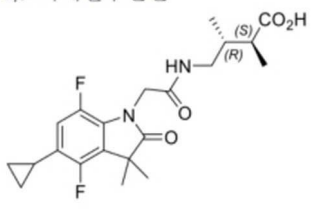
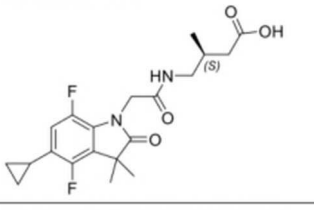
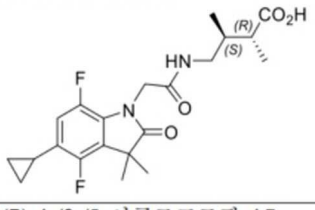
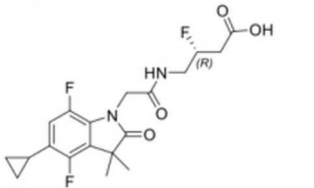
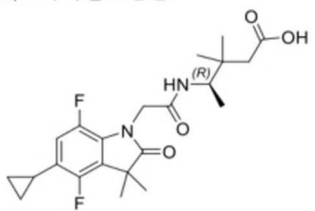
[0529]

【표 2】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
59A	16	(S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산 	68C*	TA	(3S,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 
59B	16	(R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산 	68D*	TA	(3R,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 
60A*	17	(3S,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 	69A*	24	(R)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세트산 

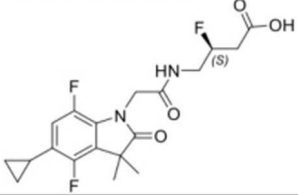
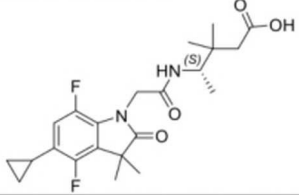
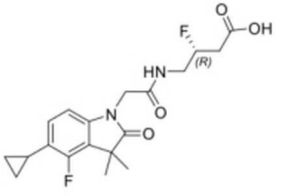
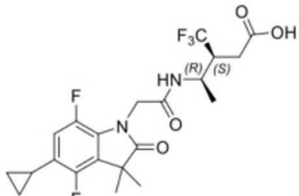
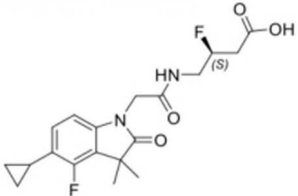
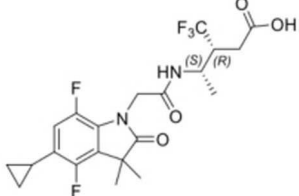
[0530]

【표 2】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
60B*	17	(3R,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 	69B*	24	(S)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세트산 
60C*	17	(3S,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 	70A*	25	(2S,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산 
60D*	17	(3R,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 	70B*	25	(2R,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산 

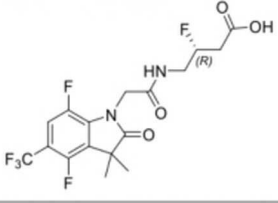
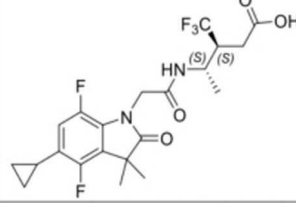
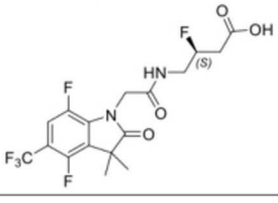
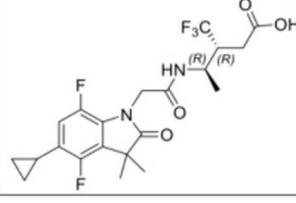
[0531]

【표 2】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
61A	18	(R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 	70C'	25	(2S,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산 
61B	18	(S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산 	70D'	25	(2R,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산 
62A	19	(R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산 	71A'	26	(R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜탄산 

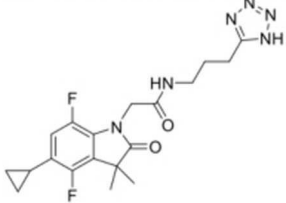
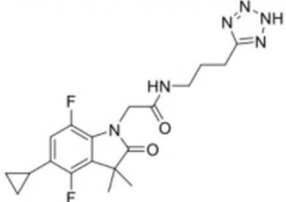
[0532]

【표 2】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
62B	19	(S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산 	71B*	26	(S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜탄산 
63A	20	(R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산 	72A*	27	(3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산 
63B	20	(S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산 	72B*	27	(3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산 

[0533]

【표 2】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
64A	21	(R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산 	72C*	27	(3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산 
64B	21	(S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산 	72D*	27	(3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산 

[0534]

【표 2】 화학식 (I)의 화합물					
#	실시예	화합물 명칭/구조	#	실시예	화합물 명칭/구조
65	TA	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  (호변이성질체 2)			

[0535]

[0536]

일부 구현예에서, 화합물은 화합물 58(예: 화합물 58A*), 화합물 59A, 화합물 60A*, 화합물 61A, 화합물 61B, 화합물 62A, 화합물 63A, 화합물 64A, 화합물 66, 화합물 67C*, 또는 화합물 67D*, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체이다.

- [0537] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 58(예: 화합물 58A^{*}), 화합물 59A, 화합물 60A^{*}, 화합물 61A, 화합물 61B, 화합물 62A, 화합물 63A, 화합물 64A, 화합물 66, 화합물 67C^{*}, 또는 화합물 67D^{*}, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0538] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 58(예: 화합물 58A^{*}), 화합물 59A, 화합물 60A^{*}, 화합물 61A, 화합물 61B, 화합물 62A, 화합물 63A, 화합물 64A, 화합물 66, 화합물 67C^{*}, 또는 화합물 67D^{*}의 유리 염기이다.
- [0539] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 표 1 또는 표 2에 제공된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다. 일부 구현예에서, 동위원소 유도체는 ²H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ²⁹Si, ³¹P, 및 ³⁴S로부터 선택된 하나 이상의 원자와 관련하여 농축되거나, 이로 표지된다. 일부 구현예에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지된 화합물이다(즉, 이의 하나 이상의 원자에 대해 ²H가 풍부함). 일부 구현예에서, 화합물은 ¹⁸F 표지된 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물은 ¹²³I 표지된 화합물, ¹²⁴I 표지된 화합물, ¹²⁵I 표지된 화합물, ¹²⁹I 표지된 화합물, ¹³¹I 표지된 화합물, ¹³⁵I 표지된 화합물, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 화합물은 ³³S 표지된 화합물, ³⁴S 표지된 화합물, ³⁵S 표지된 화합물, ³⁶S 표지된 화합물, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0540] ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I, ¹³¹I, ¹³⁵I, ³²S, ³⁴S, ³⁵S, 및/또는 ³⁶S 표지된 화합물은 다양한 당업계 공지 기술 중 어느 하나를 사용하여 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 중수소 표지된 화합물은 일반적으로 ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I, ¹³¹I, ¹³⁵I, ³²S, ³⁴S, ³⁵S, 및/또는 ³⁶S 표지된 시약을 비-동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써, 본원에 기술된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 전술한 ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I, ¹³¹I, ¹³⁵I, ³²S, ³⁴S, ³⁵S, 및 ³⁶S 원자(들) 중 하나 이상을 함유하는 화합물은 본 개시의 범주 내에 있다. 또한, 동위원소(예를 들어, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I, ¹³¹I, ¹³⁵I, ³²S, ³⁴S, ³⁵S, 및/또는 ³⁶S)로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 투여 요건 감소로 인한 소정의 치료 이점을 제공할 수 있다.
- [0541] 일부 구현예에서, 동위원소 유도체는 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.
- [0542] 동위원소 유도체는 다양한 당업계 공지 기술 중 어느 하나를 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 동위원소 유도체는 일반적으로, 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써, 본원에 기술된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0543] **(2) 제조 방법**
- [0544] 본 개시의 화합물은, 당업자에게 공지된 표준 합성 방법 및 절차를 사용함으로써, 상업적으로 이용 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물을 사용하여, 또는 용이하게 제조된 중간체로부터 다양한 방식으로 제조될 수 있거나, 본원의 교시를 고려하여 당업자에게 명백할 것임을 이해해야 한다. 유기 분자의 제조, 및 작용기 변환 및 조작용을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌 또는 해당 분야의 표준 교과서로부터 수득될 수 있다. 임의의 하나 또는 여러 출처에 한정되지는 않지만, 다음과 같은 고전적인 텍스트: Smith, M. B., March, J.의 문헌[March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001]; Greene, T.W., Wuts, P.G. M.의 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]; R. Larock의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)]; L. Fieser 및 M. Fieser의 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)]; 및 L. Paquette에 의해 편집된 문헌[Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)]은 본원에 참조로서 통합된, 당업자에게 공지된 유기 합성의 유용하고 인정받는 참조 교과서이다.
- [0545] 당업자는, 본원에 기술된 반응 순서 및 합성 반응식 동안, 보호기의 도입 및 제거와 같은 소정의 단계의 순서가 변경될 수 있음을 인지할 것이다. 당업자는 소정의 기가 보호기의 사용을 통해 반응 조건으로부터 보호가 필요할 수 있음을 인식할 것이다. 보호기는 또한 분자에서 유사한 작용기를 구별하는 데 사용될 수 있다. 보호기의 목록 및 이러한 기를 도입하고 제거하는 방법은 Greene, T.W., Wuts, P.G. M.의 문헌[Protective Groups in

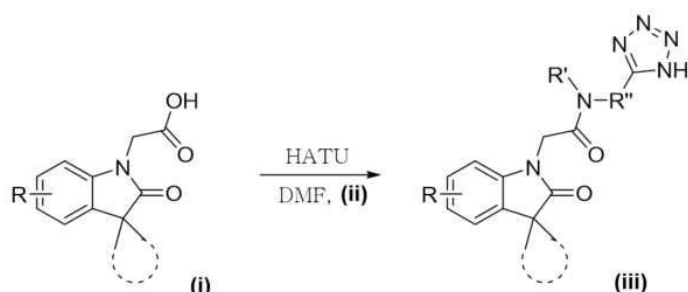
Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 찾을 수 있다. 예로서, 카르복실산 보호기(PG)는 C₁₋₆ 알킬, C₆ 아릴, 또는 아릴 C₁₋₆ 알킬기를 포함할 수 있으며, 여기서 알킬 및 아릴은 할로, 알킬, 또는 알콕시기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 카르복실산 보호기(PG)는 메틸(-CH₃, Me), 에틸(-CH₂CH₃, Et), 또는 t-부틸(-C(CH₃)₃, tBu)이다.

[0546] 본원에 기술된 합성 반응식에서, 화합물은 간략화를 위해 하나의 특정 구성으로 연신될 수 있다. 이러한 특정 구성은 본 개시를 하나 또는 다른 이성질체, 호변 이성질체, 레지오 이성질체(regioisomer), 또는 입체 이성질체로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며, 이성질체, 호변 이성질체, 레지오 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물을 배제하지 않는다. 그러나, 주어진 이성질체, 호변 이성질체, 레지오 이성질체, 또는 입체 이성질체는 다른 이성질체, 호변 이성질체, 레지오 이성질체, 또는 입체 이성질체보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있음을 이해할 것이다.

[0547] 화학식 (I)의 화합물 및 상기 화합물의 합성에 유용한 중간체의 적절한 **일반 제조 방법**은 하기 **일반 반응식 1 내지 12**에 제공된다. 실시예는 또한 이러한 화합물의 제조에 있어서 비제한적인 절차를 기술한다.

일반 반응식 1

(1A)



(1B)

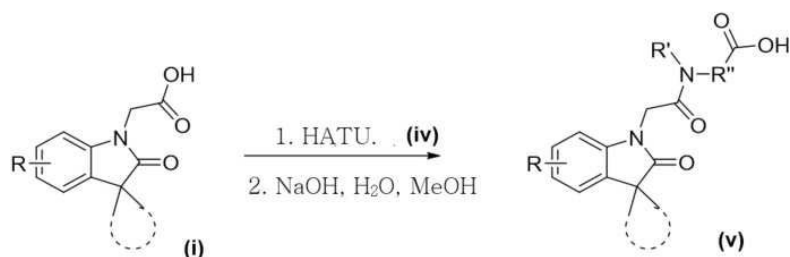


[0548]

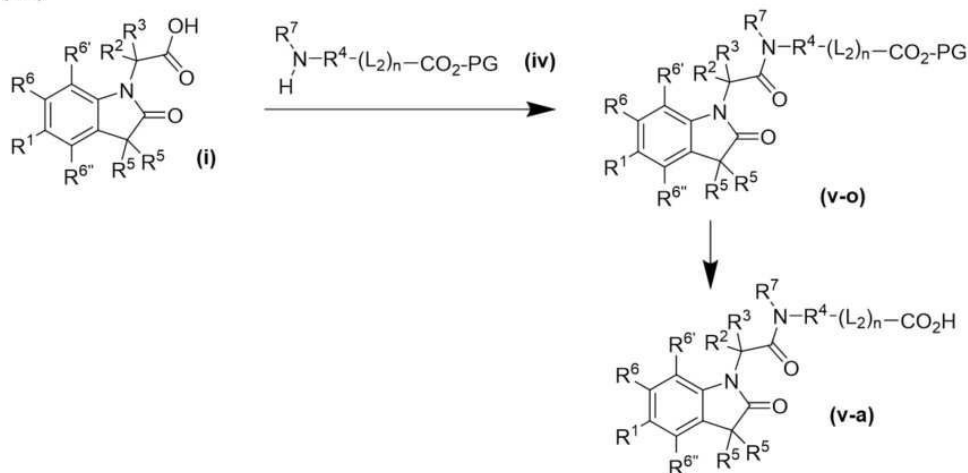
[0549] Z가 -(L₂)_n-테트라졸인, 화학식 (I)의 화합물은, **일반 반응식 1**에 나타난 바와 같이, 치환된 인돌리논(아세트산)(i), 또는 이의 염을 아미노테트라졸(ii)과 함께, 또는 이의 염의 아마이드 커플링을 통해 제조될 수 있고, 표적 테트라졸 유사체 (iii) 또는 (iii-a)를 수득할 수 있으며, 여기서 인돌리논(아세트산)(i) 및 아미노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나 화학 문헌에 공지되어 있고, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형으로 융합된 시클로알킬에 상응한다.

일반 반응식 2

(2A)



(2B)



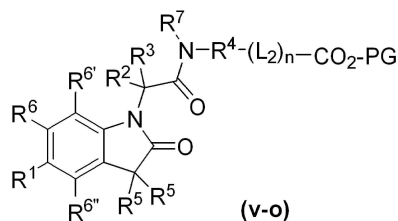
[0550]

[0551]

Z가 $-(L_2)_n$ -카르복실산인, 화학식 (I)의 화합물은, 일반 반응식 2에 나타난 바와 같이, 치환된 인돌리논(아세트산)(i), 또는 이의 염을 아미노에스테르(iv)와 함께, 또는 이의 염의 아마이드 커플링을 통해 2단계 공정으로 제조될 수 있고, 식 중 PG는 보호기, 예컨대 C₁₋₆ 알킬, C₆ 아릴, 또는 아릴-C₁₋₆ 알킬기이고, 여기서 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시기로 임의로 치환되고, 이어서 가수분해를 하여 표적 카르복실산 유사체 (v) 또는 (v-a), 또는 이의 염을 수득할 수 있으며, 여기서 인돌리논(아세트산)(i) 및 아미노에스테르(iv)는 상업적으로 이용 가능하거나 화학 문헌에 공지되어 있고, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선 형으로 융합된 시클로알킬에 상응한다.

[0552]

일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은:



[0553]

, 또는 이의 염이다.

[0554]

일부 구현예에서, PG는 C₁₋₆ 알킬, C₆ 아릴, 또는 아릴-C₁₋₆ 알킬이되, 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된다.

[0555]

일부 구현예에서, PG는 C₁₋₆ 알킬, C₆ 아릴, 또는 아릴-C₁₋₆ 알킬이다.

[0556]

일부 구현예에서, PG는 하나 이상의 할로, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다.

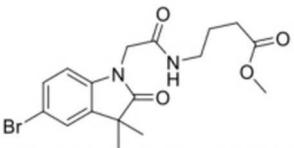
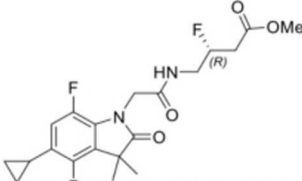
[0557]

일부 구현예에서, PG는 C₁₋₆ 알킬이다.

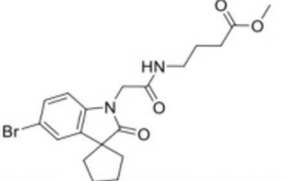
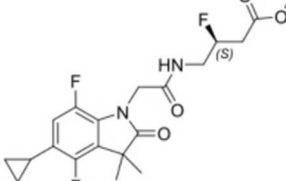
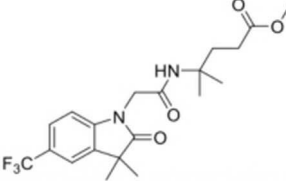
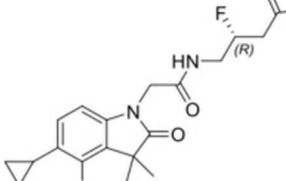
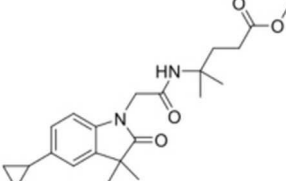
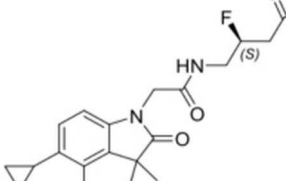
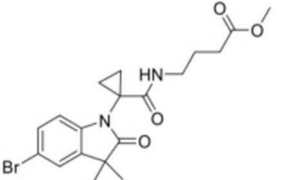
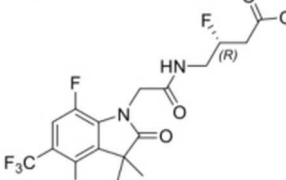
[0558]

일부 구현예에서, PG는 하나 이상의 할로, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₆ 아릴이다.

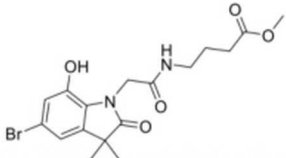
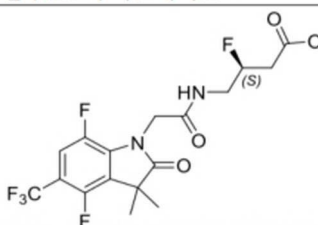
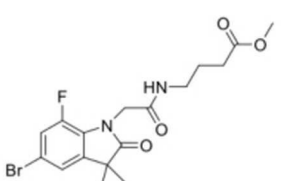
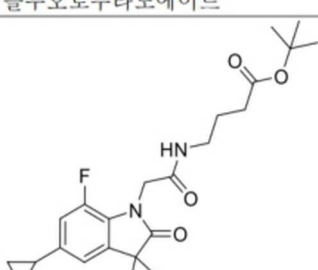
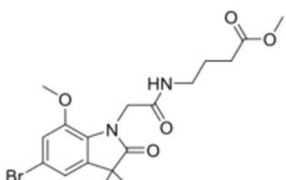
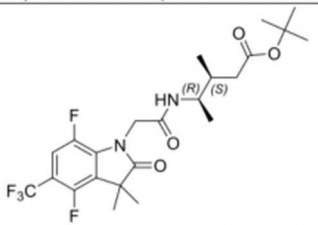
- [0559] 일부 구현예에서, PG는 C₆ 아릴이다.
- [0560] 일부 구현예에서, PG는 아릴-C₁₋₆ 알킬이되, 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0561] 일부 구현예에서, PG는 아릴-C₁₋₆ 알킬이다.
- [0562] 화학식 (v-o)의 예시적인 화합물은 표 3에 제공된 임의의 화합물, 또는 이의 염, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 또는 다형체를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (v-o)의 화합물은 전구약물이다.

【표 3】					
#	실시예	명칭/구조	#	실시예	명칭/구조
2-OMe	2	 메틸 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트	62A-OMe	19	 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트

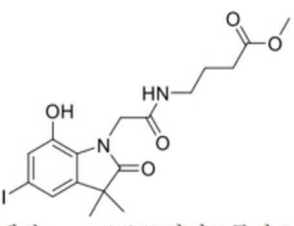
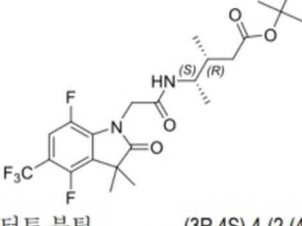
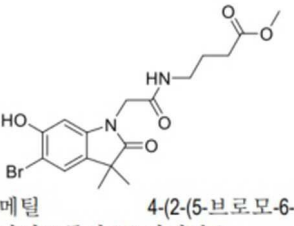
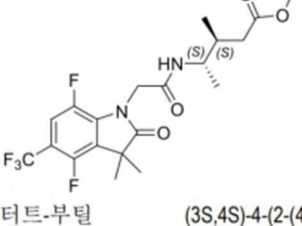
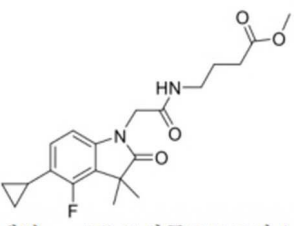
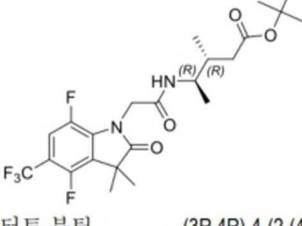
[0563]

【표 3】					
#	실시예	명칭/구조	#	실시예	명칭/구조
5-OMe	3	 메틸 4-(2-(5'-브로모-2'-옥소스피로[4.5]인돌린-1'-일)아세트아미도)부타노에이트	62B-OMe	19	 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트
8-OMe	4	 메틸 4-(2-(3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트	63A-OMe	20	 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트
9-OMe	5	 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트	63B-OMe	20	 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트
15-OMe	6		64A-OMe	21	

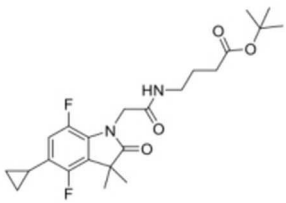
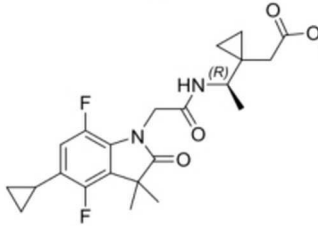
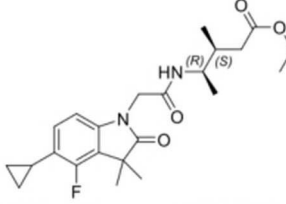
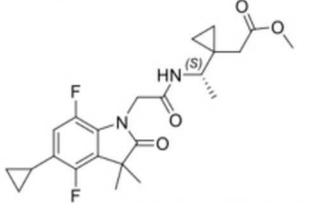
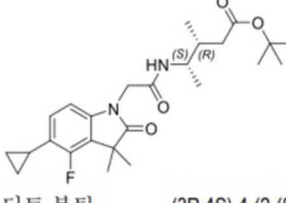
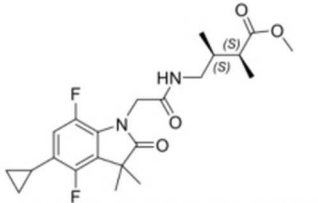
[0564]

【표 3】					
#	실시예	명칭/구조	#	실시예	명칭/구조
		메틸 4-(1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)시클로프로판-1-카르복사미도)부타노에이트			메틸 (R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트
16-OMe	7	 4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	64B-OMe	21	 메틸 (S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트
24-OMe	8	 메틸 4-(2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트	66-OtBu	22	 tert-부틸 4-(2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트
27-OMe	9	 메틸 4-(2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트	67A'-OtBu	23	 tert-부틸 (3S,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트

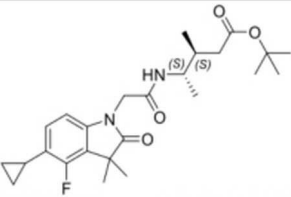
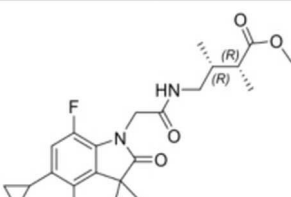
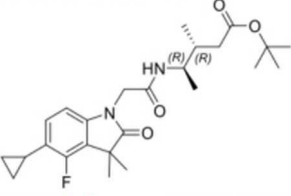
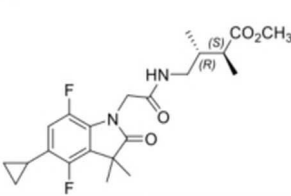
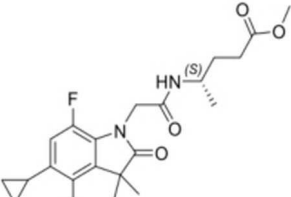
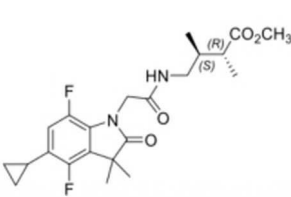
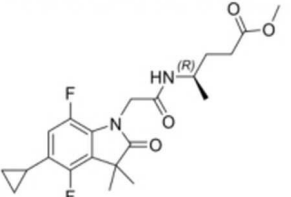
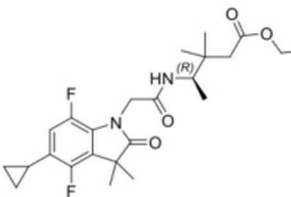
[0565]

【표 3】					
#	실시예	명칭/구조	#	실시예	명칭/구조
28-OMe	10	 메틸 4-(2-(7-아이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트	67B'-OtBu	23	 tert-부틸 (3R,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트
36-OMe	12	 메틸 4-(2-(5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트	67C'-OtBu	23	 tert-부틸 (3S,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트
56-OMe	13	 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트	67D'-OtBu	23	 tert-부틸 (3R,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트

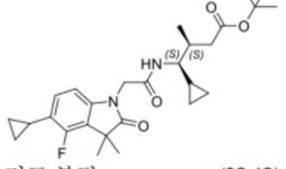
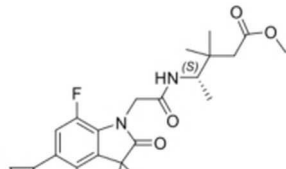
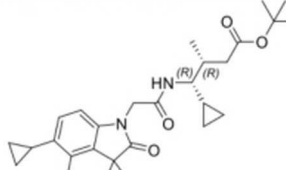
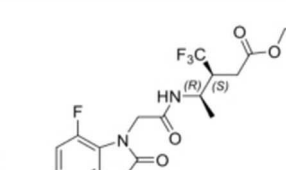
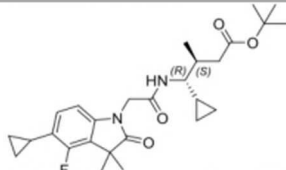
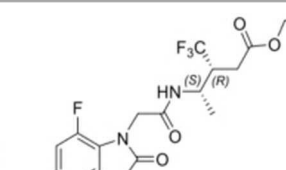
[0566]

【표 3】					
#	실시예	명칭/구조	#	실시예	명칭/구조
57-OtBu	14	 터트-부틸 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트	69A'-OMe	24	 메틸 (R)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세테이트
58A'-OtBu	15	 터트-부틸 (3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트	69B'-OMe	24	 메틸 (S)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세테이트
58B'-OtBu	15	 터트-부틸 (3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트	70A'-OMe	25	 메틸 (2S,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부타노에이트

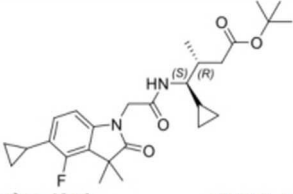
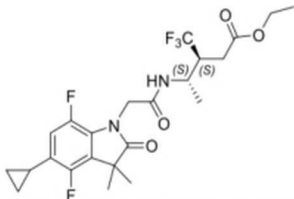
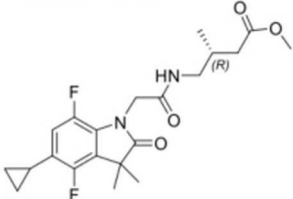
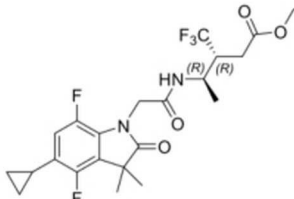
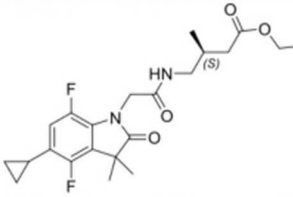
[0567]

【표 3】					
#	실시예	명칭/구조	#	실시예	명칭/구조
58C'-OtBu	15	 tert-부틸 (3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트	70B'-OMe	25	 메틸 (2R,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부타노에이트
58D'-OtBu	15	 tert-부틸 (3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트	70C'-OMe	25	 메틸 (2S,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부타노에이트
59A-OMe	16	 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜타노에이트	70D'-OMe	25	 메틸 (2R,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부타노에이트
59B-OMe	16		71A'-OEt	26	

[0568]

【표 3】					
#	실시예	명칭/구조	#	실시예	명칭/구조
		메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜타노에이트			에틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜타노에이트
60A*-OtBu	17	 터트-부틸 (3S,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트	71B*-OEt	26	 에틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜타노에이트
60B*-OtBu	17	 터트-부틸 (3R,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트	72A*-OEt	27	 에틸 (3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트
60C*-OtBu	17	 터트-부틸 (3S,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트	72B*-OEt	27	 에틸 (3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트

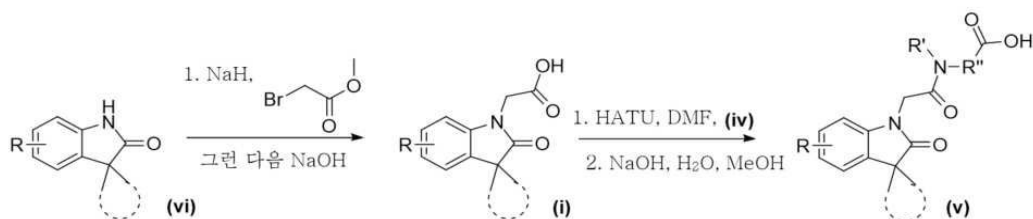
[0569]

【표 3】					
#	실시예	명칭/구조	#	실시예	명칭/구조
60D*-OtBu	17	 터트-부틸 (3R,4S)-4- 시클로프로필-4-(2-(5- 시클로프로필-4-플루오로-3,3- 디메틸-2-옥소인돌린-1- 일)아세트아미도)-3- 메틸부타노에이트	72C*-OEt	27	 에틸 (3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필- 4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2- 옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3- (트리플루오로메틸)펜타노에이트
61A-OMe	18	 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필- 4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2- 옥소인돌린-1- 일)아세트아미도)-3- 메틸부타노에이트	72D*-OEt	27	 에틸 (3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필- 4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2- 옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3- (트리플루오로메틸)펜타노에이트
61B-OEt	18	 에틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필- 4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2- 옥소인돌린-1- 일)아세트아미도)-3- 메틸부타노에이트			

[0570]

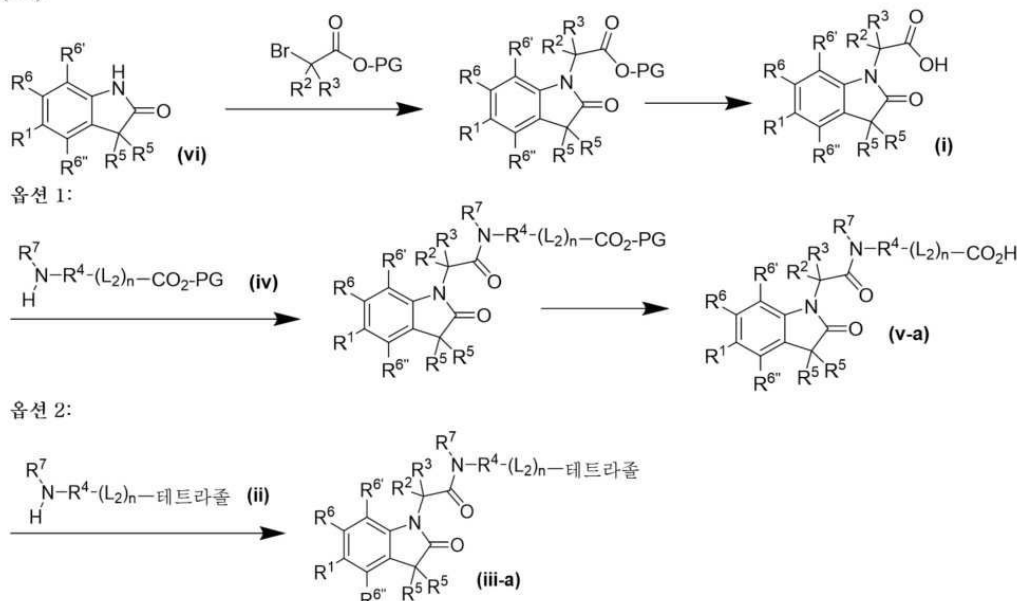
일반 반응식3

(3A)



[0571]

(3B)



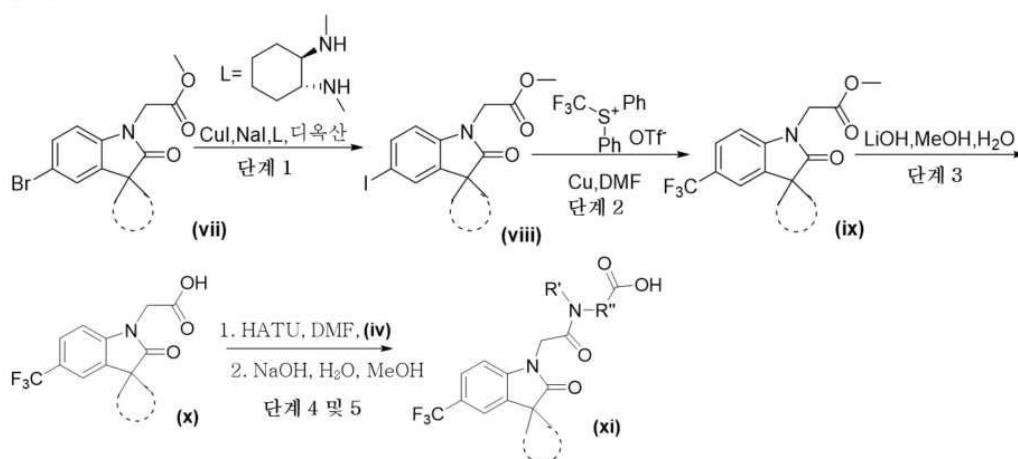
[0572]

[0573]

화학식 (I)의 화합물은 **일반 반응식 3**에 도시된 바와 같이, 인돌리논(vi) 또는 이의 염의 알킬화에 이어서 가수분해를 통해 제조되어 인돌리논(아세트산)(i) 또는 이의 염을 수득할 수 있다. 그런 다음, 아마이드 커플링(및 표적이 카르복실산이고 테트라졸이 아닌 경우 후속 가수분해)을 통해 표적 카르복실 유사체 (v) 또는 (v-a), 또는 이의 염, 또는 표적 테트라졸 유사체 (iii-a) 또는 이의 염을 수득하며, 여기서 출발 물질인 인돌리논 (vi), 아미노에스테르 (iv), 및 아미노테트라졸 (ii)은 상업적으로 이용 가능하거나 화학 문헌에 공지되어 있고, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 스피로 융합된 시클로알킬에 상응한다.

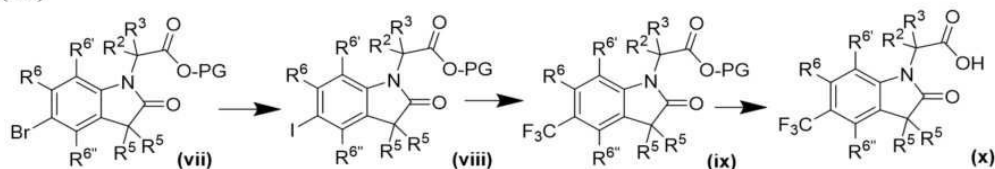
일반 반응식 4

(4A)

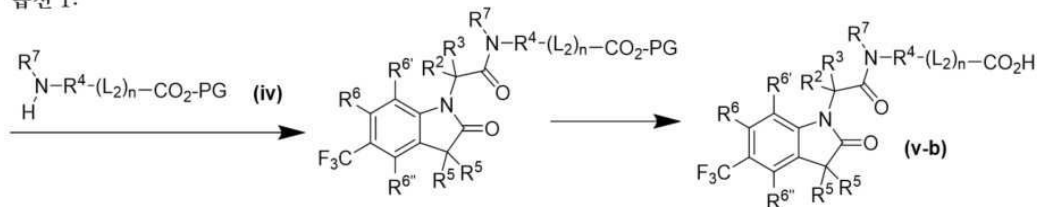


[0574]

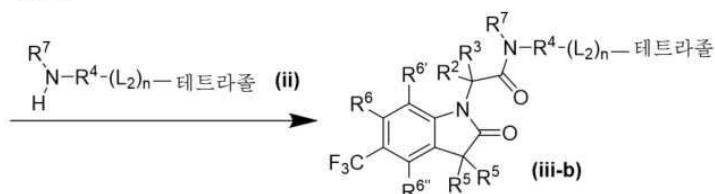
(4B)



옵션 1:



옵션 2:



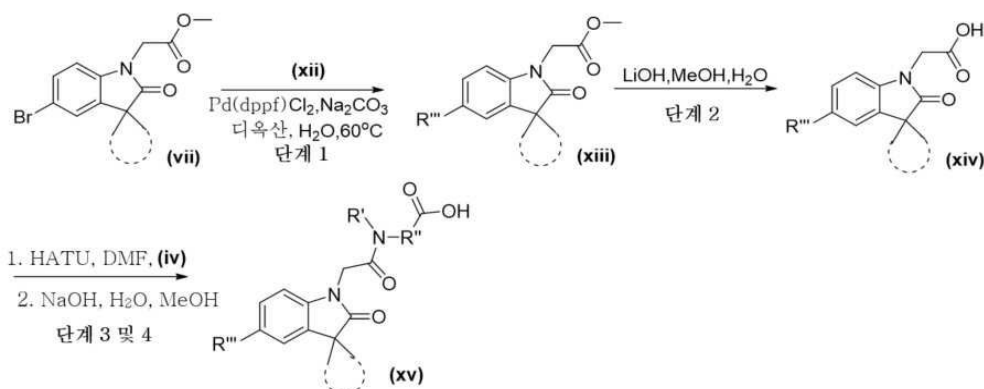
[0575]

[0576]

화학식 (I)의 화합물은 **일반 반응식 4**에 도시된 바와 같이, 브로모 인돌리논(vii), 또는 이의 염의 트랜스할로젠화를 통해 제조될 수 있고, 식 중 PG는 보호기, 예컨대 C₁₋₆ 알킬, C₆ 아릴, 또는 아릴-C₁₋₆ 알킬기이고, 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시기로 임의로 치환되어, 요오드 인돌리논(viii), 또는 이의 염을 형성하고, 그런 다음, 구리 커플링을 통해 -CF₃ 유사체(ix), 또는 이의 염을 수득하고, 그런 다음, 에스테르 가수분해를 통해 카르복실산 중간체(x), 또는 이의 염을 수득하고, 이어서 (iv) 또는 (ii), 또는 이의 염과의 아마이드 커플링(및 표적이 테트라졸이 아닌 카르복실산인 경우 후속 가수분해)에 의해 카르복실 표적 유사체(xi) 또는 (v-b), 또는 이의 염, 또는 테트라졸 표적 유사체(iii-b), 또는 이의 염을 수득하며, 여기서 출발 물질 인돌리논(vii), 아마노에스테르(iv), 및 아마노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

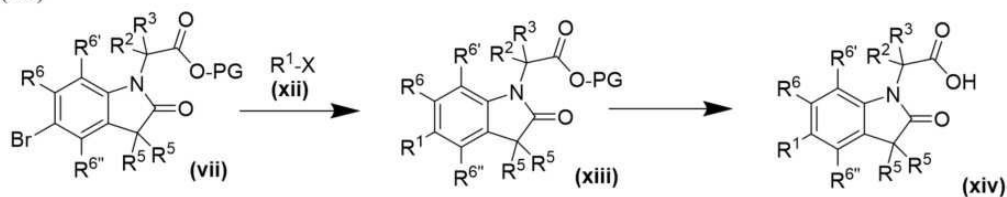
일반 반응식 5

(5A)

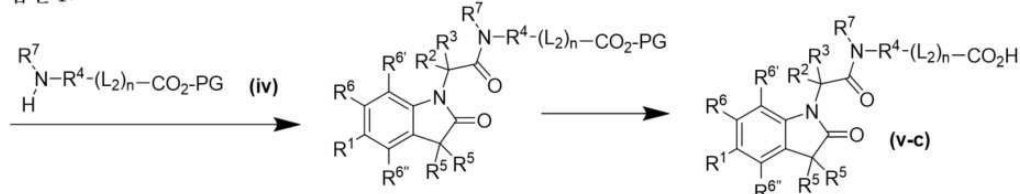


[0577]

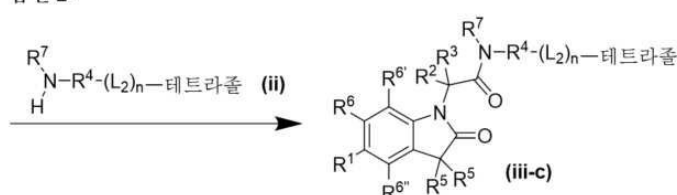
(5B)



옵션 1:



옵션 2:



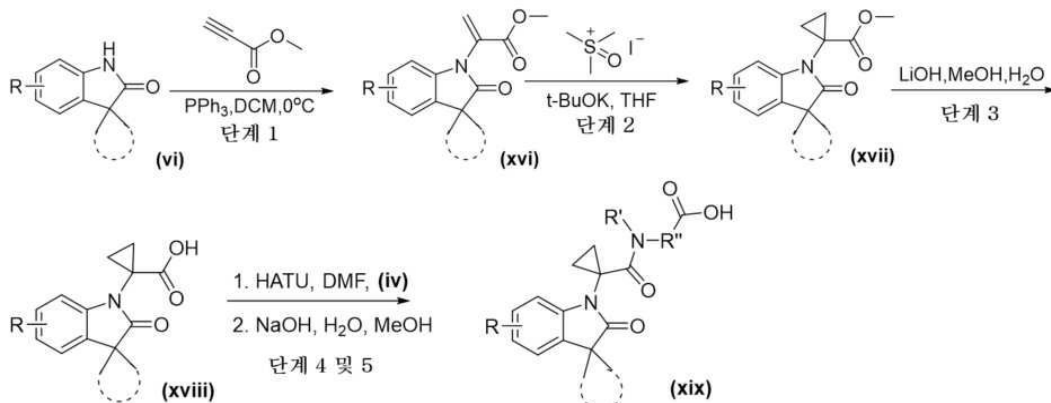
[0578]

[0579]

화학식 (I)의 화합물은 **일반 반응식 5**에 도시된 바와 같은 공정으로, 인돌리논(vii), 또는 이의 염을 결합 파트너(xii) 또는 이의 염(예컨대 R¹-X 또는 R¹-X, 여기서 X는 이탈기이고, R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬임)과 함께, 팔라듐 교차 커플링을 통해 제조되어, 알킬화 에스테르 생성물(xiii), 또는 이의 염을 수득하고, 그런 다음, 이는 카르복실산 중간체(xiv), 또는 이의 염으로 가수분해된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "이탈기"는 당업계에서 이해되는 용어로 이중용해 결합 절단에서 한 쌍의 전자와 분리되는 분자 단편을 지칭하며, 상기 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. 일부 구현예에서, X는 보론산 또는 보론 에스테르이다. 예를 들어, Smith의 문헌[March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)]을 참조한다. 예시적인 이탈기는 할로(예를 들어, 클로로, 브로모, 요오드) 및 설퍼닐 치환된 하이드록실기(예를 들어, 토실, 메실, 베실)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 그런 다음, 아미노에스테르(iv) 또는 이의 염, 또는 아미노테트라졸(ii), 또는 이의 염과의 아미드 커플링(및 표적이 테트라졸이 아닌 카르복실산인 경우 후속 가수분해)을 통해 표적 유사체, 카르복실산 표적 유사체 (xv) 또는 (v-c), 또는 이의 염, 및 테트라졸 표적 유사체(iii-c), 또는 이의 염을 수득하며, 여기서 출발 물질인 브로모인돌리논(vii), 결합 파트너 (xii), 아미노에스테르 (iv), 및 아미노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

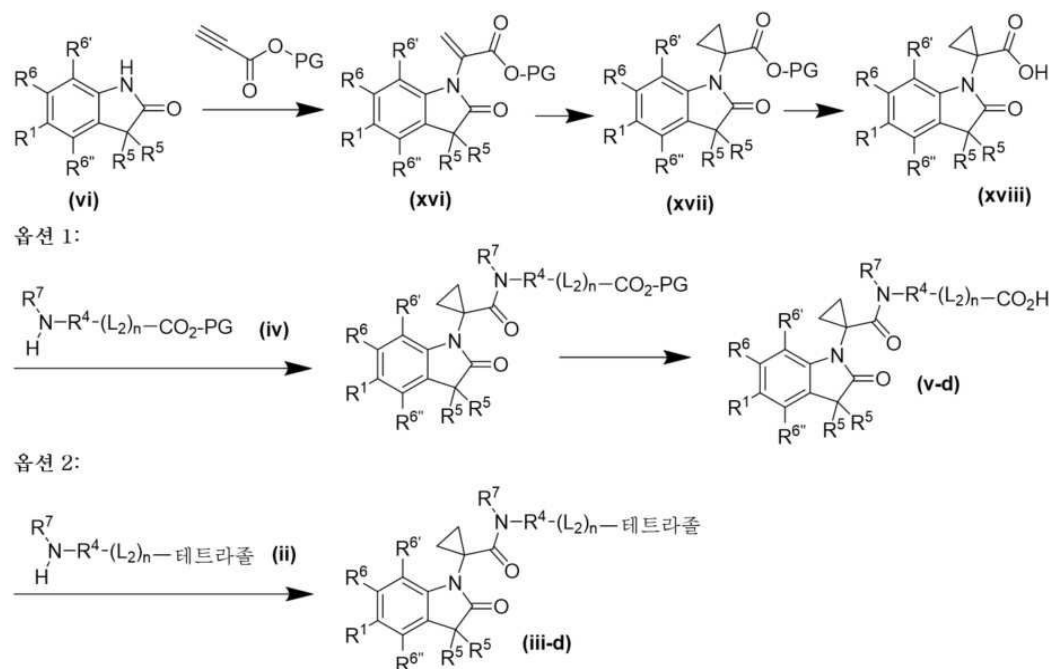
일반 반응식 6

(6A)



[0580]

(6B)



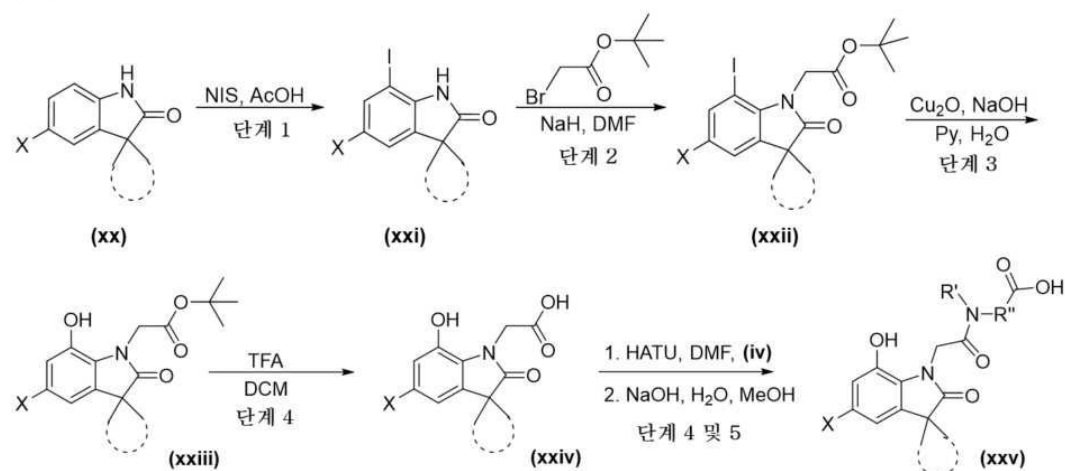
[0581]

[0582]

R^2 및 R^3 이 결합되어 C_3 시클로알킬을 형성하는, 화학식 (I)의 화합물은, **일반 반응식 6**에 나타낸 바와 같은 공정으로, 인돌리논(vi), 또는 이의 염을 알킬(예를 들어, 메틸) 프로피올레이트로 치환하여 제조할 수 있고, 식 중 PG는 C_{1-6} 알킬, C_6 아릴, 또는 아릴- C_{1-6} 알킬기이고, 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의로 치환되어, 알파, 베타-불포화 에스테르 (xvi), 또는 이의 염을 제공하고, 이어서, 알케닐 모이어티의 시클로프로판화(예컨대, 코레이-차이코프스키(Corey-Chaykovsky) 시클로프로판화)를 통해 시클로프로판화된 중간체(xvii), 또는 이의 염을 수득한다. 카복실산 중간체(xviii), 또는 이의 염으로의 가수분해, 이어서 아미노에스테르(iv), 또는 이의 염, 또는 아미노테트라졸(ii), 또는 이의 염과의 아미드 커플링(및 표적이 테트라졸이 아닌 카복실산인 경우 후속 가수분해)이 이어지고, 그런 다음 표적 유사체를 수득하며, 여기서 인돌리논(vi), 아미노 에스테르(iv), 및 아미노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

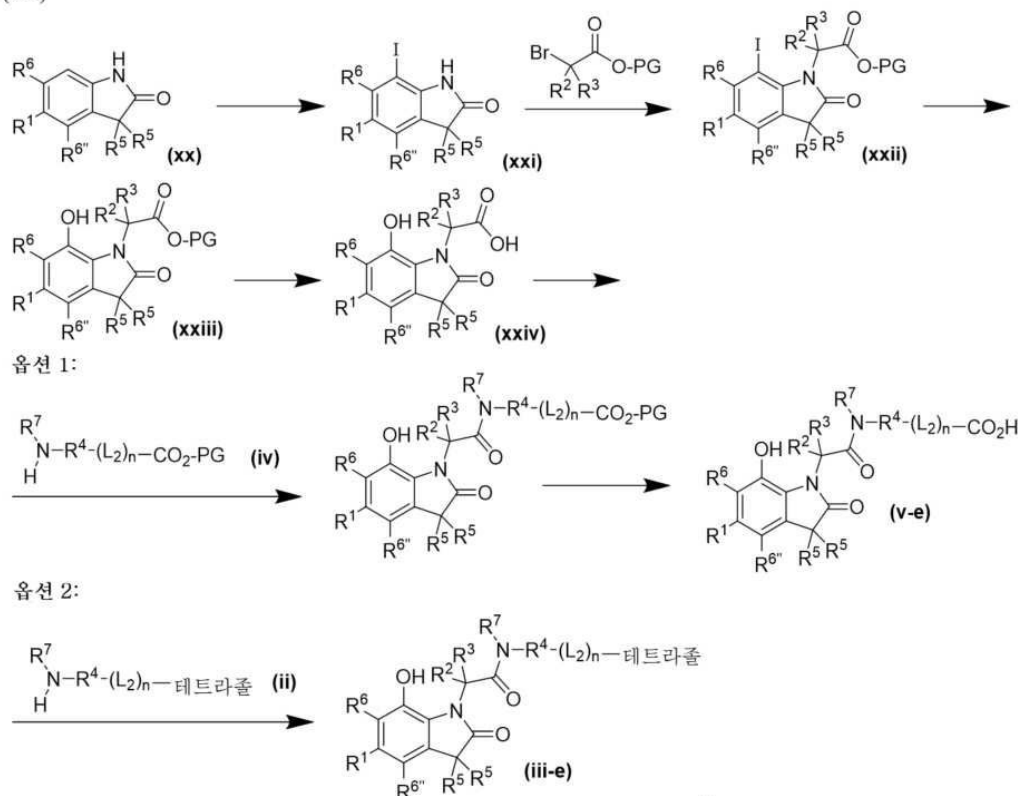
일반 반응식 7

(7A)



[0583]

(7B)



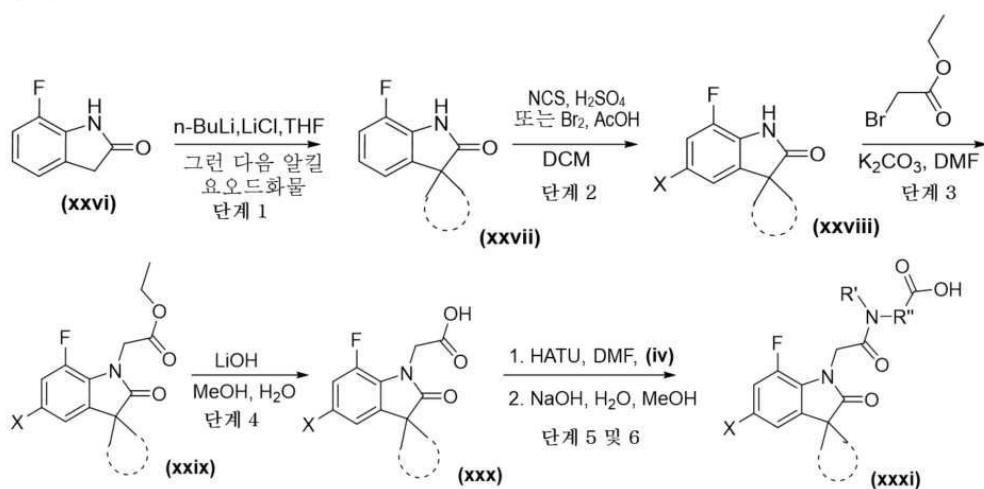
[0584]

[0585]

$R^{6'}$ 이 -OH이고 R^1 이 -Br 또는 -Cl인 화학식 (I)의 화합물은 **일반 반응식 7**에 도시된 바와 같은 공정으로, 인돌리논(xx) 또는 이의 염의 요오드화를 통해 제조되고, 이어서 알킬화하여 (xxii) 또는 이의 염을 수득할 수 있다. 페놀 또는 이의 염으로의 산화(xxiii), 그런 다음, 카르복실산 중간체(xxiv) 또는 이의 염으로의 가수분해 및 아마이드 커플링(및 표적이 테트라졸이 아닌 카르복실산인 경우 후속 가수분해)을 거친 후, 카르복실산 표적 유사체인 (xxv) 또는 (v-e), 또는 이의 염, 및 테트라졸 표적 유사체인 (iii-e), 또는 이의 염을 수득하고, 여기서 인돌리논(xx), 아마노 에스테르(iv), 및 아마노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, X 및 R^1 은 클로로 또는 브로모이고, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

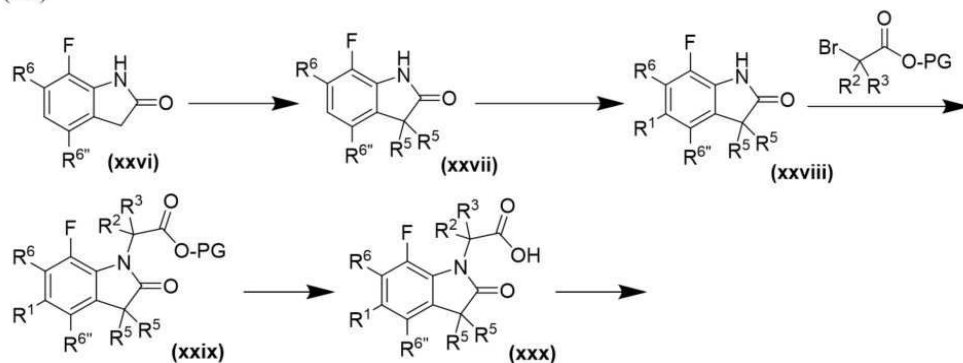
일반 반응식 8

(8A)

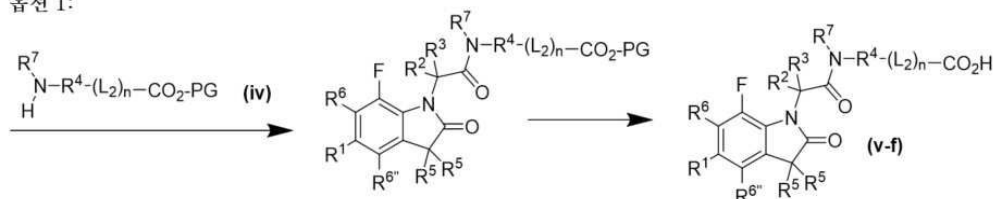


[0586]

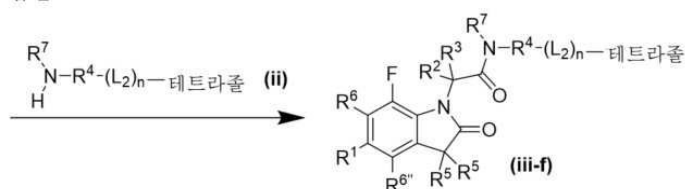
(8B)



옵션 1:



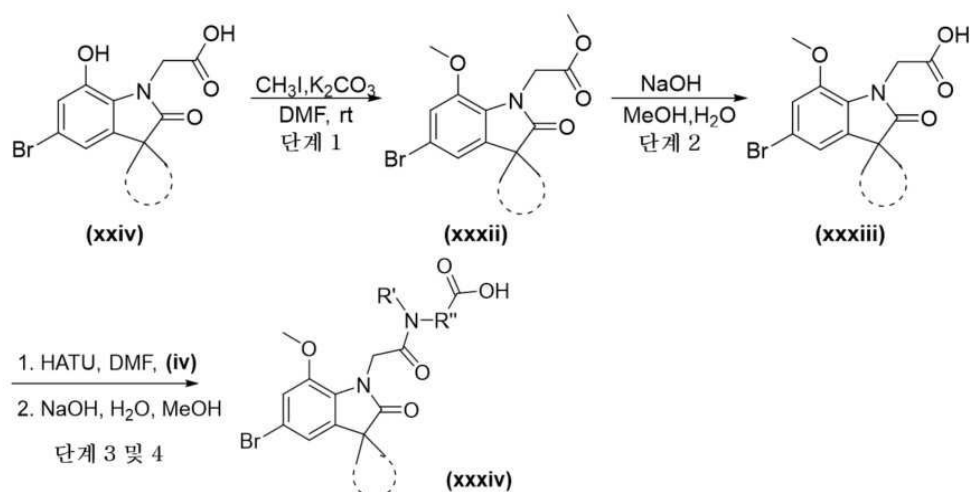
옵션 2:



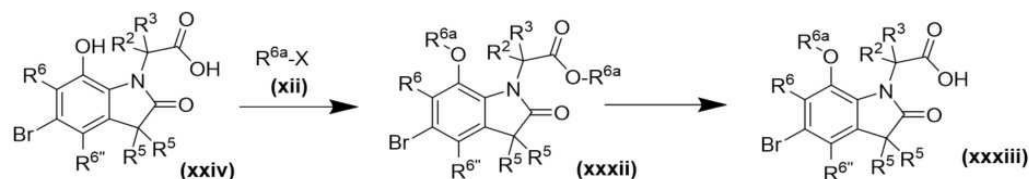
$R^{6'}$ 은 -F이고 R^1 은 -Br 또는 -Cl인 화학식 (I)의 화합물은 **일반 반응식 8**에 도시된 바와 같은 공정으로, 인돌리논(xxvi) 또는 이의 염의 알킬화를 통해 제조되어, (xxvii) 또는 이의 염을 수득하고 이어서, 할로겐화(예를 들어, 브롬화 또는 염소화, 여기서 X 또는 R^1 은 -Br 또는 -Cl임)를 통해 할로겐화 중간체(xxviii) 또는 이의 염을 수득할 수 있다. N-알킬화를 통해 에스테르(xxix), 또는 이의 염을 수득하고, 이어서 가수분해하여 카르복실산 중간체(xxx), 또는 이의 염을 수득하고, 그런 다음, 아마이드 커플링(및 표적이 테트라졸이 아닌 카르복실산인 경우 후속 가수분해)을 통해 카르복실 표적 유사체인 (xxxi) 또는 (v-f), 또는 이의 염, 및 테트라졸 표적 유사체인 (iii-f), 또는 이의 염을 수득하며, 여기서 인돌리논(xxvi), 아미노에스테르(iv), 및 아미노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

일반 반응식 9

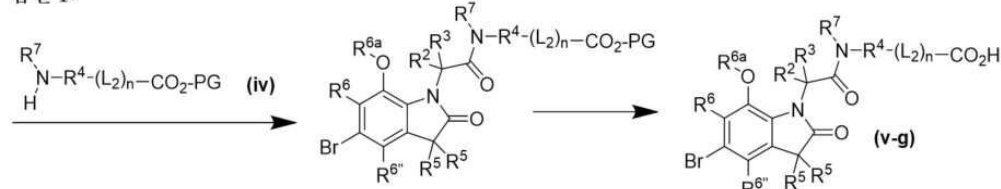
(9A)



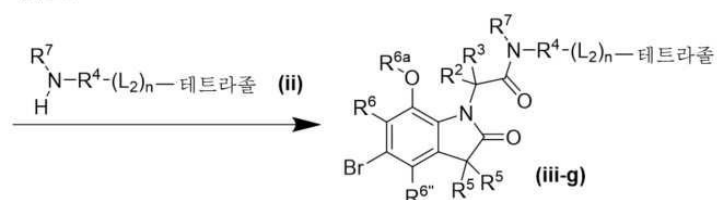
(9B)



옵션 1:



옵션 2:



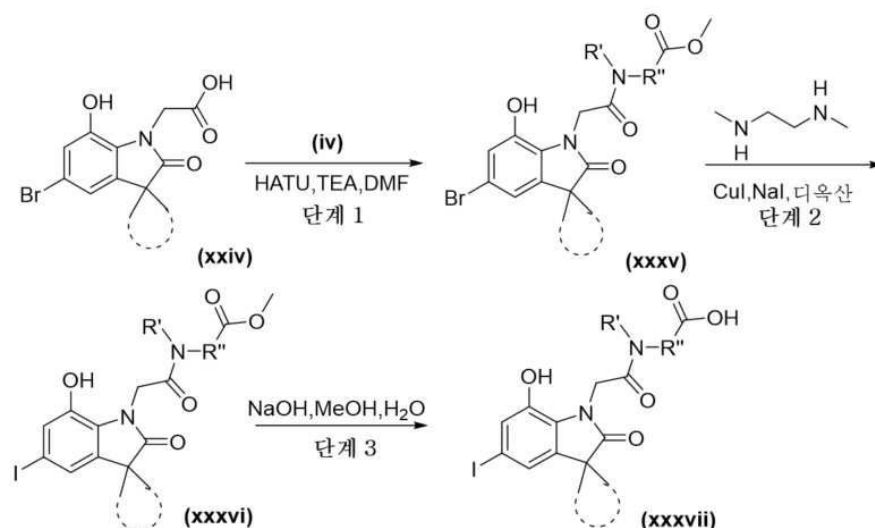
[0591]

[0592]

R¹은 -Br이고 R^{6'}은 C₁-C₆ 알콕시(예를 들어, -OR^{6a}, 여기서 R^{6a}는 C₁-C₆ 알킬임)인, 화학식 (I)의 화합물은 일반 반응식 9에 도시된 바와 같은 공정으로, 하이드록시인돌리논 카르복실산(xxiv) 또는 이의 염의 알킬화를 통해 제조되고, 그런 다음 에스테르 가수분해를 통해 카르복실산 중간체(xxxii) 또는 이의 염을 수득할 수 있다. 그런 다음, 아마이드 커플링(및 표적이 테트라졸이 아닌 카르복실산인 경우 후속 가수분해)을 통해 카르복실산 표적 유사체인 (xxxiv) 및 (v-g), 또는 이의 염, 및 테트라졸 표적 유사체인 (iii-g), 또는 이의 염을 수득하고, 여기서 인돌리논(xxiv), 아미노에스테르(iv), 및 아미노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

일반 반응식 10

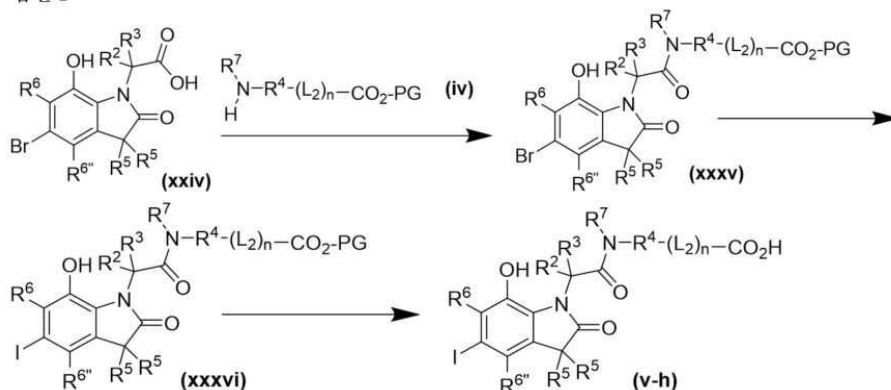
(10A)



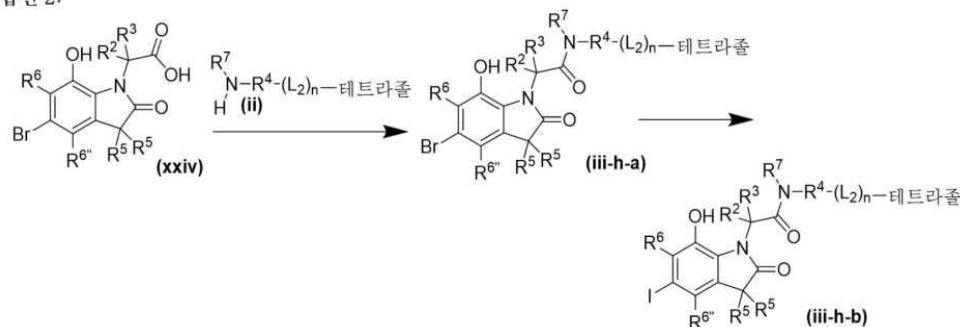
[0593]

(10B)

옵션 1:



옵션 2:



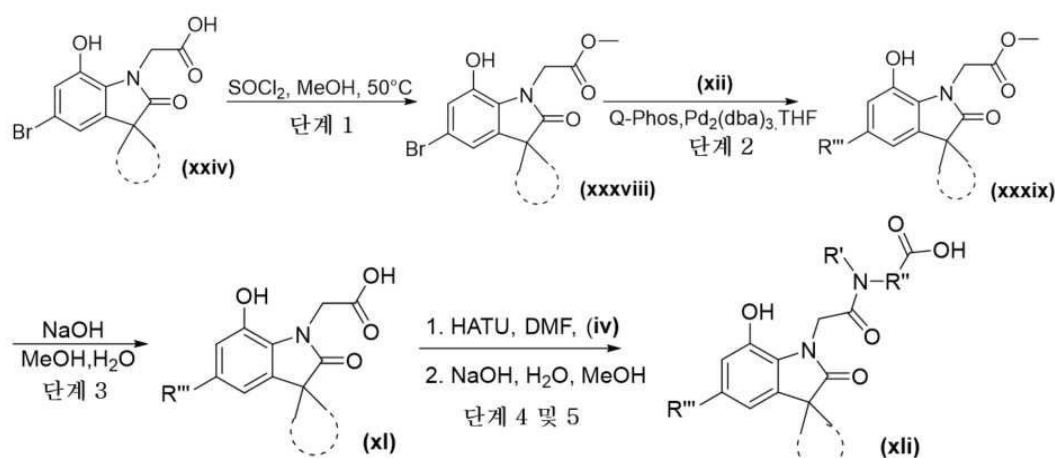
[0594]

[0595]

R^1 은 -I 또는 -Br이고 $R^{6'}$ 은 -OH인, 화학식 (I)의 화합물은 일반 반응식 10에 나타난 바와 같은 공정으로, (xxiv), 또는 이의 염의 아미드 커플링을 통해 제조되어, 에스테르 중간체(xxxv), 또는 이의 염을 수득할 수 있으며, 식 중 PG는 보호기, 예컨대 C_{1-6} 알킬, C_6 아릴, 또는 아릴- C_{1-6} 알킬기이고, 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의로 치환되고, 그런 다음, 구리-매개 트랜스할로젠화(및 표적이 테트라졸이 아닌 카르복실산인 경우 후속 가수분해)를 통해 카르복실산 표적 유사체인 (xxxvii) 또는 (v-h), 또는 이의 염, 및 테트라졸 표적 유사체인 (iii-h-a) 및 (iii-h-b), 또는 이의 염을 수득하며, 여기서 인돌리논(xxiv), 아미노에스테르(iv), 및 아미노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

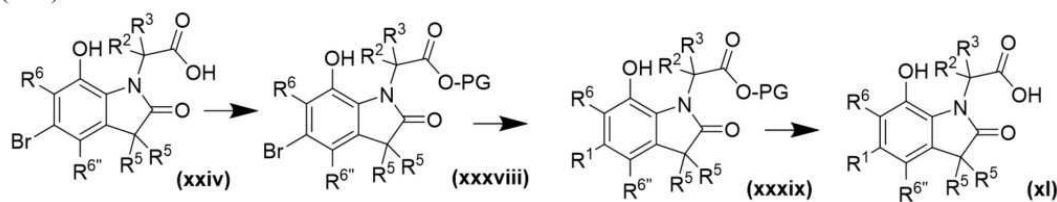
일반 반응식 11

(11A)

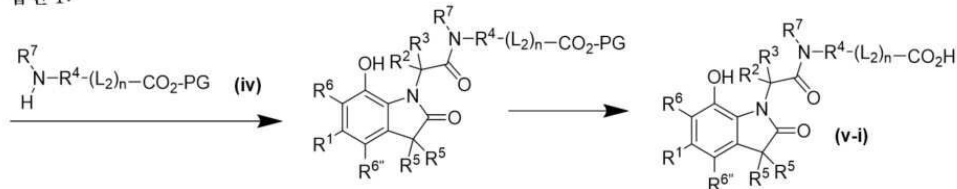


[0596]

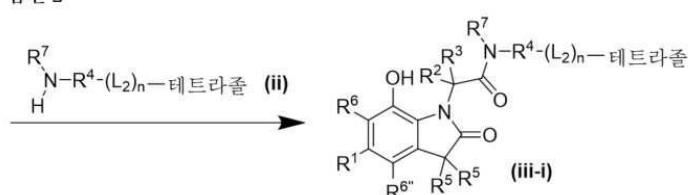
(11B)



옵션 1:



옵션 2:



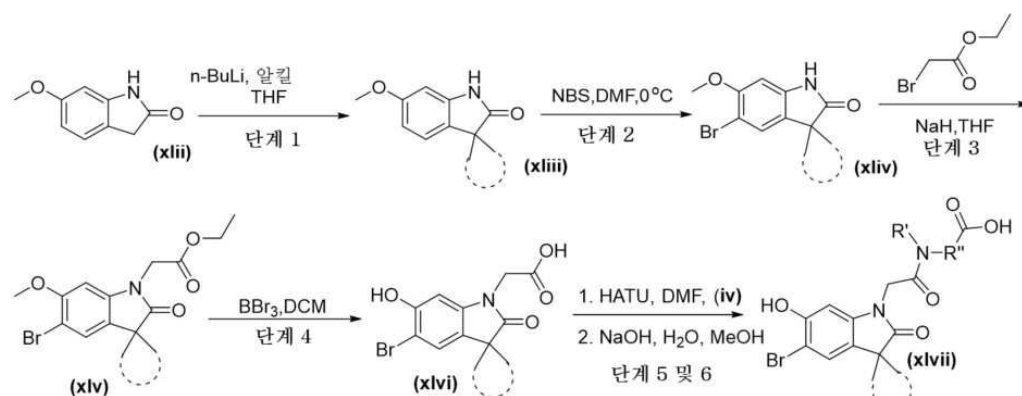
[0597]

[0598]

R^{6'}은 -OH인, 화학식 (I)의 화합물은 일반 반응식 11에 나타낸 바와 같은 공정으로, 카르복실산(xxiv), 또는 이의 염의 에스테르화를 통해 제조되어, 에스테르 중간체(xxxviii), 또는 이의 염을 수득하고, 그런 다음, 커플링 파트너(xii), 또는 이의 염(예컨대, R^{1''}-X 또는 R¹-X, 여기서 X는 이탈기이고 R^{1''} 또는 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬이고, 이는 본원에서 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)과의 팔라듐 커플링을 통해 알킬화 에스테르 생성물(xxxix), 또는 이의 염을 수득한다. 그런 다음, 가수분해 및 아마이드 커플링(및 표적이 테트라졸이 아닌 카르복실산인 경우 후속 가수분해)을 통해 카르복실산 표적 유사체인 (xli) 또는 (v-i), 또는 이의 염, 및 테트라졸 표적 유사체인 (iii-i), 또는 이의 염을 수득하며, 여기서 인돌리논(xxiv), 아마노에스테르(iv), 및 아마노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

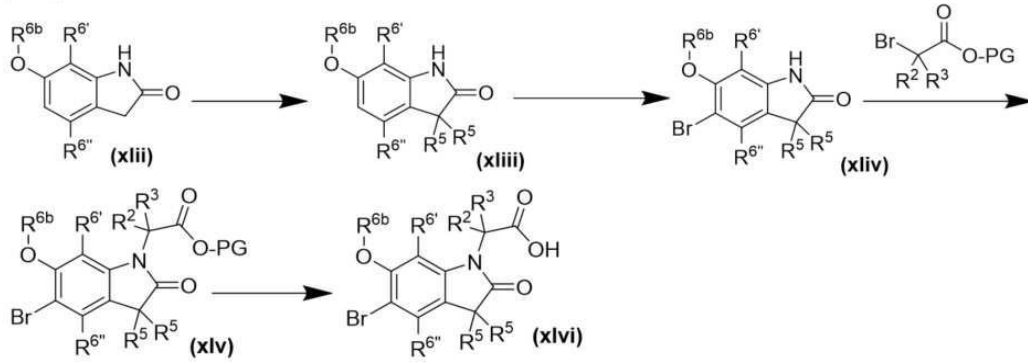
일반 반응식 12

(12A)

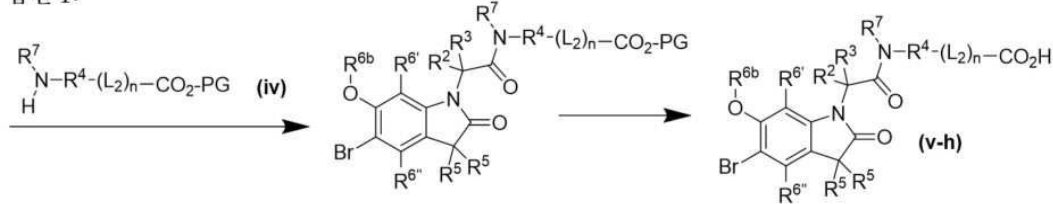


[0599]

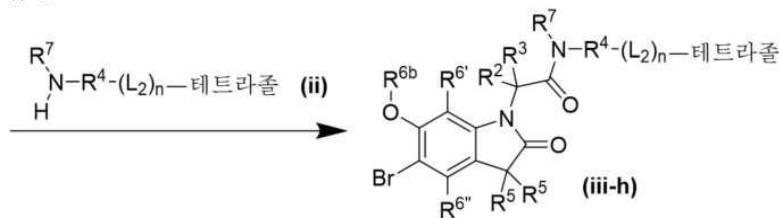
(12B)



옵션 1:



옵션 2:



R^{6i} 이 C_1 - C_6 알콕시(예를 들어, $-OR^{6b}$, 여기서 R^{6b} 는 C_1 - C_6 알킬)이고 R^1 이 $-Br$ 인, 화학식 (I)의 화합물은 **일반 반응식 12**에 도시된 바와 같은 공정으로, (xlii) 또는 이의 염의 알킬화를 통해 제조되어, 디알킬화 생성물(xliii) 또는 이의 염을 수득하고 이어서, 브롬화되어 브롬화 중간체(xliv), 또는 이의 염, 및 N-알킬화되어 에스테르 중간체(xlv), 또는 이의 염을 수득할 수 있다. 그런 다음, 가수분해 및 아마이드 커플링(및 표적이 테트라졸이 아닌 카르복실산인 경우 후속 가수분해)을 통해 카르복실산 표적 유사체인 (xlvii) 또는 (v-h), 또는 이의 염, 및 테트라졸 표적 유사체인 (iii-i), 또는 이의 염을 수득하며, 여기서 인돌리논(xlii), 아마노에스테르(iv), 및 아마노테트라졸(ii)은 상업적으로 이용 가능하거나, 화학 문헌에 공지되어 있거나, 본원의 이전 반응식을 통해 제조되며, 달리 명시되지 않는 한, 파선은 선택적인 나선형 융합 시클로알킬에 상응한다.

(3) 생물학적 검정

전술한 방법에 의해 설계, 선택, 및/또는 최적화된 화합물은, 일단 생산되면, 화합물이 생물학적 활성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 당업자에게 공지된 다양한 검정을 사용하여 특성화될 수 있다. 예를 들어, 분자는 예측된 활성, 결합 활성, 및/또는 결합 특이성을 갖는지 여부를 결정하기 위해, 후술하는 검정을 포함하지만 이에 한정되지 않는 종래의 검정에 의해 특성화될 수 있다. 본 개시의 화합물의 효과는 당업계에 기술된 것과 동일한 것을 설명하는 표준 관행에 따라 산업계에서 허용되는 검정/질환 모델에 의해 결정될 수 있고, 현재의 일반적인 지식에서 발견된다.

또한, 고 처리량 스크리닝은 이러한 검정을 사용하는 분석을 가속화하는 데 사용될 수 있다. 결과적으로, 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 활성에 대해 본원에 기술된 분자를 신속하게 스크리닝하는 것이 가능할 수 있다. 고 처리량 스크리닝을 수행하기 위한 일반적인 방법론은, 예를 들어, Devlin의 문헌[(1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker]; 및 미국 특허 제5,763,263호에 기술되어 있다. 고 처리량 검정은 이하에 기술된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 상이한 검정 기술을 사용할 수 있다.

다양한 시험관 내 또는 생체 내 생물학적 검정이 본 개시의 화합물의 효과를 검출하는 데 적합할 수 있다. 이들 시험관 내 또는 생체 내 생물학적 검정은 효소 활성 검정, 전기영동 이동성 변화 검정, 리포터 유전자 검정, 결합 검정, 세포 검정(세포주, 일차 세포 및 전혈), 시험관 내 세포 생존력 검정, 뿐만 아니라 NLRP3의 효능, 미

결합 제거율, 용해도, 및 투과성을 결정하기 위한 검정을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0606] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 인간-NLRP3 억제 활성화에 대해 공지된 절차, 예컨대 Col1 등의 문헌[*Nat Med.* (2015) **21**(3):248-255]에 보고된 방법론을 사용하여 시험될 수 있다. 또한 실시예, **생물학적 검정 방법** 섹션을 참조한다.

[0607] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 미결합 제거율(Clu)에 대해 공지된 절차, 예컨대 Miller 등의 문헌[J. Med. Chem. (2020) **63**:12156-12170]에 기술된 절차에 따라 시험될 수 있다. 예를 들어, 미결합 제거율(Clu)은 혈액 또는 혈장에서 측정된 총 제거율(mL/분/kg 단위의 'CL')을 혈장 내 미결합 분획(fu)으로 나눔으로써 계산될 수 있다.

[0608] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물의 용해도는 Alsenz and Kansy의 문헌[*Advanced Drug Delivery Reviews* (2007) **59**:546-567], 및 Wang 등의 문헌[J *Mass Spectrom* . (2000) **35**:71-76]에 기술된 것과 같은 공지된 절차에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 생리학적으로 관련된 배지에서의 동역학적 용해도는 연속 희석 및 2시간의 인큐베이션 기간, 이어서 여과를 사용하여 측정될 수 있고, LC-MS/MS에 의해 mM 단위로 보고될 수 있다. 생리학적으로 관련된 배지에서의 열역학적 용해도는 LC-MS/MS에 의해 24시간 인큐베이션 후 여과하여 측정될 수 있고, mg/mL 단위로 보고될 수 있다.

[0609] (4) 약학적 조성물

[0610] 일부 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체를 활성 성분으로서 포함하고 약학적으로 허용 가능한 희석제, 담체, 또는 부형제 중 하나 이상을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 표 1 또는 표 2로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 및 약학적으로 허용 가능한 희석제, 담체, 또는 부형제 중 하나 이상을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 표 1로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 및 약학적으로 허용 가능한 희석제, 담체, 또는 부형제 중 하나 이상을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 표 2로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 및 약학적으로 허용 가능한 희석제, 담체, 또는 부형제 중 하나 이상을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0611] 약학적 조성물은 경구, 비강, 경피, 폐, 흡입, 협측, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉막내, 척수강내, 및 비경구 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 경구로 투여된다.

[0612] 화학식 (I)의 화합물은 예를 들어, 정제, 알약, 경질 또는 연질 캡슐(이들 각각은 서방형 또는 시간 방출 제형을 포함함), 캔디, 현탁액(예: 수성 또는 유성 현탁액), 유화액, 분말(예: 분산성 분말), 과립, 시럽, 엘릭서, 및 팅크와 같은 경구용으로; 국소용(예: 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액)으로; 흡입 투여용(예를 들어, 미분화된 분말 또는 액체 에어로졸로서)으로; 주입에 의한 투여용(예를 들어, 미분화된 분말로 서)으로; 또는 비경구 투여용(예를 들어, 정맥 내(볼루스 또는 주입), 피하, 근육내, 복강내, 또는 근육내 투여를 위한 멸균 수용액 또는 유성 용액으로서, 또는 직장 투여를 위한 좌제로서)으로; 또는 경피(예: 패치) 투여용으로 제형화될 수 있고, 모든 사용하는 형태는 약학 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0613] 투여 경로는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 경구(예: 섭취에 의해); 협측; 설하; 경피(예를 들어, 패치, 플라스터 등에 의해); 경점막(예를 들어, 패치, 플라스터 등에 의해); 비강내(예: 비강 분무에 의해); 안구(예: 점안액에 의해); 폐(예: 흡입 또는 주입 요법에 의해, 예를 들어, 에어로졸을 통해, 예를 들어, 입 또는 코를 통해); 직장(예: 좌제 또는 관장제에 의해); 질(예: 질 삽입물에 의해); 비경구(예: 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수강내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내 투여를 포함하여 주사에 의해); 보관소 또는 저장조의 이식에 의해, 예를 들어, 피하 또는 근육내.

[0614] 제형은 수성 비히클을 포함하는 수용액의 형태일 수 있다. 수성 비히클 성분은 물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 적절한 허용 가능한 부형제는 용해도 증강제, 킬레이트제, 보존제, 등장 화제, 점도/현탁제, 완충액, 및 pH 조절제, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0615] 임의의 적절한 용해도 증강제가 사용될 수 있다. 용해도 증강제의 예는 시클로덱스트린, 예컨대 다음으로 이루

어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다: 하이드록시프로필-β-시클로텍스트린, 메틸-β-시클로텍스트린, 무작위 메틸화-β-시클로텍스트린, 에틸화-β-시클로텍스트린, 트리아세틸-β-시클로텍스트린, 피아세틸화-β-시클로텍스트린, 카르복시메틸-β-시클로텍스트린, 하이드록시에틸-β-시클로텍스트린, 2-하이드록시-3-(트리메틸암모니오)프로필-β-시클로텍스트린, 글루코실-β-시클로텍스트린, 황산화 β-시클로텍스트린(S-β-CD), 말토실-β-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린 실포부틸 에테르, 분지형-β-시클로텍스트린, 하이드록시프로필-γ-시클로텍스트린, 무작위 메틸화-γ-시클로텍스트린, 및 트리메틸-γ-시클로텍스트린, 및 이의 혼합물.

[0616] 임의의 적절한 킬레이트제가 사용될 수 있다. 적합한 킬레이트제의 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 금속 염, 에데트산 이나트륨, 에데트산 삼나트륨, 및 에데트산 테트라나트륨, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.

[0617] 임의의 적절한 보존제가 사용될 수 있다. 보존제의 예는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다: 벤즈알코늄 할라이드(바람직하게는 벤즈알코늄 염화물)와 같은 4차 암모늄 염, 클로르헥시딘 글루코네이트, 벤제토늄 염화물, 세틸 피리디늄 염화물, 벤질 브로마이드, 질산페닐수은, 페닐수은 아세테이트, 페닐수은 네오데카노에이트, 메르티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 비구아니드, 및 부틸-p-하이드록시벤조에이트, 및 소르브산, 및 이들의 혼합물.

[0618] 수성 비히클은 또한 등장성(삼투압)을 조절하기 위한 등장화제를 포함할 수 있다. 등장화제는 글리콜(예컨대 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜), 글리세롤, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨, 및 염화나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0619] 수성 비히클은 또한 점도/현탁제를 함유할 수 있다. 적절한 점도/현탁제는 셀룰로오스 유도체(예컨대, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400), 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 및 가교 결합된 아크릴산 중합체(카르보머), 예컨대 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜(카르보폴(Carbopol) - 예컨대 카르보폴 934, 카르보폴 934P, 카르보폴 971, 카르보폴 974, 및 카르보폴 974P)과 가교 결합된 아크릴산 중합체, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0620] 제형을 허용 가능한 pH(일반적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 보다 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9, 또는 약 7.5 내지 약 8.0의 pH 범위)로 조절하기 위해, 제형은 pH 조절제를 함유할 수 있다. pH 조절제는 통상적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨, 및 염산, 및 이들의 혼합물, 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산의 군으로부터 선택되는 무기산 또는 금속 수산화물 염기이다. 이들 산성 및/또는 염기성 pH 조절제를 첨가하여 제형을 허용 가능한 목표 pH 범위로 조정한다. 따라서, 산 및 염기 둘 다를 사용할 필요가 없을 수 있다 - 제형에 따라, 산 또는 염기 중 하나의 첨가는 혼합물을 원하는 pH 범위로 만들기 위해 충분할 수 있다.

[0621] 수성 비히클은 또한 pH를 안정화시키기 위한 완충제를 함유할 수 있다. 사용되는 경우, 완충액은 인산염 완충액(예컨대, 인산이수소나트륨 및 인산수소이나트륨), 붕산 완충액(예컨대, 붕산, 또는 사붕산이나트륨을 포함하는 이의 염), 구연산염 완충액(예컨대, 구연산, 또는 구연산나트륨을 포함하는 이의 염), 및 ε-아미노카프로산, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0622] 제형은 습윤제를 추가로 포함할 수 있다. 습윤제의 적절한 부류는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다: 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체(폴록사머), 피마자유의 폴리옥시알킬화 에테르, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르(폴리소르베이트), 옥시에틸화 옥틸 페놀의 중합체(틸록사폴), 폴리옥실 40 스테아레이트, 지방산 글리콜 에스테르, 지방산 글리세릴 에스테르, 수크로오스 지방 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌 지방 에스테르, 및 이들의 혼합물.

[0623] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 가능한 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료제 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼합될 수 있고 정제, 트로키스, 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세정제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 내의 화합물은 구강에 도포하고 휘저어 뱉어내거나 삼킬 수 있다. 약학적으로 상용 가능한 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 다음 성분 중 어느 하나, 또는 유사한 성질의 화합물: 미정질 셀룰로오스와 같은 결합제, 검 트라가칸스 또는 젤라틴; 전분 또는 락토오스와 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는

옥수수 전분과 같은 붕해제; 스테아린산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes)와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화 규소와 같은 활택제; 수크로오스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 살리실산메틸, 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 함유할 수 있다.

[0624] 경구 사용을 위해 의도된 조성물은, 예를 들어 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제, 및/또는 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0625] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 단독 요법으로서 단독으로 투여될 수 있거나, 하나 이상의 다른 물질 및/또는 치료제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 공동 치료는 치료제 개별 성분을 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0626] 예를 들어, 치료 효과는 보조제를 투여함으로써 향상될 수 있다(즉, 보조제는 그 자체로 최소한의 치료 이점만 가질 수 있지만, 다른 치료제와 조합하면, 개체에 대한 전반적인 치료 이점이 향상된다). 대안적으로, 단지 예로서, 대상체가 경험하는 이익은 화학식 (I)의 화합물을 (치료적 이점을 갖고 있는) 다른 치료제(치료 요법도 포함함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다.

[0627] 화학식 (I)의 화합물이 다른 치료제와 조합하여 투여되는 경우, 화합물은 다른 치료제와 동일한 경로를 통해 투여될 필요가 없으며, 상이한 물리적 및 화학적 특성으로 인해 상이한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 이의 양호한 혈액 수준을 생성하고 유지하기 위해 경구 투여될 수 있는 반면, 다른 치료제는 정맥내 투여될 수 있다.

[0628] 다른 치료제의 특정 선택은 담당 의사의 진단 및 개인의 병태에 대한 이들의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따라 달라질 것이다. 본 개시의 이러한 양태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 조합이 제공된다.

[0629] 본 개시의 추가의 양태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체를 또 다른 치료제 및 약학적 부형제와 조합하여 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0630] (5) 사용 방법 및 치료

[0631] 화학식 (I)의 화합물은 NLRP3 활성의 억제체로서 유용한 것으로 밝혀졌다.

[0632] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 NLRP3을 조절한다. 일부 구현예에서, 조절은 억제이다.

[0633] 일부 양태에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 비정상적인 NLRP3 활성과 연관되고, 상기 방법은 비정상적인 NLRP3 활성을 억제하여 대상체가 치료되도록 하는 단계를 포함한다.

[0634] 일부 양태에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0635] 일부 양태에서, 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0636] 일부 양태에서, 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0637] 일부 양태에서, 본원에 개시된 질환 또는 장애의 예방적 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 예방적으로 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클

라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 예방적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0638] 일부 양태에서, 본원에 개시된 질환 또는 장애의 예방적 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 예방적으로 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0639] 일부 양태에서, 본 개시는 NLRP3을 조절하는 데 사용하기 위한 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0640] 일부 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0641] 일부 양태에서, 본 개시는 NLRP3 활성을 억제하기 위한 의약의 제조에 있어서 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0642] 일부 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0643] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 NLRP3 활성이 관여하는 질환 또는 장애이다.
- [0644] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 중추신경계(CNS)의 질환 또는 장애, 말초 신경계(PNS)의 질환 또는 장애, 근육의 원발성 신경 질환, 염증성 장애, 자가면역 장애, 암, 감염증, 대사 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안구 질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 심리적 질환, 이식편대숙주 질환, 통증(이질통과 같은 통증 관리와 관련된 장애 포함), 또는 NLRP3에 생식세포 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 보유한 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3 관련 질환이다.
- [0645] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 치매, 알츠하이머병("AD") 간질, 외상성 뇌 손상("TBI"), 다발성 경화증("MS"), 발달 장애, 급성 과중성 뇌병증, 횡단 척수염, 파킨슨병("PD"), 근위축성 측색 경화증("ALS"), 헌팅턴병("HD"), 또는 척수 손상과 같은 중추 신경계 및/또는 말초 신경계("PNS")의 질환 또는 장애이다.
- [0646] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 근육의 원발성 신경 질환, 예컨대 이영양증 또는 척수성 근육 위축증이다.
- [0647] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 통풍 또는 염증성 빈혈증과 같은 염증성 장애이다.
- [0648] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 궤양성 대장염과 같은 자가면역 질환이다.
- [0649] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 피부암 또는 대장암과 같은 암이다.
- [0650] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경 감염과 같은 감염이다.
- [0651] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 당뇨병, 예를 들어 2형 당뇨병과 같은 대사 질환이다.
- [0652] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 뇌졸중과 같은 심혈관 질환이다.
- [0653] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 천식(예: 스테로이드 저항성 천식, 중증 스테로이드 저항성 천식) 또는 만성 폐쇄성 폐질환("COPD")과 같은 호흡기 질환이다.
- [0654] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 급성 신장 질환, 만성 신장 질환, 또는 희귀 신장 질환과 같은 신장 질환이다.
- [0655] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간 질환(NAFD) 또는 비알코올성 지방간염(NASH)과 같은 간 질환이다.
- [0656] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 시신경염 또는 황반 변성과 같은 안구 질환이다.
- [0657] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 건선, 화농성 한선염(HS), 또는 아토피 피부염과 같은 피부 질환이다.
- [0658] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 림프 질환이다.
- [0659] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 골관절염, 피부근육염, 스틸병, 또는 소아 특발성 관절염과 같은 류머티스성 질환이다.

[0660] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 우울증, 주요 우울 장애, 또는 불응성 우울증을 포함하는 신경정신 병태와 같은 심리적 질환이다.

[0661] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 이식편대숙주 질환이고,

[0662] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 통증 관리 중독, 골관절염 통증, 또는 이질통과 같은 통증(통증 관리와 관련된 장애 포함)이다.

[0663] 일부 구현예에서, NLRP3에 생식세포 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 보유한 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3 관련 질환은 크라이오피린 연관 자가염증 증후군이다. 일부 구현예에서, 크라이오피린 연관 자가염증성 증후군은 가족성 한랭 자가염증성 증후군, 머클-웰스 증후군, 또는 신생아 발병 다기관 염증성 질환(NOMID)이다.

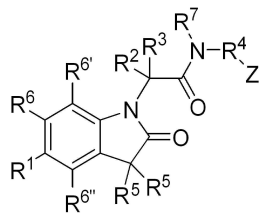
[0664] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 치매, 알츠하이머병("AD"), 간질, 외상성 뇌 손상("TBI"), 다발성 경화증("MS"), 발달 장애, 급성 과중성 뇌병증, 횡단 척수염, 파킨슨병("PD"), 근위축성 측색 경화증("ALS"), 척수성 근육 위축증, 헌팅턴병("HD"), 척수 손상, 이영양증, 신경 감염, 통증 관리 중독, 신경정신 병태(예: 우울증, 주요 우울 장애, 불응성 우울증), 신생아 발병 다기관 염증성 질환("NOMID"), 천식, 골관절염, 궤양성 대장염, 통풍, 염증성 빈혈, 스틸병, 만성 폐쇄성 폐질환("COPD"), 골관절염 통증, 또는 화농성 한선염이다.

[0665] 다른 양태에서, 세포에서 NLRP3 활성을 (예를 들어, 시험관 내 또는 생체 내에서) 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 세포를 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 유도체, 전구약물, 또는 다형체의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0666] (6) 추가 구현예

[0667] 구현예 1 내지 36이 본원에서 추가로 고려된다.

[0668] 구현예 1: 화학식 (I)의 화합물:



[0669] (I)

[0670] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 클라트레이트, 수화물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로서, 식 중:

[0671] R¹은 할로, 니트릴, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬이고;

[0672] 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₁₂ 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나,

[0673] R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₃-C₁₂ 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되고;

[0674] R⁴는 C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)_p-(C₃-C₁₂ 시클로알킬), -(CH₂)_p-(3원 내지 12원 헤테로시클릴), C₆-C₁₀ 아릴, 또는 -(CH₂)_p-(5원 내지 10원 헤테로아릴)이되, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알

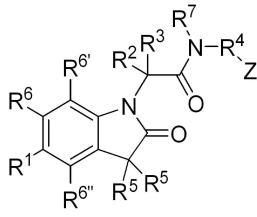
콕시로 임의로 치환되고;

- [0675] Z는 $-(CH_2)_n-$ (카르복실산) 또는 $-(CH_2)_n-$ 테트라졸이고;
- [0676] 각각의 R^5 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이되, 상기 알킬은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나,
- [0677] R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;
- [0678] R^6 은 H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0679] $R^{6'}$ 은 H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0680] $R^{6''}$ 은 H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0681] R^7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0682] n은 0 내지 3의 정수이고;
- [0683] p는 0 내지 2의 정수인, 화합물.
- [0684] **구현예 2: 구현예 1에 있어서:**
- [0685] R^1 은 브로모, 클로로, 니트릴, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_3-C_{12} 시클로알킬이고;
- [0686] 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되거나,
- [0687] R^2 및 R^3 은 함께 환화되어 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되고;
- [0688] R^4 는 n-프로필, $-(CH_2)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬), $-(CH_2)_p-(3원 내지 12원 헤테로시클릴)$, C_6-C_{10} 아릴, 또는 $-(CH_2)_p-(5원 내지 10원 헤테로아릴)$ 이되, n-프로필, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되고;
- [0689] Z는 $-(CH_2)_n-$ (카르복실산) 또는 $-(CH_2)_n-$ 테트라졸이고;
- [0690] 각각의 R^5 는 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나,
- [0691] R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

- [0692] R^6 은 H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0693] $R^{6'}$ 은 H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0694] $R^{6''}$ 은 H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;
- [0695] R^7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0696] n은 0 내지 3의 정수이고;
- [0697] p는 0 내지 2의 정수인, 화합물.
- [0698] **구현예 3:** 전술한 **구현예 1** 내지 **2** 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 브로모, 클로로, 또는 니트릴인, 화합물.
- [0699] **구현예 4:** 전술한 **구현예 1** 내지 **3** 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물.
- [0700] **구현예 5:** 전술한 **구현예 1** 내지 **4** 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 C_3-C_{12} 시클로알킬인, 화합물.
- [0701] **구현예 6:** 전술한 **구현예 1** 내지 **5** 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되는, 화합물.
- [0702] **구현예 7:** 전술한 **구현예 1** 내지 **6** 중 어느 하나에 있어서, R^2 및 R^3 은 함께 환화되어 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하되, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환되는, 화합물.
- [0703] **구현예 8:** 전술한 **구현예 1** 내지 **7** 중 어느 하나에 있어서, R^4 은 n-프로필인, 화합물.
- [0704] **구현예 9:** 전술한 **구현예 1** 내지 **8** 중 어느 하나에 있어서, Z는 카르복실산인, 화합물.
- [0705] **구현예 10:** 전술한 **구현예 1** 내지 **9** 중 어느 하나에 있어서, Z는 테트라졸인, 화합물.
- [0706] **구현예 11:** 전술한 **구현예 1** 내지 **10** 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.
- [0707] **구현예 12:** 전술한 **구현예 1** 내지 **11** 중 어느 하나에 있어서, R^5 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하는, 화합물.
- [0708] **구현예 13:** 전술한 **구현예 1** 내지 **12** 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 H인, 화합물.
- [0709] **구현예 14:** 전술한 **구현예 1** 내지 **13** 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시인, 화합물.
- [0710] **구현예 15:** 전술한 **구현예 1** 내지 **14** 중 어느 하나에 있어서, $R^{6'}$ 은 H인, 화합물.
- [0711] **구현예 16:** 전술한 **구현예 1** 내지 **15** 중 어느 하나에 있어서, $R^{6'}$ 은 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시

인, 화합물.

- [0712] 구현예 17: 전술한 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, R^{6*} 은 H인, 화합물.
- [0713] 구현예 18: 전술한 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, R^{6*} 은 할로젠, -OH, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시인, 화합물.
- [0714] 구현예 19: 전술한 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 H인, 화합물.
- [0715] 구현예 20: 전술한 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 표 1에 기술된 화합물로부터 선택되는, 화합물.
- [0716] 구현예 21: 구현예 20의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체.
- [0717] 구현예 22: 구현예 20의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0718] 구현예 23: 전술한 구현예 1 내지 22 중 어느 하나의 화합물의 동위원소 유도체.
- [0719] 구현예 24: 전술한 구현예 1 내지 23 중 어느 하나의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.
- [0720] 구현예 25: NLRP3 관련 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 전술한 구현예 1 내지 23 중 어느 하나의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0721] 구현예 26: NLRP3을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 전술한 구현예 1 내지 23 중 어느 하나의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0722] 구현예 27: 구현예 25 또는 구현예 26에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.
- [0723] 구현예 28: 구현예 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, NLRP3 관련 질환 또는 장애는 염증, 자가면역 질환, 암, 감염증, 중추신경계의 질환 또는 장애, 대사 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안구 질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 심리적 질환, 이식편대숙주 질환, 이질통, 또는 NLRP3에 생식선 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 보유하는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3 관련 질환인, 방법.
- [0724] 구현예 29: 구현예 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 중추신경계의 질환 또는 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 근위축성 측색 경화증, 또는 다발성 경화증인, 방법.
- [0725] 구현예 30: 구현예 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 신장 질환은 급성 신장 질환, 만성 신장 질환, 또는 희귀 신장 질환인, 방법.
- [0726] 구현예 31: 구현예 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 피부 질환은 건선, 화농성 한선염(HS), 또는 아토피 피부염인, 방법.
- [0727] 구현예 32: 구현예 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 류마티스 질환은 피부근염, 스틸병, 또는 소아 특발성 관절염인, 방법.
- [0728] 구현예 33: 구현예 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, NLRP3에 생식선 또는 체세포 비-침묵 돌연변이를 보유하는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3 관련 질환은 크라이오피린 연관 자가염증 증후군인, 방법.
- [0729] 구현예 34: 구현예 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 크라이오피린 연관 자가염증성 증후군은 가족성 한랭 자가염증성 증후군, 머클-웰스 증후군, 또는 신생아 발병 다기관 염증성 질환인, 방법.
- [0730] 구현예 35: 전술한 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, NLRP3 관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한, 화합물.
- [0731] 구현예 36: NLRP3 관련 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한, 의약의 제조에 있어서, 전술한 구현예 1 내지 34 중 어느 하나의 화합물의 용도.
- [0732] 구현예 A1 내지 A76이 본원에서 추가로 고려된다.
- [0733] 구현예 A1: 화학식 (I)의 화합물:



(I)

[0734]

[0735]

[0736]

[0737]

[0738]

[0739]

[0740]

[0741]

[0742]

[0743]

[0744]

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

R¹은 할로, -CN, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬 이고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₁₂ 시클로알킬, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이되, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, R² 및 R³은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₃-C₁₂ 시클로알킬 또는 3원 내지 12원 헤테로시클릴을 형성하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되고;

R⁴는 -C₁-C₆ 알킬-, -(L₁)_p-(C₃-C₁₂ 시클로알킬)-, -(L₁)_p-(3원 내지 12원 헤테로시클릴)-, -(L₁)_p-(C₆-C₁₀ 아릴)-, 또는 -(L₁)_p-(5원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, L₁의 각각의 경우는 독립적으로 -(C(R^{L1}))₂-이고, 추가로 R^{L1}의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, 2개의 R^{L1}기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C₃₋₄ 시클로알킬을 형성하고; 알킬은, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이되, L₂의 각각의 경우는 독립적으로 -(C(R^{L2}))₂-이고, 추가로 R^{L2}의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로, 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, 2개의 R^{L2}기가 이들이 부착되는 원자와 함께 C₃₋₄ 시클로알킬을 형성하고; 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R⁵는 독립적으로 할로 또는 C₁-C₆ 알킬이되, 알킬은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, R⁵ 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고;

R⁶은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R^{6'}은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R^{6''}은 H, 할로, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R⁷은 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0745] n은 0, 1, 2, 또는 3의 정수이고;

[0746] p는 0, 1, 또는 2의 정수인, 화합물.

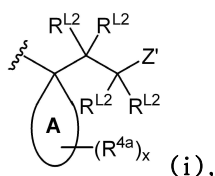
[0747] **구현예 A2:** 구현예 A1에 있어서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이거나, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0748] **구현예 A3:** 구현예 A2에 있어서, R^2 및 R^3 의 각각의 경우는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0749] **구현예 A4:** 구현예 A2에 있어서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C_3 시클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

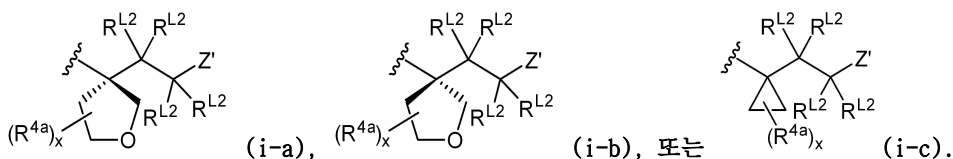
[0750] **구현예 A5:** 구현예 A1 내지 A4 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 $-(L_1)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)- 또는 $-(L_1)_p-(3$ 원 내지 12원 헤테로시클릴)-이되, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고; p는 0이고; n은 2이고; Z는 $-(L_2)_n-($ 카르복실산) 또는 $-(L_2)_n-$ 테트라졸이고; 그리하여 NR^7 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속 공유 결합된 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0751] **구현예 A6:** 구현예 A5에 있어서, $-R^4-Z$ 는 화학식 (i)의 기이고:

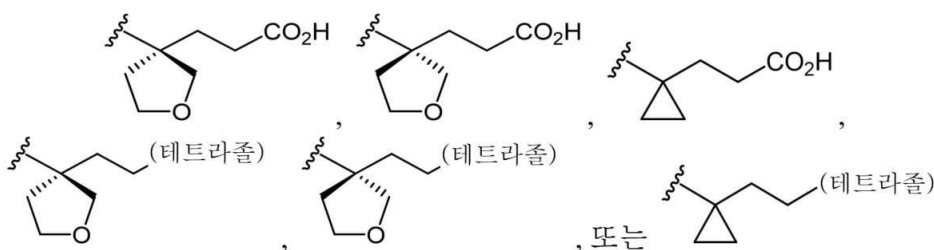


[0752] 식 중 Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0754] **구현예 A7:** 구현예 A6에 있어서, 화학식 (i)의 기는 다음과 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



[0756] **구현예 A8:** 구현예 A7에 있어서, 화학식 (i)의 기는 다음과 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

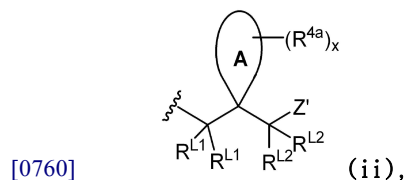


[0757]

[0758] **구현예 A9:** 구현예 A1 내지 A4 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 $-(L_1)_p-(C_3-C_{12}$ 시클로알킬)- 또는 $-(L_1)_p-(3$ 원 내지 12원 헤테로시클릴)-이되, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1-C_6 알킬,

C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고; p는 1이고; n은 1이고; Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이고; 그리하여 NR⁷ 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속 공유 결합된 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0759] 구현예 A10: 구현예 A9에 있어서, -R⁴-Z는 화학식 (ii)의 기이고:



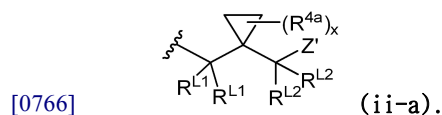
[0761] 식 중 Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C₃-C₅ 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0762] 구현예 A11: 구현예 A10에 있어서, R^{L1}의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 -C₁-C₃ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

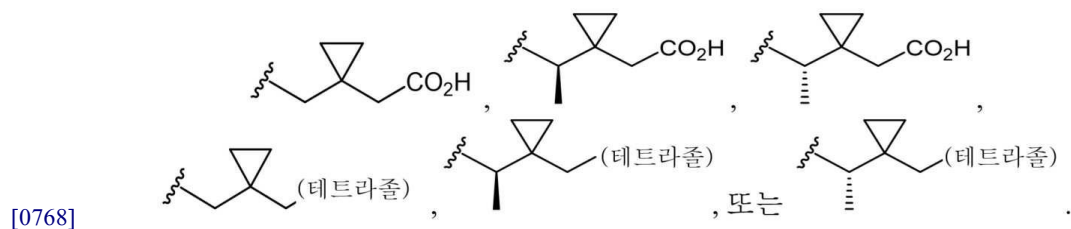
[0763] 구현예 A12: 구현예 A10에 있어서, R^{L2}의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 -C₁-C₃ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0764] 구현예 A13: 구현예 A10에 있어서, R^{L1} 및 R^{L2}의 각각의 경우는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0765] 구현예 A14: 구현예 A10에 있어서, 화학식 (ii)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

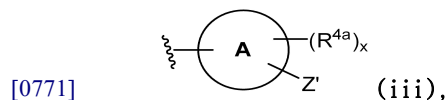


[0767] 구현예 A15: 구현예 A14에 있어서, 화학식 (ii-a)의 기는 다음과 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



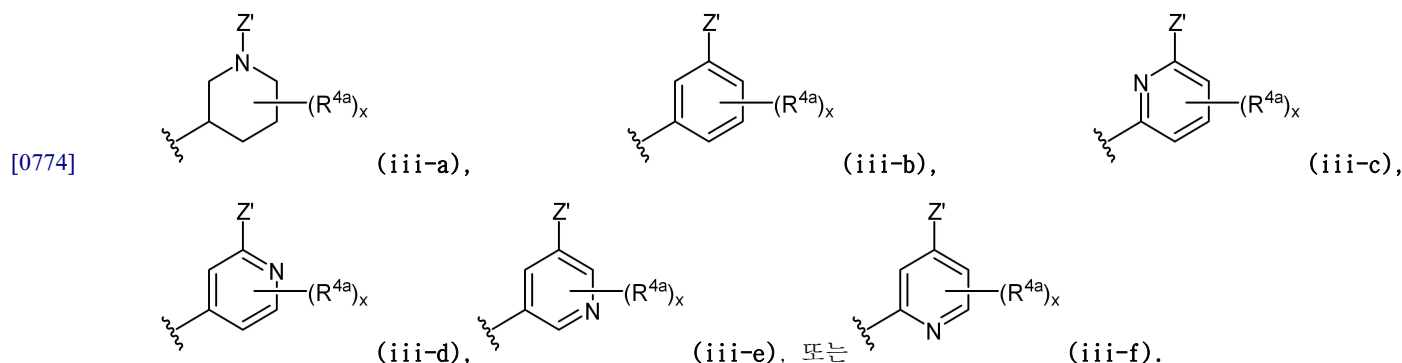
[0769] 구현예 A16: 구현예 A1 내지 A4 중 어느 하나에 있어서, R⁴는 -(L₁)_p-(C₃-C₁₂ 시클로알킬)-, -(L₁)_p-(3원 내지 12원 헤테로시클릴)-, -(L₂)_p-(C₆-C₁₀ 아릴)-, 또는 -(L₂)_p-(5원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, 시클로알킬은, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고; p는 0이고; n은 0이고; Z는 -(L₂)_n-(카르복실산) 또는 -(L₂)_n-테트라졸이고; 그리하여 NR⁷ 아미드 질소와 상기 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속 공유 결합된 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0770] 구현예 A17: 구현예 A16에 있어서, $-R^4-Z$ 는 화학식 (iii)의 기이고:

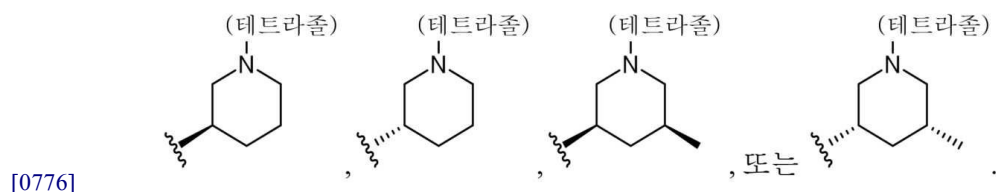


[0772] 식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 고리 A는 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0773] 구현예 A18: 구현예 A17에 있어서, 화학식 (iii)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

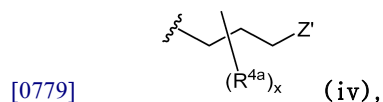


[0775] 구현예 A19: 구현예 A18에 있어서, 화학식 (iii-a)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



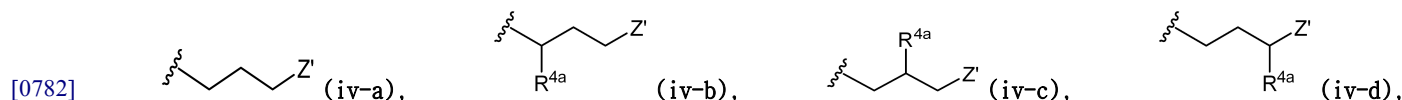
[0777] 구현예 A20: 구현예 A1 내지 A4 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환된 $-(n-프로필)-$ 이고; n은 0이고; Z 는 $-(L_2)_n$ -(카르복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

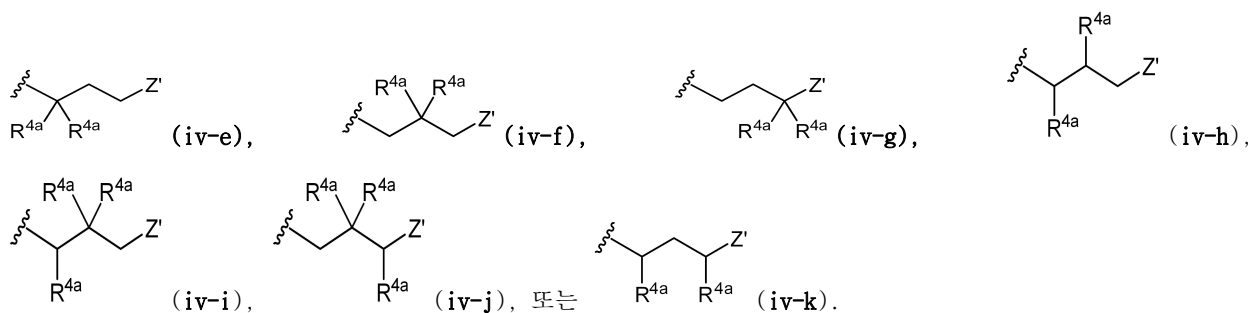
[0778] 구현예 A21: 구현예 A20에 있어서, $-R^4-Z$ 는 화학식 (iv)의 기이고:



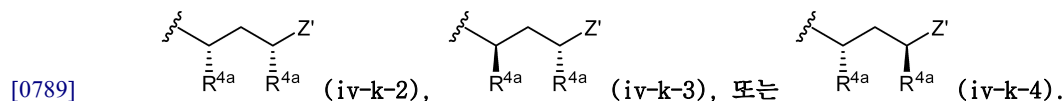
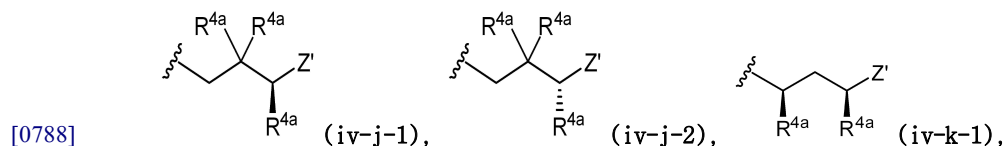
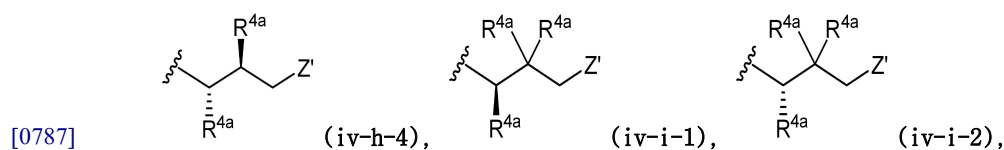
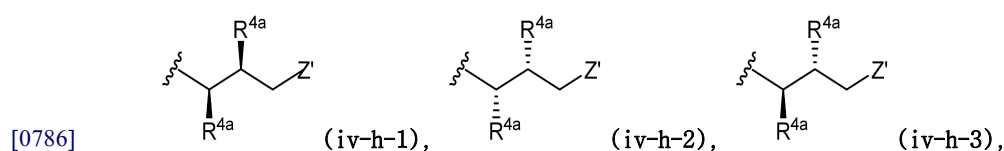
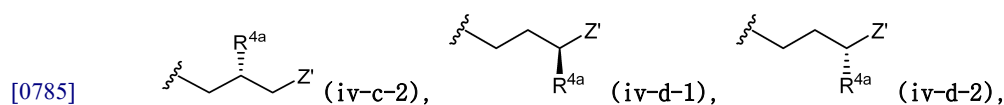
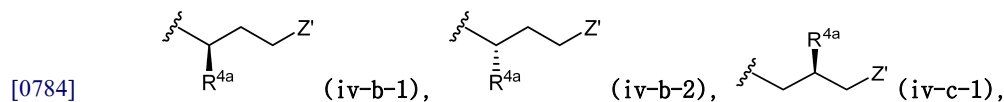
[0780] 식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3 시클로알킬이고; x는 0, 1, 2, 또는 3인. 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0781] 구현예 A22: 구현예 A21에 있어서, 화학식 (iv)의 기는 다음과 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



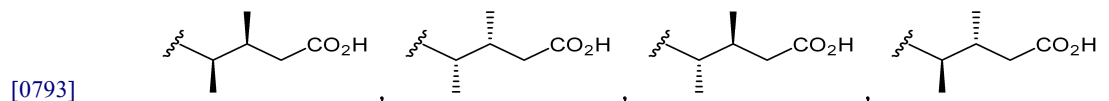
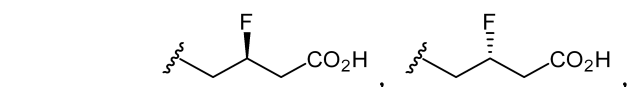
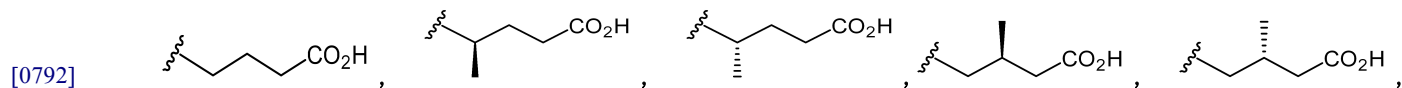


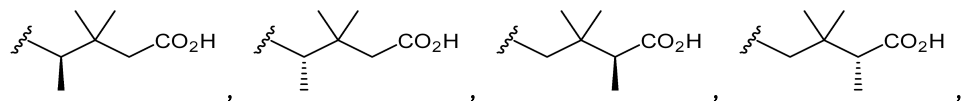
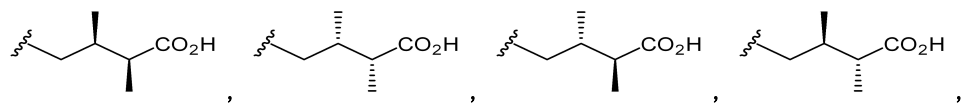
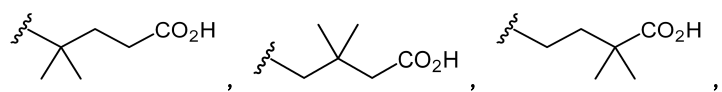
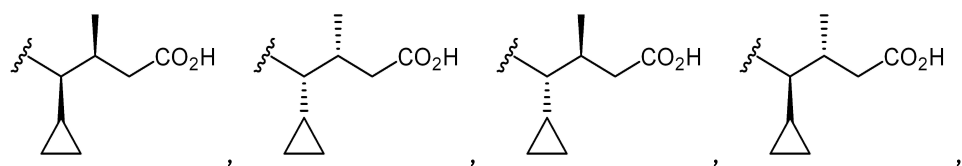
[0783] 구현예 A23: 구현예 A21에 있어서, 화학식 (iv)의 기는 다음과 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

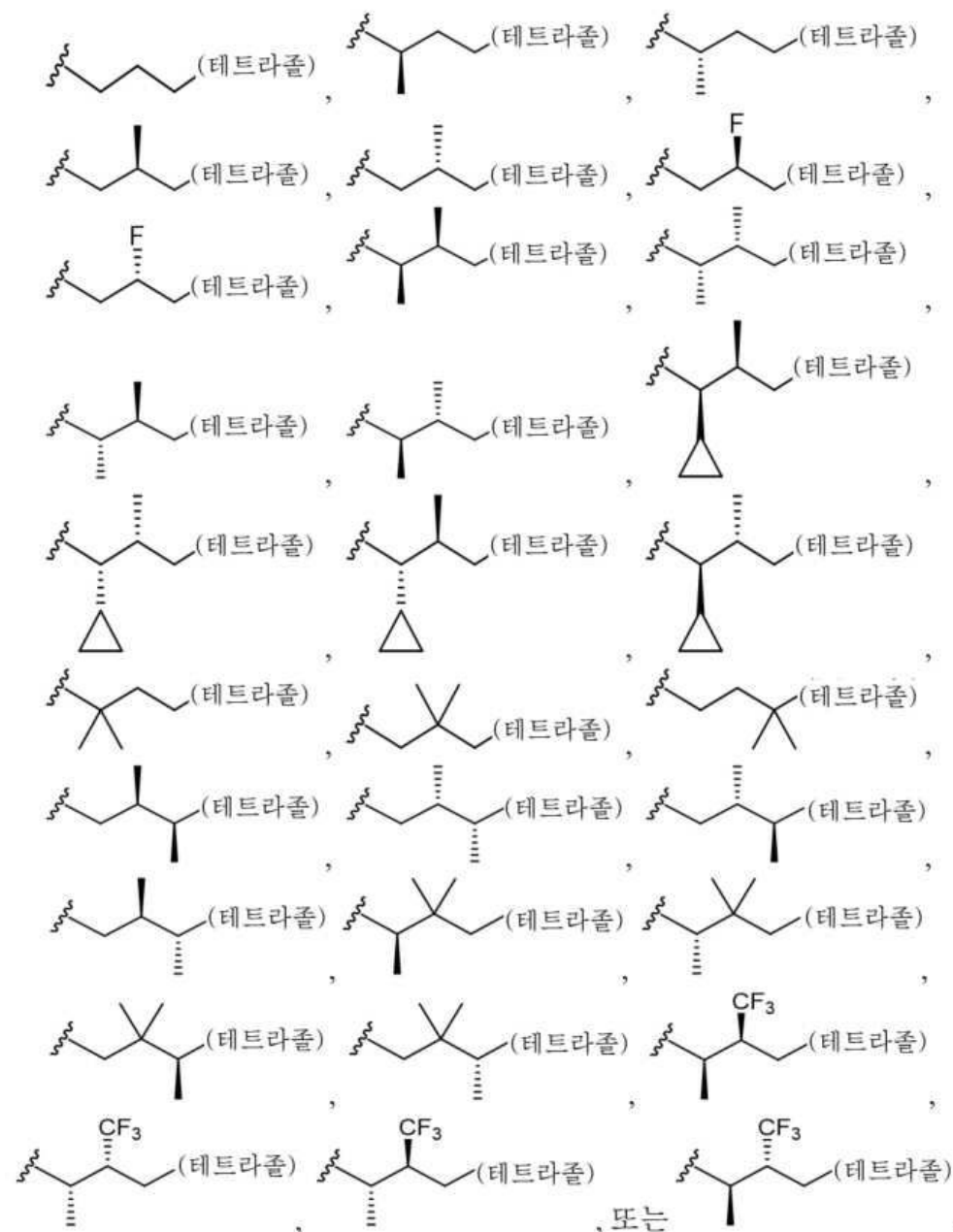
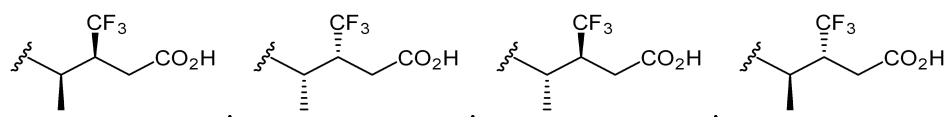


[0790] 구현예 A24: 구현예 A21 내지 A23 중 어느 하나에 있어서, R^{4a} 의 각각의 경우는 독립적으로 $-CH_3$, $-CF_3$, C_3 시클로알킬, 또는 플루오로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0791] 구현예 A25: 구현예 A21에 있어서, 화학식 (iv)의 기는 다음과 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

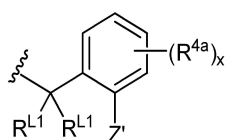




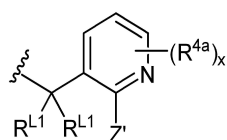


[0800] 구현예 A26: 구현예 A1 내지 A4 중 어느 하나에 있어서, p는 1이고; n은 0이고; Z는 $-(L_2)_n$ -(카르복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸이고; R^4 는 $-(L_1)_p$ -(C_6 - C_{10} 아릴)- 또는 $-(L_1)_p$ -(5원 내지 10원 헤테로아릴)이되, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고; 그리하여 NR^7 아마이드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 3개의 연속 공유 결합된 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

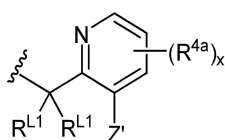
[0801] 구현예 A27: 구현예 A26에 있어서, 화학식의 $-R^4-Z$ 기는 다음과 같고:



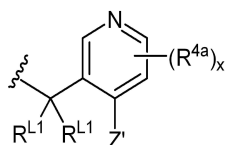
(v-a),



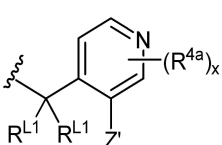
(v-b),



(v-c),



(v-d), 또는

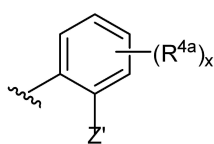


(v-e),

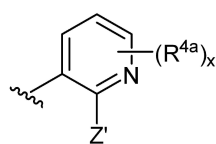
식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

구현예 A28: 구현예 A1 내지 A4 중 어느 하나에 있어서, p 는 0이고; n 은 0이고; Z 는 $-(L_2)_n$ -(카르복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸이고; R^4 는 $-(L_1)_p$ -(C_3-C_{12} 시클로알킬)-, $-(L_1)_p$ -(3원 내지 12원 헤테로시클릴)-, $-(L_1)_p$ -(C_6-C_{10} 아릴)-, 또는 $-(L_1)_p$ -(5원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, 시클로알킬은, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3 시클로알킬로 임의로 치환되고; 그리하여 NR^7 아마이드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 2개의 연속 공유 결합된 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

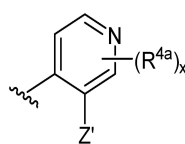
구현예 A29: 구현예 A28에 있어서, 화학식의 $-R^4-Z$ 기는 다음 화학식의 기이고:



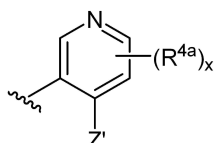
(vi-a),



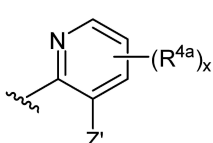
(vi-b),



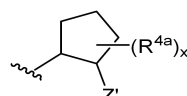
(vi-c),



(vi-d),



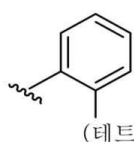
(vi-e), 또는



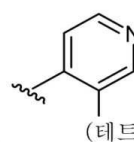
(vi-f),

식 중 Z' 은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬이고; x 는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

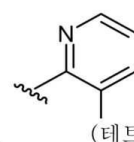
구현예 A30: 구현예 A28에 있어서, $-R^4-Z$ 기는 다음 화학식의 기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



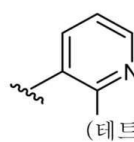
(테트라졸),



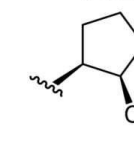
(테트라졸),



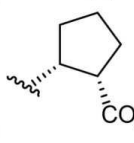
(테트라졸),



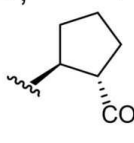
(테트라졸),



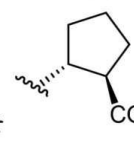
CO_2H ,



CO_2H ,



CO_2H , 또는

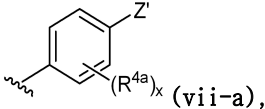
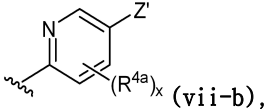
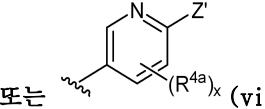


CO_2H .

구현예 A31: 구현예 A1 내지 A4 중 어느 하나에 있어서, p 는 0이고; n 은 0이고; Z 는 $-(L_2)_n$ -(카르복실산) 또는 $-(L_2)_n$ -테트라졸이고; R^4 는 $-(L_1)_p$ -(C_6-C_{10} 아릴)-, 또는 $-(L_1)_p$ -(5원 내지 10원 헤테로아릴)-이되, 아릴 또는 헤테

테로아틸은 하나 이상의 할로, -CN, -OH, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₃ 시클로알킬로 임의로 치환되고; 그리하여 NR⁷ 아미드 질소와 말단 카르복실산 또는 테트라졸기 사이의 연속 공유 결합된 최소 수의 원자는 4개의 연속 공유 결합된 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0813] 구현예 A32: 구현예 A31에 있어서, -R⁴-Z는 다음 화학식의 기이고:

[0814]  (vii-a),  (vii-b), 또는  (vii-c),

[0815] 식 중 Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고; 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬이고, x는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0816] 구현예 A33: 구현예 A1 내지 A32 중 어느 하나에 있어서, R⁵의 각각의 경우는 플루오로 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R⁵ 둘 다는 이들이 부착되는 원자와 함께 환화되어 C₃ 시클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0817] 구현예 A34: 구현예 A33에 있어서, R⁵의 각각의 경우는 동일하고, 플루오로 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0818] 구현예 A35: 구현예 A34에 있어서, R⁵의 각각의 경우는 플루오로 또는 -CH₃인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

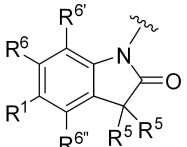
[0819] 구현예 A36: 구현예 A1 내지 A35 중 어느 하나에 있어서, R¹은 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃-C₅ 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

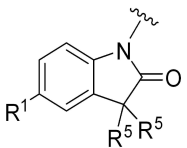
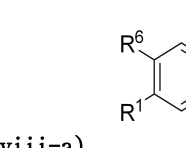
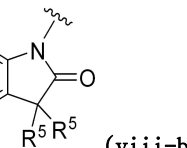
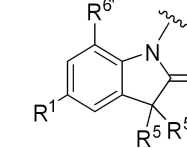
[0820] 구현예 A37: 구현예 A1 내지 A36 중 어느 하나에 있어서, R⁶은 H, 할로, 또는 -OH인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

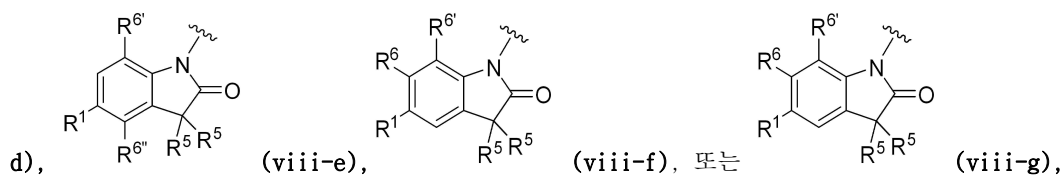
[0821] 구현예 A38: 구현예 A1 내지 A37 중 어느 하나에 있어서, R^{6'}은 H, 할로, -OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₁-C₃ 알콕시인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0822] 구현예 A39: 구현예 A1 내지 A38 중 어느 하나에 있어서, 식 중 R^{6''}은 H 또는 할로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0823] 구현예 A40: 구현예 A1 내지 A39 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (viii)의 6,5-이환 코어:

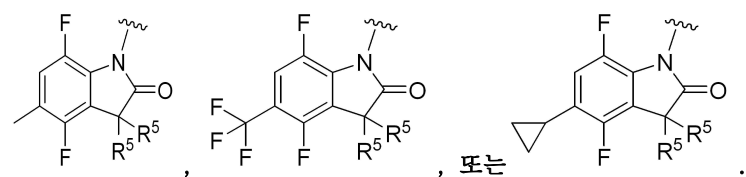
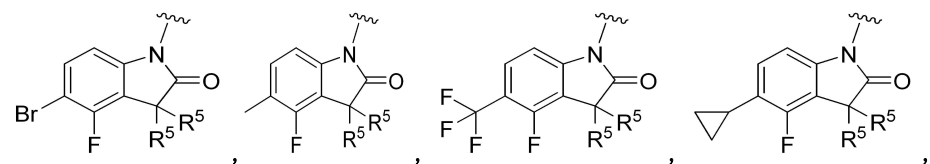
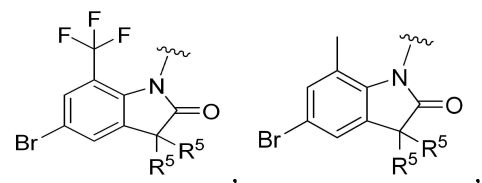
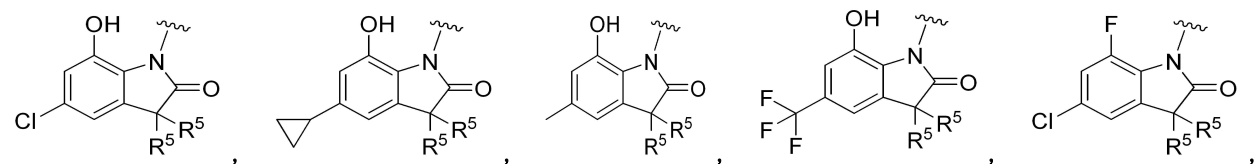
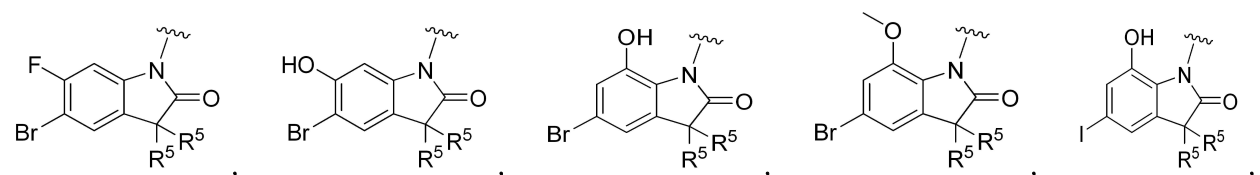
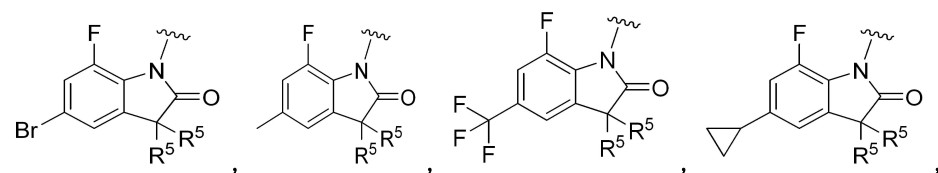
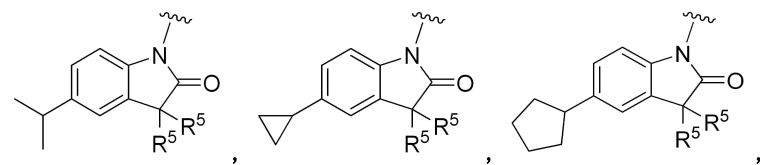
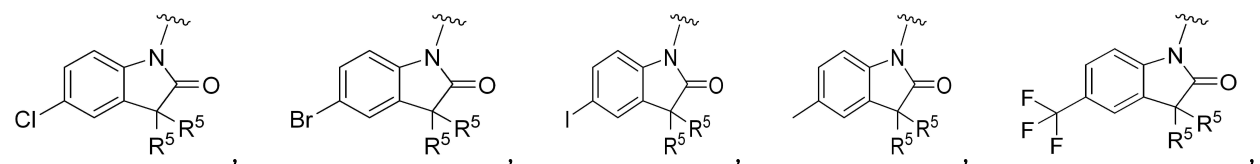
[0824]  (viii)는 다음 화학식의 6,5 이환 코어이고:

[0825]  (viii-a),  (viii-b),  (viii-c),  (viii-d)

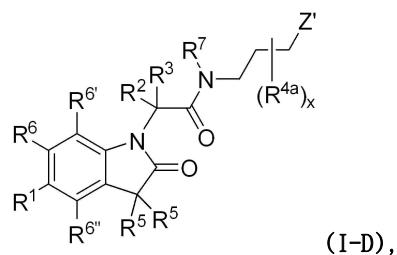
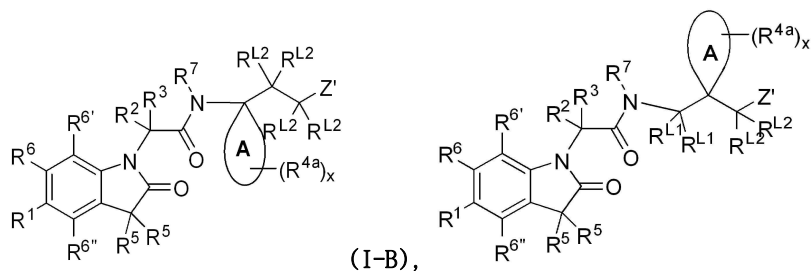


식 중 R^6 , $R^{6'}$ 및 $R^{6''}$ 중 적어도 하나는 H가 아닌, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

구현예 A41: 구현예 A1 내지 A40 중 어느 하나에 있어서, 상기 6,5-이환 코어는 다음 화학식의 6,5-이환 코어인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



[0833] 구현예 A42: 구현예 A1 내지 A40 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음 화학식의 화합물이고:



식 중:

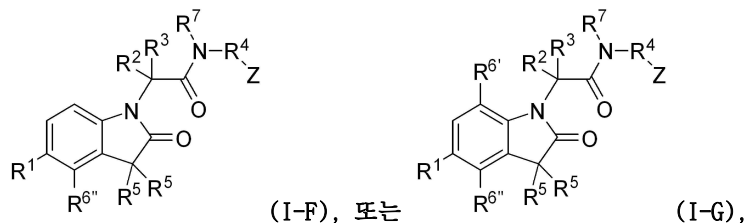
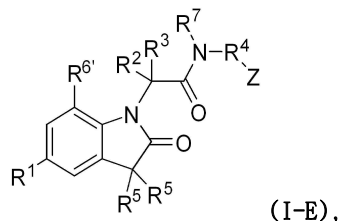
Z'은 테트라졸 또는 카르복실산이고;

고리 A는 C₃-C₅ 시클로알킬 또는 4원 내지 5원 헤테로시클릴이고;

각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₃ 시클로알킬이고;

x는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

구현예 A43: 구현예 A1 내지 A40 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음 화학식의 화합물이고:



식 중 R⁶, R^{6'} 및 R^{6''} 중 적어도 하나는 H가 아닌, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

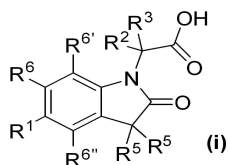
구현예 A44: 구현예 A1에 있어서, 표 1 또는 표 2의 화합물 중 어느 하나로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

구현예 A45: 구현예 A1 내지 A44 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

구현예 A46: 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 구현예 A1 내지 A44 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

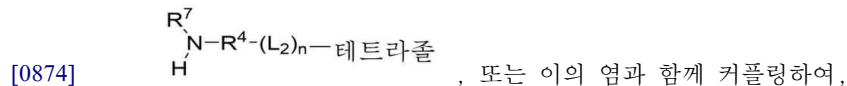
구현예 A47: 구현예 A46에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 NLRP3 관련 질환 또는 장애인, 방법.

- [0849] 구현예 A48: 구현예 A46 또는 A47에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.
- [0850] 구현예 A49: 구현예 A46 내지 A48 중 어느 하나에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 중추신경계(CNS)의 질환 또는 장애, 말초 신경계(PNS)의 질환 또는 장애, 근육의 원발성 신경 질환, 염증성 장애, 자가면역 장애, 암, 감염증, 대사 질환, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안구 질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 심리적 질환, 이식편대숙주 질환, 통증(통증 관리와 관련된 장애 포함), 또는 NLRP3에 생식선 또는 체세포 비-침묵 돌연변이를 보유하는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3 관련 질환인, 방법.
- [0851] 구현예 A50: 구현예 A49에 있어서, 중추신경계의 질환 또는 장애는 치매, 알츠하이머병("AD") 간질, 외상성 뇌 손상("TBI"), 다발성 경화증("MS"), 발달 장애, 급성 파종성 뇌병증, 횡단 척수염, 파킨슨병("PD"), 근위축성 측색 경화증("ALS"), 헌팅턴병("HD"), 또는 척수 손상인, 방법.
- [0852] 구현예 A51: 구현예 A49에 있어서, 근육의 원발성 신경 질환은 이영양증 또는 척수성 근육 위축증인, 방법.
- [0853] 구현예 A52: 구현예 A49에 있어서, 염증성 장애는 통풍 또는 염증성 빈혈증인, 방법.
- [0854] 구현예 A53: 구현예 A49에 있어서, 자가면역 질환은 궤양성 대장염인, 방법.
- [0855] 구현예 A54: 구현예 A49에 있어서, 암은 피부암 또는 대장암인, 방법.
- [0856] 구현예 A55: 구현예 A49에 있어서, 감염은 신경 감염인, 방법.
- [0857] 구현예 A56: 구현예 A49에 있어서, 대사 질환은 당뇨병인, 방법.
- [0858] 구현예 A57: 구현예 A49에 있어서, 심혈관 질환은 뇌졸중인, 방법.
- [0859] 구현예 A58: 구현예 A49에 있어서, 호흡기 질환은 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환인, 방법.
- [0860] 구현예 A59: 구현예 A49에 있어서, 신장 질환은 급성 신장 질환, 만성 신장 질환, 또는 희귀 신장 질환인, 방법.
- [0861] 구현예 A60: 구현예 A49에 있어서, 간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알코올성 지방간염(NASH)인, 방법.
- [0862] 구현예 A61: 구현예 A49에 있어서, 안구 질환은 시신경염 또는 황반 변성인, 방법.
- [0863] 구현예 A62: 구현예 A49에 있어서, 피부 질환은 건선, 화농성 한선염(HS), 또는 아토피 피부염인, 방법.
- [0864] 구현예 A63: 구현예 A49에 있어서, 류머티즘성 질환은 골관절염, 피부근육염, 스틸병, 또는 소아 특발성 관절염인, 방법.
- [0865] 구현예 A64: 구현예 A49에 있어서, 심리학적 질환은 우울증, 주요 우울증, 및 불응성 우울증으로 이루어진 군으로부터 선택된 신경정신 질환인, 방법.
- [0866] 구현예 A65: 구현예 A49에 있어서, 통증은 통증 관리 중독, 골관절염 통증, 또는 이질통인, 방법.
- [0867] 구현예 A66: 구현예 A49에 있어서, NLRP3에 생식선 또는 체세포 비-침묵 돌연변이를 보유하는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3 관련 질환은 크라이오피린 연관 자가염증 증후군인, 방법.
- [0868] 구현예 A67: 구현예 A49에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 치매, 알츠하이머병("AD"), 간질, 외상성 뇌 손상("TBI"), 다발성 경화증("MS"), 발달 장애, 급성 파종성 뇌병증, 횡단 척수염, 파킨슨병("PD"), 근위축성 측색 경화증("ALS"), 척수성 근육 위축증, 헌팅턴병("HD"), 척수 손상, 이영양증, 신경 감염, 통증 관리 중독, 신경정신 질환, 신생아 발병 다기관 염증성 질환("NOMID"), 천식, 골관절염, 궤양성 대장염, 통풍, 염증성 빈혈, 스틸병, 만성 폐쇄성 폐질환("COPD"), 골관절염 통증, 또는 화농성 한선염인, 방법.
- [0869] 구현예 A68: 세포에서 NLRP3 활성을 억제하는 방법으로서, 구현예 A1 내지 A44 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0870] 구현예 A69: 구현예 A68에 있어서, 상기 방법은 시험관 내 방법인, 방법.
- [0871] 구현예 A70: Z가 $-(L_2)_n$ -테트라졸인, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 치환된 인돌리논(아세트산)(i):



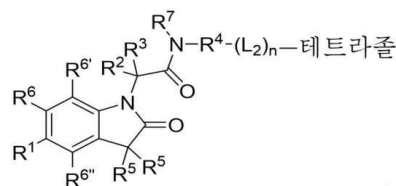
[0872] , 또는 이의 염을;

[0873] 아미노테트라졸(ii):



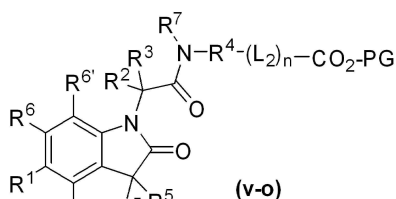
[0874] , 또는 이의 염과 함께 커플링하여,

[0875] 테트라졸 유사체:



[0876] , 또는 이의 염을 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

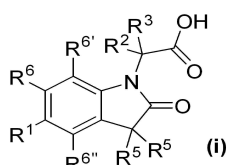
[0877] **구현예 A71:** Z가 $-(L_2)_n$ -카르복실산인, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 화학식 (v-o)의 화합물:



[0878] , 또는 이의 염을 탈보호하는 단계를 포함하고,

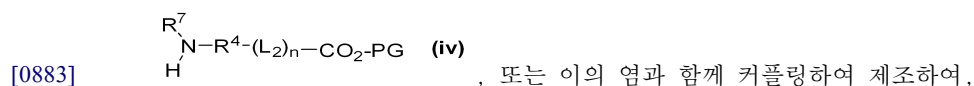
[0879] 식 중 PG는 C_{1-6} 알킬, C_6 아릴, 또는 아릴- C_{1-6} 알킬이되, 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되는, 방법.

[0880] **구현예 A72:** 구현예 A71에 있어서, 화학식 (v-o)의 화합물 또는 이의 염은 치환된 인돌리논(아세트산)(i):



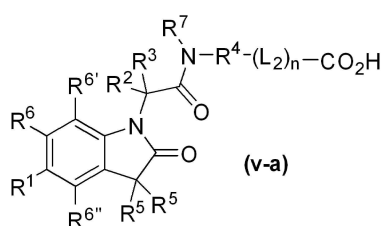
[0881] , 또는 이의 염을;

[0882] 아미노에스테르(iv):



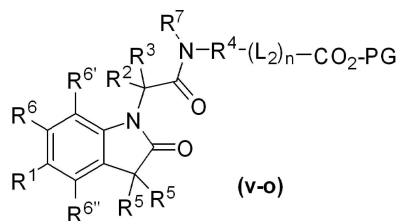
[0883] , 또는 이의 염과 함께 커플링하여 제조하여,

[0884] 카르복실산 유사체(v-a):



[0885] , 또는 이의 염을 제공하는, 방법.

[0886] **구현예 A73:** 화학식 (v-o)의 화합물:



[0887] , 또는 이의 염으로서,

[0888] 식 중 n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L_2 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, 및 R^7 은 **구현예 A1**에서 정의된 것과 같고, PG는 C_{1-6} 알킬, C_6 아릴, 또는 아릴- C_{1-6} 알킬이되, 알킬 및 아릴은 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되는, 화합물.

[0889] **구현예 A74:** **구현예 A73**에 있어서, PG는 메틸, 에틸, 또는 t-부틸인, 화합물 또는 이의 염.

[0890] **구현예 A75:** **구현예 A1** 내지 **A74** 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 동위원소 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물, 조성물, 또는 방법.

[0891] **구현예 A76:** **구현예 A73**에 있어서, 표 3의 화합물 중 어느 하나로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 염.

[0892] **예시**

[0893] 본 개시가 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 다음의 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며 어떤 방식으로든 본 개시를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.

[0894] **분석 방법**

[0895] 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 명시된 대로 400 메가헤르츠(MHz)에서 기록하였고, 달리 언급되지 않는 한 300.3 K에서 기록하였으며; 화학적 이동(δ)은 백만분율(ppm)로 보고된다. Bruker Avance 400 기기를 사용하여 8, 16, 또는 32개의 스캔을 갖는 스펙트럼을 기록하였다. 예시적인 NMR 용매는 중수소화된 디메틸설폭시드(DMSO- d_6), 중수소화된 메탄올(CD_3OD), 및 중수소화된 클로로포름($CDCl_3$)을 포함한다. 기타 약어: s = 단일항; d = 이중항; t = 삼중항; m = 다중항; br = 광범위.

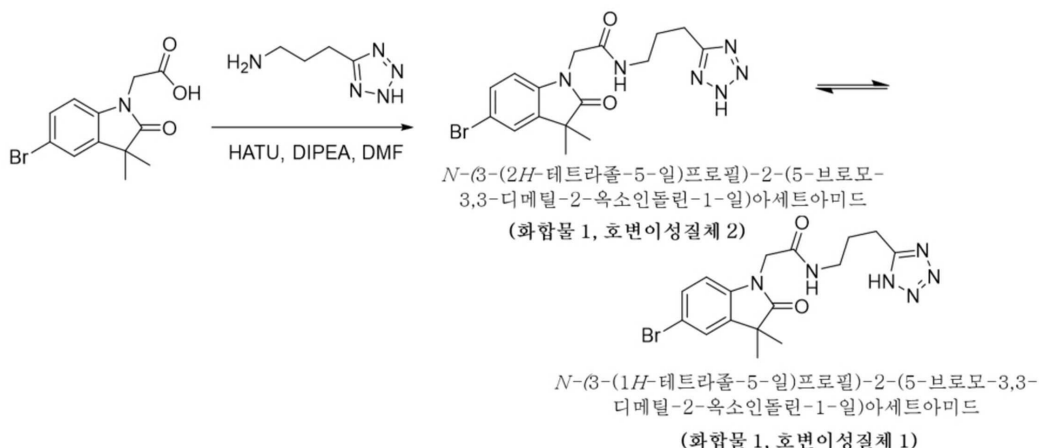
[0896] 액체 크로마토그래피 - 질량 분광분석(LCMS) 및 스펙트럼을 Shimadzu LCMS-2020을 사용하여 기록하였다. 주입 부피는 0.7 내지 8.0 μ l였고 유속은 일반적으로 0.8 또는 1.2 ml/분이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 또는 증발 광 산란(ELSD)뿐만 아니라 양이온 전기분무 이온화(ESI)였다. MS 범위는 100 내지 1000 Da이었다. 용매는 물(H_2O)의 구배였고/이거나 아세토니트릴(MeCN)은 포름산(FA), 트리플루오로아세트산(TFA), 또는 탄산암모늄(NH_4HCO_3)과 같은 개질제(통상적으로 0.01 내지 0.04%)를 함유할 수 있다. ESI 또는 ES = 전기분무 이온화; m/z = 질량/전하; RT = 유지 시간(분).

[0897] 가스 크로마토그래피 - 질량 분광분석(GCMS) 크로마토그램 및 스펙트럼은 Agilent GCMS 8890-5977 및 검출기 채널 FID를 사용하여 기록하였다. GC 파라미터: DB-5MS, 12m x 0.20mm x 0.33 μ m; 컬럼 오븐 온도: 50.0; 주입량: 0.5 μ L; 컬럼 유속: 1.2 ml/분; 주입 온도: 300 $^{\circ}$ C; 주입 모드: 분할; 분할 비율: 20:1; 검출기 온도: 300 $^{\circ}$ C; 초기 온도: 50 $^{\circ}$ C에서 1분 동안, 이어서 40 $^{\circ}$ C/분 내지 300 $^{\circ}$ C에서 1.75분 동안. 보충 가스: He; 보충 유속: 25.0 mL/분; H₂; 유량: 30.0 mL/분; 공기 유량: 400.0 mL/분; 최종 온도: 300 $^{\circ}$ C. 획득 모드의 MS 검출기: 시작 시간: 2.00분; 종료 시간: 9.00분; 획득 모드: 스캔; 인터페이스 유형: EI 임계값: 150; 스캔 속도: 1562; 시작 m/z: 50.00; 종료 m/z: 550.00; MS 소스: 230.00 $^{\circ}$ C; MS 쿼드: 150.00 $^{\circ}$ C; 용매 중단 시간: 2.00분.

[0898] 정제/분리 방법. 합성 방법은 예시된 화합물의 정제 및/또는 단리에 적용되었던 정제 및/또는 분리 크로마토그래피 방법을 기술한다. R_f = 유지 계수; RT = 유지 시간(분); Prep-HPLC = 분취 고성능 액체 크로마토그래피; Prep-SFC = 분취 초임계 유체 크로마토그래피; TLC = 박층 크로마토그래피.

[0899] **합성 방법**

[0900] **실시예 1:** N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성 질체 1) 및 N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성 질체 2)(화합물 1)



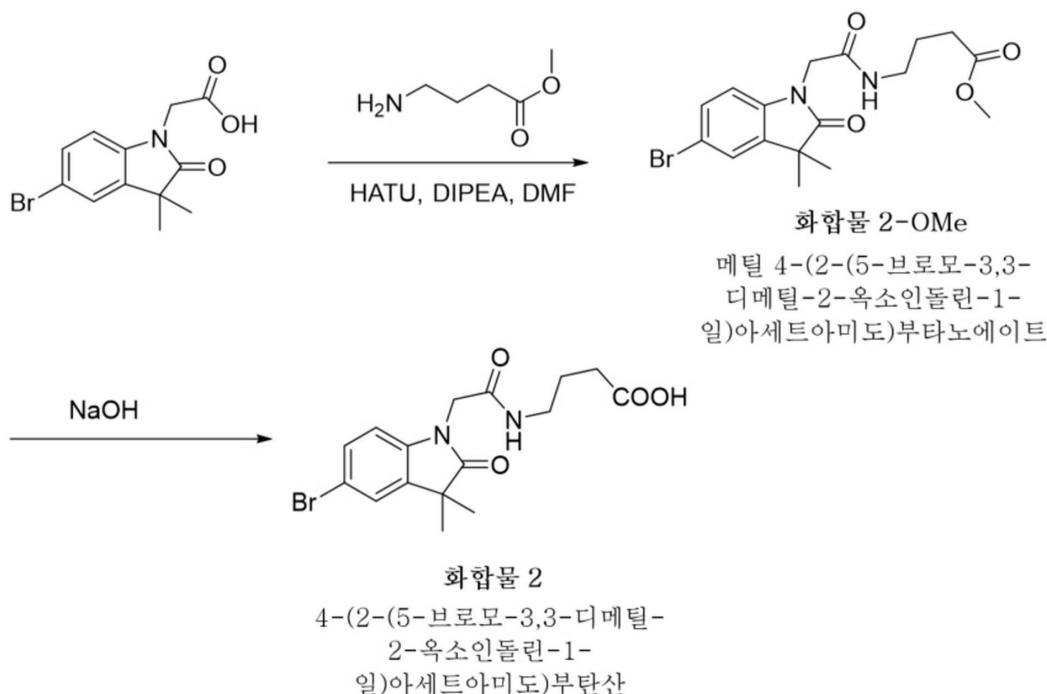
[0901]

[0902]

N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(0.8 mL) 중 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소-인돌린-1-일)아세트산(1 당량, 54 mg, 0.181 mmol) 및 [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(1.1 당량, 72 mg, 0.190 mmol)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(2.2 당량, 0.069 mL, 0.398 mmol) 및 NaOH(5 당량, 0.43 mL, 0.906 mmol)로 처리하였고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 0 내지 100% MeCN/H₂O로 용리하는 C18 역상 크로마토그래피 컬럼 상에 직접 주입하여 *N*-(3-(1*H*-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) 및 *N*-(3-(2*H*-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)(**화합물 1**)를 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): RT=1.97분, *m/z*=409.23[M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (t, *J* = 5.7Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 2.1Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 3H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 1.86 (p, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.30 (s, 6H).

[0903]

실시예 2: 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 2**) 및 메틸 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 2-OMe**)



[0904]

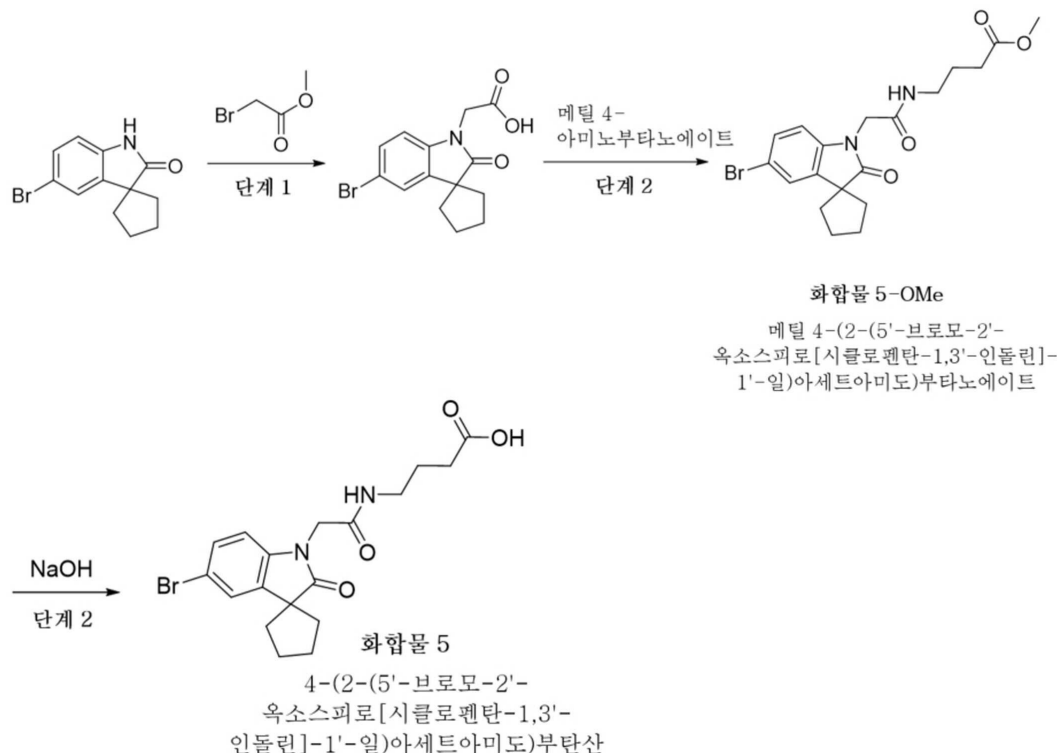
[0905]

N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(0.8 mL) 중 메틸 4-아미노부타노에이트 염산염(1.1 당량, 31 mg, 0.203 mmol) 및 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소-인돌린-1-일)아세트산(1 당량, 55 mg, 0.184 mmol)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(3 당량, 0.096 mL, 0.553 mmol) 및 [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(1.1 당량, 74 mg, 0.194 mmol)로 처리하였고, 실온에서

20분 동안 교반하였다. 메틸 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 2-OMe**)를 인시츄로 형성하였다. 그런 다음, 혼합물을 NaOH(5 당량, 0.43 mL, 0.922 mmol)로 처리하고 2시간 동안 추가로 교반하였다. 6N HCl(0.23 mL)을 첨가하여 혼합물을 키팅시켰다. 잔류물을 0 내지 100% MeCN/H₂O로 용리하는 C18 역상 크로마토그래피 컬럼을 사용하여 정제하여 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 2**)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): RT=1.99분, m/z=385.33[M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (t, J = 5.6Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.3, 2.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.08 (q, J = 6.6Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.4Hz, 2H), 1.63 (p, J = 7.2Hz, 2H), 1.29 (s, 6H).

[0906]

실시예 3: 4-(2-(5'-브로모-2'-옥소스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 5**) 및 메틸 4-(2-(5'-브로모-2'-옥소스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 5-OMe**)



[0907]

[0908]

단계 1: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(3 mL) 중 5'-브로모스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌린]-2'-온(1 당량, 100 mg, 0.376 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고 NaH(1.10 당량, 17 mg, 0.413 mmol)로 처리하고, 20분 동안 교반하였다. 그런 다음, 메틸 2-브로모아세테이트(1.1 당량, 0.039 mL, 0.413 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시키고 40분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 NaOH(1.20 당량, 0.18 mL, 0.451 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 6N HCl을 사용하여 중화시키고, 0 내지 100% MeCN/H₂O로 용리하는, C18 역상 크로마토그래피 컬럼 상에 직접 주입하고, 2-(5'-브로모-2'-옥소스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트산을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): RT=2.34분, m/z=324.31[M+1]⁺.

[0909]

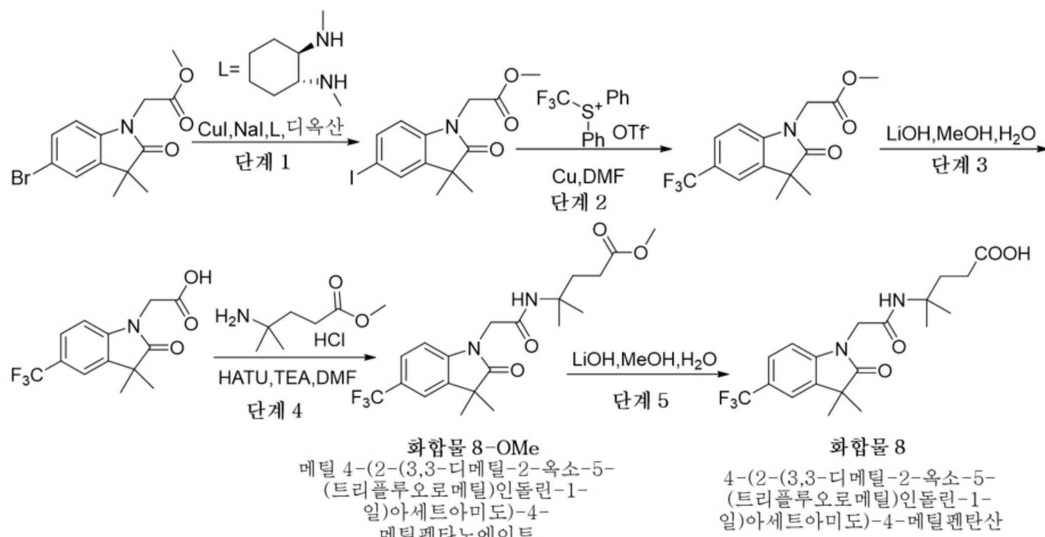
단계	2:	0.8	mL	N,N-디메틸	포름아미드(DMF)	중
----	----	-----	----	---------	------------	---

2-(5'-브로모-2'-옥소-스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트산(1 당량, 90 mg, 0.278 mmol) 및 메틸 4-아미노부타노에이트 염산염(1.1 당량, 47 mg, 0.305 mmol)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(3 당량, 0.15 mL, 0.833 mmol) 및 [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(1.1 당량, 116 mg, 0.305 mmol)로 처리하고 실온에서 20분간 교반하였다. 메틸 4-(2-(5'-브로모-2'-옥소스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 5-OMe**)를 인시츄로 형성하였다. 그런 다음, 혼합물을 2N NaOH 용액(5 당량, 0.56 mL, 1.4 mmol)으로 처리하고 2시간 동안 추가로 교반하였다. 6N HCl(0.23 mL)을 첨가하여 혼합물을 키팅시켰다. 잔류물을 0 내지 100% MeCN/H₂O로 용리하는 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 4-(2-(5'-브로모-2'-옥소스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 5**)을 수득하였다.

LCMS (ES, m/z): RT=2.20분, m/z=411.36[M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (s, 1H), 8.20 (t, J = 5.6Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.08 (q, J = 6.6Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.63 (p, J = 7.2Hz, 2H).

[0910]

실시예 4: 4-(2-(3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산(화합물 8) 및 메틸 4-(2-(3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트(화합물 8-OMe)



[0911]

[0912]

단계 1: 20 mL 바이알에 메틸 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(280 mg, 0.897 mmol, 1 당량), 요오드화구리(I)(342 mg, 1.79 mmol, 2 당량), (1R,2R)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(153 mg, 1.08 mmol, 1.2 당량), 요오드나트륨(161 mg, 1.08 mmol, 1.2 당량), 디옥산(5 mL)을 100℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(MeOH)(3x5 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(240 mg, 75% 수율)를 적색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 1.15분, m/z = 360.2 [M+H]⁺.

[0913]

단계 2: 20 mL 바이알에 메틸 2-(5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(230 mg, 0.640 mmol, 1 당량), 구리(407 mg, 6.40 mmol, 10 당량), 디페닐(트리플루오로메틸)설파늄(490 mg, 1.92 mmol, 3 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(3 mL)를 80℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(MeOH)(2x4 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-[3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세테이트(150 mg, 78% 수율)를 적색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 1.15분, m/z = 302.1[M+H]⁺.

[0914]

단계 3: 8 mL 바이알에 메틸 2-[3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세테이트(130 mg, 0.432 mmol, 1 당량) 및 수산화리튬(31.0 mg, 1.30 mmol, 3 당량), 메탄올(MeOH)(2 mL), 및 물(2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 HCl(2 수성)을 이용해 pH 3으로 산성화시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x10 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 [3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트산(100 mg, 81% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 0.68분, m/z = 288.1[M+H]⁺.

[0915]

단계 4: 8 mL 바이알에 [3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트산(80 mg, 0.279 mmol, 1 당량), 메틸 4-아미노-4-메틸펜타노에이트(48.5 mg, 0.335 mmol, 1.2 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-

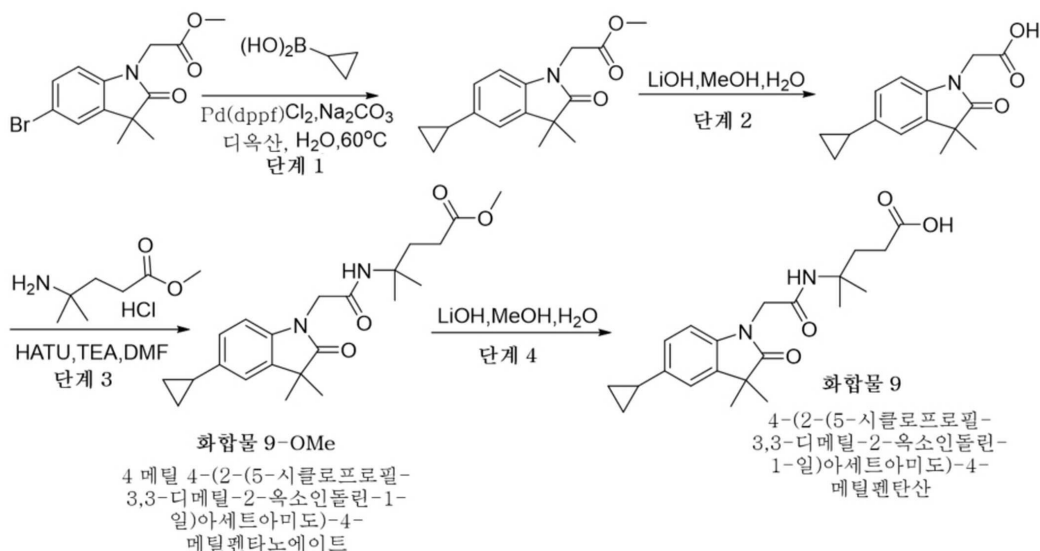
1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(127 mg, 0.335 mmol, 1.2 당량), 트리에틸아민(TEA)(84.5 mg, 0.837 mmol, 3 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x8 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(4x10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-(2-[3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트(본원에서 메틸 4-(2-(3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트로도 지칭됨; **화합물 8-OMe**)(80 mg, 69% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 1.09분, m/z = 415.1[M+H]⁺.

[0916]

단계 5: 8 mL 바이알에 메틸 4-(2-[3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트(60 mg, 0.145 mmol, 1 당량) 및 수산화리튬(10.4 mg, 0.435 mmol, 3 당량), 메탄올(MeOH)(1 mL), 및 물(1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(8 mL)로 희석하였다. 혼합물을 HCl(2 수성)을 이용해 pH 3으로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x8 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(4x7 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(30 mg)을 분취-HPLC(XBridge 분취 OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 8분 동안 19% B 내지 29% B, 29% B; 파장: 254 nm; HPLC RT(분): 7)로 정제하여 4-(2-(3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산(**화합물 8**)(19.5 mg)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 0.67분, m/z = 401.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.84 (m, J = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

[0917]

실시예 5: 4-(2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산(**화합물 9**) 및 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트(**화합물 9-OMe**)



[0918]

[0919]

단계 1: 8 mL 밀봉 튜브에 메틸 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(150 mg, 0.48 mmol, 1 당량), 시클로프로필보론산(206 mg, 2.4 mmol, 5 당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(Pd(dppf)Cl₂)(70.3 mg, 0.09 mmol, 0.2 당량), Na₂CO₃(153 mg, 1.44 mmol, 3 당량), 디옥산(1.5 mL), 및 H₂O(0.3 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x3 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x2 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(95 mg, 43% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES,

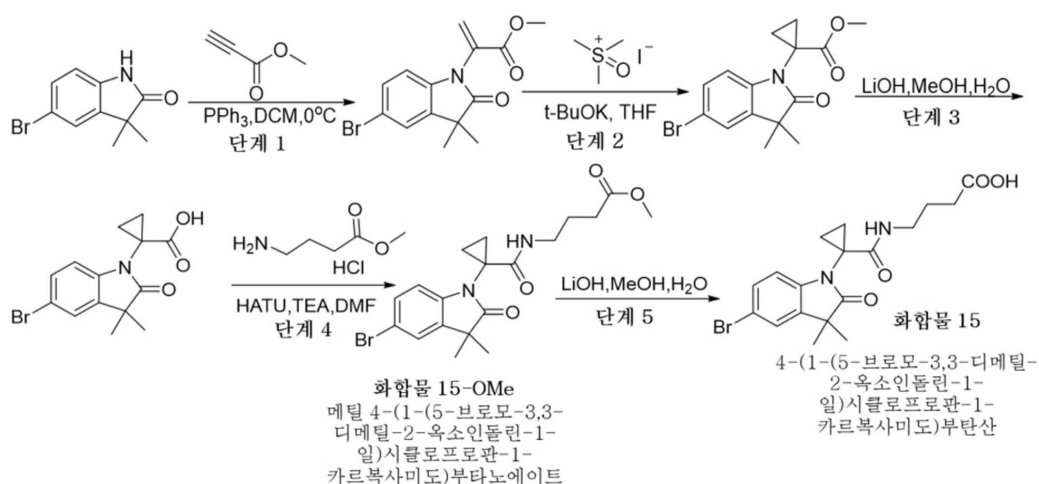
m/z): RT=1.57분, m/z=274[M+1]⁺.

[0920] **단계 2:** 8-mL 바이알에 메틸 2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(140 mg, 0.51 mmol, 1 당량), 메탄올(MeOH)(1.5 mL), H₂O(0.30 mL), 및 LiOH(24.5 mg, 1.02 mmol, 2 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물, (5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.77분, m/z=260 [M+1]⁺.

[0921] **단계 3:** 25 mL 밀봉 튜브에 (5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(150 mg, 0.57 mmol, 1 당량), 메틸 4-아미노-4-메틸펜타노에이트(101 mg, 0.69 mmol, 1.2 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘류 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(264 mg, 0.69 mmol, 1.20 당량), N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(1.50 mL), 및 트리에틸아민(TEA)(176 mg, 1.73 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(3 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x5 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 메틸 4-[2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-4-메틸펜타노에이트(본원에서 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트로도 지칭함; **화합물 9-OMe**)(130 mg, 41% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.92분, m/z=387 [M+1]⁺.

[0922] **단계 4:** 8 mL 바이알에 메틸 4-[2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-4-메틸펜타노에이트(120 mg, 0.31 mmol, 1 당량), LiOH(14.9 mg, 0.62 mmol, 2 당량), H₂O(0.20 mL), 및 메탄올(MeOH)(1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x4 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x4 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(DCM/MeOH(9:1))로 정제하여 4-[2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-4-메틸펜탄산(120 mg, 62% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(2#SHIMADZU (HPLC-01): XBridge 분취 OBD C18 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: 메탄올(MeOH); 유속: 20 mL/분; 구배: 12분 동안 54% B 내지 54% B, 54% B; 파장: 254/220 nm)로 정제하여 4-(2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산 (**화합물 9**)(9.1 mg, 8% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.80분, m/z=373[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 15.5 Hz, 12H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.69 - 0.60 (m, 2H).

[0923] **실시예 6:** 4-(1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)시클로프로판-1-카르복사미도)부탄산(**화합물 15**) 및 메틸 4-(1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)시클로프로판-1-카르복사미도)부타노에이트(**화합물 15-OMe**)



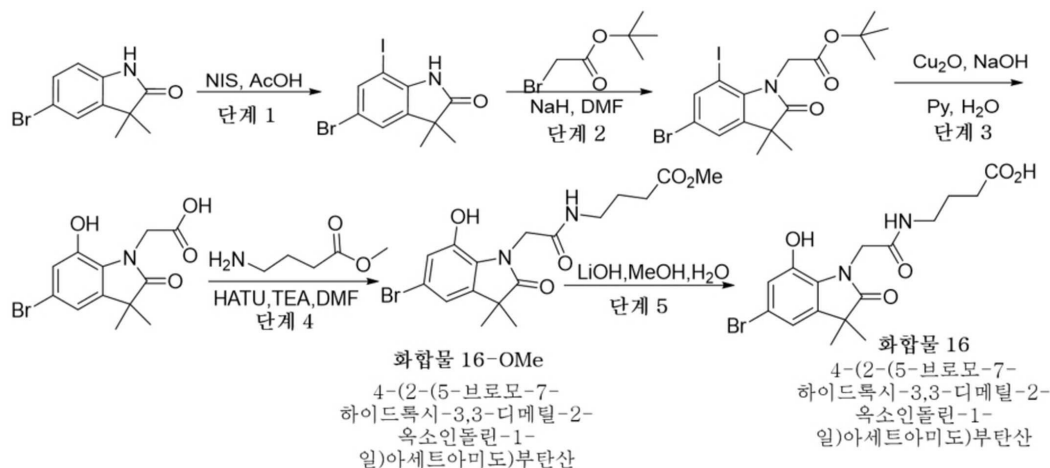
[0924]

- [0925] **단계 1:** 25 mL 2구 둥근 바닥 플라스크에, 5-브로모-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(120 mg, 0.5 mmol, 1 당량)(Fensome 등의 문헌[J. Med. Chem. (2008) 1861-1873])의 **화합물 24a**, 트리페닐 포스핀 (PPh_3)(262.18 mg, 1 mmol, 2 당량), 및 디클로로메탄(DCM)(3 mL)을 넣었다. 이어서, 프로피올산 메틸 에스테르(50.4 mg, 0.6 mmol, 1.2 당량)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)프로프-2-엔오에이트(120 mg, 67% 수율)를 갈황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 0.92, m/z = 324.0[M+H]⁺.
- [0926] **단계 2:** 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 나트륨 터트-부톡사이드(t-BuONa)(119 mg, 1.2 mmol, 2 당량), 및 디메틸 설폭사이드(DMSO)(5 mL)를 넣었다. 이어서, 트리메틸설폭소늄 요오드화물(271 mg, 1.234 mmol, 2 당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 여기에 테트라하이드로퓨란(THF)(1 mL) 중 메틸 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)프로프-2-엔오에이트(200 mg, 0.617 mmol, 1 당량)를 0℃에서 1시간 동안 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x3 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x3 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(10 mg, 4.3% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 1.11, m/z = 338.0[M+H]⁺.
- [0927] **단계 3:** 8-mL 바이알에 메틸 1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(20 mg, 0.059 mmol, 1 당량), 메탄올(MeOH)(0.5 mL), 및 H_2O (0.1 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물, 1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로판-1-카르복실산을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 0.82, m/z = 323.9[M+H]⁺.
- [0928] **단계 4:** 8-mL 바이알에, 1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로판-1-카르복실산(30 mg, 0.093 mmol, 1 당량), 메틸 4-아미노부타노에이트 염산염(17.1 mg, 0.112 mmol, 1.2 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(42.2 mg, 0.112 mmol, 1.2 당량), 트리에틸아민(TEA)(18.7 mg, 0.186 mmol, 2 당량), N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(1 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x3 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x3 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1))로 정제하여 메틸 4-([1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로필]포름아미도)부타노에이트(본원에서 메틸 4-(1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로판-1-카르복사미도)부타노에이트로도 지칭됨; **화합물 15-OMe**)(13 mg, 32% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 1.12, m/z = 423.1[M+H]⁺.
- [0929] **단계 5:** 8-mL 바이알에 메틸 4-([1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로필]포름아미도)부타노에이트(10 mg, 0.024 mmol, 1 당량), LiOH (2.83 mg, 0.120 mmol, 5 당량), 메탄올(MeOH)(0.5 mL), 및 H_2O (0.1 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 농축 HCl 을 이용해 pH 5로 산성화/염기화/중성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x3 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(1x3 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 4-([1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로필]포름아미도)부탄산(7.2 mg)를 생성하고, 이를 역상 크로마토그래피(Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm 5 μm , n; 이동상 A: 아세트니트릴(MeCN), 이동상 B: 물(0.05%TFA); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 34% B 내지 44% B, 44% B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 7.17; 실행 수: 0)으로 정제하여 트리플루오로아세트산(TFA) 염을 4-(1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로판-1-카르복사미도)부탄산(**화합물 15**) (본원에서 4-([1-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)시클로프로필]포름아미도)부탄산으로도 지칭됨)(7.2 mg, 58% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 0.68, m/z = 409.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 7.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.04 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.58 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 4H), 1.21 (d, J = 75.7 Hz, 8H).

[0930]

실시예 7: 4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(화합물 16) 및 4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(화합물 16-OMe)



[0931]

[0932]

단계 1: 아세트산(AcOH)(4 mL) 중 5-브로모-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(400 mg, 1.66 mmol, 1 당량)(Fensome 등의 문헌 [J. Med. Chem. (2008) 1861-1873]의 화합물 24a)의 얼음처럼 차가운 용액에 N-요오드숙신이미드(NIS)(450 mg, 1.99 mmol, 1.2 당량)를 나누어 첨가한 다음, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음 농축 H₂SO₄(49.01 mg, 0.50 mmol, 0.3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물(10 mL)로 쿨링시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(5x10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-7-요오드-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(500 mg, 82% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.85분, m/z=366 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H).

[0933]

단계 2: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(10 mL) 중 5-브로모-7-요오드-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(500 mg, 1.36 mmol, 1 당량)의 용액에 NaH(광유 중 60%)(164 mg, 4.09 mmol, 3 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 터트-부틸 2-브로모아세테이트(320 mg, 1.63 mmol, 1.2 당량)를 0℃에서 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl(20 mL)로 실온에서 쿨링하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(5x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 2-(5-브로모-7-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(500 mg, 76% 수율)를 황록색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.92분, m/z=480 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 1.43 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 1.31 (s, 6H).

[0934]

단계 3: 피리딘(4 mL) 및 H₂O(8 mL) 중 터트-부틸 2-(5-브로모-7-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(500 mg, 1.04 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 NaOH(208 mg, 5.20 mmol, 5 당량)에 이어서 구리(I) 산화물(Cu₂O)(29.8 mg, 0.20 mmol, 0.2 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여액을 수성 1N HCl을 이용해 pH 2로 중성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(5x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(200 mg, 52% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.70분,

$m/z=314$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.25 (s, 6H).

[0935]

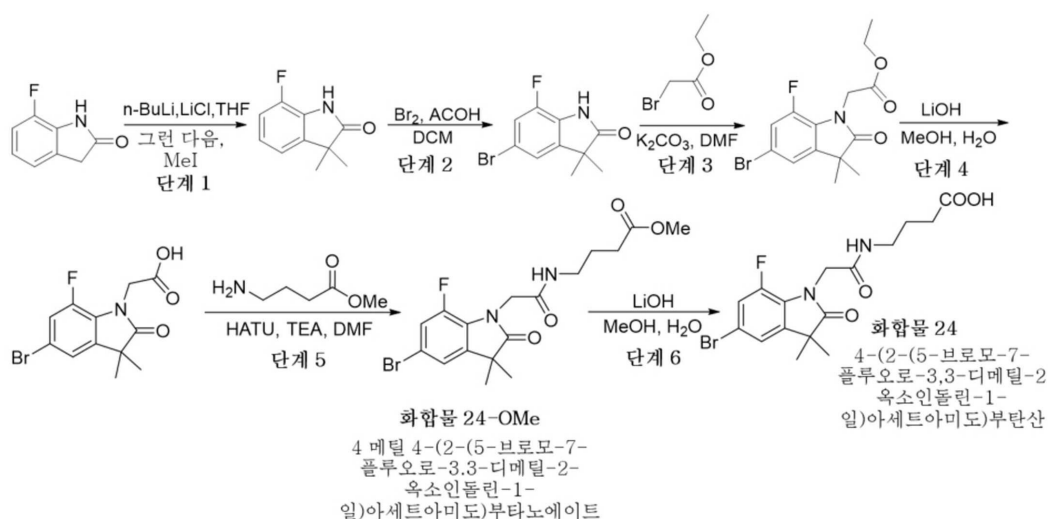
단계 4: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(2.5 mL) 중 (5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산 (100 mg, 0.31 mmol, 1 당량) 및 메틸 4-아미노부타노에이트(44.8 mg, 0.38 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민(TEA)(96.6 mg, 0.95 mmol, 3 당량)에 이어서 [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로 [4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(145.25 mg, 0.38 mmol, 1.2 당량)를 실온에서 첨가 하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(5x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)-N-(4-메톡시-4,4-디옥소부틸)아세트아미드(본원에서 4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산으로도 지칭됨; **화합물 16-Ome**)(65 mg, 48% 수율)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.52분, $m/z=413$ $[M+H]^+$.

[0936]

단계 5: 메탄올(MeOH)(2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)-N-(4-메톡시-4,4-디옥소부틸)아세트아미드(50 mg, 0.116 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH(8.37 mg, 0.35 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 수성 1N HCl을 이용해 pH 2로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(5x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μ m; 이동상, 물(10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 아세토니트릴(MeCN)(10분 동안 10% 내지 22%); 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 16**)(26.3 mg, 55% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.67분, $m/z=399.00$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.05 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H).

[0937]

실시예 8: 4-(2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 24**) 및 메틸 4-(2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 24-Ome**)



[0938]

[0939]

단계 1: 0°C에서 테트라하이드로푸란(THF)(40 mL) 중 7-플루오로-1,3-디하이드로인돌-2-온(2 g, 13.23 mmol, 1 당량) 및 염화리튬(1.40 g, 33.08 mmol, 2.5 당량)의 용액에 n-부틸 리튬(n-BuLi)(헥산 중 2.5 M, 10.5 mL, 26.46 mmol, 2 당량)을 질소 분위기 하에 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 메틸 요오드(MeI)(4.69 g, 33.08 mmol, 2.5 당량)를 서서히 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 주변 온도에서 16시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (40mL)로 킁칭하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(4x50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수

(1x50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 30분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 7-플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(1.3 g, 54% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.73분, m/z =180[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (m, J = 10.4, 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (m, J = 8.4, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H).

[0940]

단계 2: 아세트산(AcOH)(4 mL) 및 디클로로메탄(DCM)(40 mL) 중 7-플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(1 g, 5.58 mmol, 1 당량)의 용액에 브롬(Br_2)(892 mg, 5.58 mmol, 1 당량)을 0°C에서 4분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 포화 NaHSO_3 수용액(20 mL)으로 0°C에서 킨칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(4:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(1.10 g, 73% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.83분, m/z =258[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H).

[0941]

단계 3: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(30 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(500 mg, 1.93 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (535 mg, 3.87 mmol, 2당량) 및 에틸 브로모아세테이트(388 mg, 2.32 mmol, 1.2 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 용액을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(EtOAc)(4x50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 에틸 2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(550 mg, 78% 수율)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.03분, m/z =344[M+H]⁺.

[0942]

단계 4: 메탄올(MeOH)(5 mL) 및 물(1 mL) 중 에틸 2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(100 mg, 0.20 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH(13.9 mg, 0.58 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고 물(5 mL)에 용해시켰다. 잔류 혼합물을 수성 1N HCl을 이용해 pH 5로 산성화시켰다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 H_2O (20 mL)로 세척하였다. 이를 통해 (5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(85 mg, 88% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.84분, m/z =316[M+H]⁺.

[0943]

단계 5: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(3 mL) 중 (5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(100 mg, 0.31 mmol, 1당량)의 용액에 메틸 4-아미노부타노에이트(44.5 mg, 0.37 mmol, 1.2 당량), 트리에틸아민(TEA)(96 mg, 0.94 mmol, 3 당량), 및 [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 핵사플루오로포스페이트(HATU)(132 mg, 0.34 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 H_2O (40 mL)로 희석하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3:2)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-[2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(**화합물 24-OMe**; 메틸 4-(2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부타노에이트로도 지칭됨)(120 mg, 87% 수율)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.87분, m/z =415[M+H]⁺.

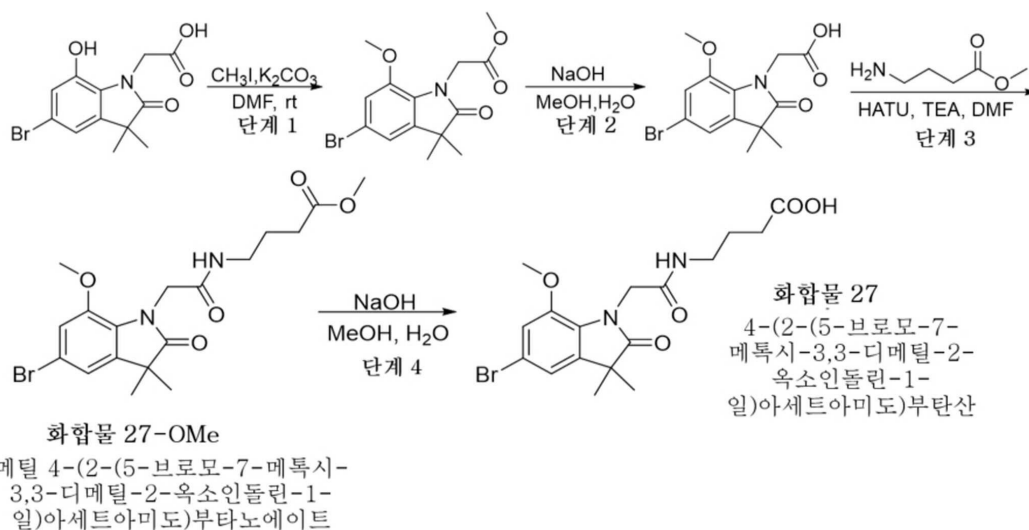
[0944]

단계 6: H_2O (0.40 mL) 및 메탄올(MeOH)(2 mL) 중 메틸 4-[2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(150 mg, 0.36 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH(17.3 mg, 0.72 mmol, 2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물 잔류물을 수성 1N HCl을 이용해 pH 4로 산성화시켰다. 수성층을 에

틸 아세테이트(EtOAc)(4x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x20 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(2#SHIMADZU (HPLC-01): 컬럼: XSelect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm 5 μm ; 이동상 A: 아세토니트릴(MeCN), 이동상 B: 물(0.05% TFA); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 38% B, 38% B; 파장: 254/220 nm)로 정제하여 4-(2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 24**)(53.2 mg, 37% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.73분, m/z =401[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.32 (s, 6H).

[0945]

실시예 9: 4-(2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 27**) 및 메틸 4-(2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 27-OMe**)



[0946]

[0947]

단계 1: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(4 mL) 중 (5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(**실시예 7의 단계 3의 생성물**)(120 mg, 0.38 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (158 mg, 1.15 mmol, 3 당량) 및 CH_3I (271 mg, 1.91 mmol, 5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 H_2O (20 mL)로 희석하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(125 mg, 96% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 0.92분, m/z = 342[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

[0948]

단계 2: 메탄올(MeOH)(5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(120 mg, 0.35 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(28.1 mg, 0.70 mmol, 2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 감압 하에 농축시키고 물(5 mL)로 재용해시킨 다음, 수성 1N HCl을 이용해 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(5x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 (5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(110 mg, 96% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 1.20 분, m/z = 328[M+H]⁺.

[0949]

단계 3: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(3 mL) 중 (5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(90 mg, 0.27 mmol, 1 당량) 및 메틸 4-아미노부타노에이트(38.6 mg, 0.33 mmol, 1.2 당량)의 용액에 트리에틸아민

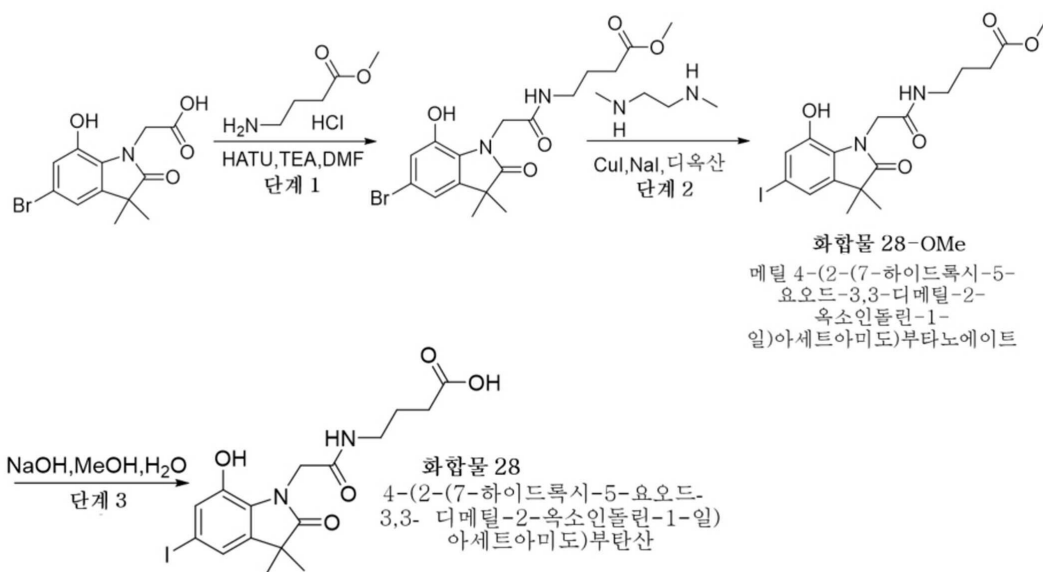
(TEA)(55.5 mg, 0.55 mmol, 2 당량)에 이어서 [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(125 mg, 0.33 mmol, 1.2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 생성된 혼합물을 H₂O(10 mL)로 희석하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x15 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-[2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(**화합물 27-OMe**; 메틸 4-(2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트로도 지칭됨)(90 mg, 77% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 1.25분, m/z = 427[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.08 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H).

[0950]

단계 4: 메탄올(MeOH)(2 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 메틸 4-[2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(85 mg, 0.20 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(15.9 mg, 0.40 mmol, 2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 감압 하에 농축시키고 물(10 mL)로 재용해시킨 다음, 수성 1N HCl을 이용해 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(5x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x10 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: XSelect CSH 분취 C18 OBD 컬럼, 19x250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% FA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 42% B 내지 42% B, 42% B; 파장: 254 nm; HPLC RT(분): 7.6)로 정제하여 4-(2-(5-브로모-7-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 27**)(43.0 mg, 54% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.41분, m/z=413[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H).

[0951]

실시예 10: 4-(2-(7-하이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 28**) 및 메틸 4-(2-(7-하이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 28-OMe**)



[0952]

[0953]

단계 1: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(5 mL) 중 (5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(**실시예 7의 단계 3의 생성물**)(240 mg, 0.76 mmol, 1 당량), 메틸 4-아미노부타노에이트 염산염(141 mg, 0.91 mmol, 1.2 당량), 및 트리에틸아민(TEA)(232 mg, 2.29 mmol, 3 당량)의 용액에, [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(349 mg, 0.91 mmol, 1.20

당량)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(15 mL)을 첨가하여 킁칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x30 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(0.1% TFA), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 메틸 4-[2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(190 mg, 60% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.762분, m/z=413.0[M+H]⁺.

[0954]

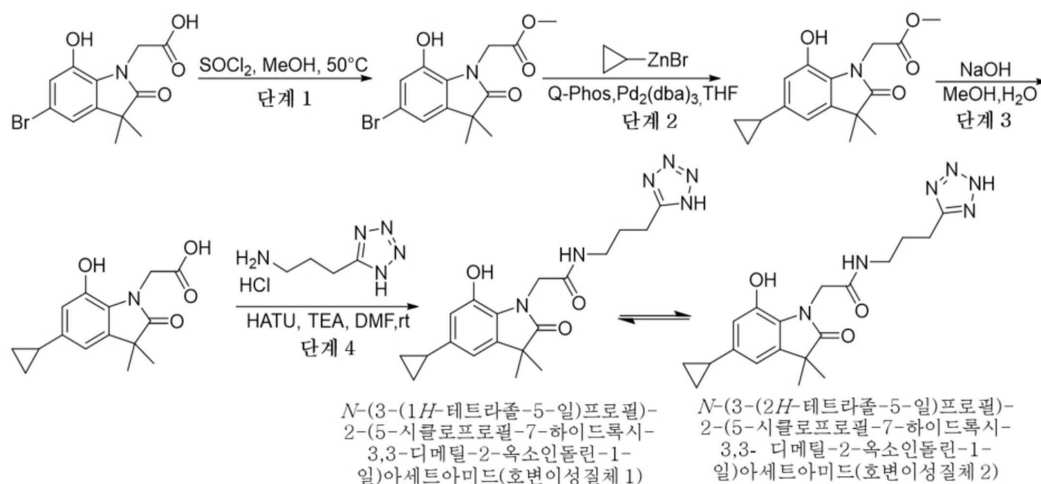
단계 2: 디옥산(8 mL) 중 메틸 4-[2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(150 mg, 0.36 mmol, 1 당량), 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민(64.0 mg, 0.72 mmol, 2 당량), 및 NaI(435 mg, 2.90 mmol, 8 당량)의 용액을 질소 분위기 하에서 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(30 mL)을 첨가하여 킁칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3:2)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-[2-(7-하이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(**화합물 28-OMe**; 메틸 4-(2-(7-하이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부타노에이트로도 지칭됨)(100 mg, 60% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.778분, m/z=460.9[M+H]⁺.

[0955]

단계 3: 메탄올(3 mL) 및 물(3 mL) 중 메틸 4-[2-(7-하이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(80.0 mg, 0.17 mmol, 1 당량) 및 NaOH(104 mg, 2.61 mmol, 15.0 당량)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 용액을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 반응물을 실온에서 물(20 mL)을 첨가하여 용해시켰다. 잔류물을 2N HCl(수정)을 이용해 pH 6으로 산성화시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3:7)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-(2-(7-하이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(80 mg, 85% 순도)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 분취-HPLC(컬럼: XBridge 분취 펄스 OBD 컬럼, 19x250 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세트ونی트릴(MeCN); 유속: 25 mL/분; 구배: 10분 동안 30% B 내지 40% B, 40% B; 파장: 254 nm; HPLC RT(분): 9)로 정제하여 4-(2-(7-하이드록시-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 28**)(39.9 mg, 66% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.295분, m/z=446.9[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.07 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.62 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H).

[0956]

실시예 11: N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미드(**호변이성질체 1**) 및 N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미드(**호변이성질체 2**)(**화합물 29**)



[0957]

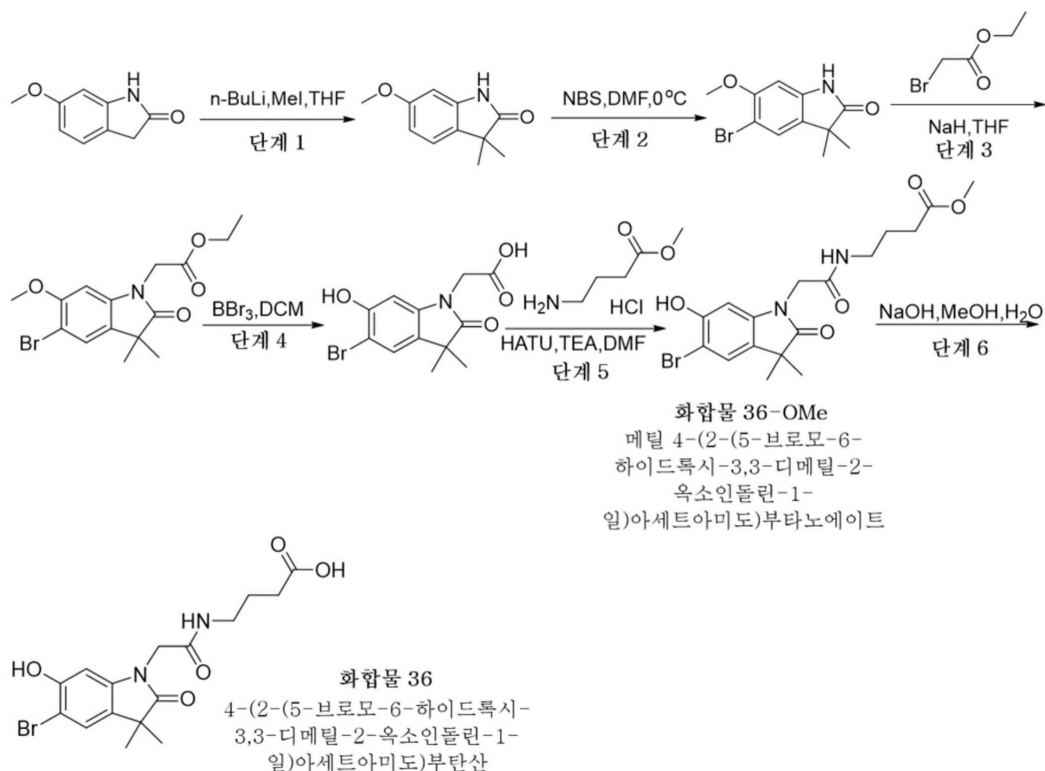
[0958] **단계 1:** 메탄올(MeOH)(5 mL) 중 (5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(**실시예 7의 단계 3의 생성물**)(120 mg, 0.30 mmol, 1 당량)의 용액에 SOCl_2 (13.6 mg, 0.12 mmol, 0.3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(125 mg, 100% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT= 0.92분, m/z = 328[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 4.64 (s, 2H), 1.28 (s, 6H).

[0959] **단계 2:** 테트라하이드로푸란(THF)(6 mL) 중 메틸 2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(125 mg, 0.52 mmol, 1 당량)의 용액에 1,2,3,4,5-펜타페닐-1,3,4,5-테트라하이드로-2H-피롤-2-일)페로센(Q-포스)(90.0 mg, 0.45 mmol, 0.80 당량), 브로모(시클로프로필)아연(THF 중 0.5 M)(3 mL, 1.50 mmol, 3 당량), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃)(140 mg, 0.16 mmol, 0.30 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 H₂O(50 mL)로 희석하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x50 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(0.1% FA), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 메틸 2-(5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(105 mg, 62% 수율)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT= 1.20분, m/z = 290[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 6.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H).

[0960] **단계 3:** 메탄올(MeOH)(5 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 메틸 2-(5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일) 아세테이트(105 mg, 0.38 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(30.4 mg, 0.76 mmol, 2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 물(5 mL)로 재용해시킨 다음, 수성 1N HCl을 이용해 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(5x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x10 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 (5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(95 mg, 91% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT= 1.25분, m/z = 276[M+H]⁺.

[0961] **단계 4:** N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(3 mL) 중 (5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(80 mg, 0.31 mmol, 1 당량) 및 3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)프로판-1-아민(46.7 mg, 0.37 mmol, 1.2 당량)의 용액에 트리에틸아민(TEA)(62 mg, 0.61 mmol, 2 당량)에 이어서 [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(128.1 mg, 0.34 mmol, 1.1 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 역플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물(0.1% FA) 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) 및 N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2) (**화합물 29**)(9.3 mg, 62% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT= 1.26분, m/z = 385[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.08 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.79 (m, J₁ = 8.4, J₂ = 4.4 Hz, 1H), 1.71 (q, J = 7.2, 6.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.85 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).

[0962] **실시예 12:** 4-(2-(5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 36**) 및 메틸 4-(2-(5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 36-OMe**)



[0963]

[0964]

단계 1: 테트라하이드로푸란(THF)(100 mL) 중 6-메톡시-1,3-디하이드로인돌-2-온(1 g, 6.12 mmol, 1 당량) 및 LiCl(649 mg, 15.32 mmol, 2.5 당량)의 교반 용액에 n-부틸 리튬(n-BuLi)(2.5N)(6.13 mL, 15.32 mmol, 2.5 당량)을 질소 분위기 하에 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 MeI(1739.70 mg, 12.25 mmol, 2 당량)를 0°C에서 20분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 0°C에서 물/얼음(20 mL)을 첨가하여 퀵칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x200 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(8:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제 하여 6-메톡시-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(200 mg, 17% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

[0965]

단계 2: 20 mL 바이알에 6-메톡시-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(200 mg, 1.04 mmol, 1 당량), N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(8 mL), 및 N-브로모숙신이미드(NBS)(186 mg, 1.046 mmol, 1 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 물/얼음(20 mL)을 첨가하여 퀵칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(190 mg, 67% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0.735분, m/z 270[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).

[0966]

단계 3: 테트라하이드로푸란(THF)(10 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(150 mg, 0.55 mmol, 1 당량)의 용액을 NaH(광유 중 60% 분산액)(26.65 mg, 1.11 mmol, 2 당량)로 질소 분위기 하에 0°C에서 30분 동안 처리한 다음, 에틸 브로모아세테이트(185 mg, 1.11 mmol, 2 당량)를 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 0°C에서 물/얼음(20 mL)을 첨가하여 퀵칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x50 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-(5-브로모-6-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(170 mg, 86% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 928분, m/z =356 [M+H]⁺. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0967]

단계 4: 디클로로메탄(DCM) 중 에틸 2-(5-브로모-6-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(100 mg, 0.28 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 BBr₃(DCM 중 1N)(0.56 mL, 0.56 mmol, 2 당량)을 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 0℃에서 물/얼음으로 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x50 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(70 mg, 79% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 667분, m/z =314 [M+H]⁺.

[0968]

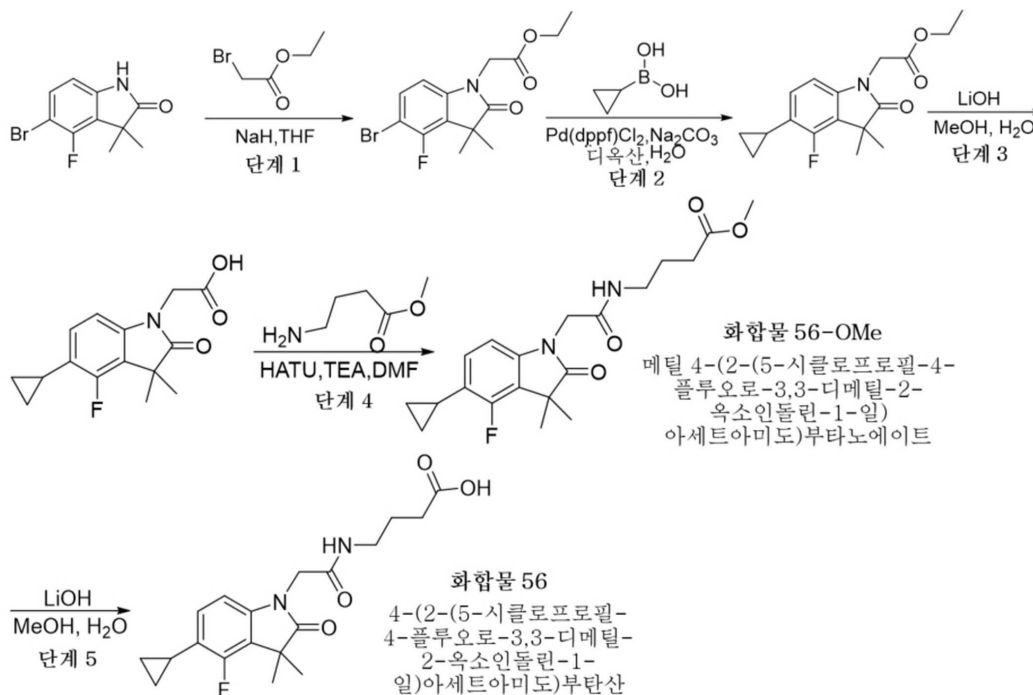
단계 5: 8 mL 바이알에 (5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(60 mg, 0.19 mmol, 1 당량), 메틸 4-아미노부타노에이트(26.8 mg, 0.23 mmol, 1.2 당량), 트리에틸아민(TEA)(58.0 mg, 0.57 mmol, 3 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(3 mL)를 첨가하고, [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(87.2 mg, 0.23 mmol, 1.20 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN)(10분 동안 60% 내지 70% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 메틸 4-[2-(5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(**화합물 36-OMe**, 메틸 4-(2-(5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부타노에이트로도 지칭됨)(50 mg, 63% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 705분, m/z =413[M+H]⁺.

[0969]

단계 6: 8 mL 바이알에 메틸 4-[2-(5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(50.0 mg, 0.12 mmol, 1 당량), NaOH(9.68 mg, 0.24 mmol, 2 당량), 메탄올(MeOH)(1 mL) 및 H₂O(1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 감압 하에 농축시키고 물(5 mL)로 재용해시켰다. 잔류물을 2N HCl(수성)을 이용해 pH 6으로 산성화시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출한 다음, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN)(10분 동안 10% 내지 30% 구배); 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 4-(2-(5-브로모-6-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 36**)(20.7 mg, 43% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1.211분, m/z =398.95 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.06 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.63 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H).

[0970]

실시예 13: 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 56**) 및 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 56-OMe**)



단계 1: 테트라하이드로푸란(THF)(10 mL) 중 에틸 브로모아세테이트(1.29 g, 7.75 mmol, 2 당량)의 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 30분 동안 NaH(186 mg, 7.75 mmol, 2당량)로 처리한 다음, 5-브로모-4-플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(1.0 g, 3.88 mmol, 1 당량)을 첨가하였다(Fensome 등의 문헌[J. Med. Chem. (2008) 1861-1873]의 **화합물 36a**)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 0℃에서 물(100 mL)을 첨가하여 쿨링시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x100 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-(5-브로모-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(900 mg, 54% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT= 0.996분, m/z=344[M+1]⁺.

단계 2: 디옥산(5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 에틸 2-(5-브로모-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(200 mg, 0.58 mmol, 1 당량) 및 시클로프로필보론산(250 mg, 2.9 mmol, 5 당량)의 교반 용액에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 복합체를 디클로로메탄(Pd(dppf)Cl_2 - DCM)(85.0 mg, 0.11 mmol, 0.2 당량) 및 Na_2CO_3 (185 mg, 1.74 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x20 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(90 mg, 48% 수율)를 희백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.03분, m/z=306[M+H]⁺.

단계 3: MeOH(5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 에틸 2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(100 mg, 0.32 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 LiOH(39.2 mg, 1.63 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물(4 mL)로 희석하고, 혼합물을 HCl(수정 1 M)을 이용해 pH 5로 조정하였다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 물(3x5 mL)로 세척하여 (5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(80 mg, 88% 수율)을 희백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.03분, m/z=278[M+H]⁺.

단계 4: N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(2 mL) 중 (5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트

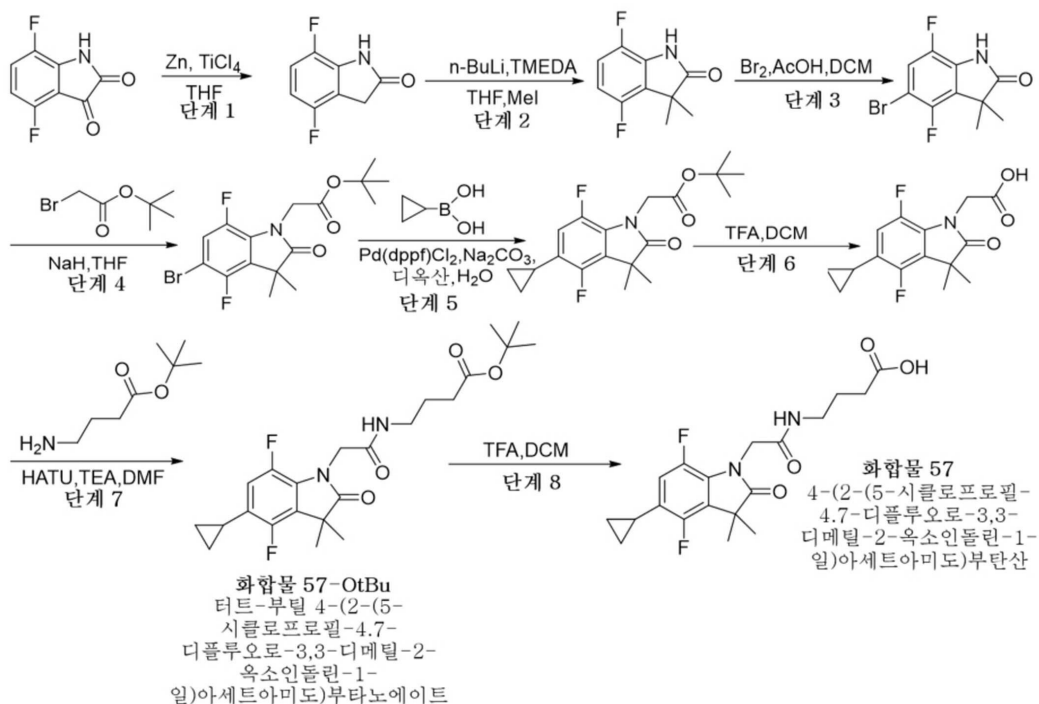
산(100 mg, 0.36 mmol, 1 당량) 및 메틸 4-아미노부타노에이트(50.7 mg, 0.433 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민(TEA)(73.0 mg, 0.72 mmol, 2 당량) 및 [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(165 mg, 0.43 mmol, 1.20 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(1x20 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(3:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-[2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(**화합물 56-OMe**; 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부타노에이트로도 지칭됨)(120 mg, 71% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.98분, m/z=377[M+H]⁺.

[0976]

단계 5: MeOH(2.50 mL) 및 H₂O(0.50 mL) 중 4-[2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(100 mg, 0.27 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 LiOH(32.4 mg, 1.35 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물(4 mL)로 희석하고 HCl(수성 1M)을 이용해 pH 5로 산성화시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(1x20 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시키고, 미정제 생성물을 분취-HPLC(Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm 5 μm, n; 이동상 A: 아세트오닐트릴(MeCN), 이동상 B: 물(0.05% TFA); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 31% B 내지 41% B; 파장: 254/220 nm; HPLC RT(분): 8.53)로 정제하여 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 56**)(27.1 mg, 28% 수율)을 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.78분, m/z=363[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.08 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.69 - 0.61 (m, 2H).

[0977]

실시예 14: 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 57**) 및 터트-부틸 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부타노에이트(**화합물 57-OtBu**)



[0978]

[0979]

단계 1: THF(100 mL) 중 Zn 분말(3.21 g, 49.1 mmol, 9 당량)의 교반 혼합물에 TiCl₄(3.79 mL, 27.3 mmol, 5 당량)를 질소 분위기 하에 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 4,7-디플루오로-1H-인돌-2,3-디온(1 g, 5.46 mmol, 1 당량)을 실온에서 적가하였다.

생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 물(150 mL)로 퀵칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x300 mL)로 추출하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4,7-디플루오로-1,3-디하이드로인돌-2-온(450 mg, 27% 수율)을 적색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0.72분, $m/z = 168$ [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.15 (td, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.42 (td, J = 6.3, 5.0 Hz, 2H).

[0980]

단계 2: 테트라하이드로푸란(THF)(50 mL) 중 4,7-디플루오로-1,3-디하이드로인돌-2-온(450 mg, 3.25 mmol, 1 당량) 및 테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA)(805 mg, 8.26 mmol, 2.5 당량)의 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 30 분 동안 n-부틸 리튬(n-BuLi)(THF 중 3.3 mL, 8.26 mmol, 2.5 당량, 2.5 M)으로 처리한 다음, 메틸 요오드(MeI)(785 mg, 6.52 mmol, 2 당량)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(200 mL)을 첨가하여 퀵칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x150 mL)로 추출하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(6:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4,7-디플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(230 mg, 41% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (ESI): RT= 0.92분, $m/z = 196$ [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.16 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 9.0Hz, 1H), 1.36 (s, 6H).

[0981]

단계 3: 디클로로메탄(DCM)(10 mL) 중 4,7-디플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(230 mg, 1.31 mmol, 1 당량) 및 아세트산(AcOH)(2 mL)의 교반 혼합물에 Br_2 (3mL DCM 중 1.05 g, 6.59 mmol, 5 당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하고, 완료 시, 포화 NaHCO_3 (수성)(50 mL)을 실온에서 첨가하여 퀵칭시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x200 mL)로 추출하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(300 mg, 69% 수율)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1.05분, $m/z = 274$ [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.1Hz, 1H), 1.37 (s, 6H).

[0982]

단계 4: 테트라하이드로푸란(THF)(15 mL) 중 5-브로모-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-1H-인돌-2-온(320 mg, 1.15 mmol, 1 당량)의 용액을 NaH(광유 중 분산물)(83.5 mg, 3.47 mmol, 3 당량)로 0℃에서 질소 분위기 하에 30분 동안 처리한 다음, 터트-부틸 2-브로모아세테이트(678 mg, 3.47 mmol, 3 당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(100 mL)을 첨가하여 퀵칭시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x100 mL)로 추출하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르/에틸 아세테이트(6:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 2-(5-브로모-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(400 mg, 88% 수율)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1.35분, $m/z = 388$ [M-H]⁻.

[0983]

단계 5: 20 mL 밀봉 튜브에, 터트-부틸 2-(5-브로모-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(300 mg, 0.76 mmol, 1 당량), 시클로프로필보론산(250 mg, 2.9 mmol, 5 당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체를 디클로로메탄($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ - DCM)(113 mg, 0.15 mmol, 0.2 당량), Na_2CO_3 (245 mg, 2.30 mmol, 3 당량), 디옥산(7 mL), 및 H_2O (1 mL)와 함께 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(100 mL)을 첨가하여 퀵칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x150 mL)로 추출하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(250 mg, 79% 수율)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1.34분, $m/z = 296$ [M-H]⁻.

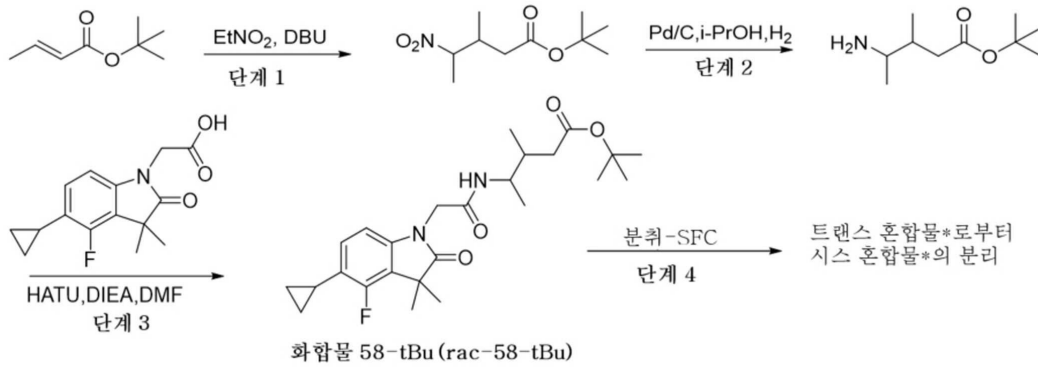
[0984] **단계 6:** 8 mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(200 mg, 0.58 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(2 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 반응물을 실온에서 물(100 mL)을 첨가하여 키팅시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x150 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(180 mg, 68% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0.89분, m/z = 296 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 6.84 (d, J = 12.2Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 1.99 (q, J = 4.5, 3.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H), 0.94 (d, J = 8.4Hz, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 2H).

[0985] **단계 7:** 8 mL 밀봉된 튜브에 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(180 mg, 0.67 mmol, 1 당량), 터트-부틸 4-아미노부타노에이트 염산염(396 mg, 2.03 mmol, 3 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(309 mg, 0.81 mmol, 1.20 당량), 트리에틸아민(TEA)(343 mg, 3.38 mmol, 5 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(4 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(50 mL)을 첨가하여 키팅시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x50 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세트ونی트릴(MeCN), 10분 동안 30% 내지 45% 구배; 검출기, UV 254 nm/220 nm)로 정제하여 터트-부틸 4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(**화합물 57-OtBu**; 터트-부틸 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부타노에이트로도 지칭됨)(200 mg, 68% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT = 1.03분, m/z = 437 [M+H]⁺.

[0986] **단계 8:** 20 mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(150 mg, 0.34 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(1.3 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 반응물을 실온에서 물(50 mL)을 첨가하여 키팅시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x50 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(100 mg, 80% 순도)을 분취-HPLC(XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: 아세트ونی트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 20% B 내지 30% B, 30% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 8.5)로 정제하여 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 57**)(70 mg, 38% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): RT= 0.72분, m/z = 381 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 6.78 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.32 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.06 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 13.5Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.74 - 0.66 (m, 2H).

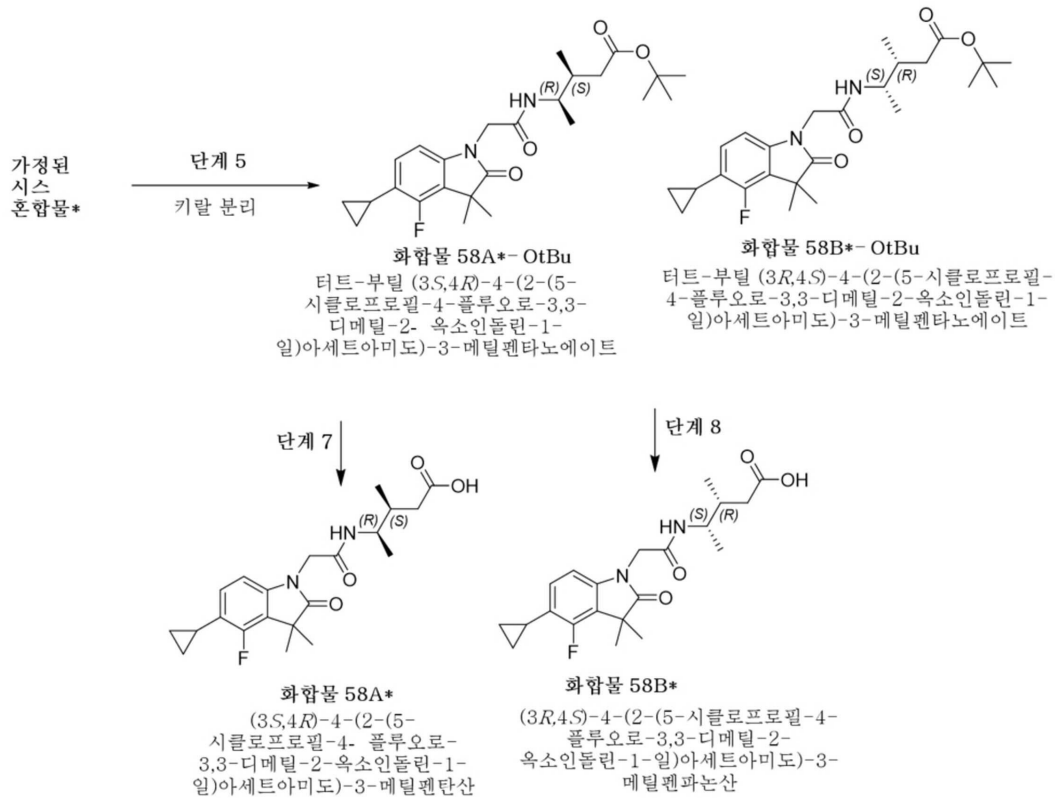
[0987] **실시예 15:** 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 58**, rac-58), (3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 58A***), (3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 58B***), (3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 58C***), (3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 58D***), 터트-부틸 (3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58A*-OtBu**), 터트-부틸 (3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58B*-OtBu**), 터트-부틸 (3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58C*-OtBu**), 및 터트-부틸(3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58D*-OtBu**)

반응식 15A.



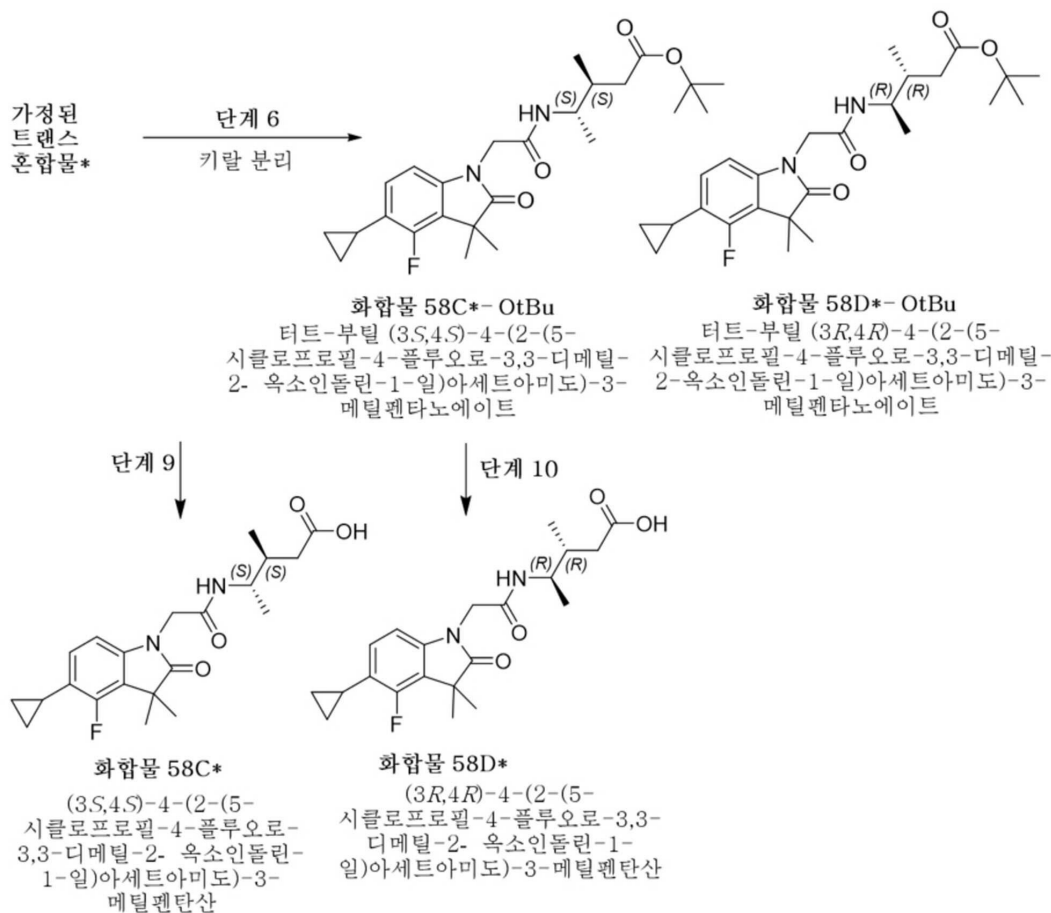
[0988]

반응식 15B.



[0989]

반응식 15C.



[0990]

[0991]

단계 1: 40 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 (2E)-부트-2-엔오에이트(8 g, 56.3 mmol, 1 당량), 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)운데스-7-엔(DBU)(12.9 g, 84.4 mmol, 1.5 당량), 아세토니트릴(MeCN)(20 mL), 및 니트로에탄(EtNO₂)(21.1 g, 281 mmol, 5 당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(30 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)로 정제하여 터트-부틸 3-메틸-4-니트로펜타노에이트(5.0 g, 49% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.61 분, m/z=162[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.26 (m, 2H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 3H), 1.41(s, 9H), 0.90 (d, J = 6.7Hz, 3H).

[0992]

단계 2: 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 3-메틸-4-니트로펜타노에이트(6 g, 27.6 mmol, 1 당량), 이소프로판올(i-PrOH)(250 mL), 및 Pd/C(8.14 g)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 수소(H₂) 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 i-PrOH(3x10 mL)로 세척하였다. 여액에 염화수소(2 M, 1 mL)를 첨가하고, 반응물을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 4-아미노-3-메틸펜타노에이트 염산염(4 g, 65% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.83 분, m/z=132[M+1]⁺.

[0993]

단계 3: 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 4-아미노-3-메틸펜타노에이트 염산염(4 g, 21.4 mmol, 1 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 (HATU)(12.2 g, 32.0 mmol, 1.5 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(8.28 g, 64.1 mmol, 3 당량), N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(20 mL), 및 (5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(실시예 13, 단계 3의 생성물)(3.20 g, 11.5 mmol, 0.54 당량)을 첨가하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(30 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3 x 30 mL)로 추출하고,

유기상을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-HPLC(XBridge 분취 페닐 컬럼, 19*250 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세트니트릴(MeCN); 유속: 25 mL/분; 구배: 9분 동안 25% B 내지 35% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 9)를 사용해 터트-부틸 4-[2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도]-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58-OtBu**, *rac*-**58-OtBu**) (2.9 g, 30% 수율)을 무색 오일로서 수득하고, 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물을 포함한다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.98분, m/z=391[M+]⁺.

[0994] **단계 4: 화합물 58-OtBu**(2.9 g, 98% 순도)를 다음 조건((S, S)-Whelk-O 15 μ m Kromasil, 3*25 cm, 5 μ m; 이동상 A: CO_2 , 이동상 B: 이소프로판올(IPA); 유속: 100 mL/분; 구배: 등용매 28% B; 컬럼 온도($^\circ\text{C}$): 35; 배압(bar): 100; 파장: 220 nm)을 갖는 분취-SFC로 정제하여 터트-부틸 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58A -OtBu-시스**)(분취-SFC RT(분): 5.97; 0.93 g; 96% 순도; 32% 수율; LCMS: (ES, m/z): RT=0.64분, m/z=391[M+]⁺)의 시스 혼합물*을 백색 고형분으로서 수득하고, 터트-부틸 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58-OtBu-트랜스**)(분취-SFC RT(분): 7.17; 1.1 g; 96% 순도; 38% 수율; LCMS: (ES, m/z): RT=0.67분, m/z=391[M+]⁺)의 트랜스 혼합물*을 백색 고형분으로서 수득하였다. 시스 및 트랜스 입체화학은 임의로 할당된다.

[0995] **단계 5:** 단계 4로부터의 **화합물 58A-OtBu-시스**(0.93 g)를 키랄-분취-HPLC(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m; 이동상 A: 헥산(0.1% TFA), 이동상 B: 이소프로판올(IPA); 유속: 20 mL/분; 구배: 14분 동안 5% B 내지 5% B; 파장: 220/254 nm)로 정제하여 터트-부틸(3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58A*-OtBu**)(키랄 HPLC RT(분): 12.76; 513 mg; 55% 수율; LCMS: (ES, m/z): RT=0.66분, m/z=391[M+]⁺)을 백색 고형분으로서 수득하고, 터트-부틸(3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58B*-OtBu**)(키랄 HPLC RT(분): 12.0; 96 mg; 10% 수율; LCMS: (ES, m/z): RT=0.65분, m/z=391.1[M+]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 입체화학은 임의로 할당되었다.

[0996] **단계 6:** 단계 4로부터의 **화합물 58A-OtBu-트랜스**(1.1 g)를 키랄-분취-HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 μ m; 이동상 A: 헥산(0.1% TFA), 이동상 B: 이소프로판올(IPA); 유속: 20 mL/분; 구배: 23분 동안 15% B 내지 15% B; 파장: 220/254 nm)로 정제하여 터트-부틸(3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58C*-OtBu**)(키랄 HPLC RT(분): 16.03; 790 mg; 72% 수율; LCMS: (ES, m/z): RT=0.66분, m/z=391.1[M+]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하고, 터트-부틸(3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 58D*-OtBu**)(키랄 HPLC RT(분): 18.95; 166 mg; 15% 수율; LCMS: (ES, m/z): RT=0.65분, m/z=391.1[M+]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 입체화학은 임의로 할당되었다.

[0997] **단계 7:** 40 mL 둥근 바닥 플라스크에 **화합물 58A*-OtBu**(513 mg, 1.15 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(0.5 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 동결건조에 의해 추가로 건조시켜 (3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 58A***)(419 mg, 93% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.65분, m/z=391.1[M+]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.02 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 - 0.89 (m, 5H), 0.71 - 0.63 (m, 2H).

[0998] **단계 8:** 40 mL 둥근 바닥 플라스크에 **화합물 58B*-OtBu**(96 mg, 0.48 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(0.5 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 동결건조에 의해 추가로 건조시켜 (3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 58B***)(25 mg, 26% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.546분,

$m/z=391.1[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 6.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.4Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 - 0.91 (m, 5H), 0.71 - 0.63 (m, 2H).

[0999]

단계 9: 40 mL 둥근 바닥 플라스크에 **화합물 58C*-OtBu**(790 mg, 1.99 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산 (TFA)(0.5 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 동결건조에 의해 추가로 건조시켜 (3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 59C***)(686.9 mg, 87% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.70분, $m/z=391.1[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 4.01 - 3.94(m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 - 0.89 (m, 5H), 0.71 - 0.63 (m, 2H).

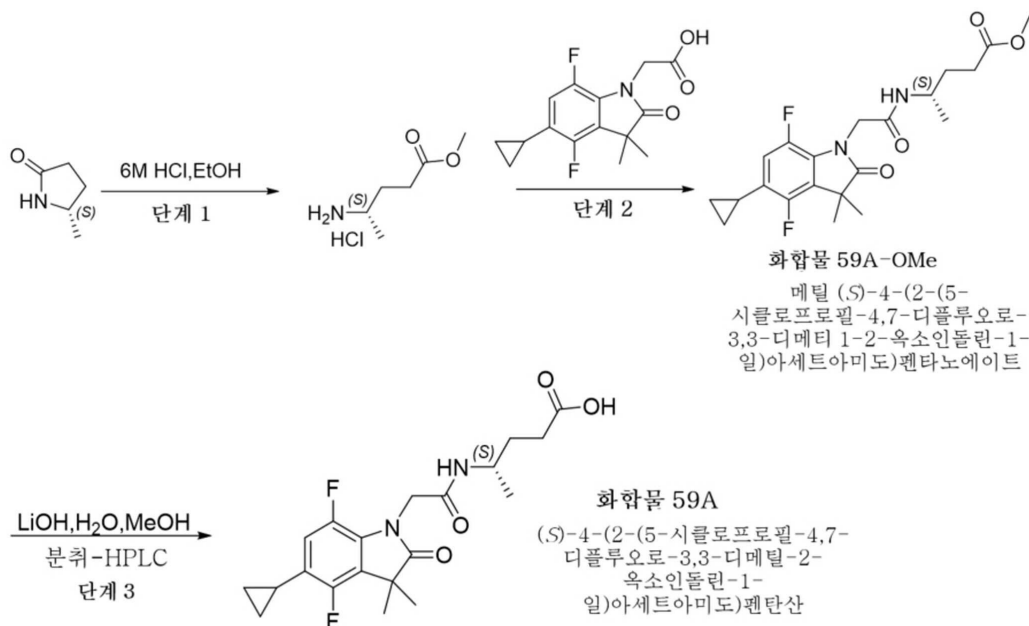
[1000]

단계 10: 40 mL 둥근 바닥 플라스크에 **화합물 58D*-OtBu**(166 mg, 0.48 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산 (TFA)(0.5 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 동결건조에 의해 추가로 건조시켜 (3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 58D***)(136.4 mg, 82% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.22분, $m/z=391.1[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 6.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04 - 0.91 (m, 5H), 0.71 - 0.62 (m, 2H).

[1001]

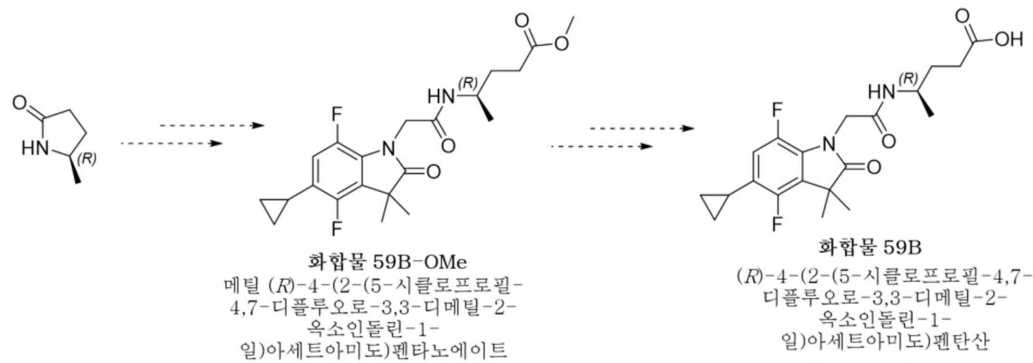
실시예 16: (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산(**화합물 59A**) 및 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산(**화합물 59B**), 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜타노에이트(**화합물 59A-OMe**), 및 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜타노에이트(**화합물 59B-OMe**)

반응식 16A.



[1002]

반응식 16B.



[1003]

[1004]

단계 1: 25 mL 밀봉 튜브에 (5S)-5-메틸피롤리딘-2-온(1 g, 10.1 mmol, 1 당량), HCl(수성, 6M)(10 mL) 및 MeOH(10 mL)를 첨가하고, 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하고, 완료 시, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 (4S)-4-아미노펜타노에이트 염화수소(900 mg, 68% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.74분, m/z=132[M+H]⁺.

[1005]

단계 2: 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 (4S)-4-아미노펜타노에이트 염화수소(850 mg, 6.48 mmol, 1 당량), 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산(실시예 14, 단계 6의 생성물)(1.90 g, 6.48 mmol, 1 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(3.20 g, 8.42 mmol, 1.3 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(2.51 g, 19.44 mmol, 3 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(10 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(10 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x10 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도]펜타노에이트(화합물 59A-OMe, 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜타노에이트로도 지칭됨)(750 mg, 28% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.84분, m/z=409[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 - 7.94 (m, 1H), 6.79 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 1.98 (d, J = 8.6Hz, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.05 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), 0.75 - 0.66 (m, 2H).

[1006]

단계 3: 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메탄올(MeOH)(6 mL) 중 메틸 (4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도]펜타노에이트(700 mg, 1.71 mmol, 1 당량)에 첨가하고 0℃에서 H₂O(2 mL) 중 LiOH(61.6 mg, 2.57 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 HCl(수성, 1M)을 이용해 pH 6으로 조정하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x10 mL)로 추출한 다음, 감압 하에 농축시켜 (4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도]펜탄산(500 mg, 80% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(XBridge 분취 OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: 아세트ونی트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 등용매 15-25; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 11.8)로 정제하여 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산(화합물 59A)(371 mg, 77% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=1.42분, m/z=395[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.69 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 3.88 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.03 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

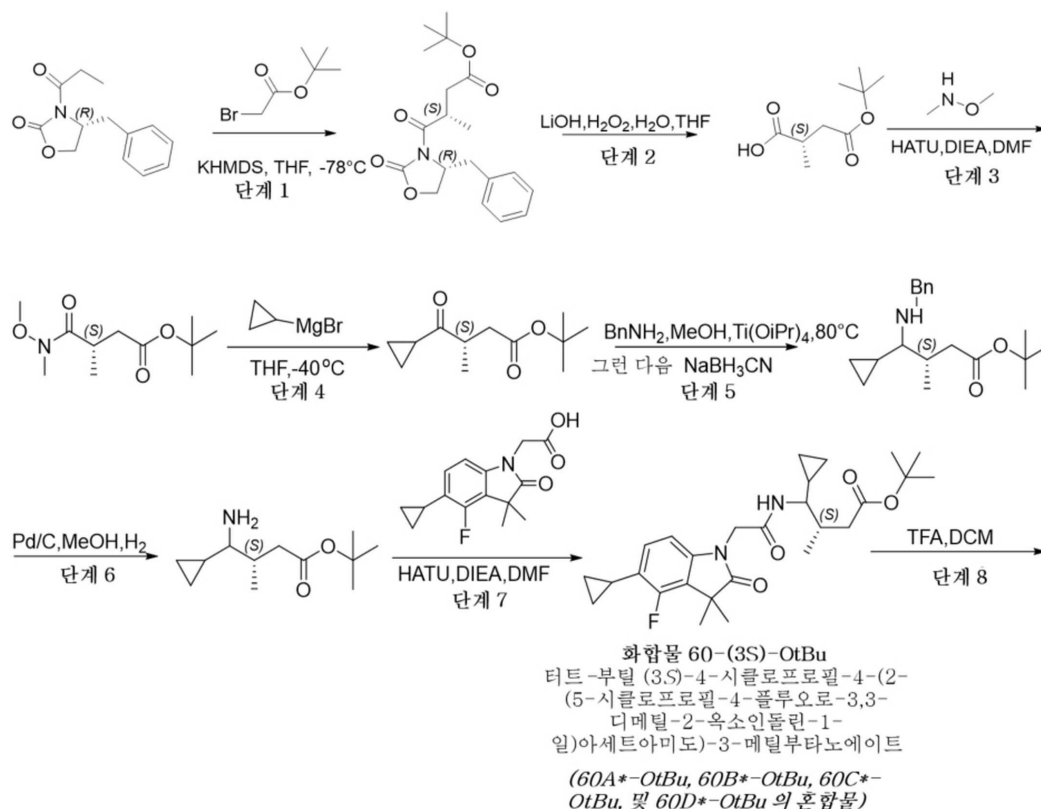
[1007]

(R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산(화합물 59B) 및 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜타노에이트(화합물 59B-OMe)는 (5S)-5-메틸피롤리딘-2-온 대신에 (5R)-5-메틸피롤리딘-2-온을 단계 1의 출발 물질로서 사용하여 실시예 16의 단계 1 내지 3에 따라 제조될 수 있다.

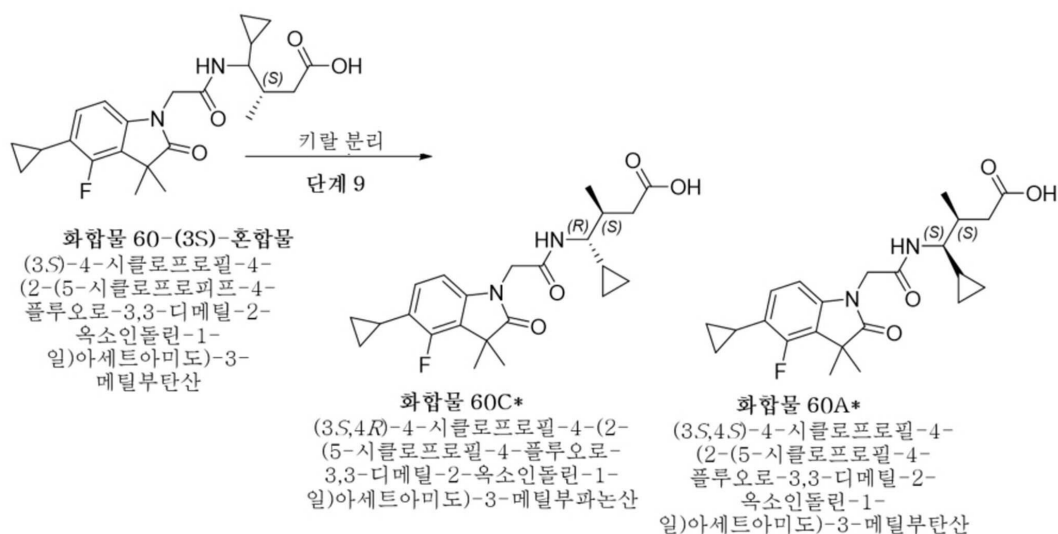
[1008]

실시예 17: (3S,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(화합물 60A*), (3R,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(화합물 60B*), (3S,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(화합물 60C*), (3R,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(화합물 60D*), 터트-부틸 (3S,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(화합물 60A*-OtBu), 터트-부틸 (3R,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(화합물 60B*-OtBu), 터트-부틸 (3S,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(화합물 60C*-OtBu), 및 터트-부틸(3R,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(화합물 60D*-OtBu)

반응식 17A.

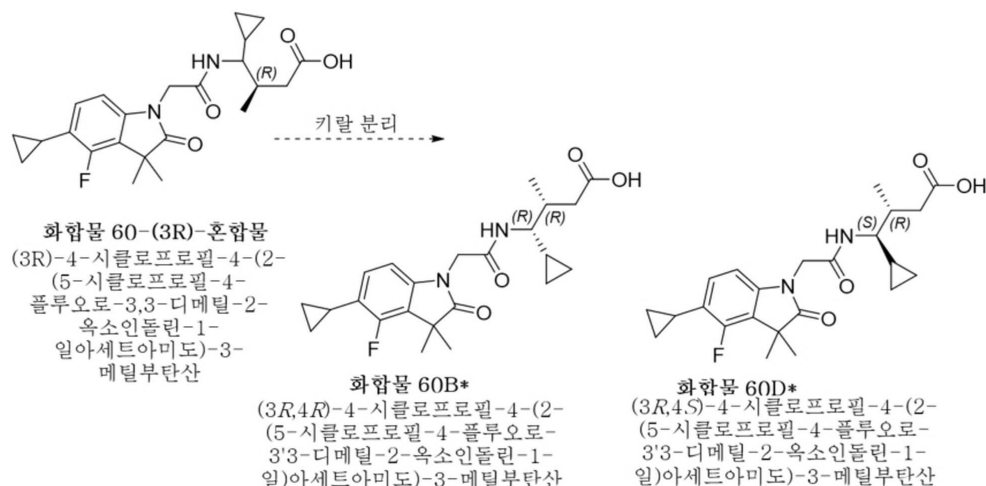


[1009]



[1010]

반응식 17B.



단계 1: 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 (4R)-4-벤질-3-프로파노일-1,3-옥사졸리딘-2-온(5 g, 21.4 mmol, 1 당량) 및 테트라하이드로푸란(THF)(50 mL)을 실온에서 첨가하였다. 그런 다음, -78℃에서 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드(KHMDS)(THF 중 32.0 mL, 32.2 mmol, 1.5 당량, 1 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 터트-부틸 2-브로모아세테이트(6.27 g, 32.2 mmol, 1.5 당량)를 -78℃에서 첨가하고, 반응물을 질소 분위기 하에 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하고, 완료 시, 0℃에서 물(30 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 (3S)-4-[(4R)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-3-메틸-4-옥소부타노에이트(5.17 g, 69% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.96분, m/z=292[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 4.65 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 3.91 (m, 1H), 3.09 - 2.76 (m, 2H), 2.67 (d, J = 16.6Hz, 1H), 2.54 - 2.33 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.21 - 1.01 (m, 3H).

단계 2: 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 (3S)-4-[(4R)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-3-메틸-4-옥소부타노에이트(4.80 g, 3.45 mmol, 1 당량), H₂O(10 mL), 테트라하이드로푸란(THF)(20 mL), 및 H₂O₂(물 중 30%)(3.75 g, 27.6 mmol, 8 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음, LiOH(248 mg, 10.4 mmol, 3 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 진행을 GCMS로 모니터링하였다. 반응물을 0℃에서 Na₂S₂O₄(수정, 10mL)를 첨가하여 퀀칭시켰다. 유기상을 감압 하에 농축시켰다. 반응물에 물(20 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(2x10 mL)로 추출하였다. 그런 다음, 수층을 합치고 HCl(수정 1M)를 이용해 pH 6으로 조정하였다. 생성된 물 혼합물을 EtOAc(3x10 mL)로 추출하였다. 그런 다음, 합쳐진 EtOAc 유기층을 물(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (2S)-4-(터트-부톡시)-2-메틸-4-옥소부탄산(2 g, 77% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. GCMS: (ES, m/z): RT=4.19분, m/z=188[M]. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1H), 2.75 - 2.52 (m, 1H), 2.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 3: 40 mL 둥근 바닥 플라스크에 (2S)-4-(터트-부톡시)-2-메틸-4-옥소부탄산(2 g, 2.65 mmol, 1 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(6.06 g, 3.98 mmol, 1.5 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(4.12 g, 7.96 mmol, 3 당량), N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(40 mL), 및 N,0-디메틸하이드록실아민 염산염(788 mg, 7.96 mmol, 3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(20 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하고, 유기상을 감압

하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)로 정제하여 터트-부틸 (3S)-3-[메톡시(메틸)카르바모일]-3-메틸프로파노에이트(2.0 g, 81% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.71분, m/z=176[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.72 (s, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.25 (d, J = 16.3Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1015]

단계 4 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 (3S)-3-[메톡시(메틸)카르바모일]-3-메틸프로파노에이트(2 g, 25.9 mmol, 1 당량), 테트라하이드로퓨란(THF)(50 mL), 및 브로모(시클로프로필)마그네슘(THF 중 130 mL, 130 mmol, 5 당량, 1M)을 -40℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(30 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하였다. 유기상을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(5:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 (3S)-4-시클로프로필-3-메틸-4-옥소부타노에이트(1.7 g, 30% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.903분, m/z=157[M+1]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.04 (d, J = 8.5Hz, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.27 (d, J = 16.3Hz, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.80 (m, 2H), 0.80 - 0.69 (m, 2H).

[1016]

단계 5: 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 (3S)-4-시클로프로필-3-메틸-4-옥소부타노에이트(1.25 g, 11.8 mmol, 1 당량), 벤질아민(1.26 g, 23.66 mmol, 2 당량), 티타늄 이소프로폭시드(Ti(Oi-Pr)₄)(0.18 g, 5.88 mmol, 0.5 당량), 및 메탄올(MeOH)(50 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 30분 동안 교반한 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(NaBH₃CN)(1.11 g, 35.3 mmol, 3 당량)를 실온에서 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 0℃에서 물(10 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)로 정제하여 터트-부틸 (3S)-4-(벤질아미노)-4-시클로프로필-3-메틸부타노에이트(0.9 g, 50% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.575분, m/z=304[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.15 (m, 5H), 3.94 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 1.65 (d, J = 9.0Hz, 1H), 1.34(s, 9H), 1.27 - 1.07 (m, 1H), 1.07 - 0.76 (m, 3H), 0.76 - 0.53 (m, 2H), 0.17 - 0.05 (m, 2H).

[1017]

단계 6: 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 (3S)-4-(벤질아미노)-4-시클로프로필-3-메틸부타노에이트(500 mg, 1.64 mmol, 1 당량), 메탄올(MeOH)(20 mL), 및 Pd/C(877 mg, 8.24 mmol, 5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 수소(H₂) 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(3x10 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 (3S)-4-아미노-4-시클로프로필-3-메틸부타노에이트(260 mg, 74% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.50분, m/z=214[M+1]⁺.

[1018]

단계 7: 40 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 (3S)-4-아미노-4-시클로프로필-3-메틸부타노에이트(130 mg, 0.61 mmol, 1 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(348 mg, 0.91 mmol, 1.50 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(234 mg, 1.83 mmol, 3 당량), N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(4 mL), 및 (5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(실시예 13, 단계 3의 생성물)(253.48 mg, 0.91 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였고, 완료 시, 반응물을 실온에서 물(5 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x10 mL)로 추출하고, 유기상을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 (3S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(화합물 60-(3S)-OtBu)(100 mg, 35% 수율)(2개의 입체이성질체의 혼합물, 화합물 60A*-OtBu 및 화합물 60C*-OtBu 포함함)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.05분, m/z=417[M+1]⁺.

[1019]

단계 8: 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 60-(3S)-OtBu(100 mg, 0.275 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트

산(TFA)(1 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(5 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(80 mg, 85% 순도)을 수득하고, 이를 분취-HPLC(XBridge 분취 OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 7.8분 동안 19% B 내지 29% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 11.08)을 사용해 정제하여 (3S)-4-시클로프로필-4-[2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도]-3-메틸부탄산 (**화합물 60-(3S)-혼합물**) (50 mg, 57% 수율)(3S4R 및 3S4S 입체 이성질체의 혼합물을 포함함)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.79분, m/z=417[M+1]⁺.

[1020] 단계 9: **화합물 60-(3S)-혼합물**(50 mg)을 분취-키랄-HPLC(CHIRALPAK IE 2*25cm, 5 μ m; 이동상 A: 헥산(0.2% TFA), 이동상 B: 이소프로판올(IPA):DCM = 1:1; 유속: 20 mL/분; 구배: 22분 동안 15% B 내지 15% B; 파장: 220/254 nm)로 정제하여 (3S,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(**화합물 60C***)(키랄 HPLC RT(분): 13.73; 26.2 mg; 20% 수율), 및 (3S,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(**화합물 60A***)(키랄 HPLC RT(분): 19.46; 2.8 mg, 2% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. 입체화학은 임의로 할당되었다.

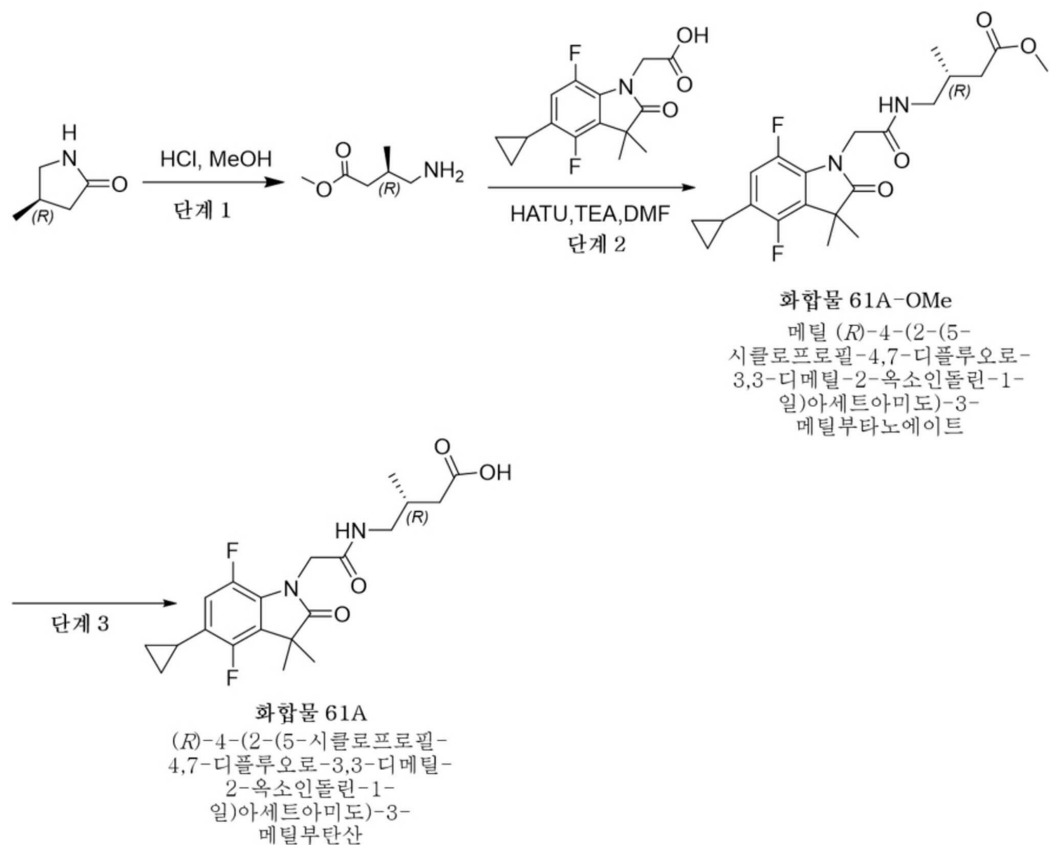
[1021] **화합물 60C*** LCMS: (ES, m/z): RT=0.72분, m/z=417[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 3.12 (d, J = 19.9Hz, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.02 - 0.82 (m, 6H), 0.73 - 0.61 (m, 2H), 0.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 0.43 - 0.33 (m, 1H), 0.27 - 0.10 (m, 2H).

[1022] **화합물 60A***: LCMS: (ES, m/z): RT=0.71분, m/z=417[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.9Hz, 1H), 2.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.38 (s, 6H), 0.97 - 0.82 (m, 6H), 0.70 - 0.61 (m, 2H), 0.48 (d, J = 8.8Hz, 1H), 0.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 0.18 (d, J = 20.0Hz, 2H).

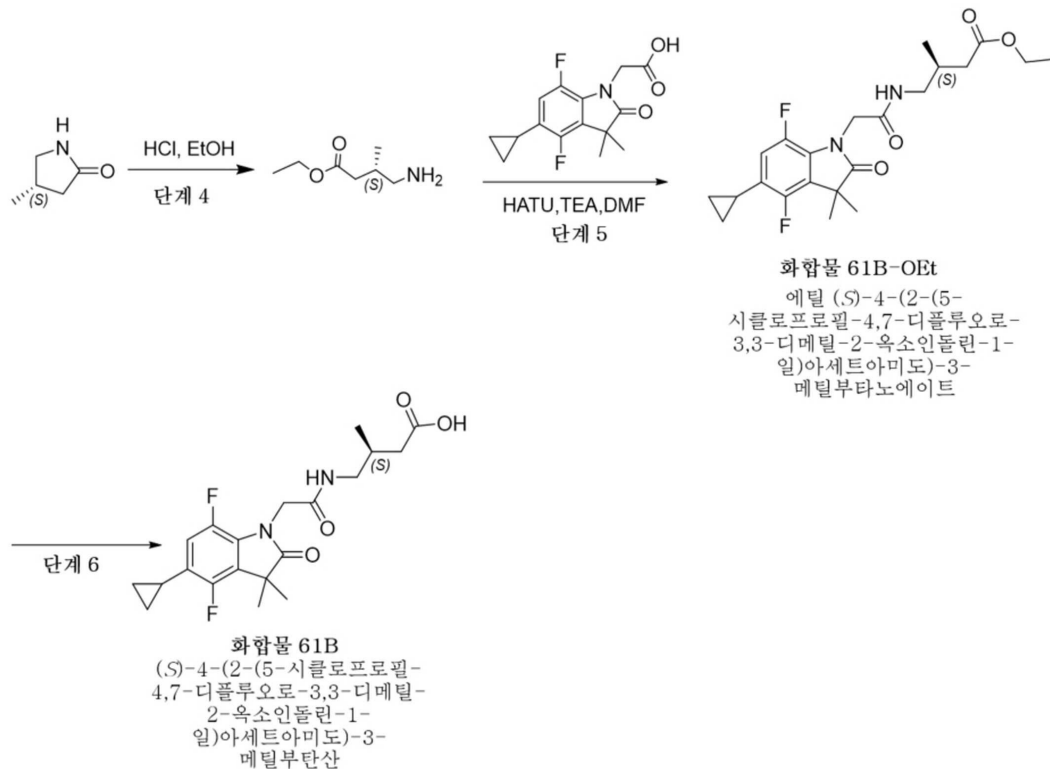
[1023] (3R,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(**화합물 60B***), (3R,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(**화합물 60D***), **화합물 60B*-OtBu**, 및 **화합물 60D*-OtBu**는 (4R)-4-벤질-3-프로파노일-프로파노일-1,3-옥사졸리딘-2-온 대신에 (4S)-4-벤질-3-프로파노일-프로파노일-1,3-옥사졸리딘-2-온을 출발 물질로 사용하여 실시예 17의 단계 1 내지 9에 따라 제조하였다.

[1024] 실시예 18: (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(**화합물 61A**), (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(**화합물 61B**), 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(**화합물 61A-OMe**), 및 에틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(**화합물 61B-OEt**)

반응식 18A.



반응식 18B.



단계 1: 메탄올(MeOH)(5 mL) 중 (4R)-4-메틸피롤리딘-2-온(1 g, 10.1 mmol, 1 당량) 및 HCl(5 mL, 6 M)의 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 2,2-디메톡시프로판(20 mL)을 실온에서 3분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간

동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 (3R)-4-아미노-3-메틸부타노에이트(1.20 g, 91% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT = 0.25분, m/z = 132 [M+H]⁺.

[1028] **단계 2:** 20 mL 바이알에 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산(**실시예 14, 단계 6의 생성물**)(600 mg, 2.03 mmol, 1 당량) 및 메틸 (R)-4-아미노-3-메틸부타노에이트 염산염(501.6 mg, 3.45 mmol, 1.7 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(1.15 mg, 3.04 mmol, 1.5 당량), 트리에틸아민(TEA)(1.02 g, 10.2 mmol, 5 당량), 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF)(6 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(10 mL)을 첨가하여 킨칭시켰다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x60 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 12분 동안 40% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)로 정제하여 메틸 (3R)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도]-3-메틸부타노에이트(**화합물 61A-OMe**)(200 mg, 23% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0.85분, m/z = 409 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.08 - 2.63 (m, 2H), 2.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.37 - 0.89 (m, 4H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1029] **단계 3:** 20 mL 바이알에 **화합물 61A-OMe**(200 mg, 0.49 mmol, 1 당량), LiOH(35.2 mg, 1.47 mmol, 3 당량), H₂O(3 mL), 및 메탄올(MeOH)(3 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(10 mL)로 킨칭시키고, 혼합물의 pH를 HCl(수정 4 M)을 이용해 pH 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x40 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(200 mg, 80% 순도)을 수득하고, 이를 분취-HPLC(Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 35% B 내지 45% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 8.43)로 정제하여 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(**화합물 61A**)(90.6 mg, 47% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1.52분, m/z = 395 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 1.91 (m, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.10 - 0.89 (m, 5H), 0.74 - 0.59 (m, 2H).

[1030] **단계 4:** EtOH(10 mL) 중 (4S)-4-메틸피롤리딘-2-온(500 mg, 5.04 mmol, 1 당량) 및 4M HCl(10 mL)의 용액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 에틸 (3S)-4-아미노-3-메틸부타노에이트(300 mg, 41% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.24분, m/z=146.0[M+H]⁺.

[1031] **단계 5:** N,N-디메틸포름아미드(DMF)(6 mL) 중 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산(**실시예 14, 단계 6의 생성물**)(300 mg, 1.01 mmol, 1 당량), 에틸 (3S)-4-아미노-3-메틸부타노에이트(177 mg, 1.21 mmol, 1.2 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(502 mg, 1.32 mmol, 1.3 당량), 및 트리에틸아민(308 mg, 3.04 mmol, 3 당량)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(50 mL)로 킨칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2x50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 55% 내지 65% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)로 정제하여 에틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(**화합물 61B -OEt**)(160 mg, 39% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.86분, m/z=409.3[M+H]⁺.

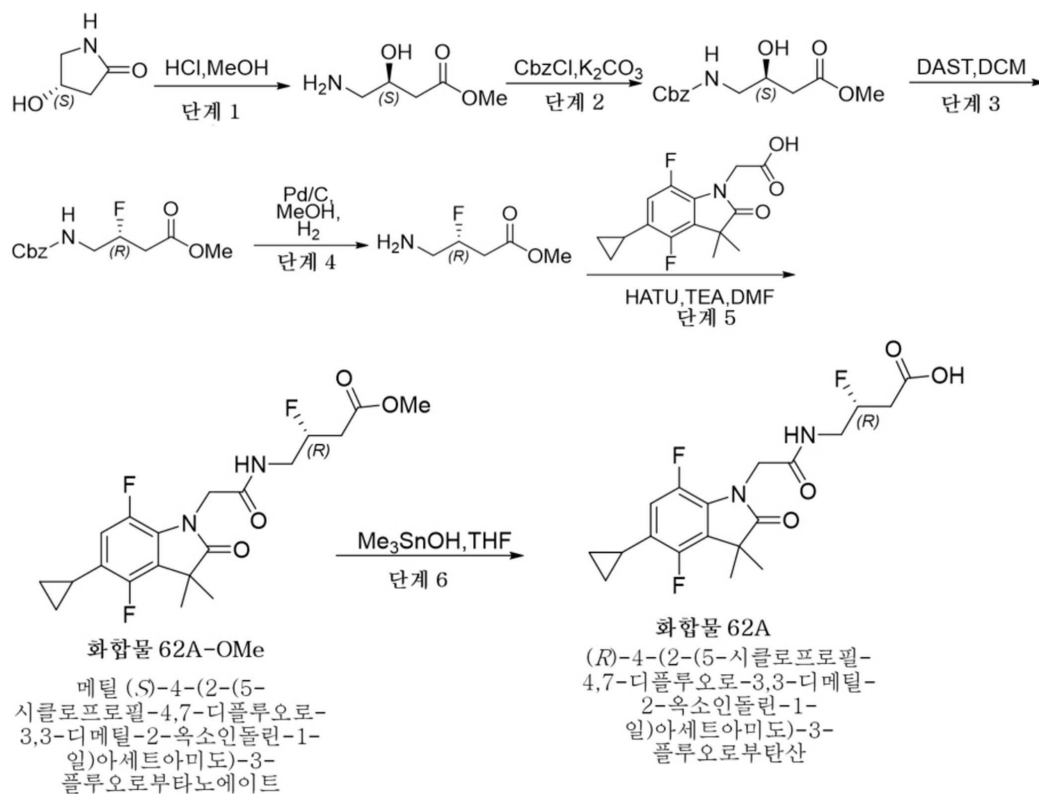
[1032]

단계 6: 화합물 61B-OEt(160 mg, 0.39 mmol, 1 당량), LiOH(28.2 mg, 1.17 mmol, 3 당량), H₂O(0.5 mL), 및 테트라하이드로푸란(THF)(4 mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 HCl(수성 4M)을 이용해 pH 3으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2x10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 40% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)로 정제하여 미정제 생성물(130 mg, 80% 순도)를 수득하고, 이를 분취-HPLC(Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm, 5µm; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 37% B 내지 47% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 7.02)로 추가로 정제하여 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산(**화합물 61B**)(118 mg, 76% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.64분, m/z=395.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 6.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.04 - 0.95 (m, 5H), 0.68 (d, J = 6.5 Hz, 2H).

[1033]

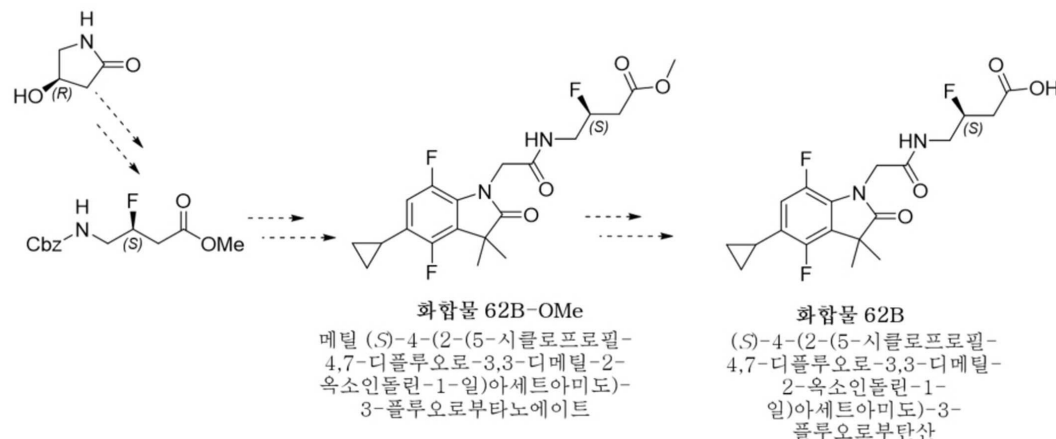
실시예 19: (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(**화합물 62A**) 및 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(**화합물 62B**), 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(**화합물 62A-OMe**), 및 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(**화합물 62B-OMe**)

반응식 19A.



[1034]

반응식 19B.



[1035]

[1036]

단계 1: 20 mL 바이알에 (4S)-4-하이드록시피롤리딘-2-온(500 mg, 4.95 mmol, 1 당량) 및 메탄올(MeOH)(5 mL), 및 HCl(6M, 5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 (S)-4-아미노-3-하이드록시부타노에이트 염산염(800 mg, 99% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.10분, m/z = 134.0[M+H]⁺.

[1037]

단계 2: 20 mL 바이알에 메틸 (3S)-4-아미노-3-하이드록시부타노에이트(500 mg, 3.76 mmol, 1 당량), 아세토니트릴(MeCN)(8 mL), K₂CO₃(1.04 g, 7.51 mmol, 2 당량), 및 벤질 클로로포르메이트(832 mg, 4.88 mmol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링 하였다. 실온에서 물(10 mL)을 첨가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 40% 내지 60% 구매; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여 메틸 (3S)-4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-하이드록시부타노에이트(200 mg, 20% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.53분, m/z = 268.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36- 7.27 (m, 5H), 7.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.98(d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H).

[1038]

단계 3: 20 mL 바이알에 메틸 (3S)-4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-하이드록시부타노에이트(270 mg, 1.01 mmol, 1 당량) 및 디클로로메탄(DCM)(3 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 디에틸아미노황 트리플루오라이드(DAST)(977 mg, 6.06 mmol, 6 당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반 하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링 하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃(수정)(10 mL)을 0℃에서 첨가하여 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 0% 내지 30% 구매; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여 메틸 (3R)-4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-플루오로부타노에이트(130 mg, 48% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.61분, m/z = 270.0[M+H]⁺.

[1039]

단계 4: 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 (3R)-4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-플루오로부타노에이트(110 mg, 0.41 mmol, 1 당량), 메탄올(MeOH)(5 mL), Pd/C(435 mg, 4.09 mmol, 10 당량), 및 HCl(12M, 0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소(H₂) 분위기 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링 하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(30 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 메틸 (R)-4-아미노-3-플루오로부타노에이트 염산염(70 mg, 80% 순도)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.10분, m/z = 136.0[M+H]⁺.

[1040]

단계 5: 8 mL 바이알에 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산(실시예 14, 단계 6의 생성물)(50 mg, 0.17 mmol, 1 당량), N,N-디메틸포름아미드(DMF)(2 mL), 메틸 (R)-4-아미노-3-플루오

로부타노에이트 염산염(91.5 mg, 0.68 mmol, 4 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(77.3 mg, 0.20 mmol, 1.2 당량), 및 트리에틸아민(TEA)(51.4 mg, 0.51 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(5 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 25% 내지 40% 구배; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(화합물 62A -OMe)(30 mg, 43% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.82분, m/z = 413.0[M+H]⁺.

[1041]

단계 6: 8 mL 바이알에 화합물 62A-OMe(20 mg, 0.05 mmol, 1 당량), 테트라하이드로푸란(THF)(1 mL), 및 트리메틸틴 수산화물(35.1 mg, 0.19 mmol, 4 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(10 mL)로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(20 mg, 90% 순도)을 수득하고, 이를 분취-HPLC(XBridge 분취 페널 컬럼, 19*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1%TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 25 mL/분; 구배: 9분 동안 43% B 내지 53% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 9.0)로 정제하여 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 62A)(3.6 mg, 19% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.40분, m/z = 399.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.74 - 6.65 (m, 1H), 5.08 - 4.89 (m, 1H), 4.55 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.04 - 0.93 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H).

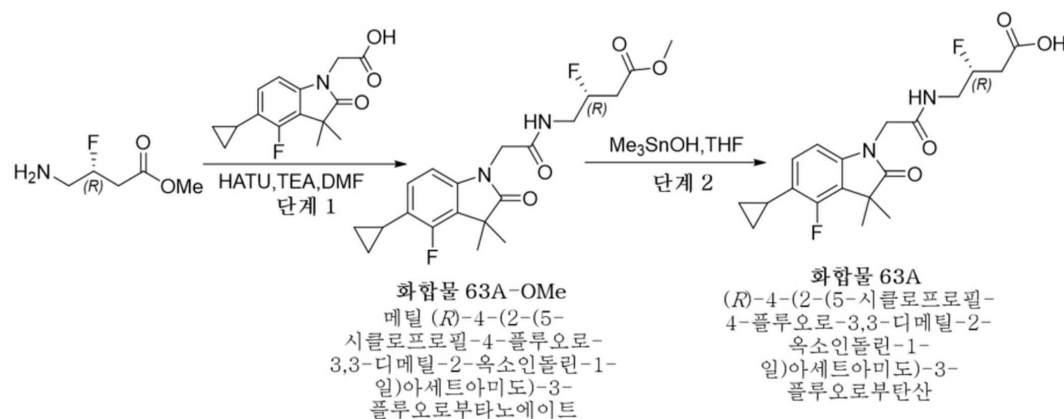
[1042]

(S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 62B) 및 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(화합물 62B-OMe)는 (4S)-4-하이드록시피롤리딘-2-온 대신에 (4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-온을 출발 물질로서 사용하여 실시예 19의 단계 1 내지 6에 따라 합성될 수 있다.

[1043]

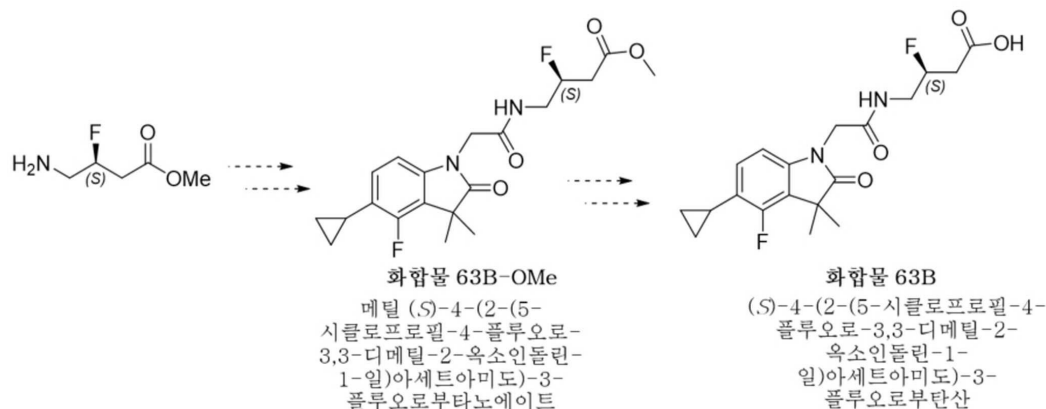
실시예 20: (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 63A), (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 63B), 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(화합물 63A-OMe) 및 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(화합물 63B-OMe)

반응식 20A.



[1044]

반응식 20B.



[1045]

[1046]

단계 1: 8 mL 바이알에 (5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(실시예 13, 단계 3의 생성물)(40 mg, 0.15 mmol, 1 당량), N,N-디메틸포름아미드(DMF)(1 mL), 메틸 (R)-4-아미노-3-플루오로부타노에이트 HCl 염(실시예 19, 단계 4의 생성물)(99.0 mg, 0.58 mmol, 4 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(41.7 mg, 0.17 mmol, 1.20 당량), 및 트리에틸아민(TEA)(43.8 mg, 0.43 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(5 mL)로 퀵칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2x5 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세토니트릴(MeCN), 10분 동안 40% 내지 50% 구배; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여 메틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(화합물 63A-OMe)(50 mg, 88% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.04분, m/z = 395.0[M+H]⁺.

[1047]

단계 2: 8 mL 바이알에 화합물 63A-OMe(40 mg, 0.10 mmol, 1 당량), 테트라하이드로푸란(THF)(1 mL), 및 트리메틸티탄 수산화물(55.0 mg, 0.30 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(5 mL)을 첨가하여 퀵칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2x5 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(40 mg, 80% 수율)을 수득하고, 이를 분취-HPLC(Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm, 5μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 35% B 내지 45% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 9.4)로 정제하여 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 63A)(13.1 mg, 34% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.52분, m/z = 381.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 - 12.42 (m, 1H), 8.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.78 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.38 (s, 6H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.69 - 0.61 (m, 2H).

[1048]

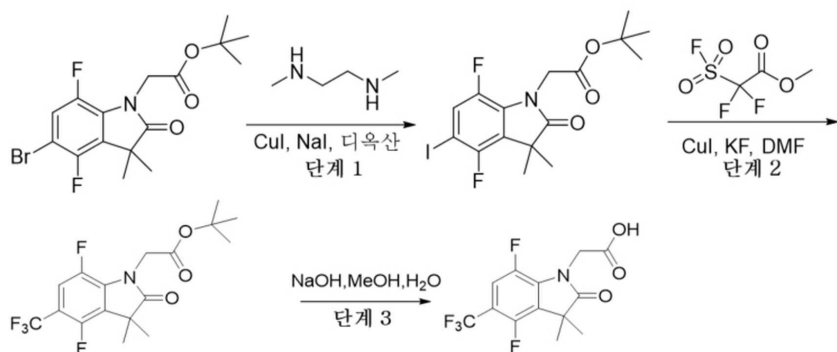
(S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 63B) 및 메틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(화합물 63B-OMe)는 (S)-4-아미노-3-플루오로부타노에이트 HCl 염을 수득하기하기 위해, (4S)-4-하이드록시피롤리딘-2-온 대신에 (4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-온을 출발 물질로서 사용하여 실시예 19의 단계 1 내지 4 및 실시예 20의 단계 1 내지 2에 따라 합성될 수 있다.

[1049]

실시예 21: (R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 64A), (S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 64B), 메틸 (R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(화합물 64A-OMe), 및 메틸 (S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리

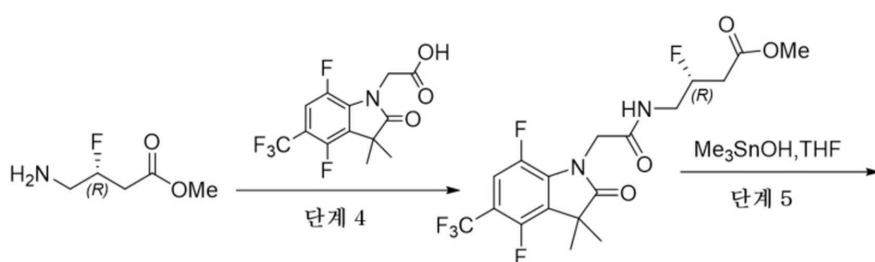
플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트 (화합물 64B-OMe)

반응식 21A.



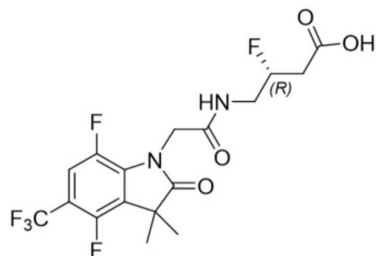
[1050]

반응식 21B.



화합물 64A-OMe

메틸 (R)-4-(2-(4,7-
디플루오로-3,3-디메틸-2-
옥소-5-(트리플루오로메틸)
인돌린-1-일)아세트아미도)-
3-플루오로부타노에이트

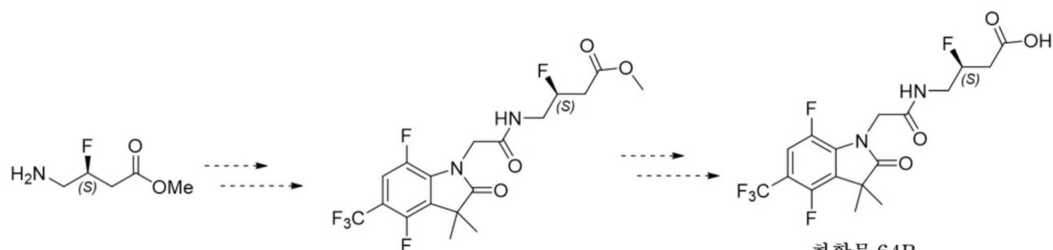


화합물 64A

(R)-4-(2-(4,7-디플루오로-
3,3-디메틸-2-옥소-5-
(트리플루오로메틸)인돌린-
1-일)아세트아미도)-3-
플루오로부탄산

[1051]

반응식 21C.



화합물 64B-OMe

메틸 (S)-4-(2-(4,7-
디플루오로-3,3-디메틸-2-
옥소-5-(트리플루오로메틸)
인돌린-1-일)아세트아미도)-3-
플루오로부타노에이트

화합물 64B

(S)-4-(2-(4,7-디플루오로-
3,3-디메틸-2-옥소-5-
(트리플루오로메틸)인돌린-
1-일)아세트아미도)-3-
플루오로부탄산

[1052]

- [1053] **단계 1:** 30 mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 2-(5-브로모-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트 (500 mg, 1.28 mmol, 1 당량)(**실시예 14, 단계 4의 생성물**), CuI(488 mg, 2.56 mmol, 2 당량), NaI(1540 mg, 10.24 mmol, 8 당량), 1,4-디옥산(7.5 mL), 및 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민(226 mg, 2.56 mmol, 2 당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 30분 내 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 2-(4,7-디플루오로-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(190 mg, 34% 수율)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.027분, m/z=438 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79-7.71 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.40 (d, J = 1.4 Hz, 9H).
- [1054] **단계 2:** 8 mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 2-(4,7-디플루오로-5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세테이트(180 mg, 0.39 mmol, 1 당량), CuI(157 mg, 0.81 mmol, 2 당량), KF(71.8 mg, 1.23 mmol, 3 당량), N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(2 mL), 및 메틸 2,2-디플루오로-2-설포아세테이트(158 mg, 0.81 mmol, 2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(2 mL)로 퀵칭시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄(DCM)(3x8 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 30분 내 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세테이트 (100 mg, 64% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.011분, m/z=380 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83-7.77 (m, 1H), 4.54 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.41 (s, 9H).
- [1055] **단계 3:** 8 mL 바이알에 이소프로필 2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세테이트(100 mg, 0.06 mmol, 1 당량), 메탄올(MeOH)(1 mL), H₂O(0.5 mL), 및 NaOH(219 mg, 1.08 mmol, 20 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 HCl(1 M, 2 mL)을 이용해 pH 5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄(DCM)(3x5 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(3x5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 [4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트산(60 mg, 70% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.752분, m/z=322 [M-1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82-7.74 (m, 1H), 4.54 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H).
- [1056] **단계 4:** 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 [4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트산(50 mg, 0.15 mmol, 1 당량), 메틸 (R)-4-아미노-3-플루오로부타노에이트 HCl 염(**실시예 19, 단계 4의 생성물**)(31.4 mg, 0.23 mmol, 1.5 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(88 mg, 0.23 mmol, 1.5 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(60.0 mg, 0.46 mmol, 3 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드 (DMF)(3 mL)를 첨가하였다. 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(5 mL)을 첨가하여 퀵칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 아세트니트릴(MeCN), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)로 정제하여 메틸 (R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(**화합물 64A -OMe**)(40 mg, 59% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.74분, m/z=441.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.49 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.58(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.27(d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 1.35 (s, 6H).
- [1057] **단계 5:** 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 **화합물 64A-OMe**(30 mg, 0.06 mmol, 1 당량), 트리메틸틴 수산화물(36.96 mg, 0.20 mmol, 3 당량), 1당량), 및 테트라하이드로푸란(THF)(2 mL)을 첨가하였다. 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 아세트니트릴 (2x10 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(25 mg, 85% 수율)을 수득하고, 이를 분취-HPLC(Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: 아세트니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 36% B 내지 46% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 8.15)로 정제하여 (R)-4-

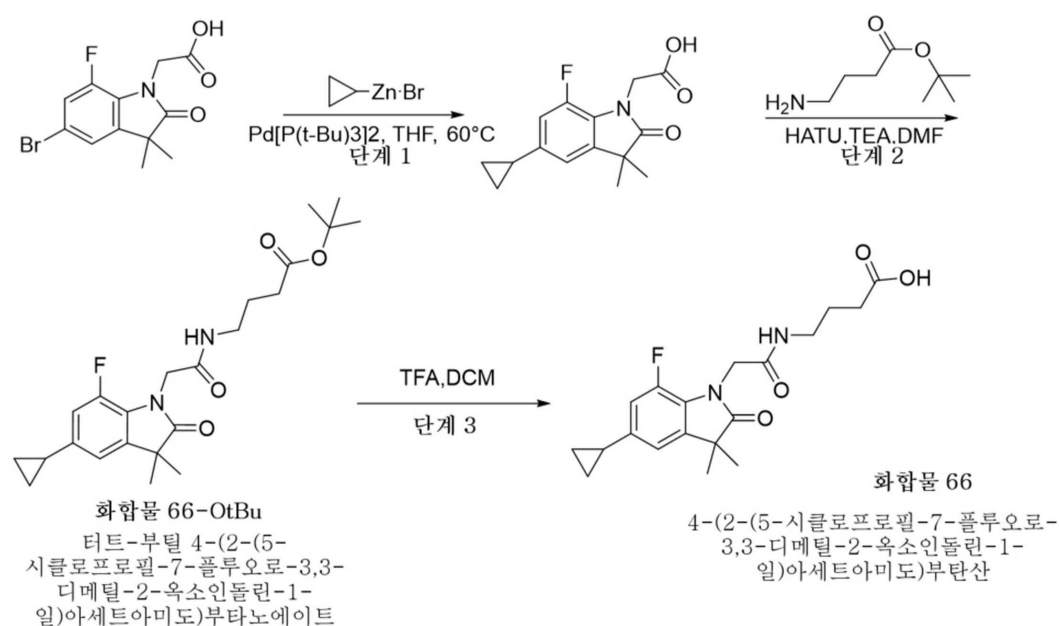
(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 64A)(13.6 mg, 27% 수율)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.33분, m/z=427.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.49 (d, J = 10.8Hz, 1H), 5.06 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 1.55 (s, 6H).

[1058]

(S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부탄산(화합물 64B) 및 메틸 (S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-플루오로부타노에이트(화합물 64B-OMe)는 (4S)-4-하이드록시피롤리딘-2-온 대신에 (4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-온을 출발 물질로서 사용하여 실시예 19의 단계 1 내지 4, 및 실시예 21의 단계 1 내지 2에 따라 합성하고 메틸 (S)-4-아미노-3-플루오로부타노에이트 HCl 염을 수득할 수 있다.

[1059]

실시예 22: 4-(2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산(화합물 66) 및 터트-부틸 4-(2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트(화합물 66-OtBu)



[1060]

[1061]

단계 1: 40 mL 밀봉 튜브에 (5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(200 mg, 0.633 mmol, 1 당량)(실시예 8, 단계 4의 생성물), 비스(트리-터트-부틸포스핀)팔라듐(0)(Pd[P(t-Bu)₃]₂)(97 mg, 0.19 mmol, 0.30 당량), 브로모(시클로프로필)아연(354 mg, 1.90 mmol, 3 당량), 및 테트라하이드로퓨란(THF)(5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 원하는 생성물은 LCMS로 검출할 수 있다. 미정제 생성물을 C18 역상 플래쉬 크로마토그래피(물:아세트오닐트릴=8:2)로 직접 정제하여 (5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(180 mg, 92% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT = 0.84분, m/z = 277 [M+H]⁺.

[1062]

단계 2: 20 mL 밀봉 튜브에 (5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산(170 mg, 0.613 mmol, 1 당량), 터트-부틸 4-아미노부타노에이트(147 mg, 0.919 mmol, 1.5 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(280 mg, 0.736 mmol, 1.2 당량), 트리에틸아민(TEA)(310 mg, 3.07 mmol, 5 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(3 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 15분 내 40% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm 및 220 nm)로 직접 정제하여 터트-부틸 4-[2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(본원에서 터트-부틸 4-(2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부타노에이트로도 지칭됨; 화합물 66-OtBu)(200 mg, 78% 수율)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT = 1.01분, m/z = 418 [M+H]⁺.

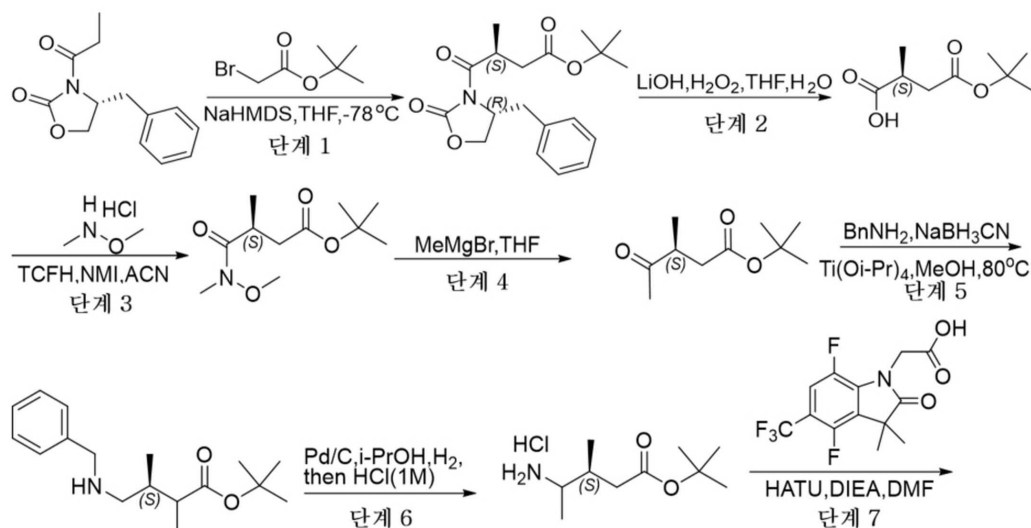
[1063]

단계 3: 8 mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 4-[2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]부타노에이트(100 mg, 0.239 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(2 mL, 26.9 mmol, 113 당량), 및 디클로로메탄(DCM)(4 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 C18 역상 플래쉬 크로마토그래피(물:아세트오니트릴 =6:4)로 정제하여 4-(2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도)부탄산(**화합물 66**)(76.1 mg, 88% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT = 1.01분, m/z = 418 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 13.0, 1.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.08 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.63 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 2H).

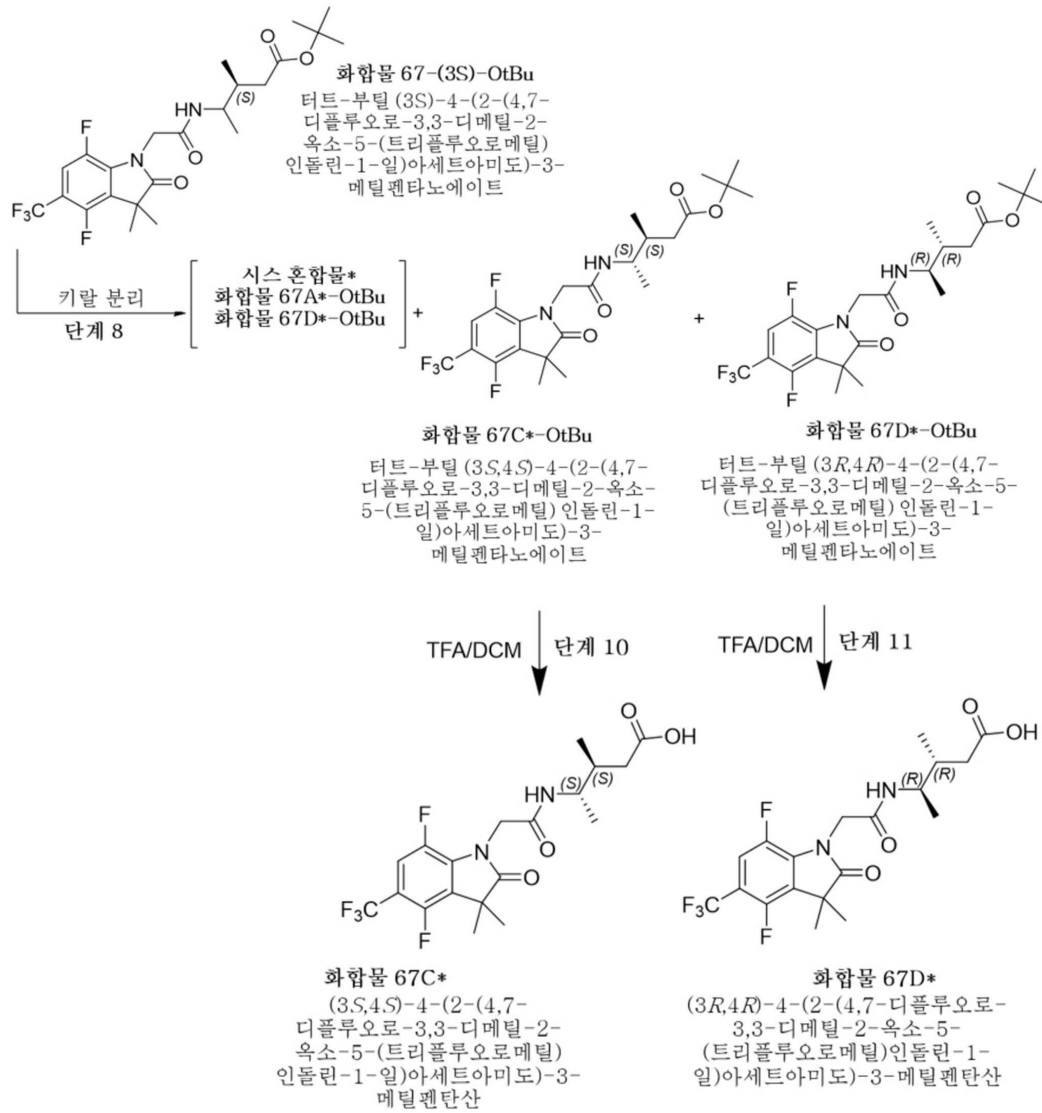
[1064]

실시예 23: 4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 67**, rac-67), (3S,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 67A***), (3R,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 67B***), (3S,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 67C***), (3R,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜탄산(**화합물 67D***), 터트-부틸 (3S,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67A*-OtBu**), 터트-부틸 (3R,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67B*-OtBu**), 터트-부틸 (3S,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67C*-OtBu**), 및 터트-부틸(3R,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67D*-OtBu**)

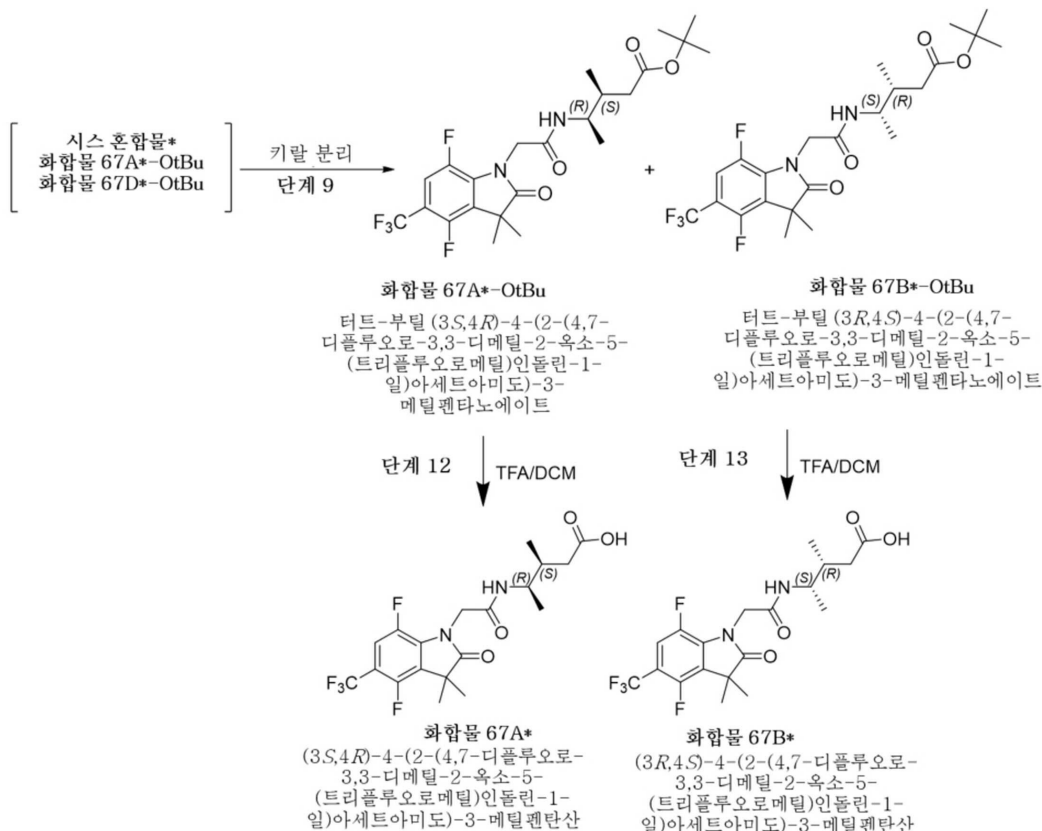
반응식 23A.



[1065]



반응식 23B.



[1068]

[1069]

단계 1: 테트라하이드로푸란(THF)(10 mL) 중 (4*R*)-4-벤질-3-프로파노일-1,3-옥사졸리딘-2-온(13.6 g, 58.3 mmol, 1 당량)의 용액에 헥사메틸디실라지드 나트륨(NaHMDS)(THF 중 70 mL, 70 mmol, 1.2 당량, 1 M)을 질소 분위기 하에 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물에 터트-부틸 2-브로모아세테이트(17.1 g, 87.5 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 추가로 교반한 다음, 실온으로 서서히 가온시켰다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl(100 mL)로 퀀칭한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x40 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르/에틸 아세테이트(4:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 (3*S*)-4-[(4*R*)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-3-메틸-4-옥소부타노에이트(19 g, 80% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT= 1.21분, m/z=348.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (t, J = 5.0 Hz, 5H), 4.65 (s, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 4.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.08 - 2.82 (m, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 1.41 (t, J = 2.5 Hz, 9H), 1.09 (dd, J = 6.5, 3.3 Hz, 3H).

[1070]

단계 2: 테트라하이드로푸란(THF)(100 mL) 중 터트-부틸 (3*S*)-4-[(4*R*)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-3-메틸-4-옥소부타노에이트(19 g, 54.7 mmol, 1 당량)의 용액에 H₂O₂(49.8 g, 1460 mmol, 26.8 당량, 물 중 30%)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, H₂O(20 mL) 중 LiOH(3.93 g, 164 mmol, 3 당량)의 용액을 0℃에서 상기 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 포화 중탄산나트륨(100 mL)으로 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x40 mL)로 추출하였다. 수상을 1M HCl(수성)을 이용해 pH 4로 조정하였다. 그런 다음, 생성된 수상을 EtOAc(3x40 mL)로 추출하고, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 (2*S*)-4-(터트-부톡시)-2-메틸-4-옥소부탄산(7.54 g, 73% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): RT = 0.73분, m/z = 187.1 [M-H]⁻.

[1071]

단계 3: 아세토니트릴(MeCN)(40 mL) 중 (2*S*)-4-(터트-부톡시)-2-메틸-4-옥소부탄산(7.5 g, 39.9 mmol, 1 당량), N,O-디메틸하이드록실아민 염산염(2.92 g, 47.8 mmol, 1.2 당량)의 용액에 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸

포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(TCFH)(13.4 g, 47.8 mmol, 1.2 당량) 및 N-메틸이미다졸(NMI)(9.81 g, 120 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 반응물을 실온에서 물(50 mL)로 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x30 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 10분 내 45% 내지 55% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 (3S)-3-[메톡시(메틸)카르바모일]-3-메틸프로파노에이트(5.54 g, 60% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT = 0.93분, m/z = 232.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.72 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1072]

단계 4: 50 mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 (3S)-3-[메톡시(메틸)카르바모일]-3-메틸프로파노에이트(1.00 g, 4.32 mmol, 1 당량) 및 테트라하이드로푸란(THF)(15 mL)을 질소 분위기 하에 -78℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 메틸 마그네슘 브로마이드(MeMgBr)(THF 중 13 mL, 113 mmol, 26.1 당량, 1 M)를 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 GCMS로 모니터링하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl(50 mL)로 퀀칭하였다. 수성층을 CH₂Cl₂(3x20 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂/석유 에테르(1:3)로 용리시킨, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 터트-부틸 (3S)-3-메틸-4-옥소펜타노에이트(790 mg, 59% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. GCMS: RT = 3.58분, m/z = 186.1 [M].

[1073]

단계 5: 20 mL 바이알에 터트-부틸 (3S)-3-메틸-4-옥소펜타노에이트(550 mg, 1.77 mmol, 1 당량), 벤질아민(380 mg, 3.54 mmol, 2 당량), Ti(Oi-Pr)₄(252 mg, 0.89 mmol, 0.5 당량), 및 메탄올(MeOH)(5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 나트륨 시아노보로하이드라이드(NaBH₃CN)(334 mg, 5.32 mmol, 3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 반응물을 실온에서 물(20 mL)로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(3x5 mL)로 세척하였다. 수성층을 CH₂Cl₂(3x20 mL)로 추출하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 10분 동안 50% 내지 60% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 (3S)-4-(벤질아미노)-3-메틸펜타노에이트(320 mg, 46% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): RT = 1.29분, m/z = 278.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 14.7, 4.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 14.7, 9.5 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.7 Hz, 9H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1074]

단계 6: 8 mL 바이알에 터트-부틸 (3S)-4-(벤질아미노)-3-메틸펜타노에이트(300 mg, 1.08 mmol, 1 당량), Pd/C(750 mg, 습식, 탄소 10%), 및 이소프로판올(iPrOH)(4 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 상기 혼합물에 HCl(1 M, 0.1 mL)을 첨가하고 10분 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(MeOH)(3x5 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 (3S)-4-아미노-3-메틸펜타노에이트 염산염(180 mg, 44% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS ES, m/z): RT = 0.77분, m/z = 188.2 [M+H]⁺.

[1075]

단계 7: 8 mL 바이알에 터트-부틸 (3S)-4-아미노-3-메틸펜타노에이트 염산염(175 mg, 0.93 mmol, 1.2 당량), [4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트산(실시예 21, 단계 3의 생성물)(151 mg, 0.47 mmol, 1 당량), [비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(213 mg, 0.56 mmol, 1.2 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(181 mg, 1.40 mmol, 3 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 물(30 mL)로 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(EtOAc)(4x20 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9:1)로 용리시킨 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 터트-부틸 (3S)-4-(2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도-3-메틸펜타노에이트(220 mg, 58% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물(220 mg, 80% 순도)를 분취-HPLC(XBridge 분취 OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: 아세트ونی트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 55% B 내지 65% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 8.8)로 정제하여 터트-부틸 (3S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일)아세트아미도-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67-(3S)-**

OtBu)(100 mg, 35% 수율)를 수득하였다.

[1076] 단계 8: 입체이성질체의 **화합물 67-(3S)-OtBu** 혼합물을 분취-키랄-HPLC(Lux 5um 셀룰로오스-4, 2.12*25 cm, 5 μ m; 이동상 A: 헥산(0.5% 2M NH_3 -MeOH), 이동상 B: 이소프로판올(IPA); 유속: 20 mL/분; 구배: 21.5분 동안 5% B 내지 5% B; 파장: 220/254 nm)로 분리하여 다음을 수득하였다: 터트-부틸 4-{2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도}-3-메틸펜타노에이트 이성질체(**화합물 67A*-OtBu** 및 **화합물 67B*-OtBu**)의 가정된 시스 혼합물(HPLC RT(분): 12.56; 30 mg, 13% 수율); 터트-부틸 (3S,4S)-4-{2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도}-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67C*-OtBu**)(HPLC RT(분): 16.37; 25 mg, 11% 수율); 및 터트-부틸(3R,4R)-4-{2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도}-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67D*-OtBu**)(HPLC RT(분): 19.38; 25 mg, 11% 수율). 입체화학은 임의로 할당된다.

[1077] **화합물 67C*-OtBu**: LCMS:(ES, m/z): RT = 1.67분, m/z = 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.71 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.42 (d, J = 13.7 Hz, 15H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

[1078] **화합물 67D*-OtBu**: LCMS:(ES, m/z): RT = 1.67분, m/z = 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 2.26 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[1079] 단계 9: 터트-부틸 4-{2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도}-3-메틸펜타노에이트 이성질체(**화합물 67A*-OtBu** 및 **화합물 67B*-OtBu**)(30 mg)의 가정된 시스 혼합물을 분취-SFC((S, S)-Whelk-O 1 5 μ m Kromasil, 3*25 cm, 5 μ m; 이동상 A: CO_2 , 이동상 B: 이소프로판올(IPA); 유속: 90 mL/분; 구배: 등용매 10% B; 컬럼 온도($^\circ\text{C}$): 35; 배압(bar): 100; 파장: 220 nm)로 정제하여 터트-부틸 (3S,4R)-4-{2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도}-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67A*-OtBu**)(HPLC RT(분): 9.05; 12 mg, 40% 수율) 및 터트-부틸(3R,4S)-4-{2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도}-3-메틸펜타노에이트(**화합물 67B*-OtBu**)(HPLC RT(분): 10.63; 10 mg, 33% 수율)을 수득하였다. 입체화학은 임의로 할당된다.

[1080] **화합물 67A*-OtBu**: LCMS:(ES, m/z): RT = 1.32분, m/z = 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 7.0, 5.8 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1081] **화합물 67B*-OtBu**: LCMS:(ES, m/z): RT= 1.31분, m/z = 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (dd, J = 16.2, 8.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86 - 3.65 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.39 (d, J = 13.6 Hz, 9H), 1.02 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 3H), 0.86 (dd, J = 6.4, 2.7 Hz, 3H).

[1082] 단계 10: 8 mL 바이알에 **화합물 67C*-OtBu**(15 mg, 0.03 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(0.2 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고형분을 진공 하에 건조시켜 (3S,4S)-4-{2-[4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌-1-일]아세트아미도}-3-메틸펜탄산(**화합물 67C***)(11 mg, 84% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT = 1.21분, m/z = 437.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.48 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 3.85 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.36 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1083] 단계 11: 8 mL 바이알에 **화합물 67D*-OtBu**(15 mg, 0.03 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(0.2 mL),

및 디클로로메탄(DCM)(1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물(12 mg)을 분취-HPLC(Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 2 분 동안 5% B 내지 5% B, 10분 동안 40% B 내지 50% B; 파장: 254 nm/220 nm, HPLC RT(분): 7.7)로 정제하여 (3R,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸헨탄산(**화합물 67D***)(8.9 mg, 67% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES,m/z): RT = 0.75분, m/z = 437.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.63 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1084]

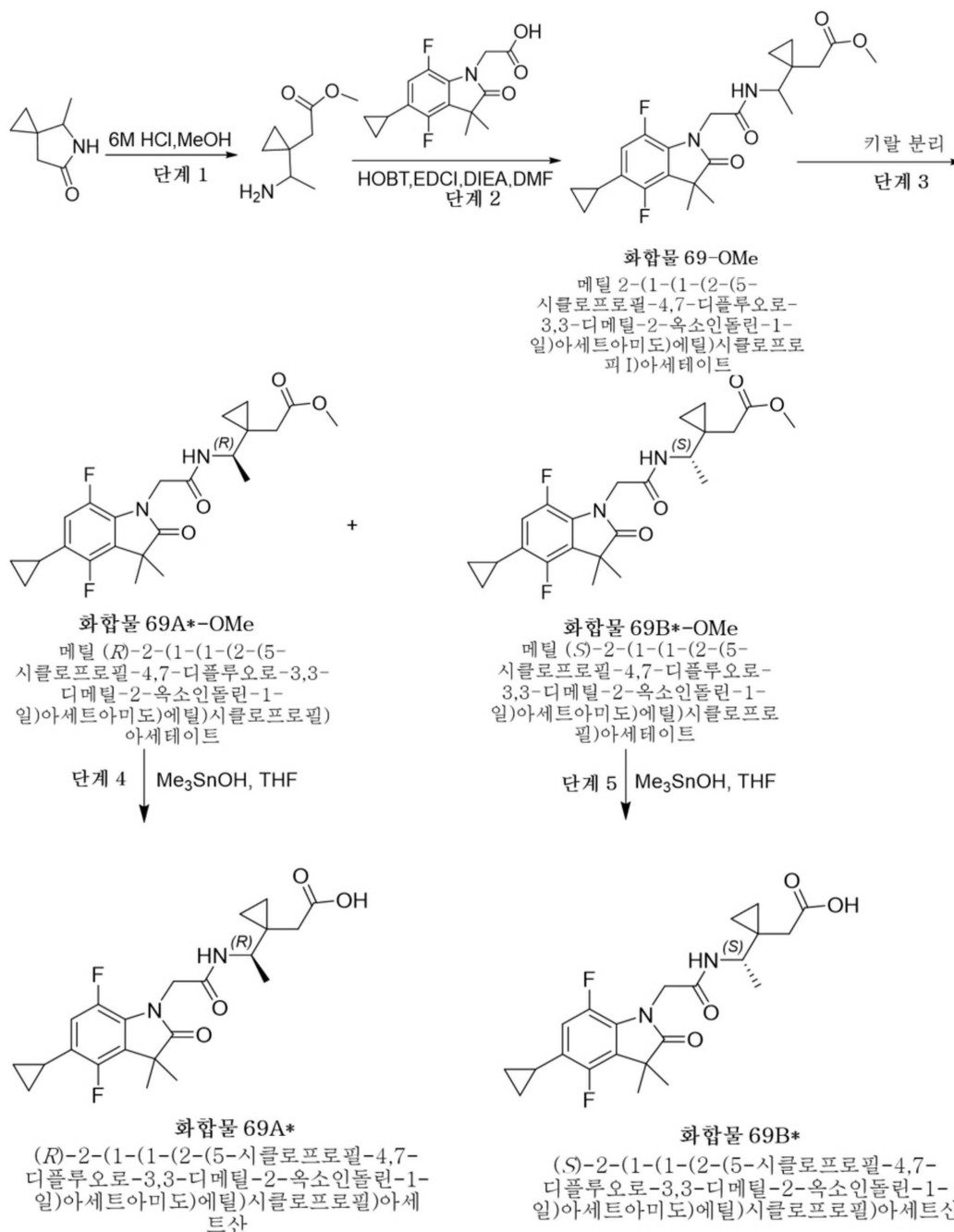
단계 12: 8 mL 바이알에 **화합물 67A*-OtBu**(12 mg, 0.02 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(0.1 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(0.5 mL)을 수득하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물(15 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 동결건조에 의해 건조시켰다. 이를 통해 (3S,4R)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸헨탄산(**화합물 67A***)(9.2 mg, 87% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES,m/z): RT = 1.62분, m/z = 437.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.47 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 2.44 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.55 (d, J = 1.4 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[1085]

단계 13: 8 mL 바이알에 **화합물 67B*-OtBu**(10 mg, 0.02 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(TFA)(0.2 mL), 및 디클로로메탄(DCM)(1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(10 mg)을 수득하고, 이를 분취-HPLC(Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 2분 동안 5% B 내지 5% B, 10분 동안 36% B 내지 46% B; 파장: 254 nm/220 nm; HPLC RT(분): 9.2)로 정제하여 (3R,4S)-4-(2-(4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸헨탄산(**화합물 67B*-OtBu**)(2.7 mg, 30% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT = 1.18분, m/z = 437.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.47 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 2H), 4.05 - 3.80 (m, 1H), 2.55 - 2.35 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.16 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1086]

실시예 24: 2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세트산(**화합물 69**, rac-69), (R)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세트산(**화합물 69A***), (S)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세트산(**화합물 69B***), 메틸 (R)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세테이트(**화합물 69A*-OMe**) 및 메틸 (S)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세테이트(**화합물 69B*-OMe**)



단계 1: 8 mL 바이알에 4-메틸-5-아자스피로[2.4]헵탄-6-온(200 mg, 1.59 mmol, 1 당량) 및 6 M HCl(1 mL), 및 메탄올(MeOH)(1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 2-[1-(1-아미노에틸)시클로프로필]아세테이트 염산염(310 mg, 90% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.31분, m/z=158.1[M+H]⁺.

단계 2: 20 mL 바이알에 메틸 2-[1-(1-아미노에틸)시클로프로필]아세테이트 염산염(300 mg, 1.54 mmol, 1.2 당량) 및 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산(실시예 14, 단계 6의 생성물)(381 mg, 1.29 mmol, 1 당량), 하이드록시벤조트리아졸(HOBT)(349 mg, 2.58 mmol, 2 당량), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDCI)(495 mg, 2.58 mmol, 2 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(500 mg, 3.87 mmol, 3 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(4 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(10 mL)로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(0.1% TFA), 20분 동안 50% 내지 60% 구배; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여

메틸 2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세테이트(**화합물 69-OMe**)(180 mg, 27% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.96 분, m/z=435.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.70 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 16.4, 1.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.53 (d, J = 2.6 Hz, 6.0H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.73 - 0.61 (m, 3H), 0.60 - 0.54 (m, 1H), 0.52 - 0.43 (m, 2H).

[1091] **단계 3: 화합물 69-OMe**를 키랄-분취-HPLC(Lux 5um Cellulose-4, 2.12*25 cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산(0.5% 2M NH₃-MeOH), 이동상 B: MeOH: EtOH=1: 1-HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 14분 동안 45% B 내지 45% B; 파장: 220/254 nm)로 정제하여 메틸 (R)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세테이트(**화합물 69A*-OMe**)(HPLC RT(분): 11.79; 35 mg; 99% 순도; LCMS:(ES, m/z): RT= 0.92분, m/z=435.1[M+H]⁺)를 백색 고형분으로서, 및 메틸 (S)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세테이트(**화합물 69B*-OMe**)(HPLC RT(분): 13.01; 32 mg; 98% 순도; LCMS:(ES, m/z): RT= 0.92분, m/z=435.1[M+H]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 입체화학은 임의로 할당된다.

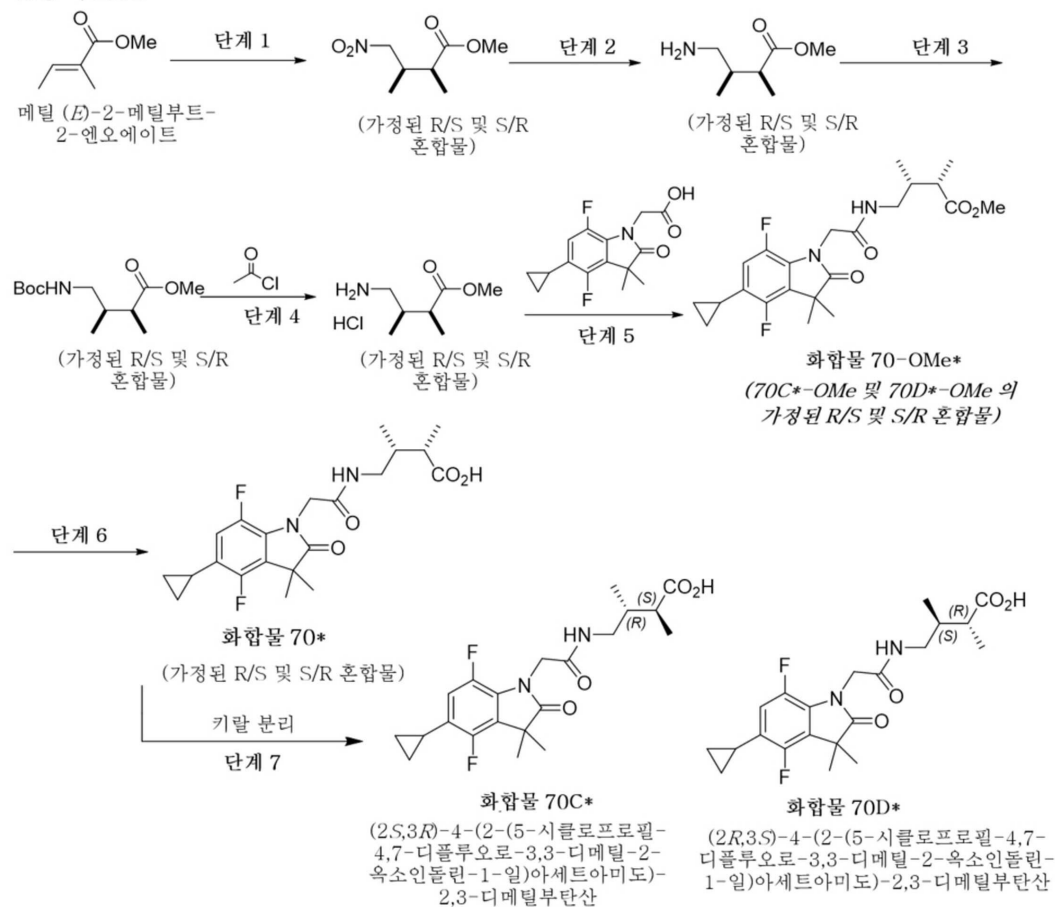
[1092] **단계 4:** 8 mL 바이알에 **화합물 69A*-OMe**(30 mg, 0.06 mmol, 1 당량), 트리메틸스탄난올(37.5 mg, 0.20 mmol, 3 당량), 및 테트라하이드로푸란(THF)(0.5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(10 mL)로 퀴칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(5 mmol/L NH₄HCO₃), 20분 동안 50% 내지 60% 구배; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여 (R)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세트산(**화합물 69A***)(11.7 mg, 40% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=1.53분, m/z=421.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.69 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 2.67 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.52 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), 0.73 - 0.63 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 1H), 0.55 - 0.43 (m, 3H).

[1093] **단계 5:** 8 mL 바이알에 **화합물 69B*-OMe**(30 mg, 0.06 mmol, 1 당량), 트리메틸스탄난올(37.46 mg, 0.2 mmol, 3 당량), 및 테트라하이드로푸란(THF)(0.5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(10 mL)로 퀴칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(5 mmol/L NH₄HCO₃), 20분 동안 45% 내지 60% 구배; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여 (S)-2-(1-(1-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)에틸)시클로프로필)아세트산(**화합물 69B***)(11.5 mg, 40% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=1.49분, m/z=421.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.68 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.37 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.72 - 0.66 (m, 2H), 0.61 - 0.41 (m, 4H).

[1094] 실시예 25: 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70**, rac-70), (2S,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70A***), (2R,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70B***), (2S,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70C***), (2R,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70D***), 메틸 (2S,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70A*-OMe**), 메틸 (2R,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70B*-OMe**), 메틸 (2S,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-

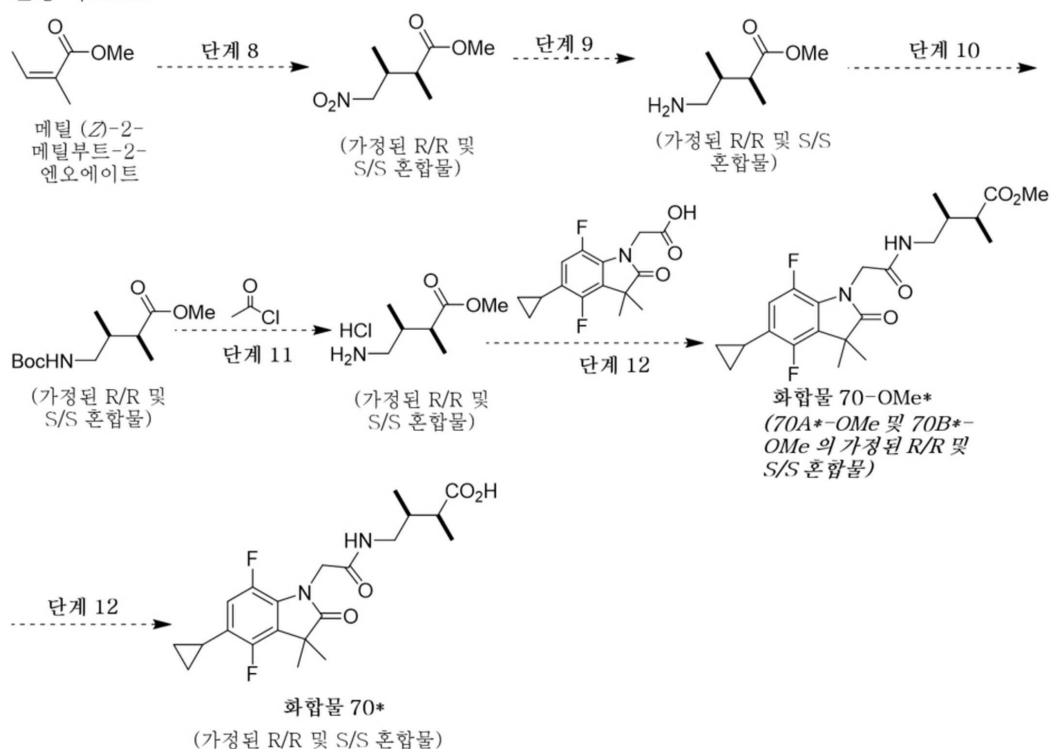
옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부타노에이트(화합물 70C*-OMe), 및 메틸(2R,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부타노에이트(화합물 70D*-OMe)

반응식 25A.

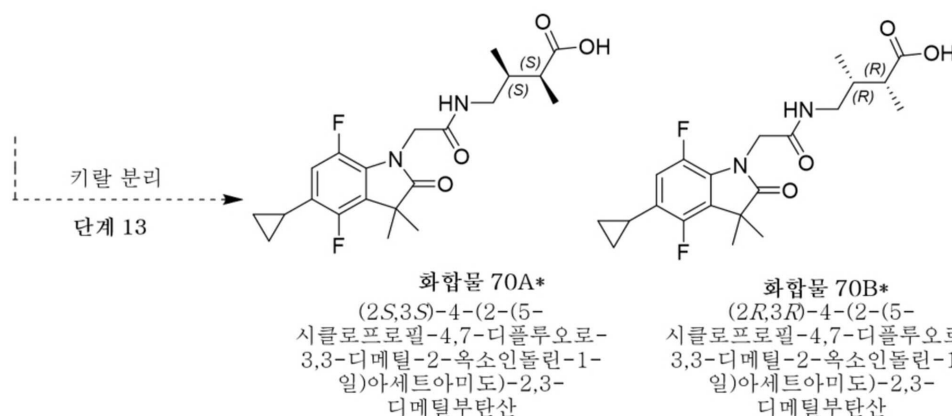


[1095]

반응식 25B.



[1096]



[1097]

[1098]

단계 1: 40 mL 바이알에 메틸 (E)-2-메틸부트-2-엔오에이트(1 g, 8.76 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (1210 mg, 8.76 mmol, 1 당량), 니트로메탄(535 mg, 8.76 mmol, 1 당량), 및 메틸트리옥틸라자늄 염화물(283 mg, 0.7 mmol, 0.08 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 아세토니트릴(5 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 미정제 메틸 2,3-디메틸-4-니트로부타노에이트(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*)(1 g, 49% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.479분, $m/z=176.2[M+H]^+$.

[1099]

단계 2: 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 미정제 메틸 2,3-디메틸-4-니트로부타노에이트(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*)(1 g, 5.70 mmol, 1 당량), Fe(3.18 g, 57.1 mmol, 10 당량), NH_4Cl (3.05 g, 57.1 mmol, 10 당량), H_2O (4 mL), 및 메탄올(MeOH)(20 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(3x20 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 메틸 4-아미노-2,3-디메틸부타노에이트(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*)(800 mg, 68% 수율)를 갈황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.190분, $m/z=146.2[M+H]^+$.

[1100]

단계 3: 40 mL 바이알에 메틸 4-아미노-2,3-디메틸부타노에이트(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*)(500 mg, 3.44 mmol, 1 당량), 메탄올(MeOH)(5 mL), H_2O (1 mL), 디터트부틸 데카르보네이트($(Boc)_2O$)(1.12 g, 5.16 mmol, 1.5 당량), 및 $NaHCO_3$ (868 mg, 10.32 mmol, 3 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 물(50 mL)을 첨가하여 킨칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x50 mL)로 추출하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시킨 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2,3-디메틸부타노에이트(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*)(300 mg, 28% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.783분, $m/z=246.2[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.37 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.73(m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1101]

단계 4: 8 mL 바이알에 메틸 (2*S*,3*R*)-4-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2,3-디메틸부타노에이트(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*)(200 mg, 0.81 mmol, 1 당량) 및 메탄올(MeOH)(3 mL)을 첨가하고, 염화아세틸(96.0 mg, 1.22 mmol, 1 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 메틸 4-아미노-2,3-디메틸부타노에이트 염산염(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*)(250 mg, 90% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.265분, $m/z=146.2[M+H]^+$.

[1102]

단계 5: 8 mL 바이알에 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산(실시예 14, 단계 6의 생성물)(160 mg, 0.54 mmol, 1 당량), 메틸 4-아미노-2,3-디메틸부타노에이트 염산염(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*)(246 mg, 1.35 mmol, 2.5 당량), 아세토니트릴(1.5 mL), 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(TCFH)(182 mg, 0.65 mmol, 1.2 당량), 및 N-메틸이미다졸(NMI)(133 mg, 1.62 mmol, 3 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모

니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(10 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x10 mL)로 추출하고, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 30분 동안 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)로 정제하여 메틸 4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-2,3-디메틸부타노에이트(**화합물 70-OMe***)(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*; **화합물 70C*-OMe 및 70D*-OMe**)(40 mg, 17% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.394분, m/z=423.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.69 (dd, J = 12.0, Hz, 1H), 4.51 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.94 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.17 (dd, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 7.2 Hz, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 2H).

[1103] 단계 6: 8 mL 바이알에 **화합물 70-OMe***(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*; **화합물 70C*-OMe 및 70D*-OMe**)(30 mg, 0.07 mmol, 1 당량), 테트라하이드로퓨란(THF)(1 mL), H₂O(0.20 mL), 및 LiOH(8.50 mg, 0.35 mmol, 5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 HCl(1 M, 2 mL)을 이용해 pH 3으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x5 mL)로 추출하고 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-2,3-디메틸부탄산 (**화합물 70***)(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*; **화합물 70C* 및 70D***)(25 mg, 40% 순도)를 연황색 고형분으로서 수득하고, 이를 분취-HPLC(XBridge 분취 OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세트오닐트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 10분 동안 22% B 내지 32% B; 파장: 254/220 nm; HPLC RT(분): 11.83)로 정제하여 (**화합물 70***)(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*; **화합물 70C* 및 70D***)(8 mg, 8% 수율)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.612분, m/z=409.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.68 (dd, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 13.2 Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.87 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 5H), 0.72 - 0.63 (m, 2H).

[1104] 단계 7: **화합물 70***의 부분입체이성질체 혼합물(가정된 S/R 및 R/S 혼합물*; **화합물 70C* 및 70D***)(8 mg, 99% 순도)를 키랄-분취-HPLC(Lux 5 um Cellulose-2 2.12*25 cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산(0.1% TFA), 이동상 B: 이소프로판올(IPA); 유속: 20 mL/분; 구배: 25분 동안 15% B 내지 15% B; 파장: 220/254 nm)로 정제하여 (2S,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70C***)(HPLC RT(분): 16.04; 1 mg; 10% 수율), 및 (2R,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70D***)(HPLC RT(분): 20.75; 0.9 mg; 10% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. 입체화학은 임의로 할당된다.

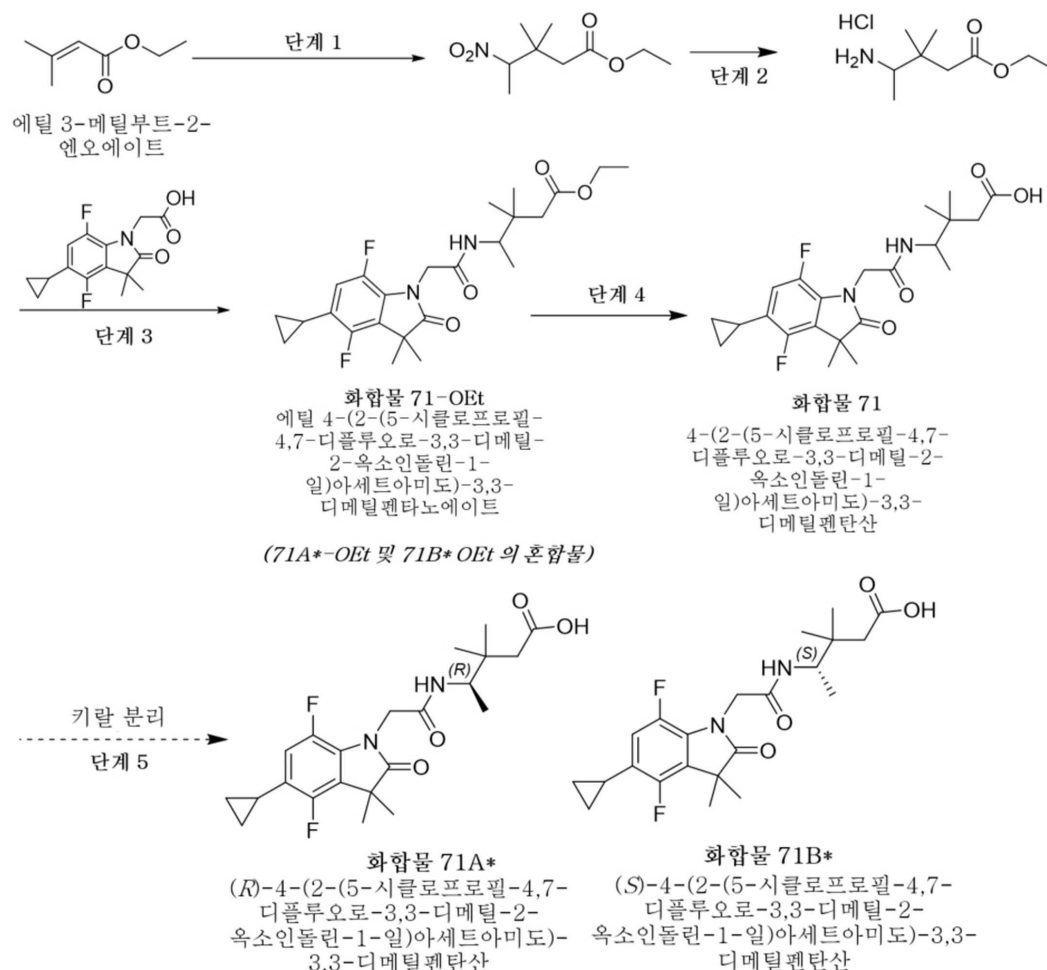
[1105] **화합물 70C***: LCMS: (ES, m/z): RT=1.306분, m/z=409.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.27 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.77 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75 - 0.64 (m, 2H).

[1106] **화합물 70D***: LCMS: (ES, m/z): RT=1.319분, m/z=409.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.89 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

[1107] 단계 8 내지 13: (2S,3S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70A***), (2R,3R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,3-디메틸부탄산(**화합물 70B***), 및 **화합물 70A*-OMe 및 70B*-OMe**는 메틸 (E)-2-메틸부트-2-엔오에이트 대신에 메틸 (Z)-2-메틸부트-2-엔오에이트를 단계 1의 출발 물질로서 사용하여 실시예 25의 단계 1 내지 7에 따라 합성될 수 있다.

[1108] 실시예 26: 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜탄

산(화합물 71, rac-71), (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜탄산(화합물 71A*), (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜탄산(화합물 71B*), 에틸 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜타노에이트(화합물 71A*-OEt), 및 에틸 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜타노에이트(화합물 71B*-OEt)



[1109]

[1110]

단계 1: 40 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 3-메틸부트-2-엔오에이트(10 g, 87.6 mmol, 1.00 당량), 테트라 n-부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)(THF 중 1 M, 87 mL, 87.6 mmol, 1 당량), 및 니트로에탄(6.58 g, 87.6 mmol, 1 당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(6:1)로 용리시킨 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 3,3-디메틸-4-니트로펜타노에이트(5 g, 30% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.68분, m/z=204.1[M+H]⁺.

[1111]

단계 2: 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 3,3-디메틸-4-니트로펜타노에이트(5 g, 24.6 mmol, 1 당량) 및 Zn(3.22 g, 49.2 mmol, 2 당량), HCl(6 M)(20 mL), 테트라하이드로푸란(THF)(20 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 에틸 4-아미노-3,3-디메틸펜타노에이트 염화수소(1 g, 24% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.41분, m/z=174.1[M+H]⁺.

[1112]

단계 3: 디클로로메탄(DCM)(3 mL) 중 에틸 4-아미노-3,3-디메틸펜타노에이트 염화수소(141 mg, 0.812 mmol, 1.2 당량), 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산(실시예 14, 단계 6의 생성물)(200 mg, 0.677 mmol, 1 당량), 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 염화물(BOPCl)(344 mg, 1.35 mmol, 2.0 당량), 및 트리에틸아민(TEA)(137 mg, 1.35 mmol, 2 당량)의 용액 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18

실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(0.1% TFA), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 에틸 4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도]-3,3-디메틸펜타노에이트 (화합물 71-OEt) (화합물 71A*-OEt 및 화합물 71B*-OEt의 2개의 거울상 이성질체의 혼합물을 포함함)(100 mg, 33% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=1.01분, m/z=451.2[M+H]⁺.

[1113]

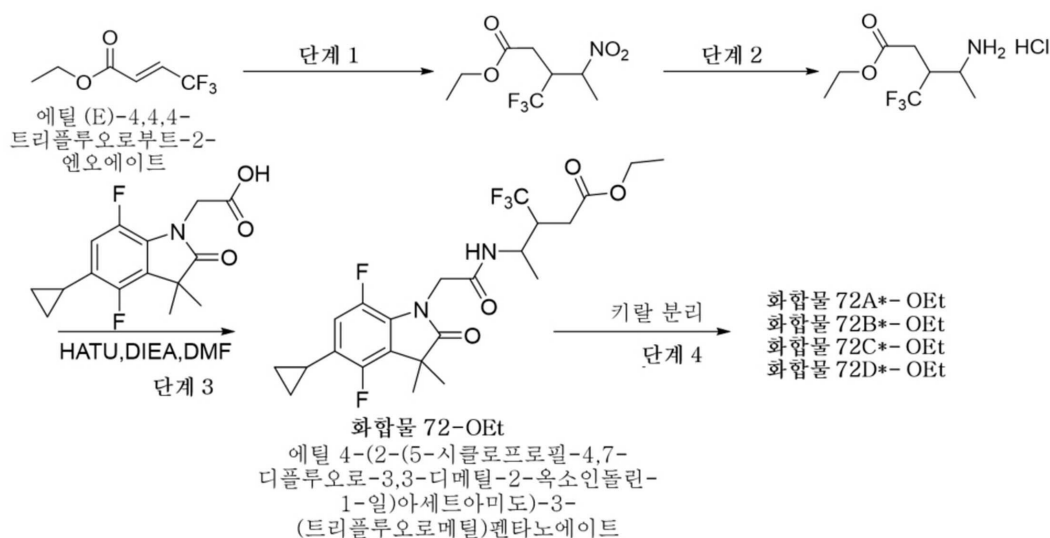
단계 4: 화합물 71-OEt(50 mg, 0.11 mmol, 1 당량), HCl(3 M, 1 mL), 및 아세트산(AcOH)(2 mL)의 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(0.1% TFA), 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여 미정제 잔류물(30 mg)을 수득하고, 이를 분취-HPLC(XBridge 분취 OBD C18 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: 아세토니트릴; 유속: 60 mL/분; 구배: 7.8분 동안 17% B 내지 27% B; 파장: 254/272 nm; HPLC RT(분): 14.67)로 정제하여 4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도]-3,3-디메틸펜탄산(화합물 71)을 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.67분, m/z=423.2[M+H]⁺.

[1114]

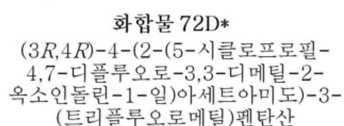
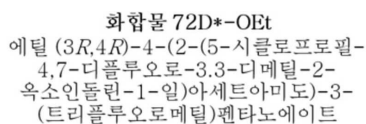
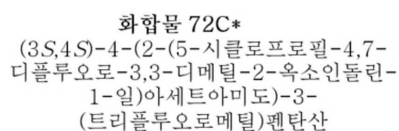
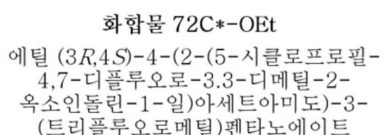
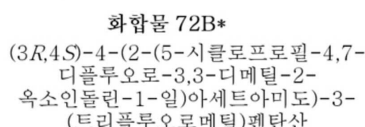
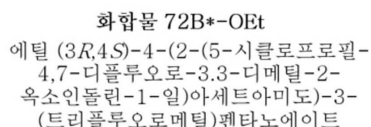
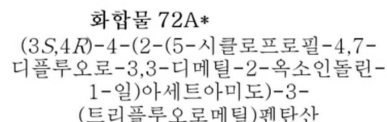
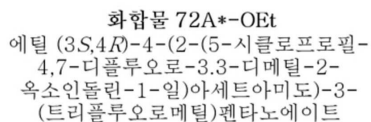
단계 5: 화합물 71의 입체이성질체는 키랄 분취-HPLC를 사용하여 분리되어 (R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜탄산(화합물 71A*), 및 (S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸펜탄산(화합물 71B*)을 수득할 수 있다. 입체화학은 임의로 할당된다.

[1115]

실시예 27: 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(화합물 72, rac-72), (3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(화합물 72A*), (3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(화합물 72B*), (3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(화합물 72C*), (3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(화합물 72D*), 에틸 (3S,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(화합물 72A*-OEt), 에틸 (3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(화합물 72B*-OEt), 에틸 (3S,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(화합물 72C*-OEt), 및 에틸(3R,4R)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(화합물 72D*-OEt)



[1116]



[1118]

[1119]

- 173 -

황색 오일로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.816분, m/z=244.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.86 - 3.65 (m, 1H), 2.94 - 2.65 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 3H).

[1120]

단계 2: 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 4-니트로-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(500 mg, 2.05 mmol, 1 당량), EtOH(50 mL), 및 라니(Raney) Ni(881 mg, 10.3 mmol, 5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에탄올(2x10 mL), HCl(2 M, 2.0 mL)로 세척한 다음, 여액을 감압 하에 농축시켜 에틸 4-아미노-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트 염산염(200 mg, 39% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z):RT=0.471분, m/z=214.1 [M+H]⁺.

[1121]

단계 3: 20 mL 바이알에 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산(**실시예 14, 단계 6의 생성물**) (200 mg, 0.67 mmol, 1 당량), 에틸 4-아미노-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트 염산염(338 mg, 1.35 mmol, 2 당량), 하이드록시벤조트리아졸(HOBT)(183 mg, 1.35 mmol, 2 당량), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDCI)(258 mg, 1.35 mmol, 2 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(438 mg, 3.38 mmol, 5 당량), 및 N,N-디메틸 포름아미드(DMF)(3 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 실온에서 물(20 mL)로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3x30 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 40분 동안 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여 에틸 4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72-OEt**)(120 mg, 36% 수율)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. LCMS:(ES, m/z):RT=0.972분, m/z=491.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.68 (dd, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.28 (m, 3H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.69 - 2.49 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 6H), 1.04 - 0.93 (m, 2H), 0.74 - 0.63 (m, 2H).

[1122]

단계 4: 에틸 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72-OEt**)(120 mg)의 4개의 부분 입체이성질체를 다음 조건(CHIRALPAK IF, 2*25 cm; 이동상 A: 헥산(0.5% 2M NH₃-MeOH), 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1; 유속: 20 mL/분; 구배: 9.5분 동안 10% B 내지 10% B; 파장: 220/254 nm)으로 분취-키랄-HPLC로 분리하여 **화합물 72A*-OEt**, **화합물 72B*-OEt** 및 **화합물 72C*-OEt**(50 mg, 42% 수율; 키랄 HPLC RT(분) = 5.97; LCMS:(ES, m/z):RT=1.122분, m/z=491.2 [M+H]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하고, **화합물 72D*-OEt**(40 mg, 수율 = 33% 수율; 키랄 HPLC RT(분) = 7.04; LCMS:(ES, m/z):RT=1.109분, m/z=491.2 [M+H]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하였다. **화합물 72A*-OEt**, **화합물 72B*-OEt**, 및 **화합물 72C*-OEt**의 혼합물(50 mg)을 분취-키랄-HPLC(Lux 5 μm Cellulose-4, 2.12*25 cm; 이동상 A: 헥산(0.5% 2M NH₃-MeOH), 이동상 B: EtOH: 헥산 =1: 1; 유속: 20 mL/분; 구배: 17분 동안 10% B 내지 10% B; 파장: 220/254 nm)로 추가로 정제하여 에틸(3S,4R)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트 (**화합물 72A*-OEt**)(7.0 mg, 14% 수율; 키랄 HPLC RT(분): 11.95; LCMS:(ES, m/z):RT=1.598분, m/z=491.2 [M+H]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하고, 에틸(3R,4S)-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72B*-OEt**)(20 mg, 40% 수율; 키랄 HPLC RT(분): 13.83; LCMS:(ES, m/z):RT=1.604분, m/z=491.2 [M+H]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하고, 에틸(3S,4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72C*-OEt**)(10 mg, 20% 수율; 키랄 HPLC RT(분): 15.46; LCMS:(ES, m/z):RT=1.603분, m/z=491.2 [M+H]⁺)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[1123]

단계 5: 8 mL 바이알에 에틸 (3S,4R)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72A*-OEt**)(10.0 mg, 0.02 mmol, 1 당량), 에탄올(EtOH)(0.80 mL), H₂O(0.20 mL), 및 LiOH(2.44 mg, 0.10 mmol, 5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 HCl(2 M, 수성)을 이용해 pH 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(2x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상 플래쉬 크로마토그래피(C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 40분 동안 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 220/254 nm)로 정제하여 에틸 4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72A*-OEt**)(10.0 mg, 0.02 mmol, 1 당량)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

L)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 (3S,4R)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜탄산 (**화합물 72A***)(5 mg, 70% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. 생성물을 분취-키랄-HPLC(Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 2분 동안 5% B 내지 5% B, 10분 동안 38% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm)로 정제하여 (3S,4R)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(**화합물 72A***)(1.0 mg, 11% 수율; 키랄 HPLC RT(분): 10.2)를 수득하였다.

[1124] **단계 6:** 8 mL 바이알에 에틸 (3R,4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72B*-OEt**)(7.0 mg, 0.01 mmol, 1 당량), 에탄올(EtOH)(0.80 mL), H_2O (0.20 mL), 및 LiOH(1.71 mg, 0.05 mmol, 5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물/잔류물을 HCl(2 M, 수성)을 이용해 pH 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(2x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 (3R,4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(**화합물 72B***)(6.0 mg, 80% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. 생성물을 분취-키랄-HPLC(Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 2분 동안 5% B 내지 5% B, 10분 동안 38% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm)로 정제하여 (3R,4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(**화합물 72B***)(1.9 mg, 29% 수율; 키랄 HPLC RT(분): 10.2)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[1125] **단계 7:** 8 mL 바이알에 에틸 (3S,4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72C*-OEt**)(20 mg, 0.04 mmol, 1 당량), 에탄올(EtOH)(0.80 mL), H_2O (0.20 mL), 및 LiOH(4.9 mg, 0.20 mmol, 5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 HCl(2 M, 수성)을 이용해 pH 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(2x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 (3S,4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(**화합물 72C***)(18 mg, 85% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. 생성물을 다음 조건(Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm 5 μm ; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 2분 동안 5% B 내지 5% B, 10분 동안 38% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 (3S,4S)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(**화합물 72C***)(16 mg, 84% 수율; 키랄 HPLC RT(분): 10.2)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[1126] **단계 8:** 8 mL 바이알에 에틸 (3R,4R)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜타노에이트(**화합물 72D*-OEt**)(40 mg, 0.08 mmol, 1 당량), 에탄올(EtOH)(0.80 mL), H_2O (0.20 mL), 및 LiOH(9.8 mg, 0.41 mmol, 5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 HCl(2 M, 수성)을 이용해 pH 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(2x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 (3R,4R)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(**화합물 72D***)(35 mg, 80% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. 생성물을 분취-HPLC(Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm 5 μm ; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세토니트릴(MeCN); 유속: 60 mL/분; 구배: 2분 동안 5% B 내지 5% B, 10분 동안 38% B 내지 48% B; 파장: 254/220 nm)로 정제하여 (3R,4R)-4-[2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트아미도]-3-(트리플루오로메틸)펜탄산(**화합물 72D***)(21 mg, 56% 수율; 키랄 HPLC RT(분): 9.2)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[1127] **화합물 72A*:** LCMS:(ES, m/z):RT=0.925분, m/z=463.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 6.68 (dd, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.36 - 1.23 (m, 3H), 1.06 - 0.94 (m, 2H), 0.77 - 0.63 (m, 2H).

[1128] **화합물 72B***: LCMS:(ES, m/z):RT=0.928분, m/z=463.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.68 (dd, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.76 - 0.63 (m, 2H).

[1129] **화합물 72C***: LCMS:(ES, m/z):RT=0.936분, m/z=463.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.68 (dd, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.32 - 1.21 (m, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H).

[1130] **화합물 72D***: LCMS:(ES, m/z):RT=0.931분, m/z=463.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.68 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.73 - 0.66 (m, 2H).

[1131] 하기 표 A에 제공된 추가 화합물은 전술한 바와 같이 제조 방법 및 실시예에 제공된 바와 같이 일반 반응식 1 내지 12에 따라 제조되었거나, 제조될 수 있다. LCMS 데이터는 기술된 제조 방법에 따라 합성된 각 화합물에 대해 제공된다. 화합물 번호(#) 옆에 있는 별표(*)는 임의로 입체화학이 할당되었음을 나타낸다. 검정 방법에 제공된 실시예 및 데이터의 목적을 위해, "Rac"는 2개 이상의 입체이성질체의 혼합물을 의미한다(반드시 동일한 양일 필요는 없음).

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
Rac-3	3-(3-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산 다음의 혼합물: (S)-3-(3-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산(화합물 3A*) (R)-3-(3-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산(화합물 3B*)	441.37	화합물 3(Rac-3)은 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 3-(3-아미노테트라하이드로푸란-3-일)프로판노에이트를 사용하여 제조하였다. 화합물 3A* 및 화합물 3B*는 키랄 분취-HPLC에 의해 분리될 수 있다.
4	4-(2-(5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	339.38	화합물 4는 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
6	4-(2-(5'-브로모-2'-옥소스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트아미도)부탄산	381.35	화합물 6은 일반 반응식 3에 따라 인돌리논(vi) 시약으로서 5'-브로모스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-2'-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
7	4-(2-(3,3,5-트리메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	319.40	화합물 7은 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-메틸-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
10	4-(2-(5-이소프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산	375.20	화합물 10은 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-이소프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노-4-메틸펜타노에이트를 사용하여 제조하였다.

[1132]

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
11A	(R)-N-(1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) (R)-N-(1-(2H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	450.40	화합물 11A는 일반 반응식 1에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 (R)-1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다.
11B	(S)-N-(1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) (S)-N-(1-(2H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	—	화합물 11B는 일반 반응식 1에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 (S)-1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-아민을 사용하여 제조될 수 있다.
12	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	362.95	화합물 12는 일반 반응식 1에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 3-(1H-테트라졸-5-일)프로판-1-아민을 사용하여 제조하였다.
13	4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄산	413.05	화합물 13은 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노-3,3-디메틸부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
14	4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-2,2-디메틸부탄산	413.05	화합물 14는 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노-2,2-디메틸부타노에이트를 사용하여 제조하였다.

[1133]

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
17	N-(2-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(2-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	443.00	화합물 17 은 일반 반응식 1 에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 2-(1H-테트라졸-5-일)아닐린을 사용하여 제조하였다.
18	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	441.00	화합물 18 은 일반 반응식 1 에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린을 사용하여 제조하였다.
19	N-(4-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	443.05	화합물 19 는 일반 반응식 1 에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 4-(1H-테트라졸-5-일)아닐린을 사용하여 제조하였다.
20	4-(2-(5-브로모-6-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	401.00	화합물 20 은 일반 반응식 3 에 따라 인돌리논(vi) 시약으로서 5-브로모-6-플루오로-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
21	4-(2-(5-브로모-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	403.00	화합물 21 은 일반 반응식 3 에 따라 인돌리논(vi) 시약으로서 5-브로모-4-플루오로-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
22	4-(2-(5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	430.95	화합물 22 는 일반 반응식 2 에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-요오드-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.

[1134]

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
23	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-메틸아세트아미드(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-메틸아세트아미드(호변이성질체 2)	420.90	화합물 23 은 일반 반응식 1 에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-클로로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 N-메틸-3-(1H-테트라졸-5-일)프로판-1-아민을 사용하여 제조하였다.
25	4-(2-(5-시클로펜틸-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	373.20	화합물 25 는 일반 반응식 5 에 따라 인돌리논(vii) 시약으로서 메틸 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세테이트, 커플링 파트너(xii)로서 2-(시클로펜트-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란, 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여, 제조하였고, 수소화 단계를 사용하였다.
26	2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)아세트아미드(호변이성질체 1) 2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(2H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	480.10	화합물 26 은 일반 반응식 5 에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 (3R,5S)-5-메틸-1-(1H-테트라졸-5-일)피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다.
30	4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-메틸아세트아미도)부탄산	414.95	화합물 30 은 일반 반응식 7 에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-(메틸아미노)부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
31	4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산	429.05	화합물 31 은 일반 반응식 7 에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노-4-메틸펜타노에이트를 사용하여 제조하였다.

[1135]

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
32	2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-(2-메틸-4-(1H-테트라졸-5-일)부탄-2-일)아세트아미드(호변이성질체 1) 2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)-N-(2-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)부탄-2-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	451.10	화합물 32는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 2-메틸-4-(1H-테트라졸-5-일)부탄-2-아민을 사용하여 제조하였다.
33	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	425.00	화합물 33은 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-1-아민을 사용하여 제조하였다.
35	2-(1-((2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드)메틸)시클로프로필)아세트산	425.05	화합물 35는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 2-(1-(아미노메틸)시클로프로필)아세트산을 사용하여 제조하였다.
37	N-(2-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(2-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	460.05	화합물 37은 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 2-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다.
38	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	458.00	화합물 38은 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 3-(1H-테트라졸-5-일)216 이리딘-2-아민을 사용하여 제조하였다.

[1136]

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
39	4-(2-(7-하이드록시-3,3,5-트리메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	335.15	화합물 39는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 3,3,5-트리메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
40A*	(R)-3-(3-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산	457.10	화합물 40A* 및 40B*는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 3-(3-아미노테트라하이드로푸란-3-일)프로파노에이트를 사용하여 제조하였다.
40B*	(S)-3-(3-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)테트라하이드로푸란-3-일)프로판산	457.05	혼합물을 분취-HPLC(CHIRALPAK IA-3, 4.6*50 mm, 3 μm; 이동상 A: 헥산(0.1%TFA): (MeOH: 디클로로메탄) 80: 20; 유속: 1 mL/분; 구배: 0% B 내지 0% B)로 정제하여 40A*를 제 1 용리 피크로서, 40B*를 제 2 용리 피크로서 수득하였다.
41A	(R)-4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산	415.00	화합물 41A는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸(R)-4-아미노펜타노에이트를 사용하여 제조하였다.
41B	(S)-4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)펜탄산	415.10	화합물 41B는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 (S)-4-아미노펜탄산을 사용하여 제조하였다.
42A*	(R)-4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산	415.00	화합물 42A* 및 42B*는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노-3-메틸부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
42B*	(S)-4-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산	415.00	그런 다음, 혼합물을 분취-HPLC(Xselect CSH C18 OBD 컬럼 30*150 mm 5 μm; 이동상 A: 아세토니트릴, 이동상 B: 물(0.05%TFA); 유속: 60 mL/분; 구배: 10 분 동안 26% B 내지 36% B, 36% B; 파장: 254/220 nm)로 정제하여, 화합물 42A*를 제 1 용리 피크로서, 화합물 42B*를 제 2 용리 피크로서 수득하였다.

[1137]

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
44	3-(1-(2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로프로필)프로판산	425.05	화합물 44는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 메틸 3-(1-아미노시클로프로필)프로판노에이트(iv)를 사용하여 제조하였다.
45	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-2-(5-브로모-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	460.00	화합물 42는 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-브로모-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 3-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-4-아민을 사용하여 제조하였다.
47	4-(2-(5-클로로-7-하이드록시-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	355.00	화합물 47은 일반 반응식 7에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 5-클로로-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
48	4-(2-(5-클로로-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	356.95	화합물 48은 일반 반응식 8에 따라 인돌리논(xxvi) 시약으로서 7-플루오로-3,3-디메틸인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
49	2-((2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)메틸)벤조산	433.00	화합물 49는 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 2-(아미노메틸)벤조산을 사용하여 제조하였다.

[1138]

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
50	4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소-7-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	451.05	화합물 50 은 일반 반응식 7 에 따라 인돌리논(xx) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소-7-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다. 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌-1-일)아세트산은 터트-부틸 2-(5-브로모-7-요오드-3,3-디메틸-2-옥소-7-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세테이트(실시예 7, 단계 2 의 생성물)로부터 트리플루오로메틸화에 대한 표준 절차(DMF 중 TMSCF₃, KF, 및 CuI 를 사용하고 80°C에서 가열함)를 사용하여 제조하였다.
51	4-(2-(5-브로모-3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산	392.95	화합물 51 은 일반 반응식 3 에 따라 인돌리논(vi) 시약으로서 5-브로모-3,3-디플루오로인돌린-2-온 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여 제조하였다.
52A*	(1S,2R)-2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실산	411.00	화합물 52A*는 일반 반응식 2 에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸(1S,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.
52B*	(1R,2S)-2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실산	409.05	화합물 52B*는 일반 반응식 2 에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸(1R,2S)-2-아미노시클로펜탄-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[1139]

【표 A】 추가 화합물			
#	화합물명	LCMS	제조 방법
52C*	(1S,2S)-2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실산	411.00	화합물 52C*는 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸(1S,2S)-2-아미노시클로펜탄-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.
52D*	(1R,2R)-2-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실산	410.95	화합물 52D*는 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산을 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 메틸(1R,2R)-2-아미노시클로펜탄-1-카르복실레이트 사용하여 제조하였다.
65	N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드(호변이성질체 2)	405.10	화합물 65는 일반 반응식 1에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트산 및 아미노테트라졸(ii) 시약으로서 3-(1H-테트라졸-5-일)프로판-1-아민을 사용하여 제조하였다.
68A*	(3S,4S)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산	—	화합물 68A*, 68B*, 68C*, 68D*는 일반 반응식 2에 따라 인돌리논(아세트산)(i) 시약으로서 2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드 및 아미노에스테르(iv) 시약으로서 터트-부틸 4-아미노-4-시클로프로필-3-메틸부타노에이트(실시예 17, 단계 6의 생성물)를 사용하여 제조할 수 있다.
68B*	(3R,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산	—	
68C*	(3S,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산	—	
68D*	(3S,4R)-4-시클로프로필-4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄산	—	

[1140]

[1141]

생물학적 검정 방법

[1142]

(i) 인간 PBMC NLRP3 검정

[1143]

이 검정의 목적은 시험 화합물이 세포 시스템에서 인간 NLRP3 기능을 방해할 수 있는지 여부를 입증하는 것이다.

[1144]

시약: 인간 PBMC(정상): iXCells 카탈로그 # 10HU -003; RPMI 1640 배지(ATCC 변형): ThermoFisher 카탈로그 # A1049101 (완전 배지: 10% FBS, 1% Pen/Strep; 검정 배지: 1% Pen/Strep; 75 cm² 세포 배양 플라스크: Corning 카탈로그 # 430641U; 96-웰 세포 배양 플레이트: VWR 카탈로그 # 10062-900; LPS (E. coli 026:B6): Sigma 카탈로그 # L2654, 스탁 PBS 중 5 mg/mL; 나이게리신 나트륨 염: Sigma 카탈로그 # N7143, 스탁 에탄올 중 5 mg/mL(6.7 mM).

[1145]

동결 보존된 PBMC(10 x 10⁶ 세포/바이알)를 37°C 수조에서 2분 동안 신속하게 해동하고 10 mL 완전 배지에 옮겼다. 그런 다음, 세포를 1200 RPM에서 5분 동안 원심분리하고, 40 mL의 완전 배지에 재현탁하고, 75 cm² 세포 배양 플라스크에 옮기고, 5% CO₂와 함께 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음 날, PBMC를 원심분리하고, 30 mL 검정 배지(약 3.3 x 10⁵ 세포/mL)에 재현탁하고, 96-웰 세포 배양 플레이트에서 100 μL/웰로 분포시켰다. 그런

다음, 300 ng/ml의 LPS를 함유하는 50 μ l의 검정 배지를 미처리 대조군 웰(LPS가 없는 50 μ l 검정 배지)을 제외하고 각 웰에 첨가하였다. 그런 다음, 세포를 5% CO₂로 37°C에서 4시간 동안 LPS로 프라이밍하였다. 100% 디메틸 설펝시드(DMSO) 중 500X 시험 화합물의 농도 반응 곡선(CRC)을 제조하였다. 그런 다음, CRC를 검정 배지에서 1:25로 희석한 다음, 검정 배지에서 1:5로 추가로 희석하여 0.8% DMSO/분석 배지에서 최종 4X CRC를 생성하였다. 그런 다음, 50 μ L/웰의 4X 시험 화합물 CRC 또는 비히클(0.8% DMSO/분석 배지)을 각 웰 내로 옮기고, 이어서 5% CO₂와 함께 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 4 μ L의 500 μ M 니게리신을 5% CO₂와 함께 37°C에서 1시간 동안 첨가하여 세포를 자극하였다. 그런 다음, 플레이트를 1200 RPM에서 5분 동안 원심분리하고, 100 μ l의 배지를 깨끗한 96-웰 보관 플레이트에 옮기고, 분석될 때까지 -80°C에서 보관하였다. 사이토카인 측정은 중규모 플랫폼을 사용하여 수행하였다. 선택성을 확인하기 위해 TNF α 를 사이토카인 패널에서 정량화해야 할 때, LPS로 세포를 프라이밍하기 30분 전에 화합물을 첨가하였다.

[1146] 인간 PBMC NLRP3 검정: A는 IC₅₀ 값 <0.3 μ M을 나타내고; B는 IC₅₀ 값 $\geq$ 0.3 μ M 및 <0.5 μ M을 나타내고; C는 IC₅₀ 값 $\geq$ 0.5 μ M 및 <1.0 μ M을 나타내고; D는 IC₅₀ 값 $\geq$ 1.0 μ M 및 <10 μ M을 나타내고; E는 IC₅₀ 값 $\geq$ 10 μ M을 나타낸다.

[1147] (ii) 마우스 전혈(mWB) NLRP3 검정

[1148] 이 검정의 목적은 시험 화합물이 전혈 시스템에서 마우스 NLRP3 기능을 방해할 수 있는지 여부를 입증하는 것이다.

[1149] 시약: 다음 시약을 사용하였다: 혈액 채취 튜브(헤파린); U-바닥 96-웰 조직 배양(Falcon 353077); LPS, ATP 및 화합물 희석용 HBSS(Gibco 24020-117); 및 LPS, E. coli 혈청형 026:B6(Sigma L-2654).

[1150] 마우스 IL-1 β MSD 검정: 심장 천자에 의해 암컷 CD1 마우스(9 내지 10주)로부터 혈액을 채취하였다. 혈액을 96-웰 U-바닥 플레이트에 웰 당 도말하였다(135 μ L). 7.5 μ L의 20X LPS(20 μ g/mL, 1 μ g/mL의 최종 농도)를 첨가하고 부드럽게 피펫팅하여 혼합하고, 혼합물을 TC 인큐베이터에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. 웰 당 7.5 μ L의 20X 화합물 또는 비히클을 첨가하고, 부드럽게 피펫팅하여 혼합하였다. 화합물을 HBSS에서 1/50으로 희석하여 2% DMSO에서 20X 희석 곡선을 제조하였다. 혼합물을 진탕(450 rpm)하면서 TC 인큐베이터에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 5 μ l의 31X ATP(155 mM, 5 mM의 최종 농도)를 첨가하고 부드럽게 피펫팅하여 혼합하였다. 혼합물을 TC 인큐베이터에서 30분 동안 진탕(450 rpm)하면서 인큐베이션하였다. 플레이트를 800 x g로 10분 동안 원심분리하고 약 70 μ L의 혈장을 제거하였다. 필요한 경우, 혈장을 냉동시켰다. 마우스 IL-1 β 를 IL-1 β MSD 검정(K152TUK)으로 분석하였다.

[1151] 선택성을 확인하기 위해 TNF α 를 사이토카인 패널에서 정량화해야 할 때, LPS로 세포를 프라이밍하기 30분 전에 화합물을 첨가하였다.

[1152] mWB IL-1 β 검정: A는 IC₅₀ 값 <0.3 μ M을 나타내고; B는 IC₅₀ 값 $\geq$ 0.3 μ M 및 <0.5 μ M을 나타내고; C는 IC₅₀ 값 $\geq$ 0.5 μ M 및 <1.0 μ M을 나타내고; D는 IC₅₀ 값 $\geq$ 1.0 μ M을 나타낸다.

[1153] (iii) 인간 전혈(hWB) NLRP3 검정

[1154] 이 검정의 목적은 시험 화합물이 전혈 시스템에서 인간 NLRP3 기능을 방해할 수 있는지 여부를 입증하는 것이다.

[1155] 인간 전혈은 서면 시험대상자 동의를 받은 후 건강한 자원자로부터 채취하였다. 헤파린 리튬 코팅된 튜브를 사용하여 자원자로부터 혈액을 채취하였다. 혈액 샘플을 웰 당 90 μ l를 사용하여 96 웰 플레이트 상에 분포시켰다. 37°C, 5% CO₂의 가습된 인큐베이터에서 4.5시간 동안 1 μ g/ml의 최종 농도로 5 μ l의 LPS(026:B6; Sigma L-2654)를 첨가하여 프라이밍을 수행하였다. NLRP3 활성화 30분 전에, 5 μ l의 20X 화합물 용액 또는 비히클(2% DMSO)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C, 5% CO₂의 가습된 인큐베이터 내의 셰이커(450 rpm) 상에서 인큐베이션하였다. 그런 다음, 웰 당 3.3 μ l의 31X ATP 용액을 첨가하여 활성화를 수행하였다. 30분 자극 종료 시, 플레이트를 원심분리하고(800 g, 10분, 실온), 각 웰의 혈장을 -80°C에서 냉동시켰다. 상청액 중 IL-1 β 수준을 제조사의 지침에 따라 중규모 발견 검정(MSD K151TUK)을 사용하여 분석하였다.

[1156] hWB IL-1 β 검정: A는 IC₅₀ 값 <0.3 μ M을 나타내고; B는 IC₅₀ 값 $\geq$ 0.3 μ M 및 <0.5 μ M을 나타내고; C는 IC₅₀

값 $\geq 0.5 \mu\text{M}$ 및 $< 1.0 \mu\text{M}$ 을 나타내고; D는 IC_{50} 값 $\geq 1.0 \mu\text{M}$ 을 나타낸다.

[1157] (iv) 검정 데이터

[1158] 본원에 기술된 다양한 화합물을 전술한 검정에 따라 시험하였다.

【표 B】 활성 데이터			
화합물 #	PBMC IL-1 β IC_{50} (μM)	mWB IL-1 β IC_{50} (μM)	hWB IL-1 β IC_{50} (μM)
1	A	A	D
2	A	A	D
Rac-3	A	--	C
4	--	--	D
5	E	--	--
6	C	--	--
7	D	--	--
8	C	--	--
9	C	--	--
10	B	--	--
11A	--	A	D
11B	--	--	--
12	--	--	--
13	A	--	--
14	D	--	--
15	E	--	--
16	A	C	C
17	--	--	--
18	--	--	--
19	--	--	--
20	D	--	--
21	A	--	A
22	A	--	A
23	--	--	--
24	A	A	--
25	E	--	--
26		C	--
27	E	--	--
28	A	--	D
29	--	--	D
30	A	--	D
31	A	--	C
32	--	--	D
33	A	--	D
35	A	--	D
36	E	--	--
37	--	--	--
38	--	--	--
39	--	--	--
40A*	--	--	--
40B*	--	--	--

[1159]

【표 B】 활성 데이터			
화합물 #	PBMC IL-1 β IC ₅₀ (uM)	mWB IL-1 β IC ₅₀ (uM)	hWB IL-1 β IC ₅₀ (uM)
41A	A	--	--
41B	A	--	D
42A*	A	--	--
42B*	A	--	--
44	A	--	--
45	--	--	--
47	--	--	B
48	--	--	--
49	E		--
50	E		--
51	B	--	--
52A*	E	--	--
52B*	--	--	--
52C*	--	--	--
52D*	--	--	--
56	A	A	C
57	A	A	B
58A*	A	--	C
58B*	--	--	--
58C*	--	--	--
58D*	--	--	--
59A	A	A	B
59B	--	--	--
60A*	A	A	C
60B*	--	--	--
60C*	--	--	--
60D*	--	--	--
61A	--	A	B
61B	--	--	C
62A	--	A	B
62B	--	--	--
63A	A	A	C
63B	--	--	--
64A	A	A	C
64B	--	--	--
65	A	A	C
66	A	A	A
67A*	--	--	--
67B*	--	--	--
67C*	--	--	D
67D*	--	--	B
68A*	--	--	--
68B*	--	--	--

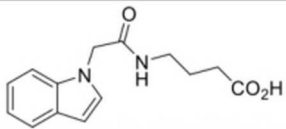
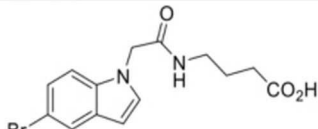
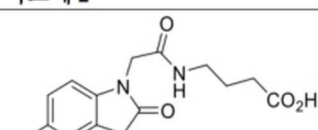
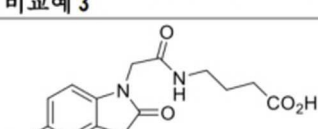
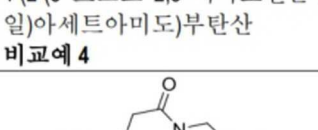
[1160]

【표 B】 활성 데이터			
화합물 #	PBMC IL-1 β IC ₅₀ (uM)	mWB IL-1 β IC ₅₀ (uM)	hWB IL-1 β IC ₅₀ (uM)
68C*	--	--	--
68D*	--	--	--
69A*	--	--	--
69B*	--	--	--
70A*	--	--	--
70B*	--	--	--
70C*	--	--	--
70D*	--	--	--
71A*	--	--	--
71B*	--	--	--
72A*	--	--	--
72B*	--	--	--
72C*	--	--	--
72D*	--	--	--

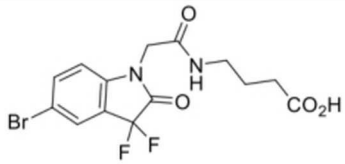
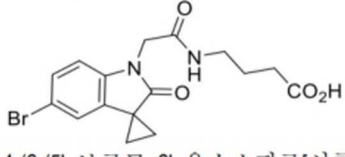
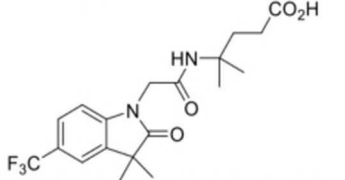
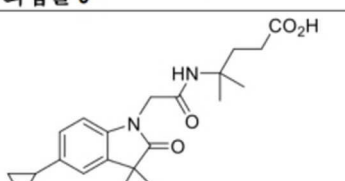
(v) 비교예

화학식 (I)의 화합물의 소정의 특징은 NLRP3에 대한 억제 활성을 개선하는 데 중요한 것으로 밝혀졌다.

예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 적어도 R¹ 치환 및 R⁵/R⁵ 위치에서 동일 탄소 위치 치환을 포함한다. 표 C1에서 알 수 있는 바와 같이, 상응하는 R¹ 위치(비교예 1)에서 수소를 갖는 화합물은 상응하는 R¹ 위치에서 치환(예를 들어, 브로모 치환; 예를 들어, 비교예 2 및 3 참조)을 갖는 화합물보다 덜 강력한 것으로 밝혀졌다. 그러나, NLRP3 억제를 증가시키는 것은 R¹ 치환과 R⁵/R⁵ 위치에서의 치환의 조합이다. 예를 들어, R¹ 위치에서 브로모 치환을 가졌지만 R⁵/R⁵ 위치에서 수소(비교예 2 및 3) 또는 R⁵/R⁵ 위치에서 옥소기(비교예 4)를 갖는 화합물의 더 낮은 활성을, R¹ 위치에서 브로모 치환 및 R⁵/R⁵ 디메틸기(화합물 2), R⁵/R⁵ 디플루오로기(화합물 51), 또는 환화되어 시클로프로필을 형성하는 R⁵/R⁵기(화합물 6)를 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 더 높은 활성과 비교한다. 또한, 브로모 이외에, 트리플루오로메틸(화합물 8) 및 시클로프로필(화합물 9)과 같은 다양한 R¹ 기는 내약성이 양호한 것으로 밝혀졌다.

【표 C1】 R ¹ 및 R ⁵ /R ⁶ 위치	
화합물	PBMC IL-1 β IC ₅₀ (uM)
 4-(2-(1H-인돌-1-일)아세트아미도)부탄산 비교예 1	>100 ("E" 활성)
 4-(2-(5-브로모-1H-인돌-1-일)아세트아미도)부탄산 비교예 2	7.2 ("D" 활성)
 4-(2-(5-브로모-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 비교예 3	47 ("E" 활성)
 4-(2-(5-브로모-2,3-디옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 비교예 4	>100 ("E" 활성)
 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 화합물 2	0.15 ("A" 활성)

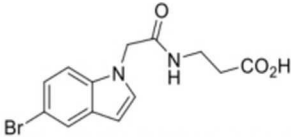
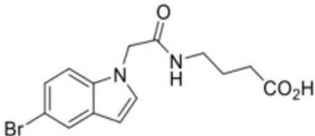
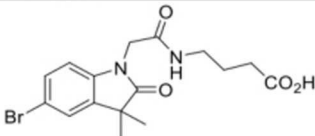
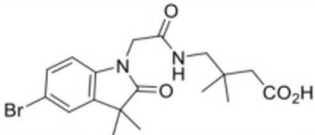
[1165]

【표 C1】 R ¹ 및 R ⁵ /R ⁶ 위치	
화합물	PBMC IL-1 β IC ₅₀ (uM)
 4-(2-(5-브로모-3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 화합물 51	0.41 ("B" 활성)
 4-(2-(5-브로모-2'-옥소스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-1'-일)아세트아미도)부탄산 화합물 6	0.57 ("C" 활성)
 4-(2-(3,3-디메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산 화합물 8	0.69 ("C" 활성)
 4-(2-(5-시클로프로필-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-4-메틸펜탄산 화합물 9	0.67 ("C" 활성)

[1166]

[1167]

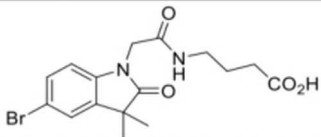
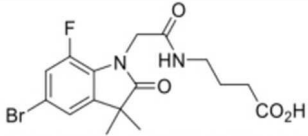
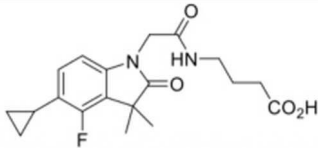
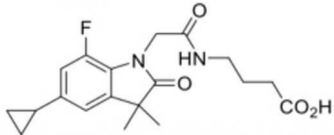
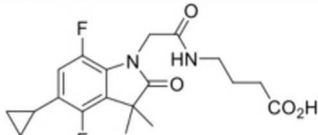
또한, 아마이드 N(R⁷)기와 말단 테트라졸 또는 카르복실산기 사이의 링커(예를 들어, 적어도 3개의 연속 원자 길이를 갖는 링커)는 더 짧은 링커 길이 대비 NLRP3 활성이 개선되는 것으로 나타난다. 예를 들어, 표 C2를 참조하면, 비교예 2는 개선된 NLRP3 활성을 보여주고 화합물 2는 극적으로 개선된 활성을 보여주는데, 각각은 2개의 원자의 탄소 링커를 갖는 비교예 5에 비해 각각 3개의 연속 탄소 원자 길이의 링커를 갖는다. 화합물 13에 의해 예시된 바와 같이(화합물 2에 비교된 바와 같이), 링커 상의 디메틸 치환도 내약성이 양호하다.

【표 C2】 R4/Z 링커 길이	
화합물	PBMC IL-1 β IC ₅₀ (uM)
 3-(2-(5-브로모-1H-인돌-1-일)아세트아미도)프로판산 비교예 5	>100 ("E" 활성)
 4-(2-(5-브로모-1H-인돌-1-일)아세트아미도)부탄산 비교예 2	7.2 ("D" 활성)
 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 화합물 2	0.15 ("A" 활성)
 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부탄산 화합물 13	0.11 ("A" 활성)

[1168]

[1169]

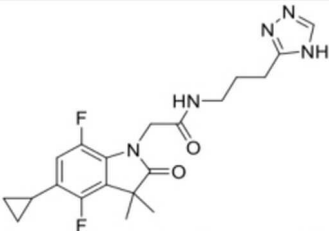
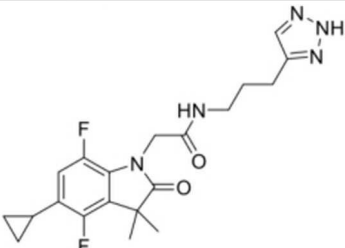
이환 코어 상의 특정 치환 패턴은 또한 NLRP3 활성을 개선하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 표 C3에서 알 수 있는 바와 같이, R¹ 위치에서의 단일 치환은 양호한 NLRP3 활성을 제공하지만, 활성의 이득은 코어 옥소인돌리닐 고리의 이중-치환 및 삼중-치환으로 달성된다. 예를 들어, 화합물 2의 활성을 화합물 24, 56, 57, 및 66의 활성과 비교한다.

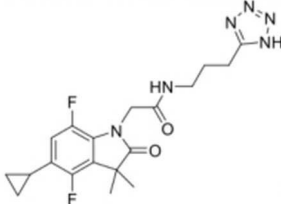
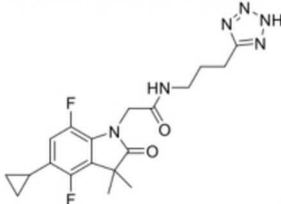
【표 C3】 이환 코어 치환	
화합물	PBMC IL-1 β IC ₅₀ (uM)
 4-(2-(5-브로모-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 화합물 2	0.15 ("A" 활성)
 4-(2-(5-브로모-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 화합물 24	0.020 ("A" 활성)
 4-(2-(5-시클로프로필-4-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 화합물 56	0.046 ("A" 활성)
 4-(2-(5-시클로프로필-7-플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 화합물 66	0.024 ("A" 활성)
 4-(2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미도)부탄산 화합물 57	0.059 ("A" 활성)

[1170]

[1171]

말단 테트라졸기는 CH-상동체에 비해 개선된 활성을 제공하는 것으로 또한 밝혀졌다. 예를 들어, 화합물 65를 함유하는 테트라졸과 비교하여 비교예 6(CH 상동체) 및 비교예 7(CH 상동체)의 낮은 NLRP3 활성을 입증하는, 표 C4에 제공된 데이터를 참조한다.

【표 C4】 테트라졸릴기	
화합물	PBMC IL-1 β IC ₅₀ (uM)
 N-(3-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드 비교예 6	0.941 ("C" 활성)
 N-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드 비교예 7	0.676 ("C" 활성)

【표 C4】 테트라졸릴기	
화합물	PBMC IL-1 β IC ₅₀ (uM)
N-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  화합물 65(호변이성질체 1) N-(3-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-2-(5-시클로프로필-4,7-디플루오로-3,3-디메틸-2-옥소인돌린-1-일)아세트아미드  화합물 65(호변이성질체 2)	0.015 ("A" 활성)

다른 구현예

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수를 포함한다.

본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참조 문헌은 참조로서 통합된다. 본원에 인용된 참조 문헌은 청구된 발명에 대한 종래 기술인 것으로 인정되지 않는다. 상충하는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선한다.

화학 구조와 본원에 개시된 화합물의 명칭이 충돌하는 경우, 화학 구조가 우선한다.

전술한 설명은 단지 예시의 목적을 위해 제시되었으며, 개시된 정확한 형태로 본 개시를 제한하려는 것이 아니라, 본원에 첨부된 청구범위에 의해 제한하려는 것이다. 본 개시의 다른 특징 및 장점은 발명을 실시하기 위한

구체적인 내용 및 이어지는 청구범위로부터 명백해질 것이다.