



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월05일

(11) 등록번호 10-2727059

(24) 등록일자 2024년11월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 233/84 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01) A61K 31/64 (2006.01)
C07C 311/56 (2006.01) C07C 311/60 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 233/84 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7025608

(22) 출원일자(국제) 2016년02월16일

심사청구일자 2021년02월16일

(85) 번역문제출일자 2017년09월12일

(65) 공개번호 10-2017-0109678

(43) 공개일자 2017년09월29일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2016/050103

(87) 국제공개번호 WO 2016/131098

국제공개일자 2016년08월25일

(30) 우선권주장

2015900507 2015년02월16일 오스트레일리아(AU)

(56) 선행기술조사문헌

W01998032733 A1*

US05302724 A

W02001019390 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

더 유니버시티 어브 퀸즐랜드

오스트레일리아 퀸즐랜드 4072 세인트 루시아 더
유니버시티 어브 퀸즐랜드

더 프로보스트, 펠로우즈, 파운데이션 스콜라스,
앤드 디 아더 멤버스 오브 보오드 오브 더 칼리
지 오브 더 홀리 앤드 언디바이드드 트리니티 오
브 퀸 엘리자베스 니어 더블린

아일랜드 더블린 2 칼리지 그린

(72) 발명자

오닐 루크

아일랜드 더블린 2 피어스 스트리트 152-160 트리
니티 칼리지 더블린 트리니티 바이오메디컬 사이
언시스 인스티튜트

콜 레베카

오스트레일리아 4101 퀸즐랜드 웨스트 앤드 포브
스 스트리트 18

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 24 항

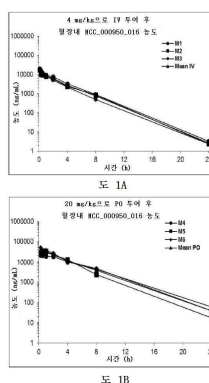
심사관 : 성다운

(54) 발명의 명칭 설폰닐우레아와 관련 화합물 및 그 용도

(57) 요약

본 발명은 NLRP3 인플라마솜의 활성화를 저해하는데 유용한 활성을 나타내며 유익한 특성을 가진, 특정 설폰닐우레아 화합물 및 관련 화합물들을 제공한다. 이들 화합물은 염증 프로세스 또는 보다 구체적으로는 NLRP3 인플라마솜이 핵심 요소로서 관련된 매우 다양한 장애들을 치료하는데 유용하다.

대표도 - 도1ab



(52) CPC특허분류

A61K 31/41 (2013.01)

A61K 31/4164 (2013.01)

A61K 31/4192 (2013.01)

A61K 31/64 (2013.01)

C07C 311/56 (2013.01)

C07C 311/60 (2013.01)

C07D 249/12 (2013.01)

(72) 발명자

쿠퍼 매튜

오스트레일리아 4049 퀸즐랜드 채플 힐 캠폰 플레
이스 29

로버트슨 아브릴

오스트레일리아 4069 퀸즐랜드 켄모어 메릴랜드 스
트리트 44

슈로더 케이트

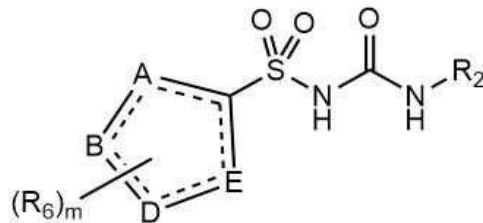
오스트레일리아 4103 퀸즐랜드 페어필드 러브 스트
리트 7

명세서

청구범위

청구항 1

식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



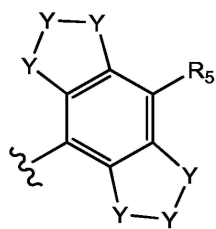
식 (II)

상기 식에서, A, B, D 및 E는 피롤, 옥사졸, 피라졸, 이미다졸, 티아졸, 트리아졸 및 티아디아졸로부터 선택된 고리를 형성하고;

각각의 R_6 는, 독립적으로, 각각 선택적으로 치환될 수 있는, 수소, 할라이드, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알킬하이드록시, C_3-C_6 사이클로알킬, 알킬페닐, 페닐, 벤질, C_1-C_6 에스테르, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 트리플루오로알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 선택적 치환기는 C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 하이드록시알킬, C_6-C_{12} 아릴, 헤테로사이클릴, 할로, 하이드록실, 아미노, 및 알킬아미노로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

m 이 1, 2, 3 또는 4이고; 및

R_2 가 2,6-다이알킬페닐, 2,6-다이알킬-4-할로페닐, 2,6-다이사이클로알킬페닐, 2,6-다이사이클로알킬-4-할로페닐, 및 하기 화합물로부터 선택되고:



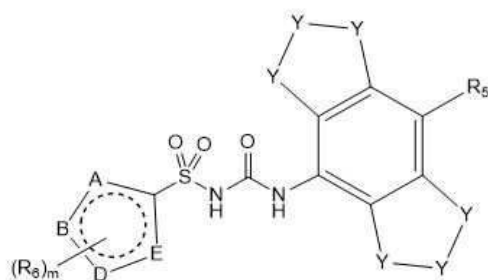
상기 식에서, 각각의 Y는 독립적으로 CH_2 , $CH(OH)$ 및 O로부터 선택되며; 및

R_5 는 수소, 할로, 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물이 식 (IIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물인, 화합물:



식 (IIb)

상기 식에서, A, B, D, E, Y, R_5 , R_6 및 m은 제1항에 정의된 바와 같이 정의됨.

청구항 3

제1항에 있어서,

A, B, D 및 E가 피라졸, 피롤, 트리아졸, 및 이미다졸로부터 선택되는 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

A, B, D 및 E가 피라졸, 이미다졸, 및 트리아졸로부터 선택되는 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

A, B, D 및 E가 피라졸 및 이미다졸로부터 선택되는 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

A, B, D 및 E가 피라졸을 형성하는, 화합물.

청구항 7

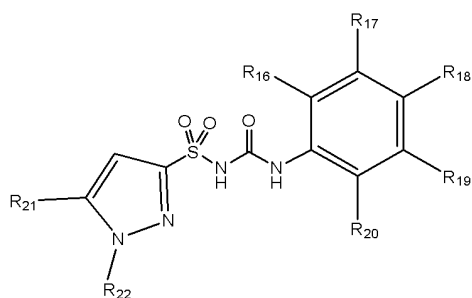
제1항에 있어서,

R_6 이 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알킬하이드록시인, 화합물.

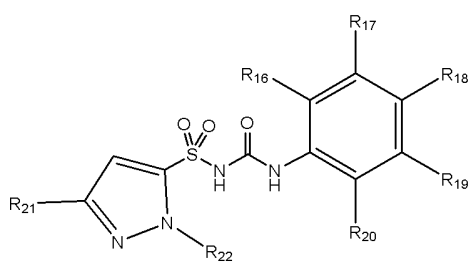
청구항 8

제1항에 있어서,

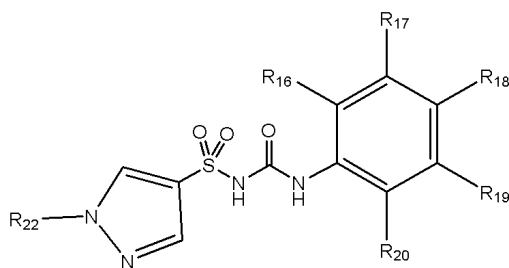
상기 화합물이 식 (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인 화합물



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

상기 식에서,

R₂₁은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 퍼할로알킬 및 C₁-C₆ 하이드록실알킬로부터 선택되고;

R₂₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 퍼할로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

R₁₆과 R₁₇은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

R₁₉과 R₂₀은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

R₁₈은 H 또는 할로젠이고; 및

단, R₂₁ 및 R₂₂ 둘다 H인 것은 아니거나; 또는,

상기 식에서,

R₂₁은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 퍼할로알킬 및 C₁-C₆ 하이드록실알킬로부터 선택되고;

R₂₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 퍼할로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

R₁₆ 및 R₂₀은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₅ 사이클로알킬이고;

R₁₇ 및 R₁₉은 H이고;

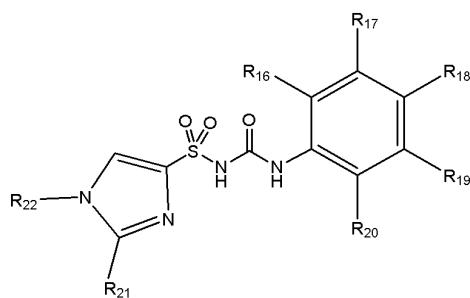
R₁₈은 H 또는 할로젠이고;

단, R₂₁ 및 R₂₂ 둘다 H인 것은 아닌, 화합물.

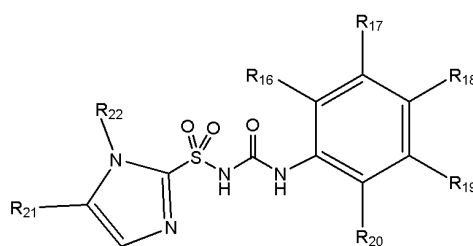
청구항 9

제1항에 있어서,

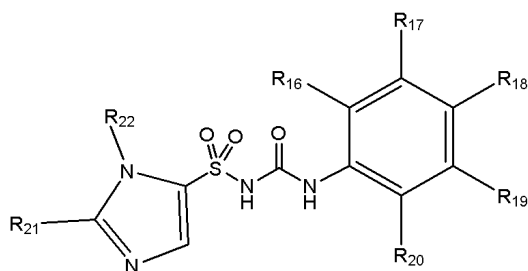
상기 화합물이 식 (IVa), (IVb) 또는 (IVc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인, 화합물:



(IVa)



(IVb)



(IVc)

상기 식에서,

R₂₁ 및 R₂₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 퍼할로알킬, C₁-C₆ 하이드록실알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

R₁₆과 R₁₇은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

R₁₉과 R₂₀은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

R₁₈은 H 또는 할로젠이고; 및

단, R₂₁ 및 R₂₂ 둘다 H인 것은 아니거나; 또는

상기 식에서,

R₂₁ 및 R₂₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 퍼할로알킬, C₁-C₆ 하이드록실알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

R₁₆ 및 R₂₀은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₅ 사이클로알킬이고;

R₁₇ 및 R₁₉은 H이고;

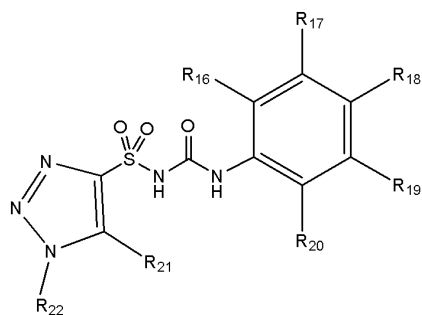
R₁₈은 H 또는 할로젠이고; 및

단, R₂₁ 및 R₂₂ 둘다 H인 것은 아닌, 화합물.

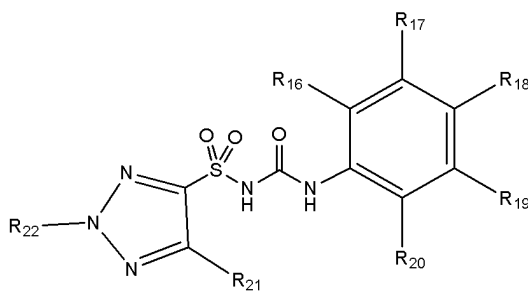
청구항 10

제1항에 있어서,

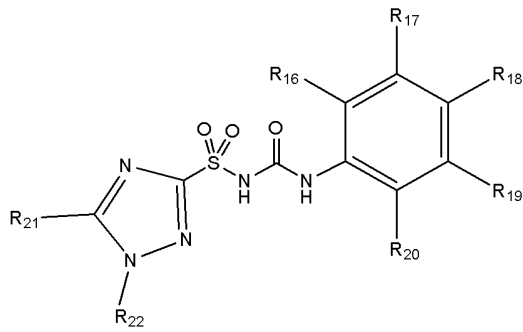
상기 화합물이 식 (Va), (Vb) 또는 (Vc)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인, 화합물:



(Va)



(Vb)



(Vc)

상기 식에서,

R_{21} 및 R_{22} 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 퍼할로알킬, C_1 - C_6 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

R_{19} 과 R_{20} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

R_{18} 은 H 또는 할로겐이고; 및

단, R_{21} 및 R_{22} 둘다 H인 것은 아니거나; 또는

상기 식에서,

R_{21} 및 R_{22} 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 퍼할로알킬, C_1 - C_6 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

R_{16} 및 R_{20} 은 C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_5 사이클로알킬이고;

R_{17} 및 R_{19} 은 H이고,

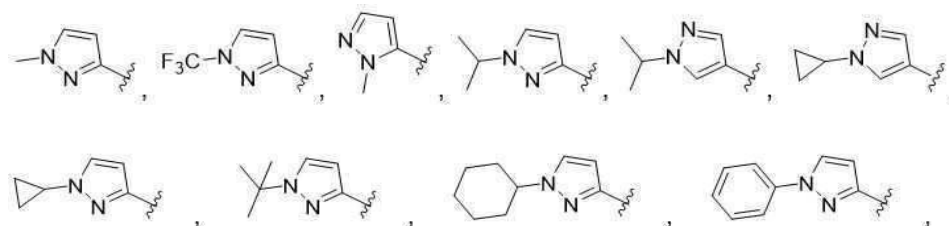
R_{18} 은 H 또는 할로겐이고; 및

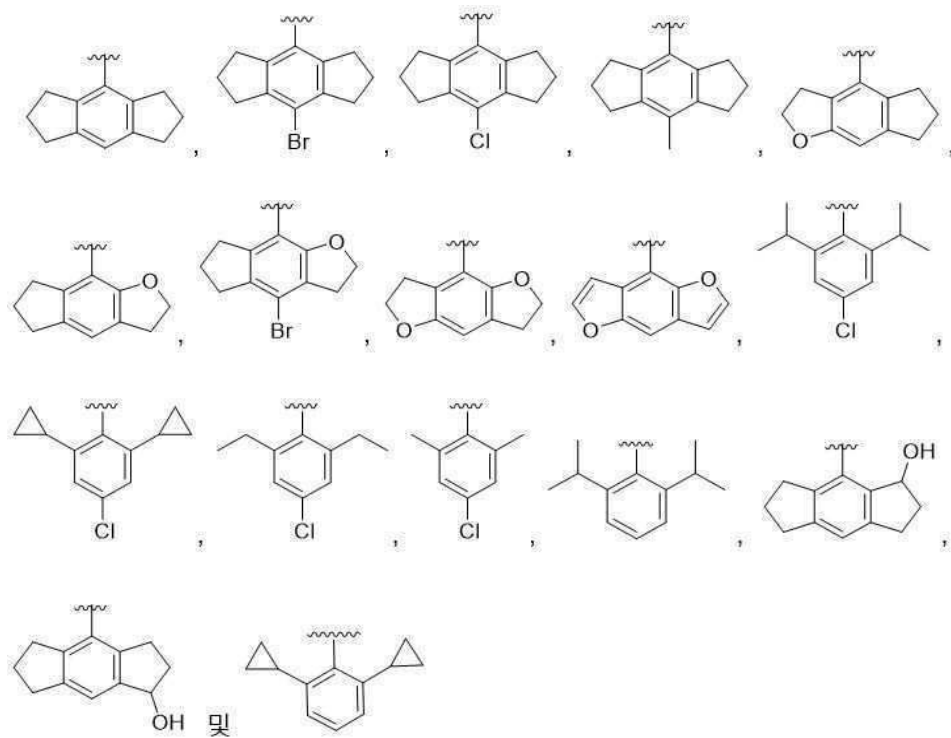
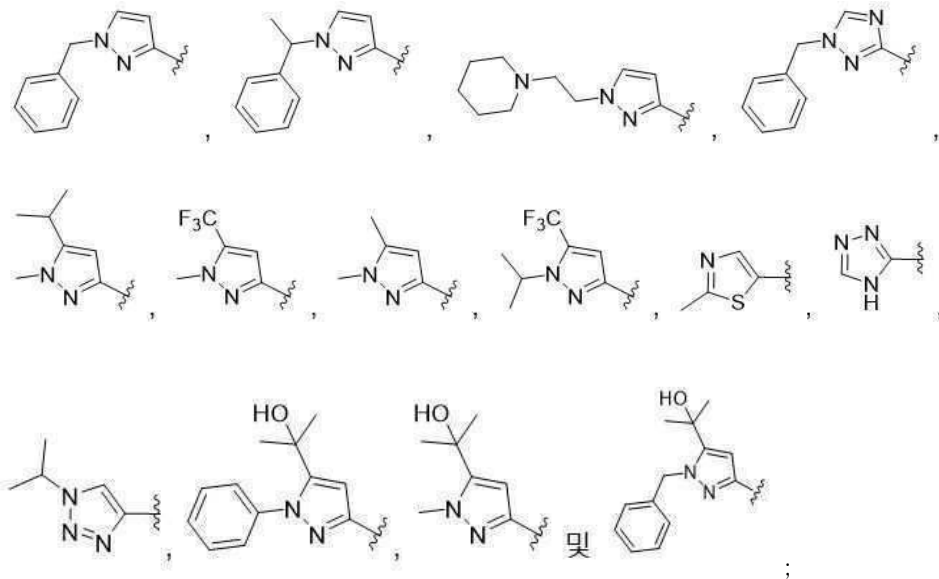
단, R_{21} 및 R_{22} 둘다 H인 것은 아닌, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 $(R_6)_m$ 가 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고:

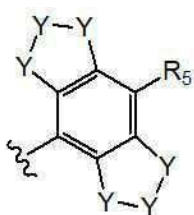




청구항 12

제1항에 있어서,

R₂가 헥사하이드로인다센, 2,6-다이이소프로필페닐, 2,6-다이이소프로필-4-클로로페닐, 2,6-다이사이클로프로필페닐, 2,6-다이사이클로프로필-4-클로로페닐, 및 하기 화학식으로부터 선택되는, 화합물:



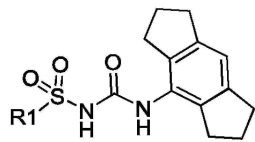
상기 식에서,

각각의 Y 는 CH_2 이고, R_6 는 H 또는 할로겐임.

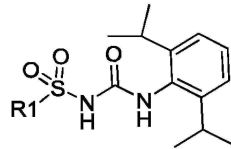
청구항 13

제1항에 있어서,

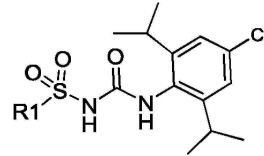
상기 화합물이 식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인, 화합물:



식 (Ia)



식 (Ib)



식 (Ic)

상기 식에서, R_1 은  이고, A, B, D, E, R_6 및 m은 1항에 정의된 바와 같이 정의됨.

청구항 14

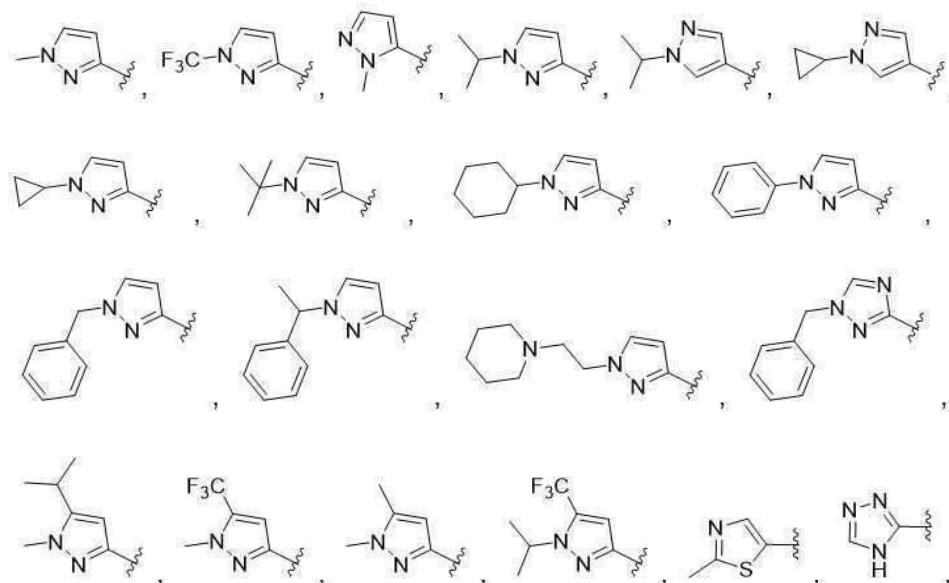
제13항에 있어서,

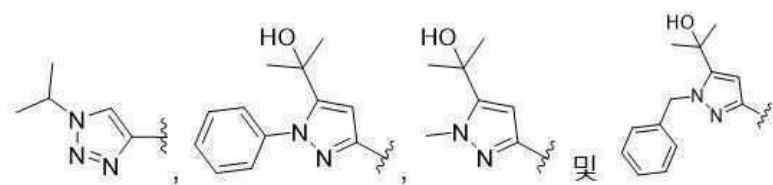
R_1 이 피라졸, 피롤, 트리아졸, 및 이미다졸로 이루어진 군에서 선택되고, 이들 모두 선택적으로 $(\text{R}_6)_m$ 으로 치환될 수 있고, R_6 및 m은 13항에 정의된 바와 같이 정의되는 것인, 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서,

R_1 이 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

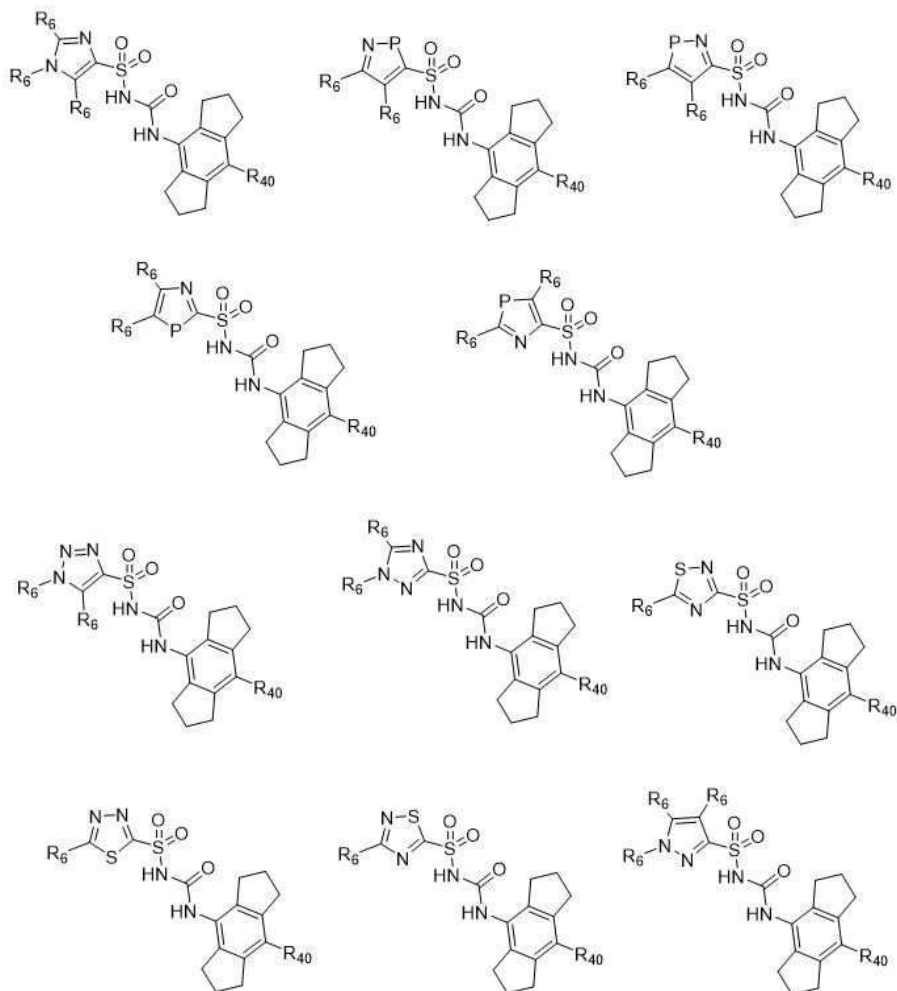


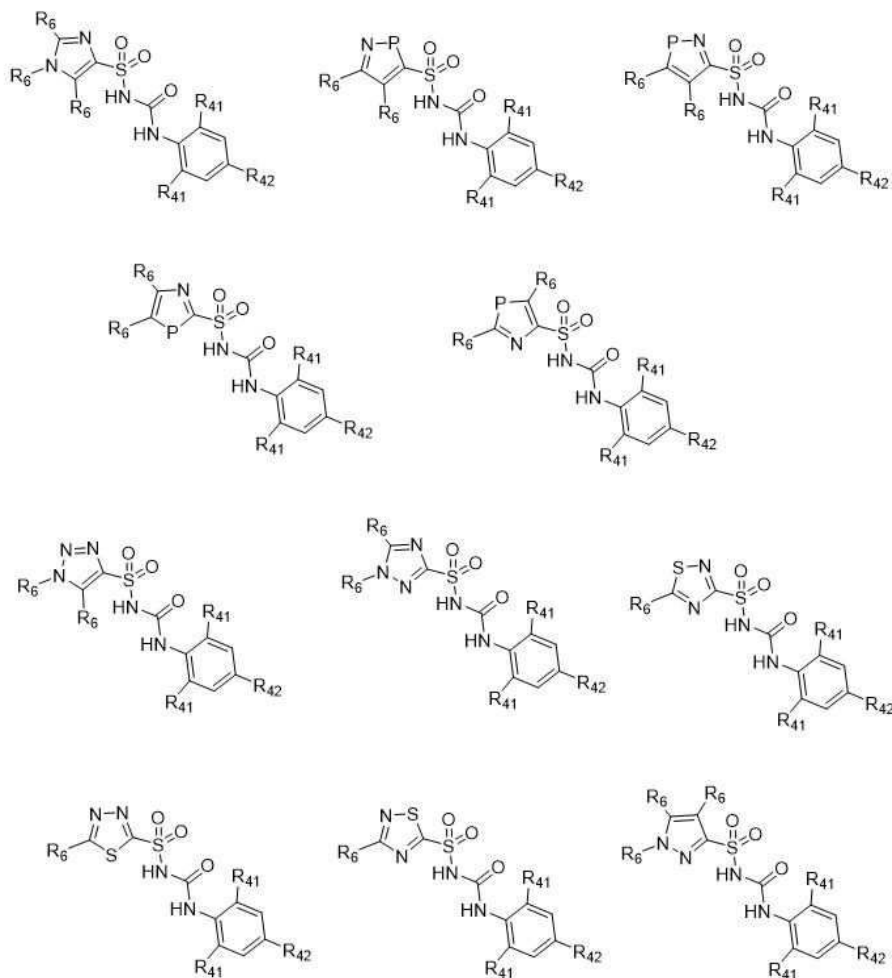


청구항 16

제1항에 있어서,

상기 식 (II)의 화합물이 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:





상기 식에서, R₄₀는 H, C₁-C₆ 알킬 및 할로로부터 선택되고;

R₄₁은 알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되고;

R₄₂는 H 및 할로로부터 선택되고;

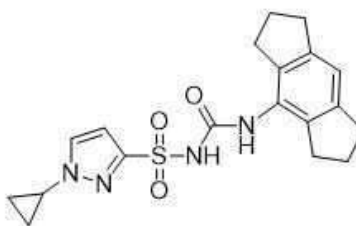
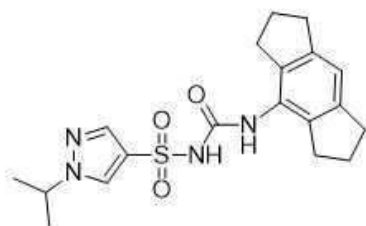
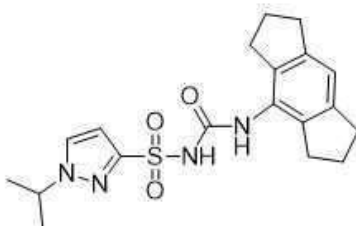
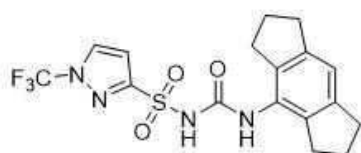
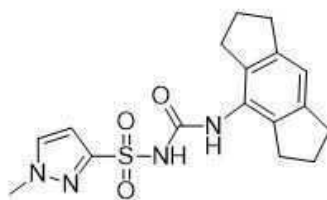
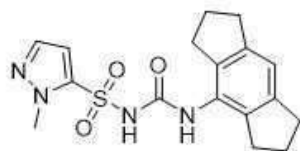
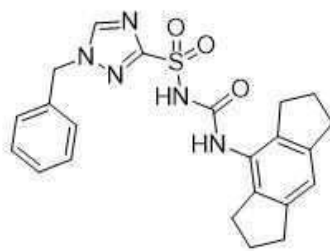
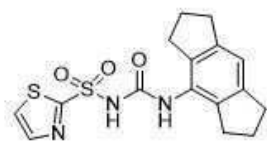
각각의 P는 독립적으로 O 및 S로부터 선택되고; 및

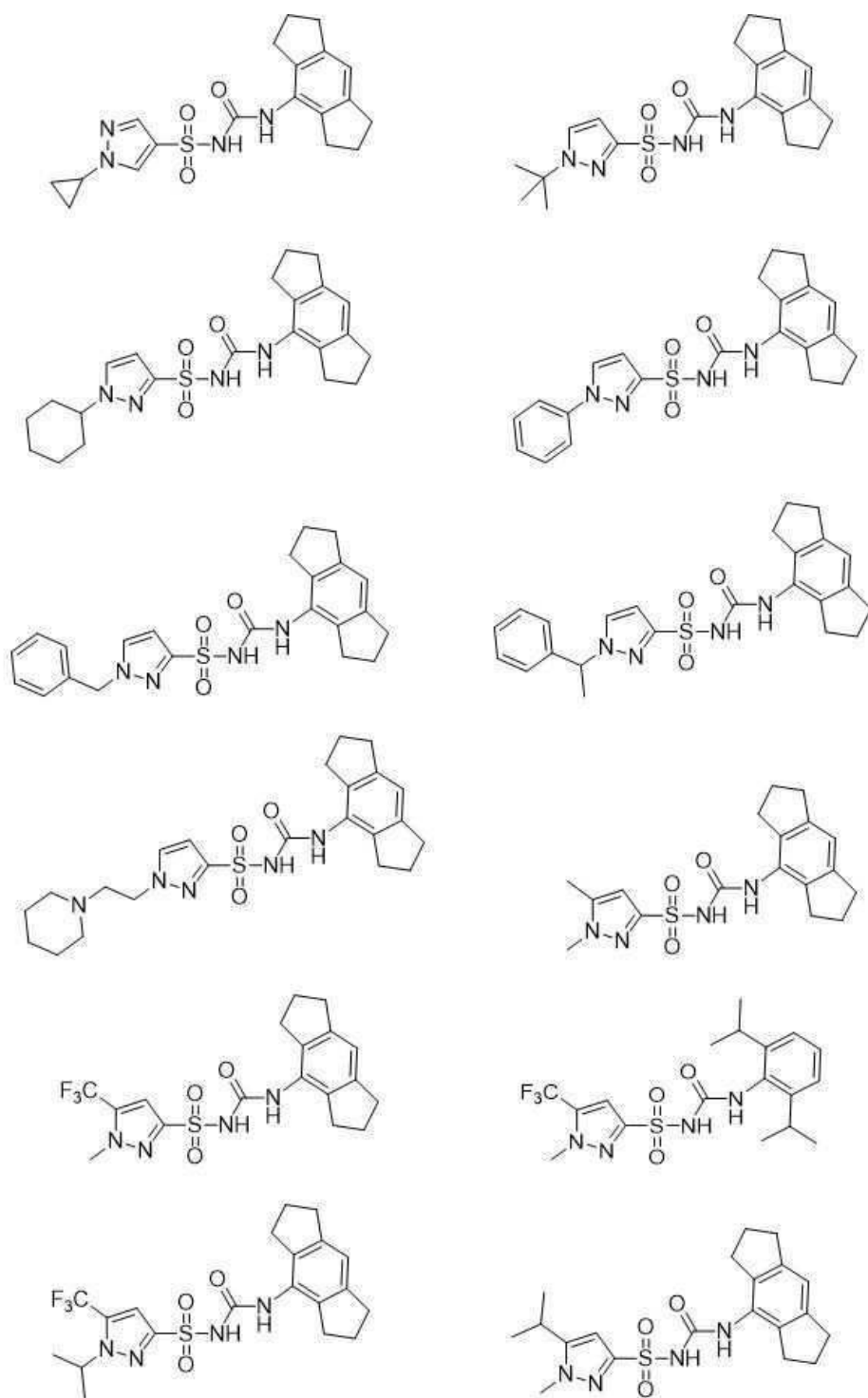
각각의 R₆는 제1항에 정의된 기들로부터 독립적으로 선택됨.

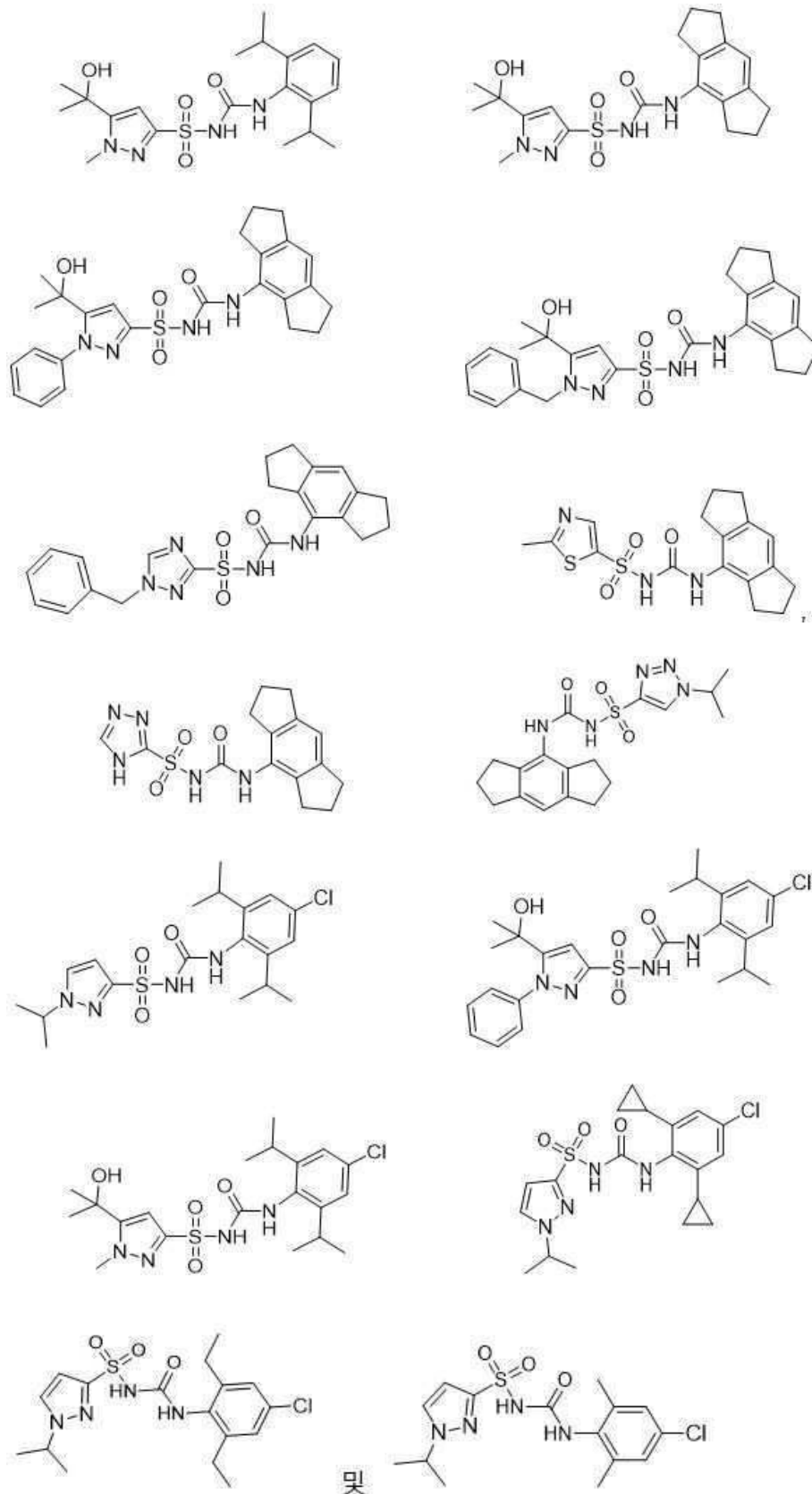
청구항 17

제1항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화합물들 및 이의 약제학적으로 유효한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



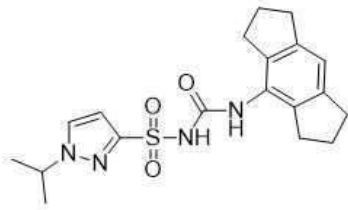




청구항 18

제1항에 있어서,

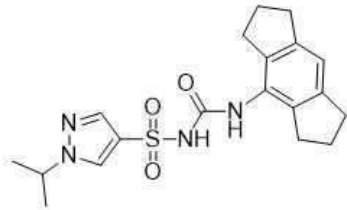
상기 화합물이 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염 또는 용매화물인, 화합물:



청구항 19

제1항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염 또는 용매화물인, 화합물:



청구항 20

제1항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염 또는 용매화물인, 화합물:



청구항 21

제1항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염 또는 용매화물인, 화합물:



청구항 22

제1항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 유효한 염 또는 용매화물이 NLRP3 인플라마솜 (NLRP3 inflammasome)의 저해제인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 하기 (a) 내지 (r)을 위한 것인, 화합물:

- (a) 약제로 사용; 및/또는
 - (b) 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (c) NLRP3 인플라마솜의 활성화의 저해에 반응을 나타내는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (d) IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 및 Th17 세포 중 하나 이상에 대한 조절에 반응을 나타내는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (e) 면역계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (f) 염증성 질환, 장애 또는 병태, 또는 자가면역성 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (g) 피부의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (h) 심혈관계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (i) 암, 종양 또는 그외 악성 종양 (malignancy)의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (j) 신장계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (k) 위-장관의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (l) 호흡기계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (m) 내분비계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (n) 중추 신경계 (CNS)의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
 - (o) 크리오피린-관련 주기성 증후군 (CAPS): 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 한냉 자가염증성 증후군 (FCAS) 및 신생아기 발생 다기관성 염증성 질환 (NOMID); 자가 염증성 질환: 가족성 지중해열 (FMF), TNF 수용체 관련 주기성 증후군 (TRAPS), 메발로네이트 키나제 결핍증 (MKD), 과면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군 (HIDS), 인터루킨 1 수용체 길항제 결핍증 (DIRA), 마지드 증후군, 화농성 관절염, 괴저성 농피증 및 여드름 (PAPA), A20의 반수체부족증, 소아 육아종성 관절염 (PGA), PLCG2-관련 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (PLAID), PLCG2-관련 자가 염증, 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (APLAID), B 세포 면역결핍을 동반한 철아구성 빈혈, 주기성 발열, 및 발달 장애 (SIFD); 스위트 증후군, 만성 비세균성 골수염 (CNO), 만성 재발성 다발성 골수염 (CRMO) 및 건막염, 여드름, 농포증, 골비대증 (hyperostosis), 골염 증후군 (SAPHO)을 포함하는, 내재성 염증 (constitutive inflammation);
- 다발성 경화증 (MS), 1형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 베체트병, 쇼그렌 증후군 및 슈니צל러 증후군을 포함하는, 자가면역 질환;
- 만성 폐색성 폐 장애 (COPD), 스테로이드-내성 천식, 석면증, 규폐증 및 낭포성 섬유증을 포함하는 호흡기 질환;
- 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 운동신경세포 질환, 헌팅턴 질환, 뇌 말라리아 및 폐렴구균성 수막염으로 인한 뇌 손상을 포함하는, 중추신경계 질환;
- 2형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 통풍, 가성-통풍을 포함하는, 대사성 질환;
- 눈 상피 질환, 노인성 황반 변성 (AMD), 각막 감염, 포도막염 및 안구 건조증을 포함하는, 눈 질환;
- 만성 신장병, 옥살레이트 신장병증 및 당뇨병성 신장병을 포함하는, 신장 질환;
- 비-알코올성 지방간염 및 알코올성 간 질환을 포함하는, 간 질환;
- 접촉 과민증 및 일광화상을 포함하는, 피부의 염증 반응;
- 골관절염, 전신성 소아기 특발성 관절염, 성인기에 개시되는 스틸 질환, 재발성 다발연골염을 포함하는, 관절의 염증 반응;
- 치쿤구니아 및 로스 리버를 비롯한 알파 바이러스, 및 뎅기 및 지카 바이러스를 비롯한 플라비바이러스, flu, HIV를 포함하는, 바이러스 감염;

화농성 한선염 (HS) 및 기타 낭포 유발성 피부 질환;

폐암 전이, 체장 암, 위암, 골수형성 이상증후군, 백혈병을 포함하는, 암;

다발성 근염; 뇌졸중; 심근경색; 이식편대숙주 질환; 고혈압; 대장염; 윤충류 감염; 박테리아 감염; 복부 대동맥 동맥류; 상처 치유 (wound healing); 우울증, 정신적 스트레스; 드레슬러 증후군을 포함하는 심낭염, 허혈증, 재관류 손상; 및 개체가 NLRP3에 생식세포 (germline) 또는 체세포성 비-침묵 돌연변이를 가진 것으로 판단되는 질병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(p) 포유류에서 질환, 장애 또는 병태의 진단으로서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 표지된 화합물 (labelled compound), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을, 포유류 또는 포유류로부터 취득되는 생물 샘플에 투여하여, 포유류에서 질환, 장애 또는 병태의 진단을 수행하는 단계를 포함하는, 진단; 및/또는

(q) 생물학적 타겟의 활성의 조절로서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을, 생물학적 타겟에 노출시키는 단계를 포함하는, 생물학적 타겟의 활성의 조절; 및/또는

(r) 생물학적 타겟의 활성의 조절로서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을, 생물학적 타겟에 노출시키는 단계를 포함하며, 상기 생물학적 타겟이 NLRP3 인플라마솜, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 및 Th17 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는, 생물학적 타겟의 활성의 조절.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물로서,

하기 (a) 내지 (l)을 위한 것인, 약학적 조성물:

(a) 면역계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(b) 염증성 질환, 장애 또는 병태, 또는 자가면역성 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(c) 피부의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(d) 심혈관계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(e) 암, 종양 또는 그외 악성 종양 (malignancy)의 치료 또는 예방; 및/또는

(f) 신장계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(g) 위-장관의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(h) 호흡기계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(i) 내분비계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(j) 중추 신경계 (CNS)의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(k) 크리오피린-관련 주기성 증후군 (CAPS): 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 한냉 자가염증성 증후군 (FCAS) 및 신생아기 발생 다기관성 염증성 질환 (NOMID); 자가 염증성 질환: 가족성 지중해열 (FMF), TNF 수용체 관련 주기성 증후군 (TRAPS), 메발로네이트 키나제 결핍증 (MKD), 과면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군 (HIDS), 인터루킨 1 수용체 길항제 결핍증 (DIRA), 마지드 증후군, 화농성 관절염, 괴저성 농피증 및 여드름 (PAPA), A20의 반수체부족증, 소아 육아종성 관절염 (PGA), PLCG2-관련 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (PLAID), PLCG2-관련 자가 염증, 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (APLAID), B 세포 면역결핍을 동반한 철아구성 빈혈, 주기성 발열, 및 발달 장애 (SIFD); 스위트 증후군, 만성 비세균성 골수염 (CNO), 만성 재발성 다발성 골수염 (CRMO) 및 건막염, 여드름, 농포증, 골비대증 (hyperostosis), 골염 증후군 (SAPHO)을 포함하는, 내재성 염증 (constitutive inflammation);

다발성 경화증 (MS), 1형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 베체트병, 쇼그렌 증후군 및 슈니츨러 증후군을 포함하는, 자가면역 질환;

만성 폐색성 폐 장애 (COPD), 스테로이드-내성 천식, 석면증, 규폐증 및 낭포성 섬유증을 포함하는 호흡기 질환;

파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 운동신경세포 질환, 헌팅턴 질환, 뇌 말라리아 및 폐렴구균성 수막염으로 인한 뇌 손상을 포함하는, 중추신경계 질환;

2형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 통풍, 가성-통풍을 포함하는, 대사성 질환;

눈 상피 질환, 노인성 황반 변성 (AMD), 각막 감염, 포도막염 및 안구 건조증을 포함하는, 눈 질환;

만성 신장병, 옥살레이트 신장병증 및 당뇨병성 신장병을 포함하는, 신장 질환;

비-알코올성 지방간염 및 알코올성 간 질환을 포함하는, 간 질환;

접촉 과민증 및 일광화상을 포함하는, 피부의 염증 반응;

골관절염, 전신성 소아기 특발성 관절염, 성인기에 개시되는 스틸 질환, 재발성 다발연골염을 포함하는, 관절의 염증 반응;

치쿤구니아 및 로스 리버를 비롯한 알파 바이러스, 및 뎅기 및 지카 바이러스를 비롯한 플라비바이러스, flu, HIV를 포함하는, 바이러스 감염;

화농성 한선염 (HS) 및 기타 낭포 유발성 피부 질환;

폐암 전이, 췌장 암, 위암, 골수형성 이상증후군, 백혈병을 포함하는, 암;

다발성 근염; 뇌졸중; 심근경색; 이식편대숙주 질환; 고혈압; 대장염; 윤충류 감염; 박테리아 감염; 복부 대동맥 동맥류; 상처 치유 (wound healing); 우울증, 정신적 스트레스; 드레슬러 증후군을 포함하는 심낭염, 허혈증, 재관류 손상; 및 개체가 NLRP3에 생식세포 (germline) 또는 체세포성 비-침묵 돌연변이를 가진 것으로 판단되는 질병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(1) 포유류에서 상기 (a) 내지 (k) 중 어느 하나에 정의된 질환, 장애 또는 병태의 진단으로서, 상기 약학적 조성물이 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 표지된 화합물(labelled compound), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는, 진단.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 질환의 의학적인 치료 및 진단 분야에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 새로운 실폴닐우레아 및 관련 화합물과, NLRP3의 조절 또는 염증 프로세스에서 NLRP3 또는 관련 성분의 활성화의 저해에 반응하는, 질환 또는 병태를 치료 또는 동정하는데 있어 그 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본원에서 배경 기술에 대한 어떠한 인용 문헌이라도 이러한 문헌의 기술이 호주 또는 기타 지역에서 통용되는 일반 지식임을 용인하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0003] NOD-유사 수용체 (NLR) 패밀리에 속하는, 피린 도메인-함유 단백질 3 (NLRP3) 인플라마솜 (inflammasome)은 염증 프로세스의 구성 요소로서, 이의 과활성화는 크리오피린 관련 주기성 증후군 (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes, CAPS)과 같은 선천적인 장애와, 다발성 경화증, 2형 당뇨병, 알츠하이머 질환 및 죽상동맥 경화증 등의 복합 질환의 병인이다.

[0004] NLRP3는 병원체-유래, 환경-유래 및 숙주-유래 다수 인자들을 감지하는 세포내 신호전달 분자이다. NLRP3는, 활성화되면, 카스파제 활성화 및 동원 도메인 (recruitment domain, ASC)을 가진 세포자살-관련 speck-유사 단백질에 결합한다. 그런 다음, ASC는 중합하여, ASC speck라고 하는 거대 응집체를 형성한다. 중합된 ASC는 이후 시스테인 프로테아제 카스파제-1과 상호작용하여, 인플라마솜이라고 하는 복합체를 형성하게 된다. 그 결과, 카스파제-1이 활성화되어, 전염증성 사이토카인 IL-1 β 와 IL-18을 활성형으로 절단하고, 파이로토시스

(pyroptosis)라고 하는 유형의 염증성 세포 사멸을 매개한다. 또한, ASC speck는, pro-IL-1 β 및 pro-IL-18을 가공 처리하여 세포자살성 세포 사멸을 촉발할 수 있는, 카스파제-8을 동원 및 활성화할 수 있다.

[0005] 카스파제-1은 pro-IL-1 β 및 pro-IL-18을 활성형으로 절단하여, 세포로부터 방출한다. 또한, 활성 카스파제-1은 가스더민-D (gasdermin-D)를 절단하여 파이로토시스를 촉발한다. 카스파제-1은, 또한, 파이로토시스에 의한 세포 사멸 경로를 조절함으로써, IL-33 및 HMGB1 (high mobility group box 1 protein) 등의 alarmin 분자들의 분비를 매개한다. 또한, 카스파제-1은 세포내 IL-1R2를 절단하여 분해의시키고, IL-1 α 가 분비되게 한다. 인간 세포에서, 카스파제-1은 또한 IL-37의 가공 및 분비도 조절할 수 있다. 세포골격 및 당분해 경로의 구성 요소 등과 같은, 다수의 다른 카스타제-1 기질들도 카스파제-1-의존적인 염증에 기여할 수 있다.

[0006] NLRP3-의존적인 ASC speck는 세포의 환경으로 방출되어, 그 곳에서 카스파제-1을 활성화하고, 카스파제-1 기질을 가공 처리하며, 염증 반응을 증폭시킬 수 있다.

[0007] NLRP3 인플라마솜 활성화로부터 파생된 활성형 사이토카인들은 중요한 염증 구동인자로서, 다른 사이토카인 경로와 상호작용하여 감염 및 상해에 대해 면역 반응을 구축한다. 예를 들어, IL-1 β 신호전달은 전염증성 사이토카인 IL-6와 TNF의 분비를 유도한다. IL-1 β 와 IL-18은 IL-23과 상승적으로 작용하여, T 세포 수용체와 비-결합된 상태에서 메모리 CD4 Th17 세포와 γ δ T 세포에 의한 IL-17의 생산을 유도한다. IL-18과 IL-12 역시 상승적으로 작용하여, 메모리 T 세포와 Th1 반응을 유도하는 NK 세포로부터 IFN- γ 의 생산을 유도한다.

[0008] 또다른 세포내 패턴 인지 수용체 (intracellular pattern recognition receptor, PRR) 역시 인플라마솜을 형성할 수 있다. 이런 것으로는 NLRP1 및 NLRC4 등의 NLR 계열에 속하는 그외 멤버들 뿐만 아니라 흑색종 2 (AIM2)에서 결여된 이중 가닥 DNA (dsDNA) 센서 및 인터페론 γ 유발성 단백질 16 (IFI16) 등의 NLR에 속하지 않는 PRR 등이 있다. NLRP3-의존적인 IL-1 β 프로세싱은 또한 카스파제-11 이후의 간접적인 비-표준 경로에 의해 활성화될 수도 있다.

[0009] 선천적인 CAPS 질환인 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 한냉 자가염증 증후군 및 신생아기 발생 다기관성 염증 질환은 NLRP3에서의 기능 획득 돌연변이에 의해 유발되므로, NLRP3는 염증 프로세스의 중요한 요소로 규정된다. 또한, NLRP3는 복합 질환, 특히 2형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만 및 통풍과 같은 대사성 장애 등의 다수 복합 질환의 발병에 연루되어 있다.

[0010] 중추 신경계 질환에서의 NLRP3의 역할이 밝혀지고 있으며, 폐 질환 역시 NLRP3에 영향을 받는 것으로 확인되고 있다. 또한, NLRP3는 간 질환, 신장 질환 및 노화 발병에 작용한다. 이들 다수의 관련 작용들은 *Nlrp3*^{-/-} 마우스를 이용해 규명되었지만, 이들 질환에서 NLRP3의 특이적인 활성화를 통찰하게 되었다. 2형 당뇨병의 경우, 췌장 내 섬 아밀로이드 폴리펩타이드의 축적이 NLRP3 및 IL-1 β 신호전달을 활성화하게 되고, 이로써 세포 사멸 및 염증이 유발된다.

[0011] 몇가지 소분자들이 NLRP3 인플라마솜을 저해하는 것으로 입증되었다. 글리부리드 (glyburide)는, NLRC4 또는 NLRP1이 아닌, NLRP3의 활성화에 반응하여 마이크로몰 농도에서 IL-1 β 생산을 저해한다. 기존에 규명된 또 다른 NLRP3 저해제로는 파르테놀라이드 (parthenolide), 3,4-메틸렌다이옥시- β -니트로스티렌 및 다이메틸 설펝사이드 (DMSO) 등이 있으며, 이들 물질은 효능이 제한적이고, 비-특이적이다.

[0012] NLRP3-관련 질환에 대한 현행 치료제는 IL-1을 타겟팅하는 생물제제이다. 재조합 IL-1 수용체 길항제인 아나킨라 (anakinra), IL-1 β 중화 항체인 카나키누맙 (canakinumab) 및 가용성 디코이 IL-1 수용체 (soluble decoy IL-1 receptor)인 릴로나셉트 (rilonacept) 등이 있다. 이런 방식들은 CAPS를 치료하는데 성공적이라는 것이 입증되었으며, 이들 생물제제들은 IL-1 β -관련된 또 다른 질환에 대해 임상 실험 중에 있다.

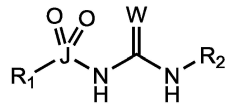
[0013] 몇종의 소분자들이 NLRP3 인플라마솜을 저해하는 것으로 입증되었다. 글리부리드는, NLRC4 또는 NLRP1이 아닌, NLRP3의 활성화에 반응하여 마이크로몰 농도에서 IL-1 β 생산을 저해한다. 기존에 규명된 또 다른 NLRP3 저해제로는 파르테놀라이드, 3,4-메틸렌다이옥시- β -니트로스티렌 및 다이메틸 설펝사이드 (DMSO) 등이 있으며, 이들 물질은 효능이 제한적이고, 비-특이적이다.

[0014] 일부 다이아릴설폰닐우레아-함유 화합물들이 사이토카인 방출 저해 약물 (CRID)로서 동정되었다 (Perregaux et al.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). CRID는 IL-1 β 의 번역 후 가공을 저해하는 다이아릴설폰닐 우레아 함유 화합물 계열에 속한다. IL-1 β 의 번역 후 가공은 카스파제-1의 활성화와 세포 사멸을 수반한다. CRID는 활성화된 단핵세포를 정지시켜, 카스파제-1을 비활성화 상태로 있게 하며, 원형질막 잠복기 (plasma membrane latency)를 유지한다.

[0015] 개선된 약리학적 및/또는 생리학적 및/또는 물리화학적 특성을 가진 화합물 및/또는 기존 화합물에 대해 유용한 대안이 될 수 있는 화합물들이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0016] 본 발명은, 제1 측면에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:



[0017]

[0018] 상기 식에서, W는 O, S 및 Se로부터 선택되고;

[0019] J는 S 및 Se로부터 선택되고;

[0020] R₁은 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 모두 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0021] R₂는 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 모두 선택적으로 치환될 수 있으며; 및

[0022] R₁은 J에 직접 결합하고, R₂는 탄소 원자를 경유하여 인접 질소에 직접 결합한다.

[0023] 본 발명은, 제2 측면에서, 제1 측면에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물을 제공한다.

[0024] 본 발명의 제3 측면은, 제1 측면에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드럭 또는 제2 측면에 따른 약학적 조성물을 유효량으로 투여하여 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0025] 본 발명의 제4 측면은, 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1 측면에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드럭 또는 제2 측면에 따른 약학적 조성물을 제공한다.

[0026] 본 발명의 제5 측면은 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조에 있어 제1 측면에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도를 제공한다.

[0027] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 인플라마솜의 활성화의 저해에 반응성을 보인다.

[0028] 진술한 측면들에 대한 비-제한적인 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 면역계, 심혈관계, 내분비계, 위장관, 신장계, 호흡계, 중추 신경계의 질환, 장애 또는 병태이거나, 암 또는 기타 악성 종양 (malignancy)이거나 및/또는 병원체에 의해 유발되거나 또는 병원체와 관련되어 있다.

[0029] 본 발명은, 제6 측면에서, 식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (II)로 표시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드럭을, 포유류 또는 포유류로부터 획득되는 생물 샘플에 투여하여, 포유류에서 질환, 장애 또는 병태의 진단을 용이하게 하는 단계를 포함하는, 포유류에서 질환, 장애 또는 병태를 진단하는 방법을 제공한다.

[0030] 본 발명의 제7 측면은 생물학적 타겟을 제1 측면에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 노출시키는 단계를 포함하는 생물학적 타겟의 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0031] 생물학적 타겟은 NLRP3 인플라마솜, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-33 및 Th17 세포들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0032] 상기 각 섹션에 언급된 본 발명의 다양한 측면들과 구현예들은, 적절한 경우, 다른 섹션에도 준용하여 적용된다. 따라서, 하나의 섹션에 명시된 특징은 적절한 경우 다른 섹션에 명시된 특징과 조합될 수 있다.

[0033] 본 발명의 또 다른 특징들과 이점들은 아래 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0034] 본 발명을 보다 쉽게 이해하고 실행가능하게 하기 위해, 이제 바람직한 구현예들이 첨부된 도면을 참조하여 실시예를 들어 기술될 것이다.

도 1A 내지 1C는 마우스에 여러가지 용량 수준으로의 투여 후 기존 설포닐우레아 (MCC950)의 혈장내 농도를 나타낸 그래프이고;

도 2A 내지 2C는 마우스에 여러가지 용량 수준으로의 투여 후 본 발명의 설포닐우레아 (MCC7840)의 혈장내 농도를 나타낸 그래프들이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 특정 설포닐 우레아 및 관련 화합물이 유익한 특징들을 가지고 있으며, NLRP3 인플라마솜의 활성화 저해 및/또는 IL-1 β 및/또는 IL-17 및/또는 IL-18, 및/또는 IL-1 α , 및/또는 IL-37, 및/또는 IL-33의 저해에 유용한 활성을 나타낼 뿐만 아니라 Th17과 같은 T 헬퍼 세포의 활성을 간접 또는 조절한다는, 발견 사실을 토대로 한다. 특히, 본 발명의 화합물들은 염증 프로세스 또는 NLRP3 인플라마솜 및/또는 IL-1 β 및/또는 IL-17 및/또는 IL-18, 및/또는 IL-1 α , 및/또는 IL-37, 및/또는 IL-33 및/또는 Th17 세포가 관여하는, 다양한 장애들을 치료하는데 유용하다.

[0036] 인간 CAPS 환자 및 CAPS 마우스 모델에서 수득한 증거들을 통해, 본 발명자들은, NLRP3-의존적인 프로세스들 전체를 저해하는 것이 IL-1 신호전달과 같은 한가지 NLRP3-의존적인 프로세스를 저해하는 것 보다 효과적인 것이므로, NLRP3를 저해하는 것이 IL-1 생물체제 보다 치료 효과가 우수할 것이라고 여기게 되었다.

[0037] CAPS를 앓고 있는 개체는 IL-1 β 와 IL-18을 비정상적으로 분비하며, 항-IL-1 생물체제로 치료받은 CAPS 환자는 잔존 질환 (residual disease)을 앓는다. 뼈의 과잉 성장 및 관절 변형과 같은 증상들은 IL-1 생물체제로 방지되지 않는다. 또한, 청력 감소와 같은 중추 신경계에서 나타나는 증상들도 IL-1 생물체제로 제어하기 어려우며, 중추 신경계에 거의 침투하지 못하는 것으로 보인다. CAPS 마우스 모델 실험에서, IL-1 신호전달 또는 IL-18 단독 차단이 전신성 염증, 특히 나이드 동물에서 전신성 염증을 차단하기에 충분치 않은 것으로 나타났다. 몇가지 CAPS 모델들에서, 카스파제-1 신호전달을 완전히 없앤 경우에만 질병이 완전히 해소되었다.

[0038] 제1 측면에 따른 화합물과 같은 설포니우레아-함유 화합물에 의한 특이적인 NLRP3 저해는, ASC speck 형성 및 카스파제-8과 카스파제-1의 활성화 등의, NLRP3의 하류 프로세스 전체를 차단할 수 있다. 따라서, NLRP3 저해는, IL-1 β , IL-18 및 IL-37 프로세싱 및 분비, 가스더민 D 절단, 파이롭토시스, 및 IL-1 α , IL-33 및 HMGB의 분비와 같은 카스파제-1 의존적인 프로세스 전부를 차단하게 될 것이다. 또한, ASC speck의 NLRP3-의존적인 세포의 분비가 차단되고, 카스파제-8-의존적인 pro-IL-1 β 및 pro-IL-18의 절단과 세포자살성 세포 사멸이 방지될 것이다. 따라서, 제1 측면에 따른 화합물에 의한 특이적인 NLRP3 저해는 복수의 하류 염증 신호들을 방지하여, 따라서 IL-1만 차단하는 방법에 비해 보다 효과적인 항-염증 치료를 나타낼 것이다.

[0039] 항-IL-1 생물체제는 다른 인플라마솜 (예, NLRC4, NLRP1, NLRP6, AIM2)에 의해 생산되는 IL-1 등의 NLRP3-비의존성 소스로부터 유래되는 IL-1을 차단하는데, 이들 경로에 의해 생성된 IL-1은 숙주의 병원체 방어에 중요할 수 있다. 예를 들어, IL-1/IL-1R 길항제를 복용하는 환자에서는 상기도 감염의 발병율이 높다. 즉, 본 발명의 화합물에 의한 특이적인 NLRP3 저해가 항-IL-1 생물체제와 비교해 전체적인 면역억제는 미미할 수 있다.

[0040] Nlrp3/카스파제-1 축에 의해 생산되는 IL-1 β 및 IL-18은 CD4 Th17 세포 및 γ δ T 세포에 의한 IL-17의 생산을 유도하는데 중요한 역할을 담당한다. IL-1 β 와 IL-18은 IL-23과 상승작용하여, TCR에 결합되지 않은 상태로, γ δ T 세포와 메모리 CD4 Th17 세포에 의한 IL-17의 생산을 유도한다. 또한, IL-1에 의해 유도된 IL-17은 건선, 1형 당뇨병, 류마티스 관절염, 2형 진성 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 통풍, 그리고 최근에는 천식과 관련되어 있다.

[0041] 기본적으로, 이들 각 질환은, 용해성 alarmin에 의해 구동되는, 조직 대식세포, 수지상 세포 또는 뇌 미세아교세포의 활성화, 또는 세포외에 축적된 대사산물의 식세포작용 방해와 관련있는 것으로 입증된 바 있다. NLRP3는 이러한 현상들을 감지하여, IL-1을 분비함으로써, 염증이 공격 물질을 제거하도록 촉발한다. 이 프로세스가 만성화되거나 또는 과다-활성화된다면 질병으로 발병하게 되며, 이는 다수 질환들이 NLRP3와 관련있는 이유를 설명해준다. NLRP3의 활성화를 방지하도록 작용하는 저해제는 IL-17에 의해 유발되는 질환 뿐만 아니라 IL-1에 의해 유발되는 질환에도 유용할 수 있다.

[0042] 본 발명의 명세서에서, 용어 '포함한다', '포함하는', '등이 있다', '비롯하여' 또는 유사한 용어들은 비-제한적인 포함을 의미하기 위한 것이며, 요소 리스트를 포함하는 방법 또는 조성물은 이들 요소만을 가지는 것이 아

나라 리스트에 없는 다른 요소들도 물론 포함할 수 있다.

[0043] 달리 정의되지 않은 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가진다.

[0044] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 본원에서, 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산 등의, 약제학적으로 허용가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염과 같이, 전신 또는 국소 투여에 독성학적으로 안전한 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 그룹 또는 알칼리 토류 그룹, 암모늄, 알루미늄, 철, 아민, 글루코사민, 클로라이드, 설페이트, 설포네이트, 바이설페이트, 나이트레이트, 사이트레이트, 타르트레이트, 바이타레이트, 포스페이트, 카보네이트, 바이카보네이트, 말레이트, 말리에이트, 납실레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 아세테이트, 벤조에이트, 테레프탈레이트, 파모에이트, 피페라진, 팩티네이트 및 S-메틸메티오닌 염 등으로부터 선택될 수 있다.

[0045] 용어 "알킬"은 예를 들어, 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 9개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자, 보다 더 바람직하게는 1 내지 약 4개의 탄소 원자, 또 다른 더 바람직하게는 1-2개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형 알킬 치환기를 지칭한다. 이러한 치환기에 대한 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소아밀, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 헥실, 헵틸, 2-메틸헵틸, 3-메틸헵틸, 4-메틸헵틸, 2-에틸부틸, 3-에틸부틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 탄소의 개수는 백본의 탄소와 분지의 탄소의 수이며, 임의의 치환기에 속하는 탄소 원자, 예를 들어 탄소 주쇄에서 갈라져 나온 알콕시 치환기의 탄소 원자는 포함되지 않는다. 치환된 알킬로는, 할로 (예, Cl, F, Br 또는 I); 할로겐화 알킬 (예, CF₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃ 또는 CF₂CF₃); 하이드록실; 아미노; 카르복실레이트; 카르복사미도; 알킬아미노; 아릴아미노; 알콕시; 아릴옥시; 니트로; 아지도; 시아노; 티오; 설펜산; 설페이트; 포스폰산; 포스페이트; 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티 뿐만 아니라 '선택적으로 치환된'의 정의 하에 언급된 것에 의해 치환된 알킬 등이 있다.

[0046] 용어 "알케닐"은, 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 9개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자와 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진, 선택적으로 치환된 불포화된 선형 또는 분지형의 탄화수소 기를 지칭한다. 적절한 경우, 알케닐 기는 지정된 수의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 예를 들어 C₂-C₆ 알케닐은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 선형 또는 분지형 배열로 포함한다. 언급된 탄소의 개수는 백본의 탄소와 분지의 탄소를 지칭하며, 임의의 치환기에 속하는 탄소 원자는 포함되지 않는다. 이러한 치환기에 대한 예는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, s- 및 t-부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵트-1,3-다이엔, 헥스-1,3-다이엔, 논(non)-1,3,5-트리엔 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 치환된 알케닐로는, 할로 (예, Cl, F, Br 및 I); 할로겐화 알킬 (예, CF₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃ 또는 CF₂CF₃); 하이드록실; 아미노; 카르복실레이트; 카르복사미도; 알킬아미노; 아릴아미노; 알콕시; 아릴옥시; 니트로; 아지도; 시아노; 티오; 설펜산; 설페이트; 포스폰산; 포스페이트; 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티 뿐만 아니라 '선택적으로 치환된'의 정의 하에 언급된 것에 의해 치환된 알케닐 등이 있다.

[0047] 본원에서, 용어 "알콕시"는, 산소 원자 (즉, -O-알킬)를 통해 연결된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 의미하며, 여기서 알킬은 전술한 바와 같이 정의된다. 특정 구현예에서, 알콕시는 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 산소-연결된 기 ("C1-10 알콕시")를 지칭한다. 추가적인 구현예들에서, 알콕시는 1-8개의 탄소 원자 ("C1-8 알콕시"), 1-6개의 탄소 원자 ("C1-6 알콕시"), 1-4 개의 탄소 원자 ("C1-4 알콕시") 또는 1-3 개의 탄소 원자 ("C1-3 알콕시")를 포함하는 산소-연결된 기를 지칭한다.

[0048] 용어 "사이클로알킬" 및 "사이클로알케닐"은 선택적으로 치환된 포화 및 불포화된 단환식, 이환식 또는 삼환식 탄소 기들을 지칭한다. 적절한 경우, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 기는 지정된 수의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 예를 들어, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐은 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 가진 카보사이클릭 기를 범위에 포함한다. 이들 기에 대한 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥사디엔, 사이클로헥사다이에닐 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 치환된 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐은 할로 (예, Cl, F, Br 및 I); 할로겐화 알킬 (예, CF₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, 또는 CF₂CF₃); 하이드록실; 아미노; 카르복실레이트; 카르복사미도; 알킬아미노; 아릴아미노; 알콕시; 아릴옥시; 니트로; 아지도; 시아노; 티오; 설펜산; 설페이트; 포스폰산; 포스페이트; 및 포스포네

이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티 뿐만 아니라 '선택적으로 치환된'의 정의 하에 언급된 것에 의해 치환된 것을 포함한다.

[0049] 본원에서, 용어 "알킬티오"는 하나 이상의 알킬 치환기를 가진 티오 기를 의미하며, 여기서 알킬은 전술한 바와 같이 정의된다.

[0050] 본원에서, 용어 "아미노"는 구조식 NR₂₃로 표시되는 모이어티를 의미하며, 알킬로 치환된 1차 아민, 2차 아민 및 3차 아민 (즉, 알킬 아미노)를 포함한다. 즉, R₂₃는 예를 들어 2개의 수소 원자, 2개의 알킬 모이어티 또는 하나의 수소 원자와 하나의 알킬 모이어티를 의미한다.

[0051] 용어 "아릴"은 각 고리에 8개 이하의 멤버로 된 안정적인 단환식, 이환식 또는 삼환식 탄소 고리를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리는 휘켈의 4n+2 법칙에 의해 정의되는 바와 같이 방향족이다. 이 용어는 하나 이상의 고리가 언급된 바와 같이 아릴인 한 포화된 탄소 고리 또는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 기를 포함하는 다환식 시스템을 포괄한다.

[0052] 용어 "아랄킬" 및 "아릴알킬"은, 본원에서, 전술한 바와 같이 정의되는 아릴 기가 전술한 바와 같이 정의되는 알킬 기를 통해 분자와 연결된 것을 의미한다.

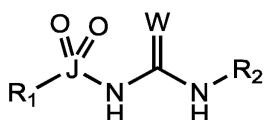
[0053] 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상 (특히 1-4개)의 비-탄소 원자(들) (특히, N, O 또는 S) 또는 이들의 조합을 포함하는 아릴 기를 지칭하며, 헤테로아릴 기는 하나 이상의 탄소 또는 질소 원자(들)에서 선택적으로 치환된다. 헤테로아릴 고리는 또한 하나 이상의 사이클릭 탄화수소, 헤테로사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 수 있다. 헤테로아릴로는, 이종 원자를 한개 가진 5원성 헤테로아릴 (예, 티오펜, 피롤, 푸란); 1,2 또는 1,3 위치에 2개의 이종 원자를 가진 5원성 헤테로아릴 (예, 옥사졸, 피라졸, 이미다졸, 티아졸, 퓨린); 3개의 이종 원자를 가진 5원성 헤테로아릴 (예, 트리아졸, 티아다리아졸); 4개의 이종 원자를 가진 5원성 헤테로아릴 (예, 테트라졸); 1개의 이종 원자를 가진 6원성 헤테로아릴 (예, 피리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 페난트린, 5,6-사이클로헵테노피리딘); 2개의 이종 원자를 가진 6원성 헤테로아릴 (예, 피리다진, 신놀린, 프탈라진, 피라진, 피리미딘, 퀴나졸린); 3개의 이종 원자를 가진 6원성 헤테로아릴 (예, 1,3,5-트리아진); 및 4개의 이종 원자를 가진 6원성 헤테로아릴 등이 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. "치환된 헤테로아릴"은 '선택적으로 치환된'으로 명시된 것을 비롯하여 치환기로서 하나 이상의 비-간접 기를 가진 헤테로아릴을 의미한다.

[0054] 본원에서, "헤테로사이클릭"은, 고리에 5-8개의 원자를 가지며 이들 원자들 중 1-4개가 이종 원자인, 비-방향족 고리를 지칭한다. 헤테로사이클릭 고리는 또한 하나 이상의 사이클릭 탄화수소, 헤테로사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 수 있다. 헤테로사이클릭 기는 부분 포화된 및 완전 포화된 헤테로사이클릭 기들을 포함한다. 헤테로사이클릭 시스템은 라디칼의 임의 개수의 탄소 원자 또는 이종 원자를 경유하여 다른 모이어티에 결합될 수 있으며, 포화 및 불포화될 수 있다. 헤테로사이클릭에 대한 비-제한적인 예로는 C₄-C₆ 셀레노사이클, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜, 피라졸리닐, 다이티티올릴, 옥사티올릴, 다이옥사닐, 다이옥시닐, 옥사지닐, 아제피닐, 다이아제피닐, 티아제피닐, 옥세피닐 및 티아피닐, 이미다졸리닐, 티오모르폴리닐 등이 있다.

[0055] 치환기 언급에서 "선택적으로 치환된"은 하나 이상의 모이어티로 선택적으로 치환된 치환기, 예를 들어, 선택적으로 치환된 C1-10 알킬 (예, 선택적으로 치환된 C1-6 알킬); 선택적으로 치환된 C3-6 사이클로알킬 (예, 선택적으로 치환된 사이클로프로필); 선택적으로 치환된 하이드록시알킬; 선택적으로 치환된 C1-10 알콕시 (예, 선택적으로 치환된 C1-6 알콕시); 선택적으로 치환된 C2-10 알케닐; 선택적으로 치환된 C2-10 알킬닐; 선택적으로 치환된 C6-C12 아릴; 아릴옥시; 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭; 할로 (예, Cl, F, Br 및 I); 하이드록실; 할로겐화 알킬 (예, CF₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂CF₃, 및 CF₂CF₃); 아미노 (예, NH₂, NR₁₂H, NR₁₂R₁₃); 알킬아미노; 아릴아미노; 아실; 아미도; CN; NO₂; N₃; CH₂OH; CONH₂; CONR₂₄R₂₅; CO₂R₂₄; CH₂OR₂₄; NHCOR₂₄; NHCO₂R₂₄; C1-3 알킬티오; 설페이트; 설포산; 설포네이트 에스테르, 예를 들어, 알킬 또는 아랄킬 설포닐, 예, 메탄설포닐; 포스포산; 포스페이트; 포스포네이트; 모노-, 다이- 또는 트리포스페이트 에스테르; 트리틸 또는 모노메톡시트리틸; R₂₄SO; R₂₄SO₂; CF₃S; 및 CF₃SO₂; 트리알킬실릴, 예를 들어 다이메틸-t-부틸실릴 또는 다이페닐메틸실릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 지칭하며, 여기서 R₂₄ 및 R₂₅는 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된, C1-10 알킬, C1-6 알킬 또는 C1-4 알킬로부터 선택된다.

[0056] 구조식에서 원자들의 개수 범위가 언급되는 경우 (예, C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₆, C₁-C₄, 또는 C₂-C₂₀, C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₆, C₂-C₄ 알킬, 알케닐, 등), 이는 구체적으로 언급된 범위에 포함되는 임의의 하위 범위 또는 개개 개수의 탄소 원자가 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 즉, 예를 들어, 본원에 언급된 임의의 화합기 (예, 알킬 등)와 관련하여 사용되는, 범위 언급, 즉 1-12개의 탄소 원자 (예, C₁-C₁₂), 1-9개의 탄소 원자 (예, C₁-C₉), 1-6개의 탄소 원자 (예, C₁-C₆), 1-4개의 탄소 원자 (예, C₁-C₄), 1-3개의 탄소 원자 (예, C₁-C₃) 또는 2-8개의 탄소 원자 (예, C₂-C₈)는, 적절한 경우, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및/또는 12개의 탄소 원자 뿐만 아니라 임의의 하위 범위 (예, 1-2개의 탄소 원자, 1-3개의 탄소 원자, 1-4개의 탄소 원자, 1-5개의 탄소 원자, 1-6개의 탄소 원자, 1-7개의 탄소 원자, 1-8개의 탄소 원자, 1-9개의 탄소 원자, 1-10 개의 탄소 원자, 1-11개의 탄소 원자, 1-12개의 탄소 원자, 2-3개의 탄소 원자, 2-4개의 탄소 원자, 2-5개의 탄소 원자, 2-6개의 탄소 원자, 2-7개의 탄소 원자, 2-8개의 탄소 원자, 2-9개의 탄소 원자, 2-10개의 탄소 원자, 2-11개의 탄소 원자, 2-12개의 탄소 원자, 3-4개의 탄소 원자, 3-5개의 탄소 원자, 3-6개의 탄소 원자, 3-7개의 탄소 원자, 3-8개의 탄소 원자, 3-9개의 탄소 원자, 3-10개의 탄소 원자, 3-11개의 탄소 원자, 3-12개의 탄소 원자, 4-5개의 탄소 원자, 4-6개의 탄소 원자, 4-7개의 탄소 원자, 4-8개의 탄소 원자, 4-9개의 탄소 원자, 4-10개의 탄소 원자, 4-11개의 탄소 원자, 위및/또는 4-12개의 탄소 원자, 등, 적절한 경우)를 포괄하며, 구체적으로 언급하는 의미이다.

[0057] 본 발명은, 제1 측면에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:



[0058]

[0059] 식 (I)

[0060] 상기 식에서, W는 O, S 및 Se로부터 선택되고;

[0061] J는 S 및 Se로부터 선택되고;

[0062] R₁은 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 모두 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0063] R₂는 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 모두 선택적으로 치환될 수 있으며; 및

[0064] R₁은 J에 직접 결합하고, R₂는 탄소 원자를 경유하여 인접 질소에 직접 결합한다.

[0065] 바람직한 일 구현예에서, W는 O이다.

[0066] 바람직한 일 구현예에서, J는 S이다.

[0067] 특히 바람직한 구현예에서, W는 O이고, J는 S이다.

[0068] 일 구현예에서, R₁은 C₅ 또는 C₆ 사이클로알킬, 5원성 또는 6원성 헤테로아릴, 이환식 헤테로아릴 (하나 이상의 고리가 헤테로아릴, 페닐, 바이페닐, 페닐헤테로사이클릴임), 5원성 또는 6원성 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두 선택적으로 치환될 수 있다.

[0069] 특정 구현예들에서, W는 O이고, J는 S이며, R₁은 피라졸, 푸란, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 피란, 피롤리딘, 피롤, 트리아졸, 테트라졸, 이미다졸, 피리딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 치환된 페닐, 페닐헤테로아릴, 페닐헤테로사이클릴, 바이페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프틸, 피라진 및 피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두 적절한 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

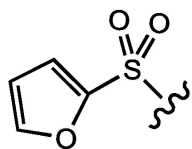
[0070] 일 구현예에서, W가 O이고, J가 S이고, R₁이 2-푸란 또는 2-티오펜일 경우, 이는 비치환된 2-푸란 또는 2,5-치환된 푸란 및 비치환된 2-티오펜 또는 2,5-치환된 티오펜으로부터 선택된다.

[0071] 일 구현예에서, W가 0이고, J가 S이고, R₁이 2,5-치환된 푸란 또는 2,5-치환된 티오펜일 경우, 2,5-치환된 푸란 또는 2,5-치환된 티오펜은 3차 알코올 (tertiary alcohol) 기로 치환되지 않는다.

[0072] 특정 구현예들에서, R₁이 비치환된 푸란일 경우, 화합물이 기존의 설폰닐 우레아인 CRID3 보다 약 10배 높은 수준으로 혈액 뇌 장벽을 통과하는 능력을 가지는 것으로 확인되었다.

[0073] 상기한 구현예에서, 2,5-치환된이라는 것은 고리 상의 다른 치환기의 존재를 배제하는 것이 아니라 단지 번호로 표시된 위치에 치환이 존재하여야 함을 나타내는 것이다. 예를 들어, 2,4,5-치환기들 역시 이 용어 범위에 속하는 것으로 간주된다.

[0074] 2-푸란 및 2-티오펜은 아래 나타낸 바와 같이 고리에 2번 위치에서 설폰닐 황이 연결된 것을 의미한다.



[0075]

[0076] 일 구현예에서, R₁은 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 이상, 바람직하게는 2개 이상의 고리 이중 원자를 포함하는, 5원성 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0077] 특정 구현예들에서, R₁은 질소 헤테로사이클릴 또는 질소 헤테로아릴이며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0078] 일 구현예에서, R₁은 5원성 질소 헤테로사이클릴 또는 5원성 질소 헤테로아릴이며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0079] 일 구현예에서, R₁은 각각 2개 이상의 고리 질소 원자를 포함하는 5원성 헤테로사이클릴 또는 5원성 헤테로아릴이며, 각각의 고리는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0080] 일 구현예에서, W는 0이고, J는 S이고, R₁은 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프틸, 피라진, 테트라졸, 이미다졸, 피롤리딘, 피롤, 테트라하이드로피란, 피란, 피페리딘, 피페라진, 피라졸, 피리딘, 피리미딘 및 트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

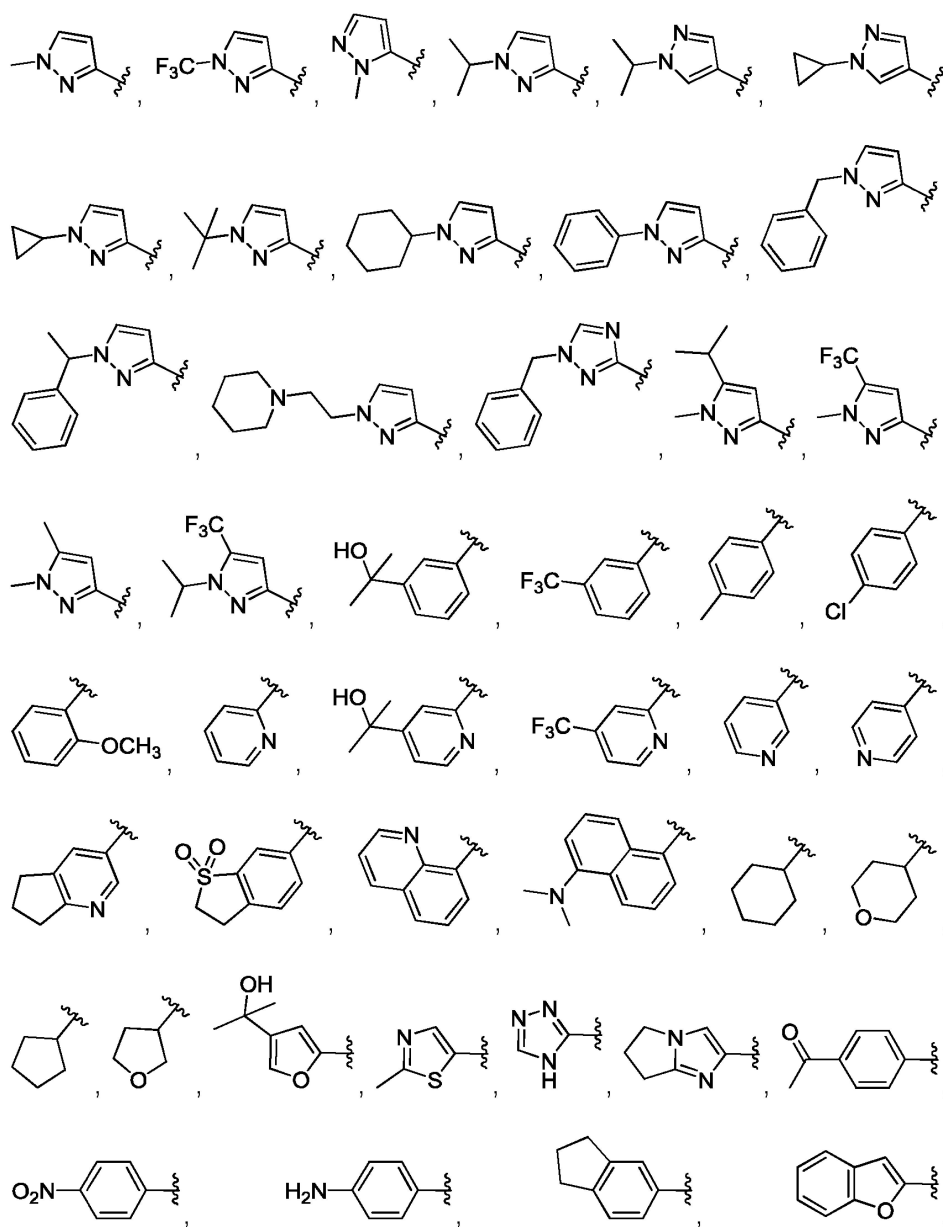
[0081] 일 구현예에서, R₁ 및/또는 R₂는 셀레노사이클 (selenocycle)을 포함할 수 있다.

[0082] 일 구현예에서, R₂는 이환식 탄화수소, 삼환식 탄화수소, 5-, 6- 및 7원성 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 및 치환된 페닐로부터 선택될 수 있으며, 이들 각각의 고리는 선택적으로 치환될 수 있다.

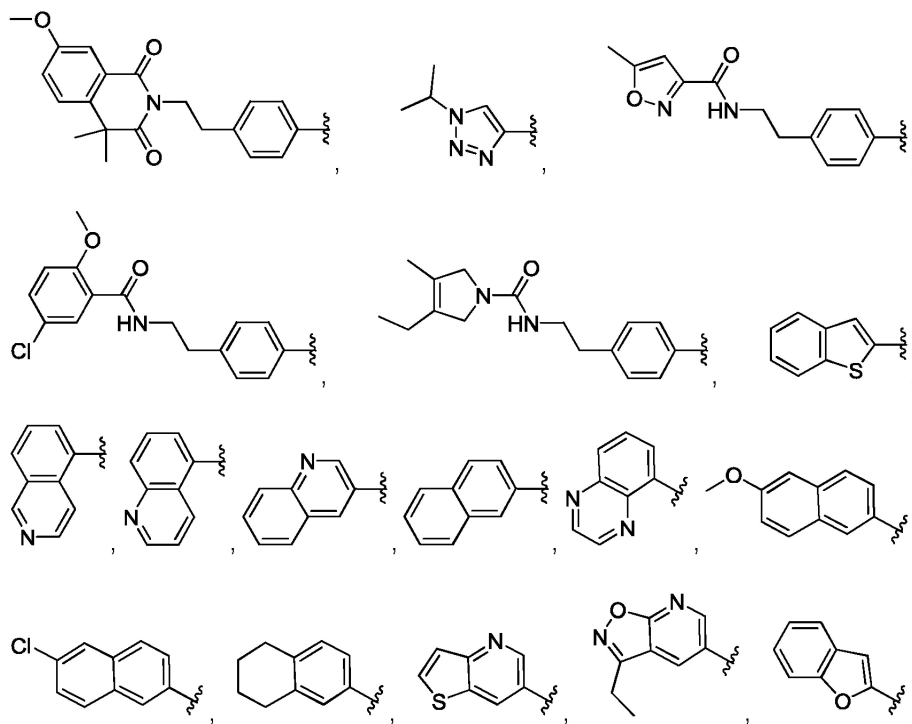
[0083] 적절하게는, 삼환식 탄화수소는 인다센일 수 있다.

[0084] 일 구현예에서, R₂는 5-, 6- 또는 7원성 질소 헤테로사이클, 6원성 질소 헤테로아릴 및 융합된 사이클로알킬 고리를 가진 아릴로부터 선택될 수 있다.

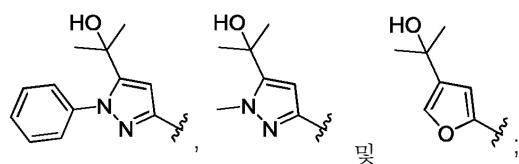
[0085] 식 (I)의 화합물에 대한 일 구현예에서, W는 0이고, J는 S이고, R₁은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며:



[0086]

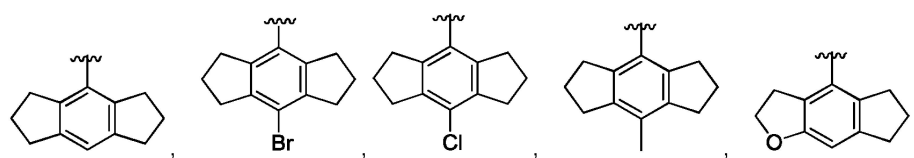


[0087]

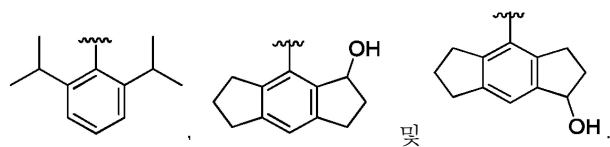
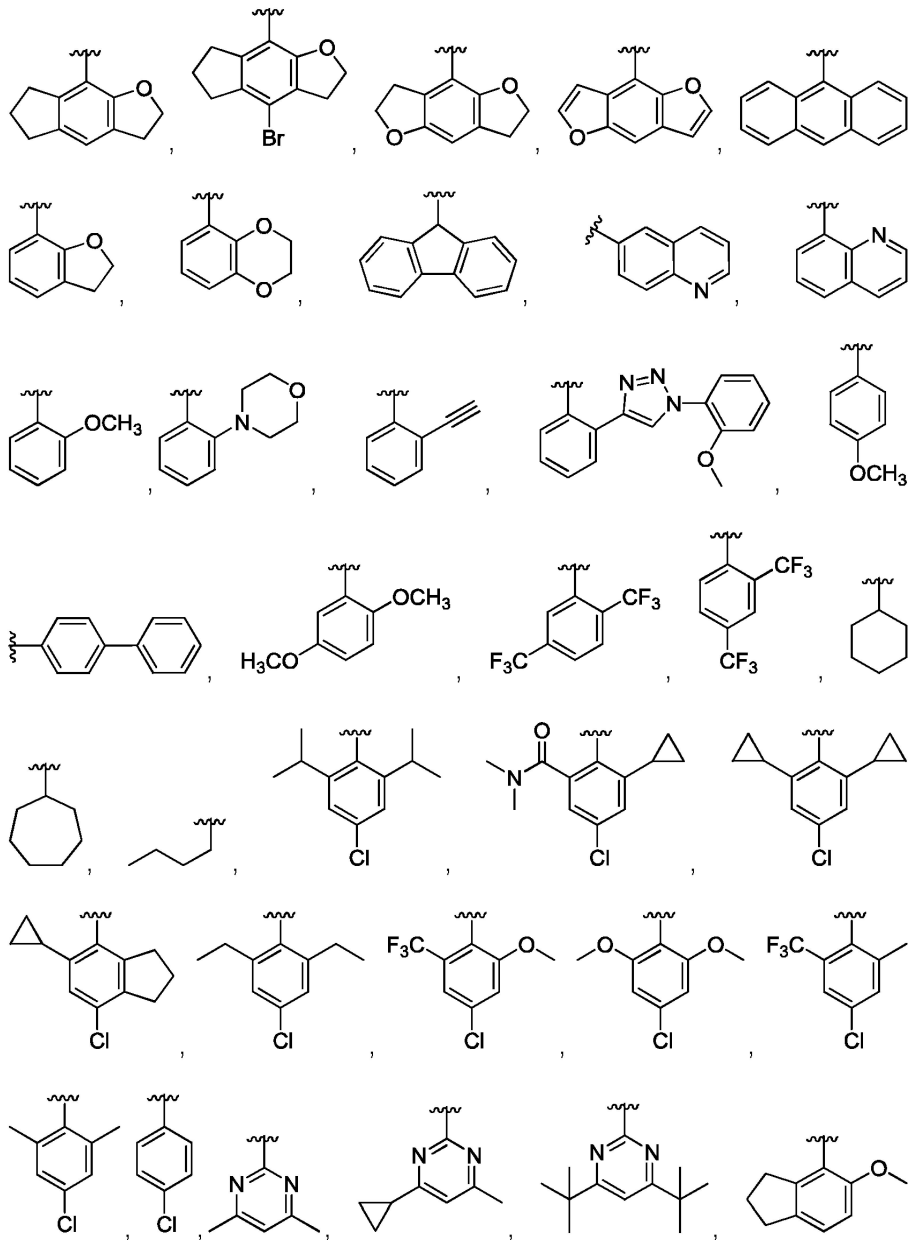


[0088]

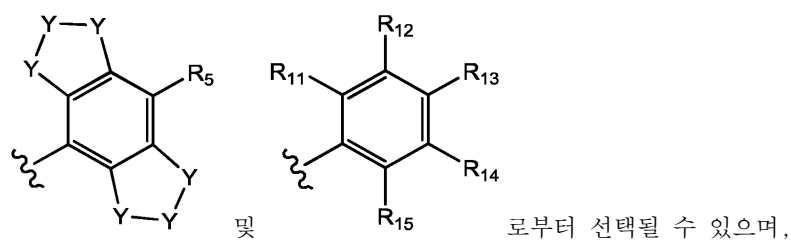
[0089] 이들 R₁ 기들 각각에 대해, R₂는 독립적으로 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



[0090]



[0093] 제1 측면에 대한 임의의 구현예에서, J가 S이고, W가 O이고, 상기 열거된 R₁ 기들 중 임의의 기와 조합될 경우, R₂는



[0095] 상기 식에서, 각각의 Y는 독립적으로 C, N, S 및 O로부터 선택되며, 적절한 경우 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0096] R_5 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 은 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 아마이드, 설펜아마이드, 아실, 하이드록실, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_3 - C_5 사이클로알킬 및 C_1 - C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 기들은 모두 적절한 경우 할로, 시아노 또는 C_1 - C_6 알콕시로 선택적으로 치환될 수 있으며; 및

[0097] R_{11} 과 R_{12} 은 조합하여 페닐, 5- 또는 6원성 산소 헤테로사이클 또는 5- 또는 6원성 질소 헤테로아릴을 형성할 수 있으며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0098] R_{12} 과 R_{13} 은 조합하여, 선택적으로 치환될 수 있는, 5- 또는 6원성 질소 헤테로아릴을 형성할 수 있으며; 및

[0099] R_{14} 과 R_{15} 은 조합하여 5- 또는 6원성 사이클로알킬 고리, 페닐, 5- 또는 6원성 산소 헤테로사이클 또는 5- 또는 6원성 질소 헤테로아릴을 형성할 수 있으며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

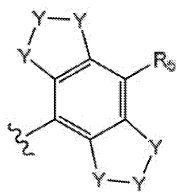
[0100] 적절하게는, Y는 각각 탄소이고, R_5 는 수소 또는 할로이다.

[0101] 일 구현예에서, R_{12} 및 R_{14} 은 수소이고, R_{11} 및 R_{15} 은 C_1 - C_6 알킬이고, R_{13} 은 수소 또는 할로이다.

[0102] 바람직하게는, R_2 는 치환된 또는 수소화된 (hydrogenated) 인다센, 2,6-다이알킬페닐, 2,6-다이알킬-4-할로페닐, 2,6-다이사이클로알킬페닐 및 2,6-다이사이클로알킬-4-할로페닐로부터 선택된다.

[0103] 바람직한 특정 구현예에서, 제1 측면의 임의 식에서 언급된 임의의 R_1 기와 조합되는 경우, R_2 는 헥사하이드로인 다센, 2,6-다이이소프로필페닐, 2,6-다이이소프로필-4-클로로페닐, 2,6-다이사이클로프로필페닐 및 2,6-다이사이클로프로필-4-클로로페닐로부터 선택된다.

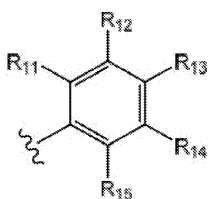
[0104] 일 구현예에서, W는 O이고, J는 S이고, R_1 은 헤테로아릴이고, R_2 는



[0105] 이고,

[0106] 식에서, 각각의 Y는 CH이고, R_5 는 H 또는 할로젠이고, 바람직하게는 R_5 는 H이다.

[0107] 일 구현예에서, W는 O이고, J는 S이고, R_1 은 헤테로아릴이고, R_2 는



[0108] 이고,

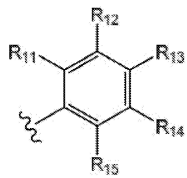
[0109] 식에서,

[0110] R_{11} 및 R_{15} 은 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 이소프로필이고;

[0111] R_{12} 및 R_{14} 은 H이고,

[0112] R_{13} 은 H 또는 할로젠, 바람직하게는 H 또는 Cl이다.

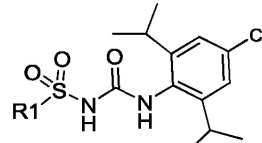
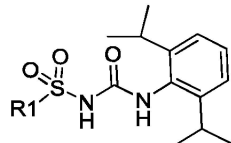
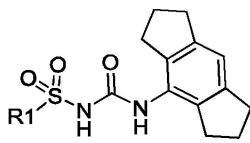
[0113] 일 구현예에서 W는 O이고, J는 S이고, R_1 은 헤테로아릴이고, R_2 는



이고,

식에서, R₁₁ 및 R₁₅은 이소프로필이고, R₁₂ 및 R₁₄은 H이고, R₁₃은 H 또는 Cl이다.

특정 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (Ia), (Ib) 및 (Ic)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:



식 (Ia)

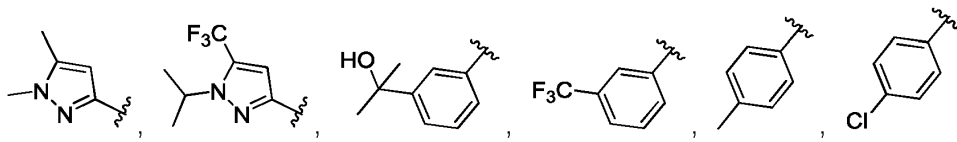
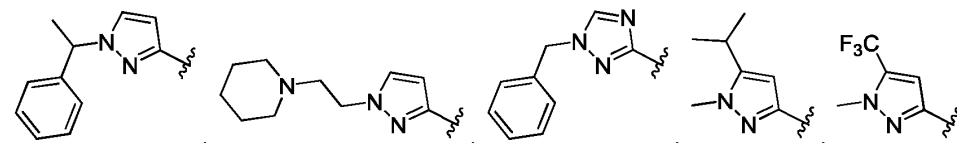
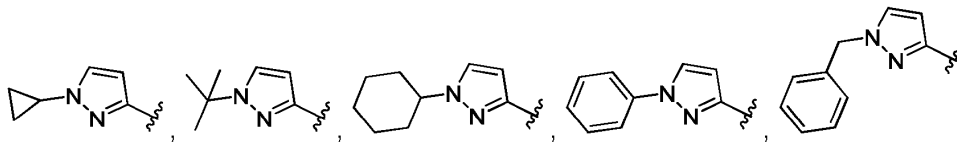
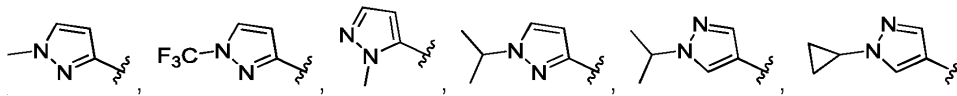
식 (Ib)

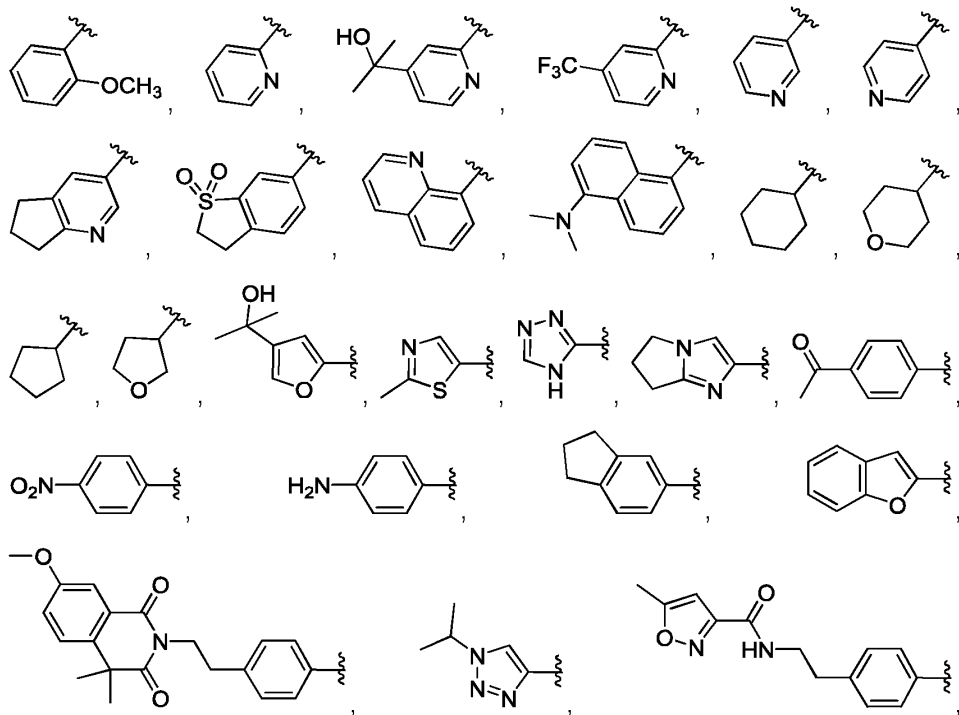
식 (Ic)

상기 식에서, R₁은 식 (I)에 대한 임의의 구현예에서 정의된 바와 같이 정의된다.

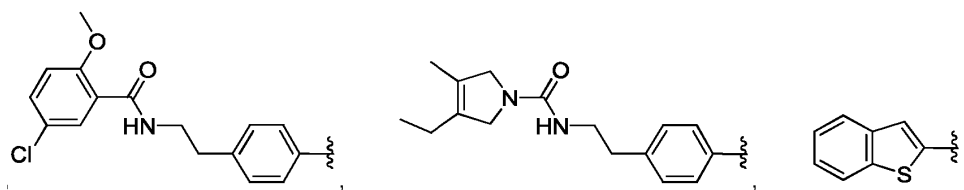
식 (Ia), (Ib) 및 (Ic)의 화합물에 대한 일 구현예에서, R₁은 피라졸, 푸란, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 피란, 피롤리딘, 피롤, 트리아졸, 테트라졸, 이미다졸, 피리딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 치환된 페닐, 페닐헤테로아릴, 페닐헤테로사이클릴, 바이페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프틸, 피라진 및 피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 적절한 경우 이들 모두 선택적으로 치환될 수 있다.

식 (Ia), (Ib) 및 (Ic)의 화합물에 대한 일 구현예에서, R₁은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택된다:

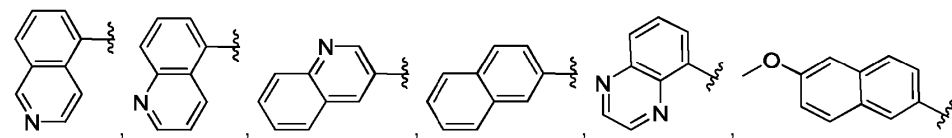




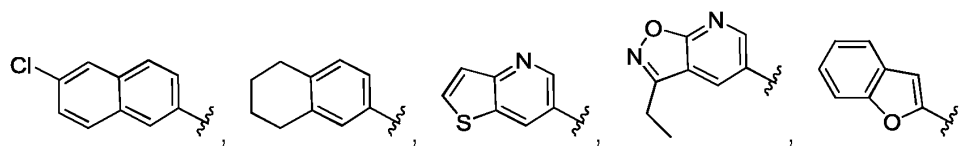
[0126]



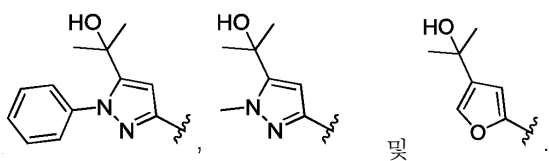
[0127]



[0128]

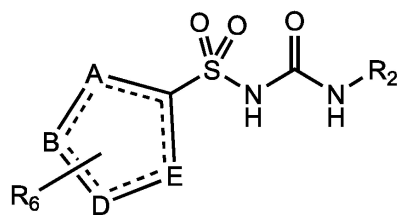


[0129]



[0130]

[0131] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:

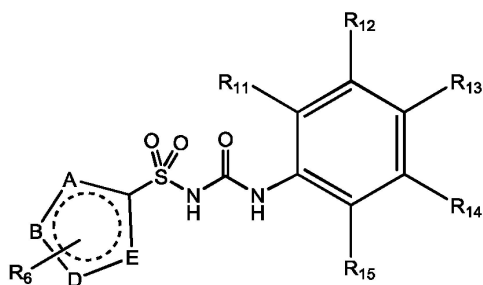


[0132]

[0133]

식 (II)

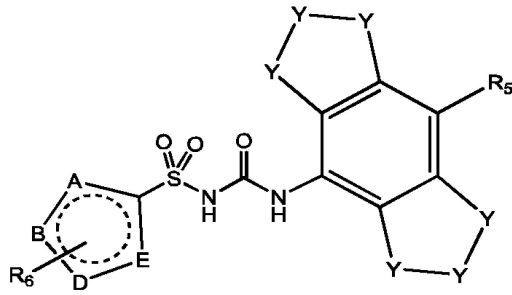
- [0134] 상기 식에서, A, B, D 및 E는 독립적으로 C, N, O, S 및 Se로부터 선택되며, 적어도 하나는 C이고;
- [0135] 각 점선은 결합을 나타낼 수 있으며;
- [0136] R₂는 식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 임의 구현예에서 정의된 바와 같이 정의되거나, 또는 형광성 기일 수 있으며;
- [0137] 각각의 R₆는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬하이드록시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 알킬페닐, 페닐, 벤질, C₁-C₆ 에스테르, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 트리플루오로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있거나, 또는 R₆는 형광성 기일 수 있다.
- [0138] 식 (II)의 화합물에 대한 바람직한 일 구현예에서, A, B, D 및 E 중 하나 이상은 N (즉, 질소)이다.
- [0139] 식 (II)의 화합물에 대한 또 다른 바람직한 구현예에서, A, B, D 및 E 중 둘 이상은 N이다.
- [0140] 식 (II)의 화합물에 대한 일 구현예에서, A, B, D 및 E는 N 및 C로부터 선택된다.
- [0141] 식 (II)의 화합물에 대한 또 다른 구현예에서, A는 C이고, B, D 및 E 중 둘 이상은 N이다.
- [0142] 일 구현예에서, A, B, D 및 E는 피라졸, 이미다졸, 트리아졸 및 테트라졸로부터 선택되는 고리를 형성한다.
- [0143] 바람직하게는, A, B, D 및 E는 피라졸 또는 이미다졸 고리로부터 선택되는 고리를 형성하며, 가장 바람직하게는 피라졸 고리를 형성한다.
- [0144] 일 구현예에서, A, B, D 및 E 및/또는 R₂는 셀레노사이클을 포함할 수 있다.
- [0145] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:



[0146]

[0147] 식 (IIa)

- [0148] 상기 식에서, R₁₁ R₁₂ R₁₃ R₁₄ 및 R₁₅은 상기 정의된 바와 같이 정의되고;
- [0149] A, B, D 및 E는 N 및 C로부터 선택되고, A, B, D 및 E 중 둘 이상은 N이고;
- [0150] 각각의 R₆는 독립적으로 수소, 할라이드, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬하이드록시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 알킬페닐, 페닐, 벤질, C₁-C₆ 에스테르, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 트리플루오로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0151] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:



[0152]

[0153]

식 (IIb)

[0154]

상기 식에서, Y 및 R₅는 상기 정의된 바와 같이 정의되고;

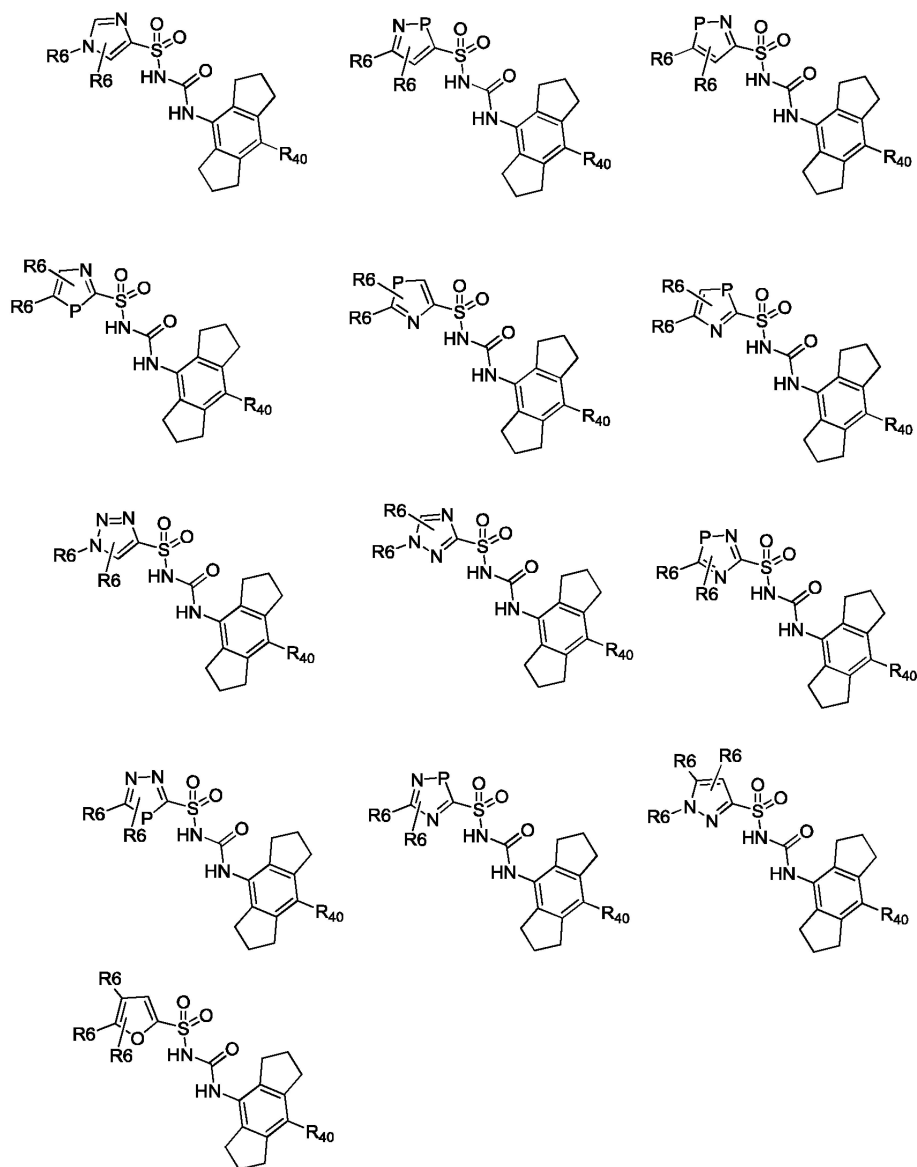
[0155]

A, B, D 및 E는 N 및 C로부터 선택되고, A, B, D 및 E 중 둘 이상은 N이고;

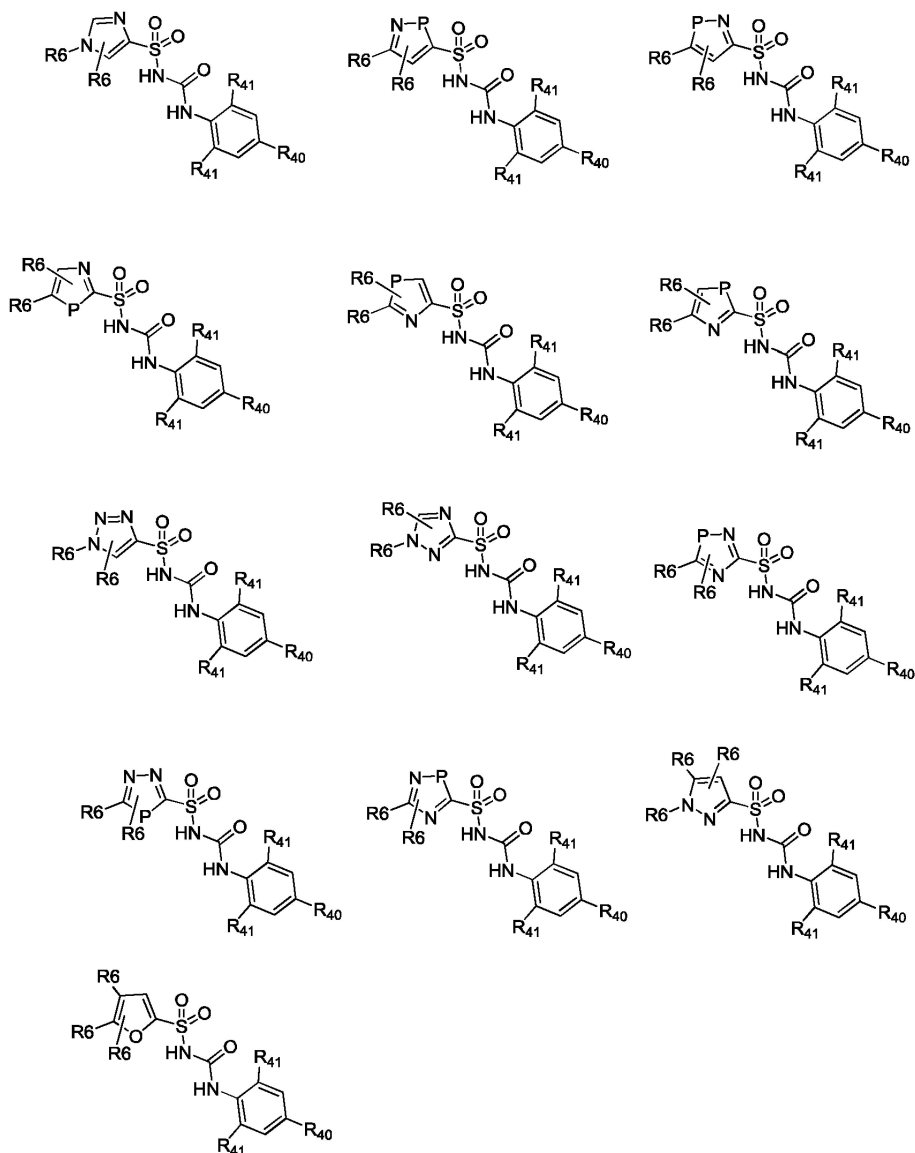
[0156]

각각의 R₆는 독립적으로 수소, 할라이드, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬하이드록시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 알킬페닐, 페닐, 벤질, C₁-C₆ 에스테르, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 트리플루오로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0157] 일 구현예에서, 식 (II)의 화합물은 하기 기들로부터 선택된다:



[0158]



[0159]

[0160] 상기 식에서, R₄₀는 H, 알킬 및 할로로부터 선택되고;

[0161] R₄₁은 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0162] 각각의 P는 독립적으로 C, O 또는 S로부터 선택되고; 및

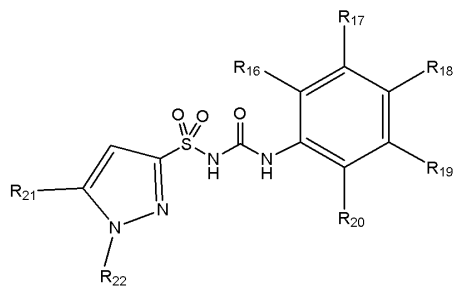
[0163] 각각의 R₆는, 존재하는 경우, 독립적으로 식 (II)에서 정의된 기들로부터 선택된다.

[0164] 각 고리의 센터에서 연장되는 R₆ 모이어티는, 원자가를 고려하였을 때 적절한 경우 고리 탄소 또는 고리 이중원자에 결합된 기를 표시하거나 또는 존재하지 않을 수 있는 것으로 이해될 것이다.

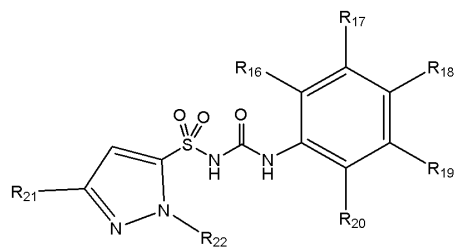
[0165] 식 (II)에 대한 일 구현예에서, R₆는 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알킬하이드록시이다.

[0166] 식 (II)의 화합물에 대한 특정 구현예들에서, 예를 들어, R₂가 헥사하이드라인다센이고 R₁이 푸란이면, R₆는 3차 알코올 치환기가 아닐 수 있다.

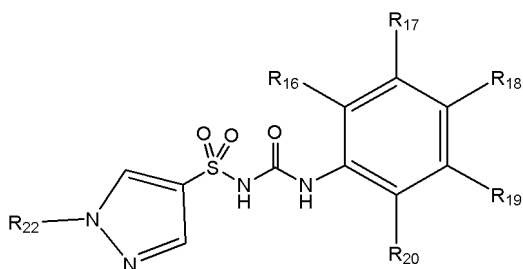
[0167] 일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 식 (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:



식 (IIIa)



식 (IIIb)



식 (IIIc)

상기 식에서, R_{21} 은 H, 알킬, 퍼할로알킬 또는 하이드록실알킬로부터 선택되고;

R_{22} 는 H, 알킬, 퍼할로알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택되고;

R_{18} 은 H 또는 할로젠이고;

R_{16} 및 R_{17} 은 H 또는 알킬이거나; 또는 R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며;

R_{19} 및 R_{20} 은 H 또는 알킬이거나; 또는 R_{19} 과 R_{20} 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며;

단, R_{21} 및 R_{22} 둘다 H인 것은 아니고; 및

단, R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} 및 R_{20} 모두 H인 것은 아니다.

식 (IIIa), (IIIb) 및 (IIIc)의 화합물에 대한 바람직한 구현예에서:

R_{21} 은 H, 알킬, 퍼할로알킬 또는 하이드록실알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, C_{1-6} 퍼할로알킬 또는 하이드록실알킬이고;

R_{22} 는 H, 알킬, 퍼할로알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택되고;

R_{16} 및 R_{17} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

R_{19} 및 R_{20} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

R_{18} 은 H 또는 할로젠이고, 바람직하게는 R_{18} 은 H이고; 및

단, R_{21} 및 R_{22} 는 둘다 H인 것은 아니다.

식 (IIIa), (IIIb) 및 (IIIc)의 화합물에 대한 다른 바람직한 구현예에서:

R_{21} 은 H, 알킬, 퍼할로알킬 또는 하이드록실알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 C_{1-6} 퍼할로알킬 또는 하이드록실

알킬이고;

R₂₂는 H, 알킬, 퍼할로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

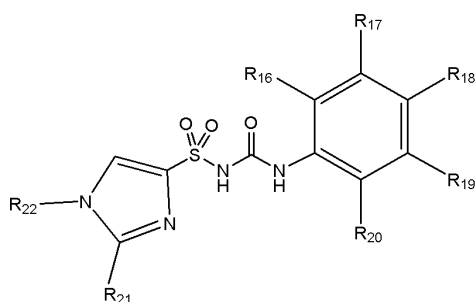
R₁₆ 및 R₂₀는 C₁₋₆ 알킬이고, 바람직하게는 이소프로필이고;

R₁₇ 및 R₁₉은 H이고;

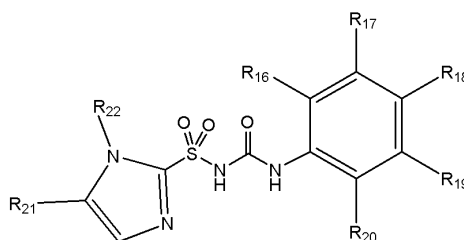
R₁₈은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는 R₁₈은 H 또는 Cl이고; 및

단, R₂₁ 및 R₂₂ 둘다 H인 것은 아니다.

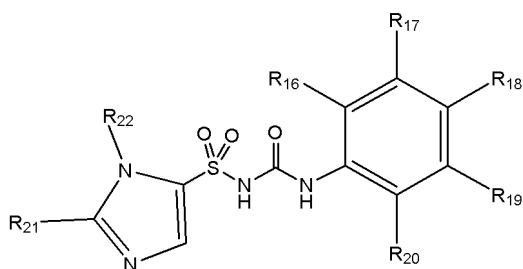
일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 식 (IVa), (IVb) 또는 (IVc)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:



식 (IVa)



식 (IVb)



식 (IVc)

상기 식에서, R₂₁ 및 R₂₂는 H, 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되거나, 또는 R₂₁ 및 R₂₂는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 고리를 형성할 수 있으며;

R₁₈은 H 또는 할로젠이고;

R₁₆ 및 R₁₇은 H 또는 알킬이거나; 또는 R₁₆ 및 R₁₇은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며;

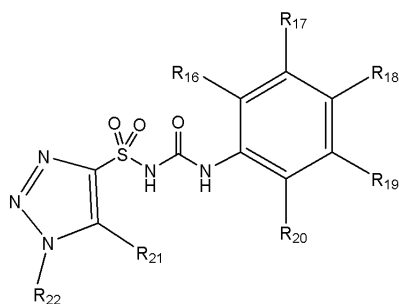
R₁₉ 및 R₂₀는 H 또는 알킬이거나; 또는 R₁₉ 및 R₂₀는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며;

단, R₂₁ 및 R₂₂ 둘다 H인 것은 아니며; 및

단, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ 및 R₂₀가 전부 H인 것은 아니다.

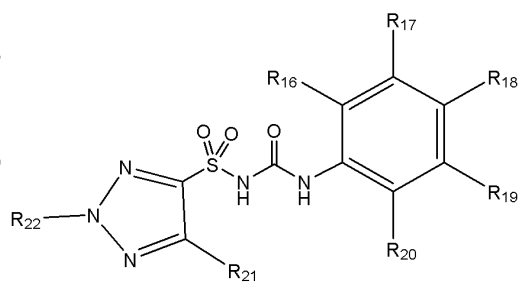
식 (IVa), (IVb) 및 (IVc)의 화합물에 대한 바람직한 구현예에서:

- [0205] R_{21} 및 R_{22} 는 H, 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 바람직하게는, 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬은 C_{1-6} 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬이고;
- [0206] R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;
- [0207] R_{19} 과 R_{20} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;
- [0208] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는 R_{18} 은 H이고; 및
- [0209] 단, R_{21} 및 R_{22} 둘다 H인 것은 아니다.
- [0210] 식 (IVa), (IVb) 및 (IVc)의 화합물에 대한 다른 바람직한 구현예에서:
- [0211] R_{21} 및 R_{22} 는 H, 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 바람직하게는, 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬은 C_{1-6} 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬이고;
- [0212] R_{16} 및 R_{20} 는 C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 이소프로필이고;
- [0213] R_{17} 및 R_{19} 은 H이고,
- [0214] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는, R_{18} 은 H 또는 Cl이고;
- [0215] 단, R_{21} 및 R_{22} 둘다 H인 것은 아니다.
- [0216] 일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 식 (Va), (Vb) 또는 (Vc)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:



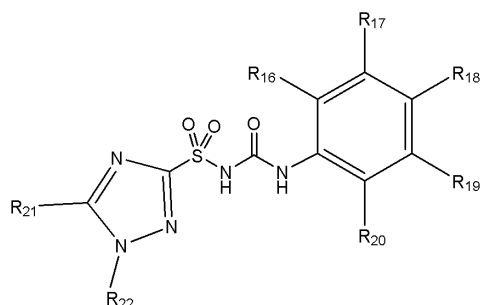
[0217]

식 (Va)



[0218]

식 (Vb)



[0219]

식 (Vc)

- [0221] 상기 식에서, R_{21} 및 R_{22} 는 H, 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;
- [0222] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고;
- [0223] R_{16} 및 R_{17} 은 H 또는 알킬이거나; 또는 R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또

는 2개의 이종원자를 포함하며;

[0224] R_{19} 및 R_{20} 는 H 또는 알킬이거나; 또는 R_{19} 과 R_{20} 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며;

[0225] 단, R_{21} 및 R_{22} 둘다 H인 것은 아니며; 및

[0226] 단, R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} 및 R_{20} 모두 H인 것은 아니다.

[0227] 식 (Va), (Vb) 및 (Vc)의 화합물에 대한 바람직한 구현예에서:

[0228] R_{21} 및 R_{22} 는 H, 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 벤질로부터 선택되고; 바람직하게는, 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬은 C_{1-6} 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬이고;

[0229] R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

[0230] R_{19} 과 R_{20} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;

[0231] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는 R_{18} 은 H이고; 및

[0232] 단, R_{21} 및 R_{22} 둘다 H인 것은 아니다.

[0233] 식 (Va), (Vb) 및 (Vc)의 화합물에 대한 다른 바람직한 구현예에서,

[0234] R_{21} 및 R_{22} 는 H, 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 바람직하게는, 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬은 C_{1-6} 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬이고;

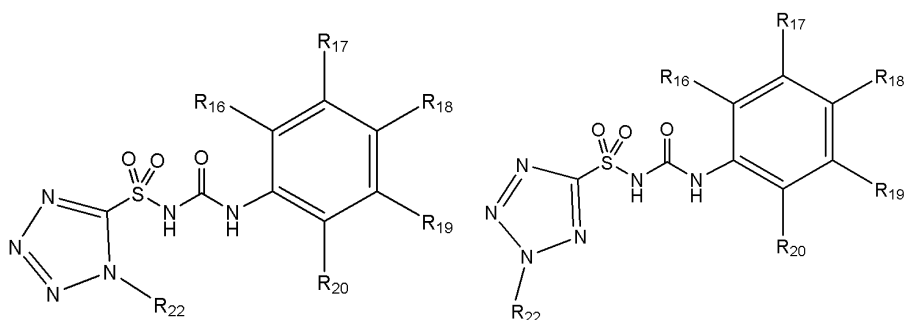
[0235] R_{16} 및 R_{20} 는 C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 이소프로필이고;

[0236] R_{17} 및 R_{19} 은 H이고;

[0237] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는, R_{18} 은 H 또는 Cl이고; 및

[0238] 단, R_{21} 및 R_{22} 둘다 H인 것은 아니다.

[0239] 일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:



[0240] 식 (VIa)

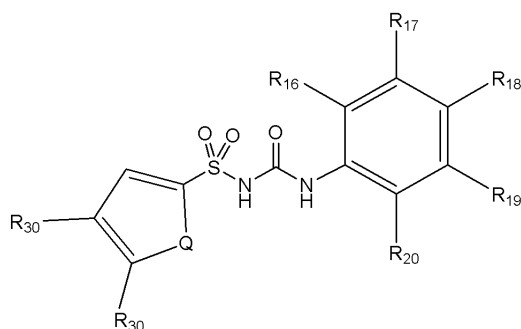
[0241] 식 (VIb)

[0242] 식에서, R_{22} 는 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

[0243] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고;

[0244] R_{16} 및 R_{17} 은 H 또는 알킬이거나; 또는 R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며;

- [0245] R_{19} 및 R_{20} 는 H 또는 알킬이거나; 또는 R_{19} 및 R_{20} 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며; 및
- [0246] 단, R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} 및 R_{20} 가 모두 H인 것은 아니다.
- [0247] 식 (VIa) 및 (VIb)의 화합물에 대한 바람직한 구현예에서:
- [0248] R_{22} 는 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 바람직하게는, 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬은 C_{1-6} 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬이고;
- [0249] R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;
- [0250] R_{19} 과 R_{20} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며; 및
- [0251] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는 R_{18} 은 H이다.
- [0252] 식 (VIa) 및 (VIb)의 화합물에 대한 다른 바람직한 구현예에서,
- [0253] R_{22} 는 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 바람직하게는, 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬은 C_{1-6} 퍼할로알킬 및 하이드록실알킬이고;
- [0254] R_{16} 및 R_{20} 는 C_{1-6} 알킬이고, 바람직하게는 이소프로필이며;
- [0255] R_{17} 및 R_{19} 은 H이고; 및
- [0256] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는 R_{18} 은 H 또는 Cl이다.
- [0257] 일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 식 (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭으로부터 선택될 수 있다:



[0258]

[0259] 식 (VII)

[0260] 상기 식에서, Q는 O 또는 S이고;

[0261] 각각의 R_{30} 는 독립적으로 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬 및 알킬아미노로부터 선택되고;

[0262] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고;

[0263] R_{16} 및 R_{17} 은 H 또는 알킬이거나; 또는 R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며;

[0264] R_{19} 및 R_{20} 는 H 또는 알킬이거나; 또는 R_{19} 과 R_{20} 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원성 고리를 형성하며, 상기 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화이며, 상기 고리는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 이종원자를 포함하며;

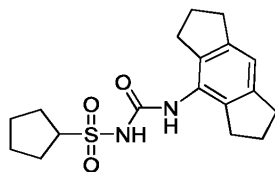
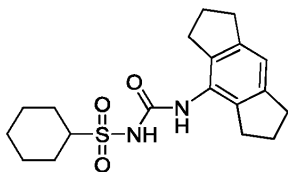
- [0265] 단, R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} 및 R_{20} 가 모두 H인 것은 아니고; 및
- [0266] 단, Q가 O이고, R_{16} 과 R_{17} , 그리고 별도로 R_{19} 과 R_{20} 가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 사이클로펜틸 고리를 형성할 경우, R_{30} 는 C₃-하이드록실알킬이 아니다.
- [0267] 식 (VII)의 화합물에 대한 바람직한 구현예에서,
- [0268] Q는 O 또는 S이고;
- [0269] 각각의 R_{30} 는 독립적으로 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 및 알킬아미노로부터 선택되고; 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬 및 알킬아미노로부터 선택되고;
- [0270] R_{16} 과 R_{17} 은 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며;
- [0271] R_{19} 과 R_{20} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로펜틸 고리를 형성하며; 및
- [0272] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는 R_{18} 은 H이고;
- [0273] 단, Q가 O이면, R_{30} 는 C₃-하이드록실알킬이 아니다.
- [0274] 식 (VII)의 화합물에 대한 다른 바람직한 구현예에서,
- [0275] Q는 O 또는 S이고;
- [0276] 각각의 R_{30} 는 독립적으로 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 및 알킬아미노로부터 선택되고; 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬, 퍼할로알킬, 하이드록실알킬 및 알킬아미노로부터 선택되며;
- [0277] R_{16} 및 R_{20} 는 C₁₋₆ 알킬, 바람직하게는 이소프로필이고;
- [0278] R_{17} 및 R_{19} 은 H이고; 및
- [0279] R_{18} 은 H 또는 할로젠이고; 바람직하게는 R_{18} 은 H 또는 Cl이다.
- [0280] 제1 측면에 따른 화합물, 특히, 식 (II) 내지 (VI)의 화합물들은 종래의 설폰일 우레아 보다, 마이크로솜 안정성 개선; 투과성 개선; Pgp 취약성 완화; 혈장 단백질 결합성 감소; 반감기 증가; 경구 생체이용성 개선; AUC 향상; C_{max} 개선; Cyp 저해 감소; NLRP3 인플라마솜 활성화에 대한 저해 개선; 및 용해성 향상으로부터 선택될 수 있는, 예상치 못한 다양한 이점들을 제공해준다. 용해성 향상 및 그외 향상은 특히 수성 환경에서 볼 수 있다.
- [0281] 일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 개선된 약동학적 특징들을 제공해준다. 기존의 설폰일우레아인 CRID3는 (마우스) 반감기가 3.2시간으로, 남성에서 t_{1/2}를 추정하면 QD 또는 BD 투약시 실질적인 최저치 (trough level)에 도달할 수 있다. 제1 측면에 따른 화합물은 예를 들어 이의 단백질 결합성, 대사 및 경구 생체이용성 측면에서 다를 수 있다.
- [0282] 특히, 제1 측면에 따른 화합물들, 특히 A, B, D 및 E가 5원성 질소 헤테로아릴, 예를 들어 피라졸 고리를 형성하는 화합물은, 종래 기술에서 확인된 구조적으로 비슷한 푸란 및 티오펜에 비해 대사적 불안정성이 낮고 및/또는 개선된 약동학적 특성을 가진다.
- [0283] 일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 90 Å² 미만의 tPSA를 가진다.
- [0284] 제1 측면에 따른 화합물의 한가지 장점은, CRID3와 같은 기존의 설폰일우레아와 비교해 현저하게 감소된 극성 표면적을 나타낼 수 있다는 것이다.
- [0285] 다른 일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 tPSA가 90 Å² 미만이고, 분자량은 405 미만이다.
- [0286] 3차 알코올 기의 부재는, 일부 구현예에서, 혈장 농도를 증가시키며, MW 및 극성 표면적을 모두 줄이는데 도움이 되며, 따라서 혈액 뇌 장벽 침투성이 전반적으로 개선된다.
- [0287] 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물을 기술하고 있는 임의의 구현예에서, 치환기 또

는 선택 치환기의 하나 이상의 수소가 중수소일 수 있다.

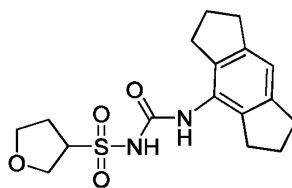
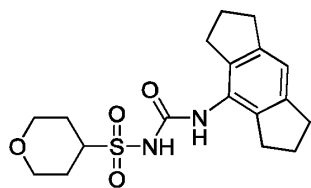
[0288] 본 발명의 화합물에 대한 중수소화된 유사체는 동적 동위원소 효과 (kinetic isotope effect)로 인해 대사 안정성 증가를 나타낼 수 있다.

[0289] 일 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택된다:

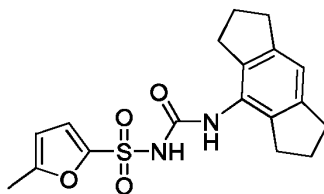
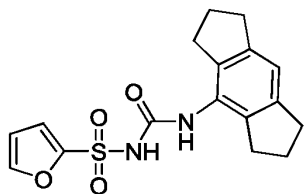
[0290]

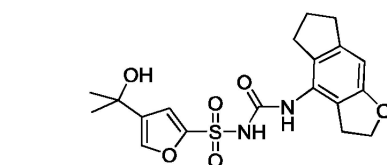
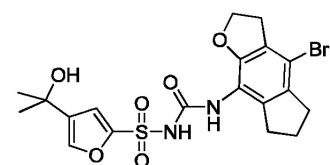
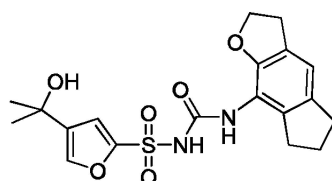
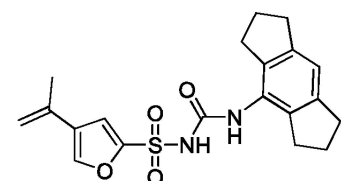
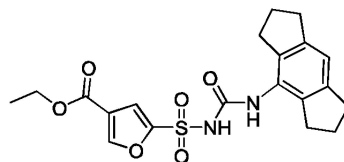
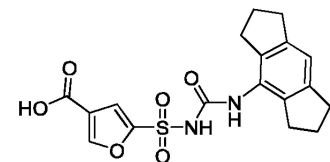
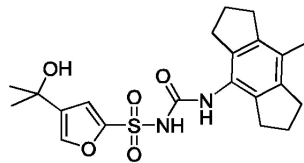
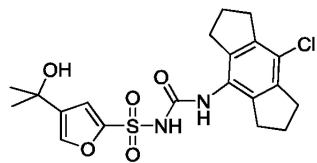
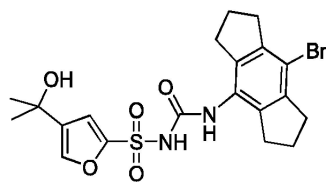
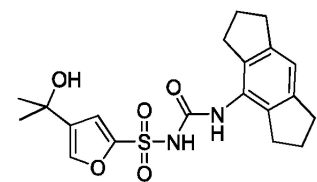
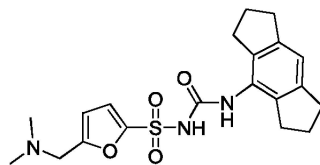
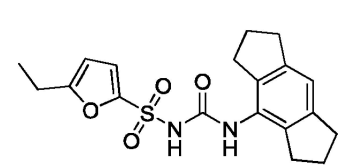


[0291]

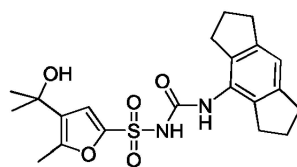
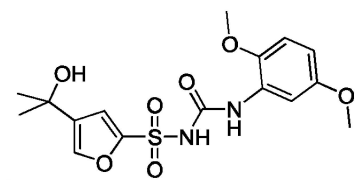
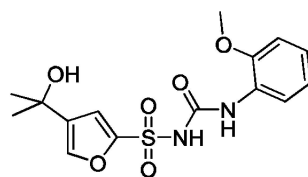
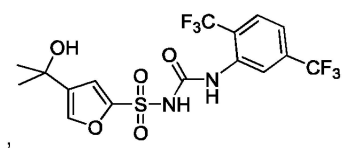
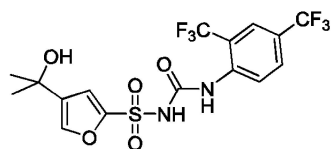
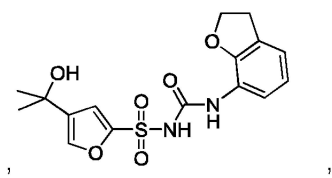
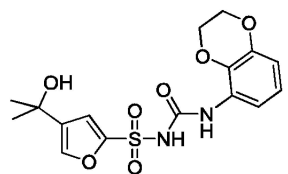
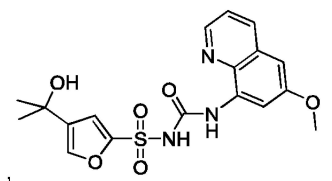
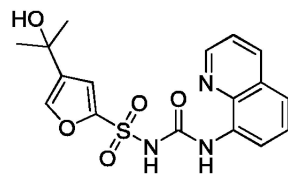
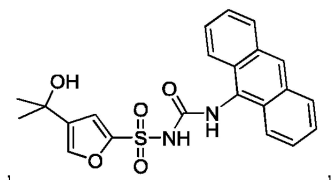
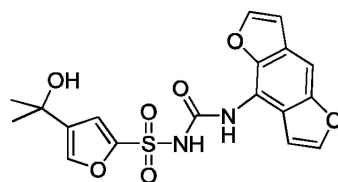
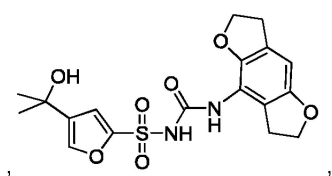


[0292]

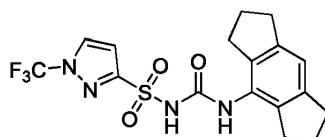
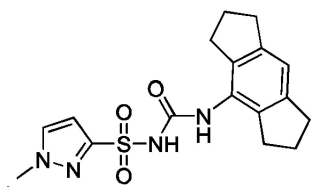
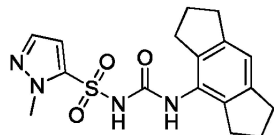
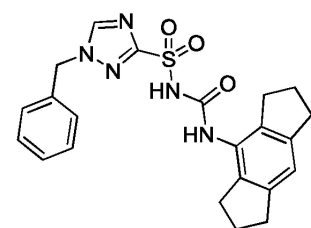
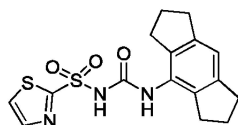
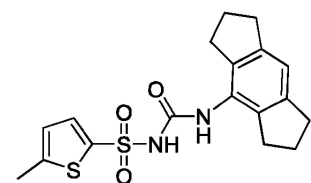
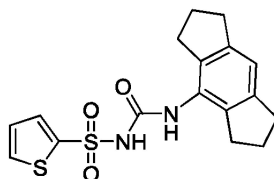
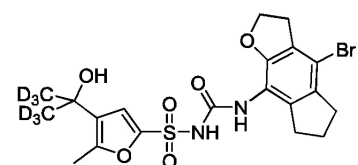
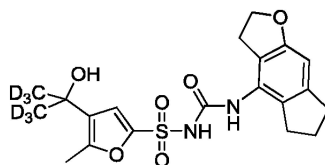
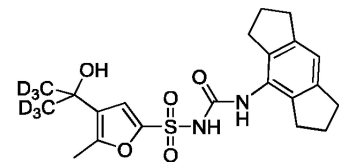
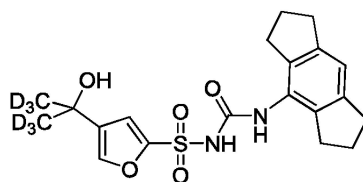
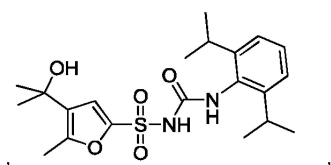




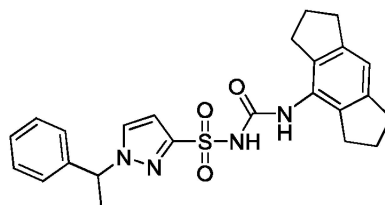
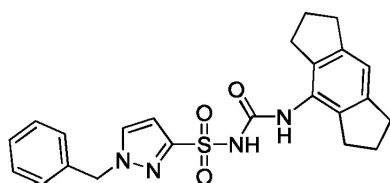
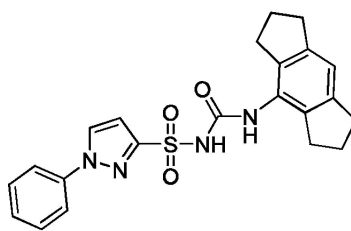
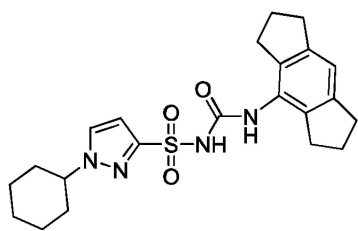
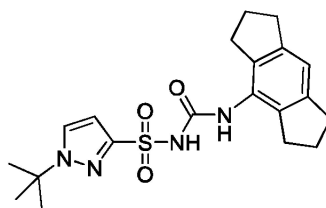
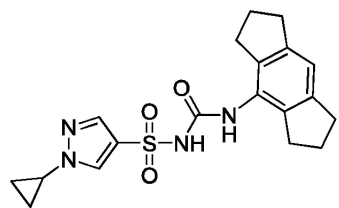
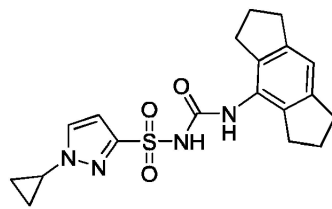
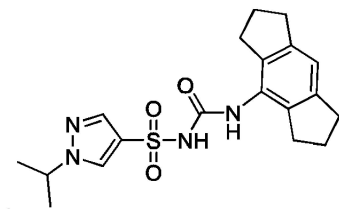
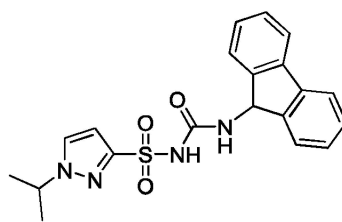
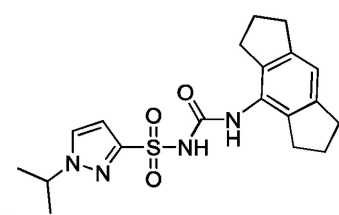
[0293]



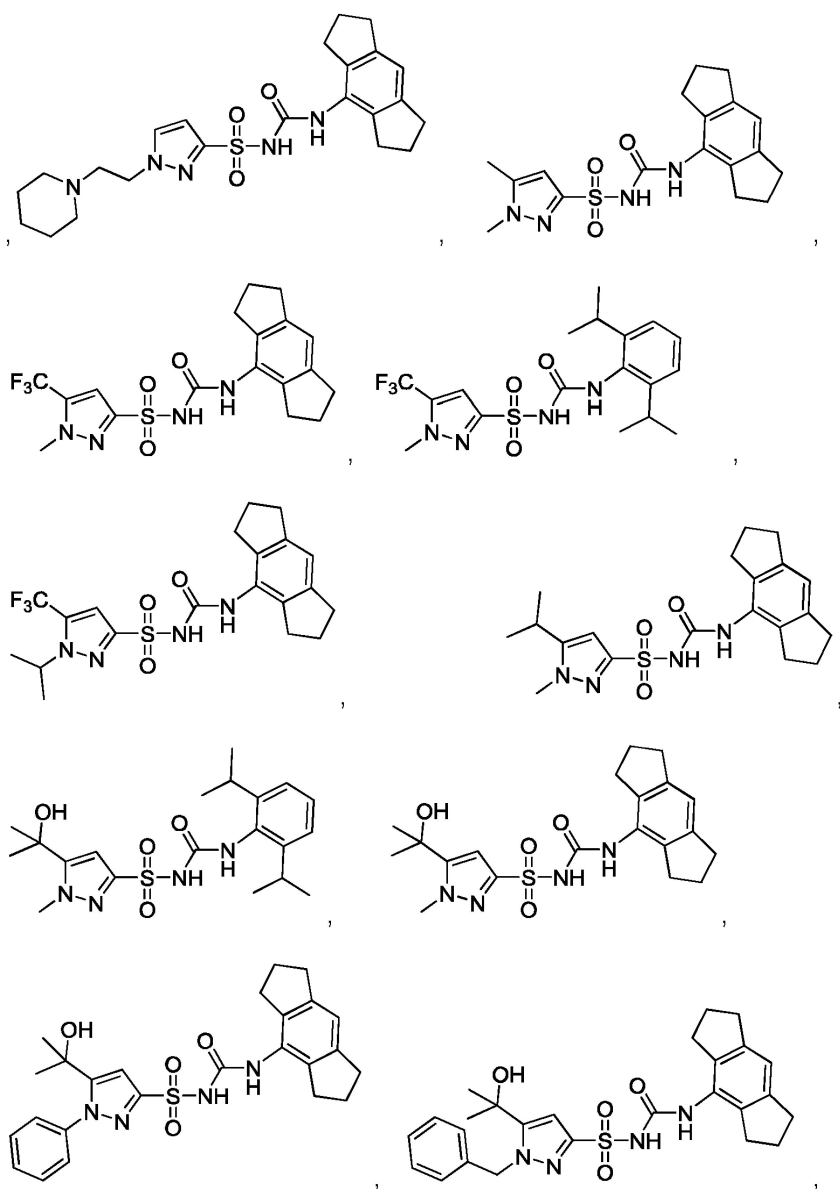
[0294]



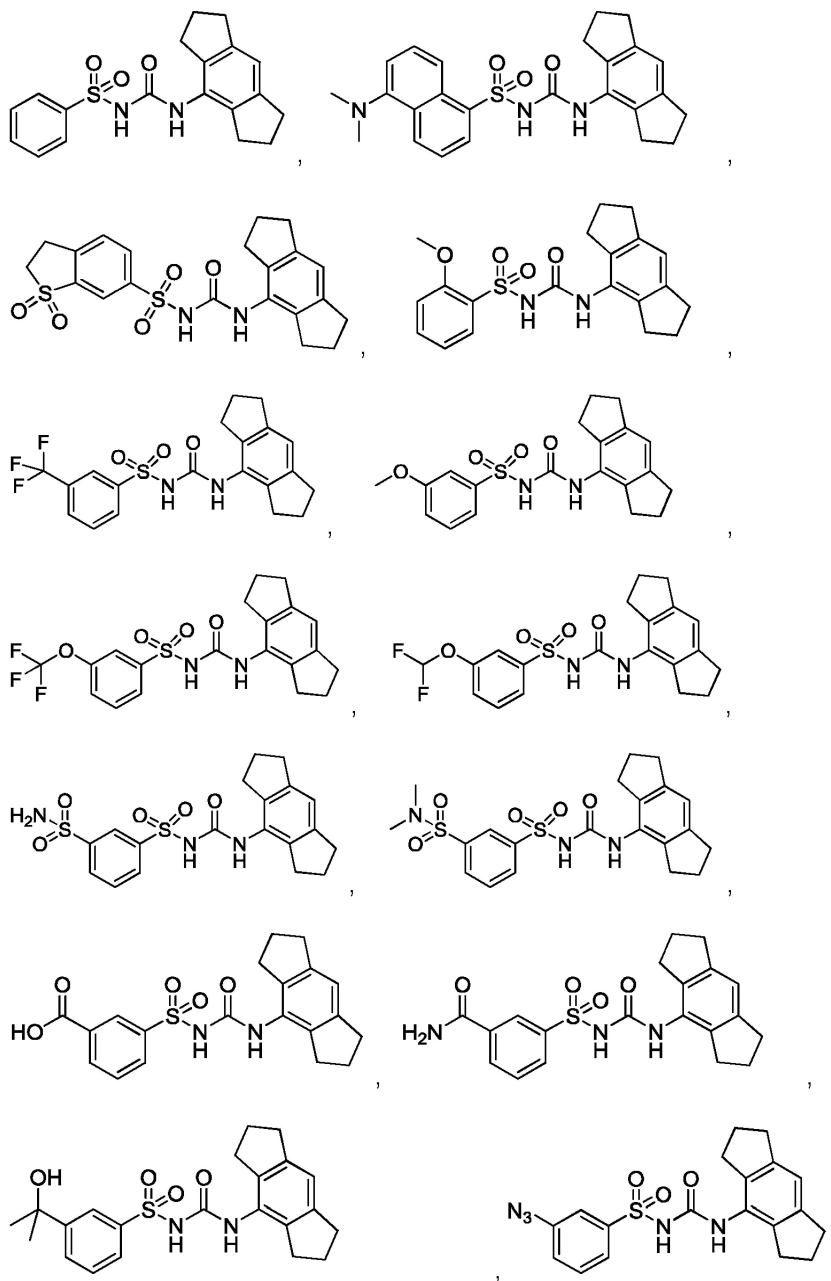
[0295]



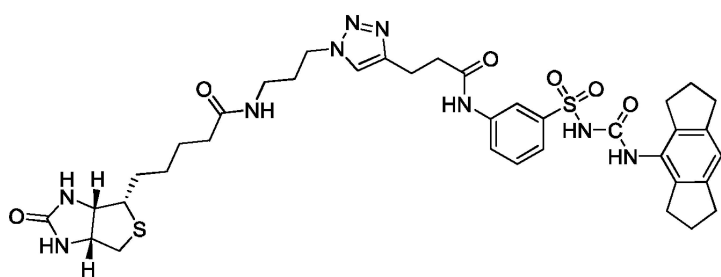
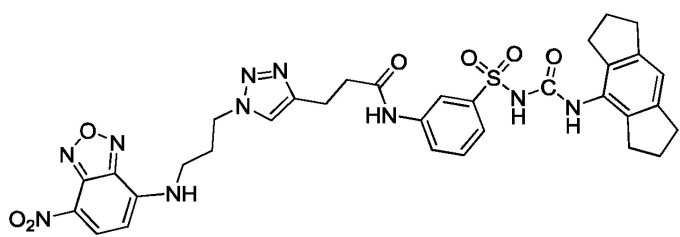
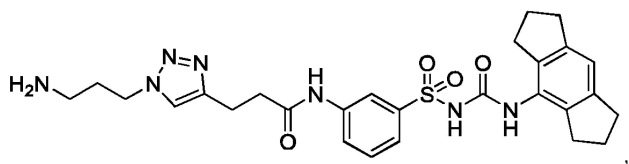
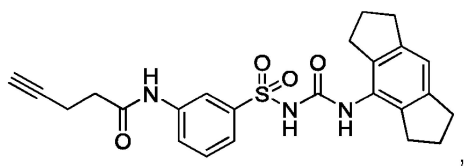
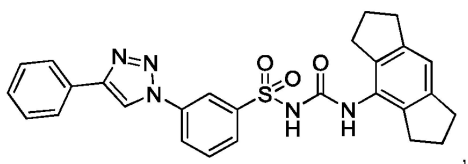
[0296]



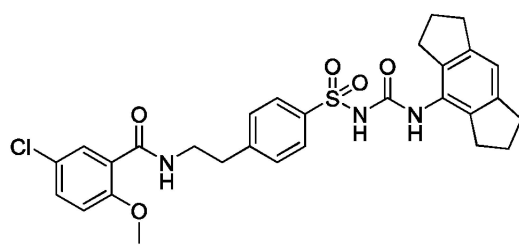
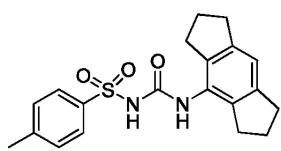
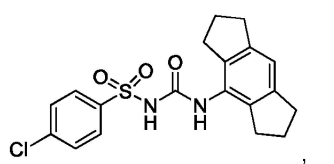
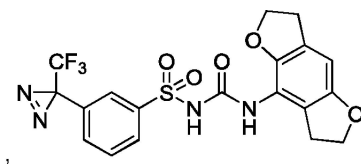
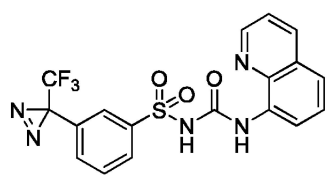
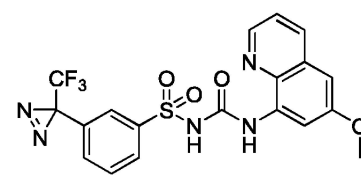
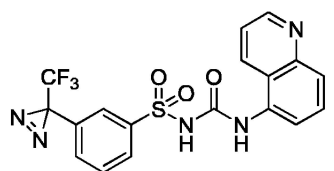
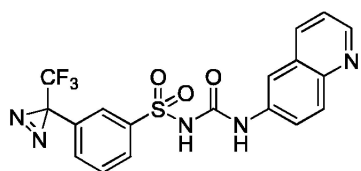
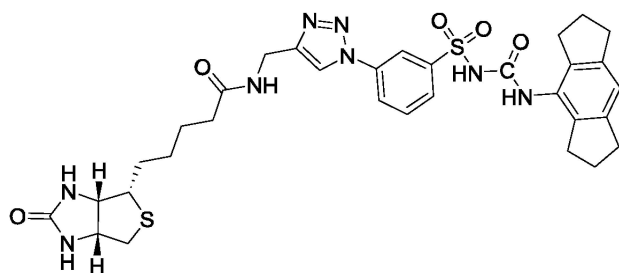
[0297]



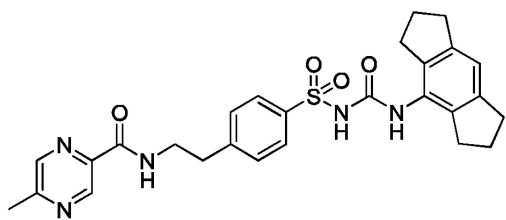
[0298]



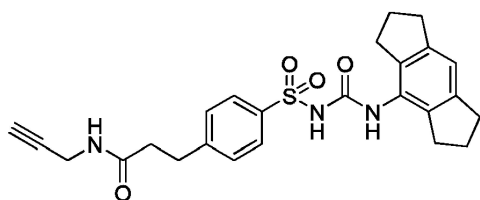
[0299]



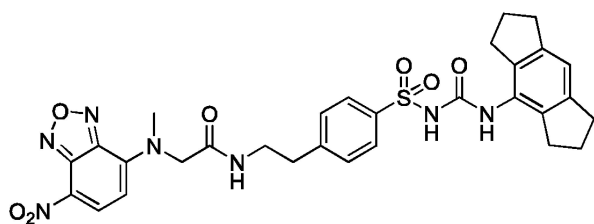
[0300]



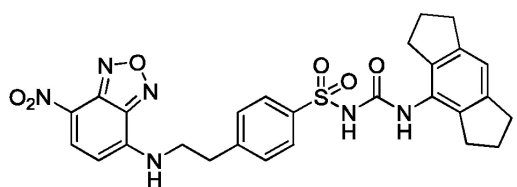
1



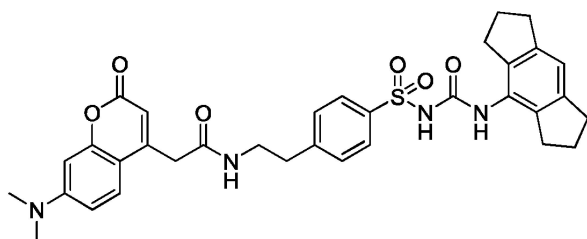
2



3

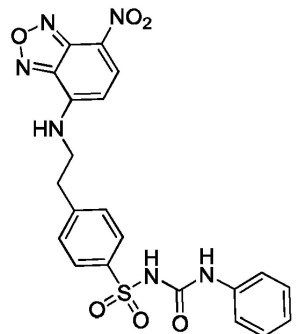
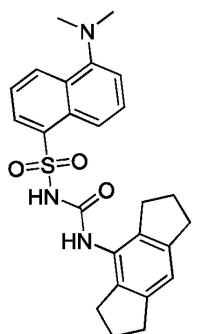
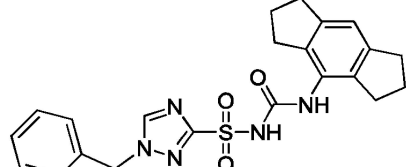
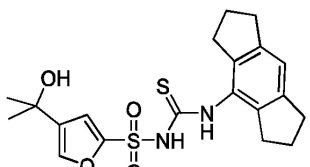
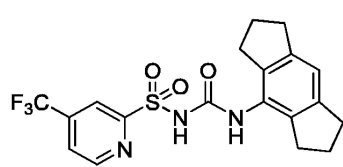
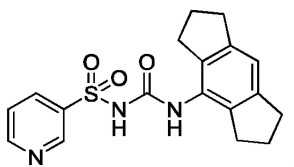
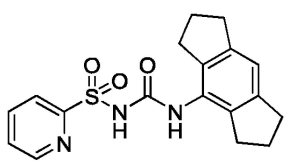
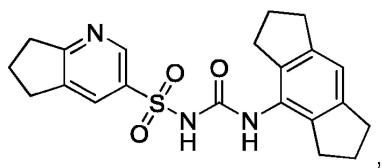
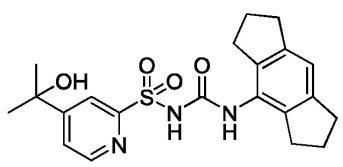
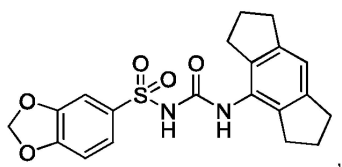


4

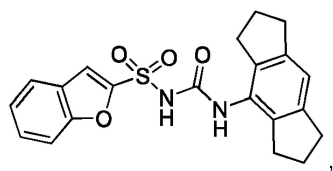
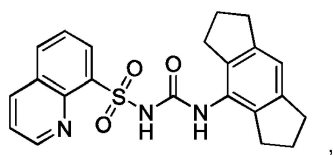
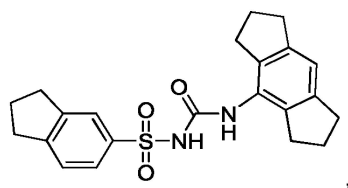
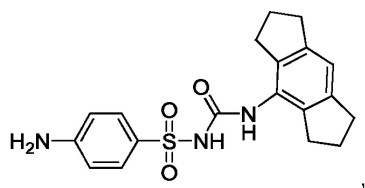
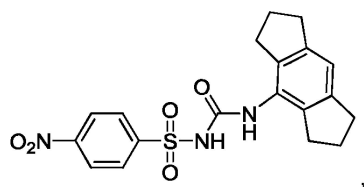
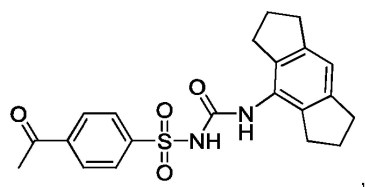
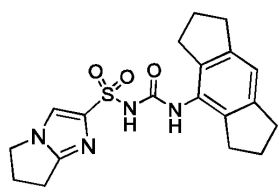
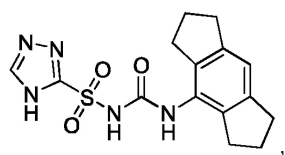
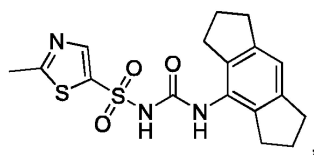
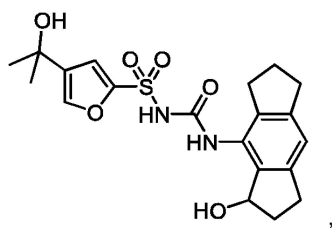
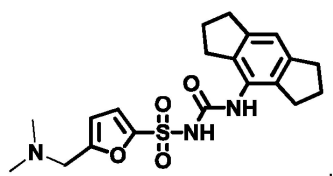


5

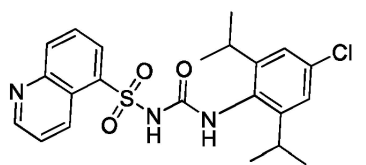
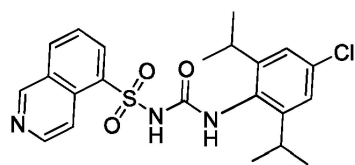
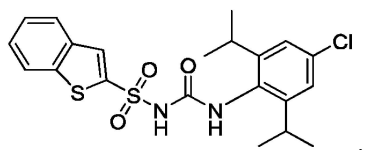
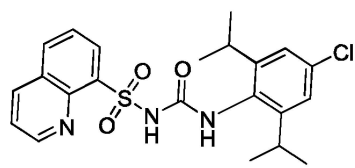
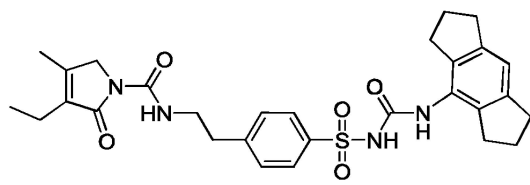
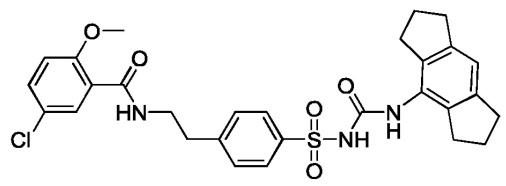
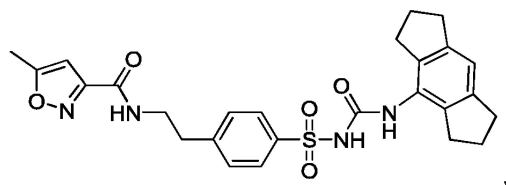
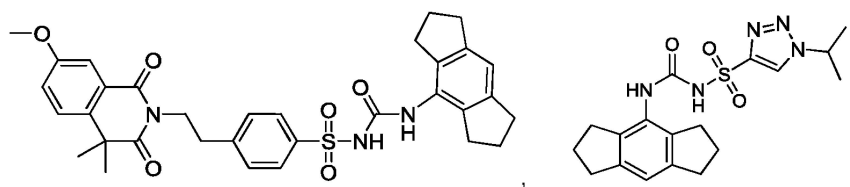
[0301]



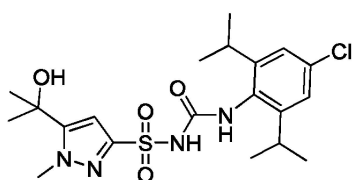
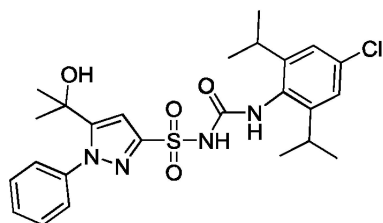
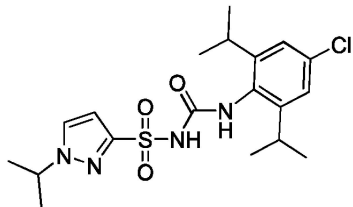
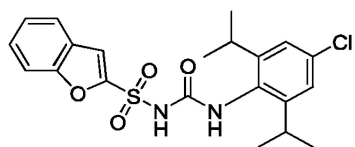
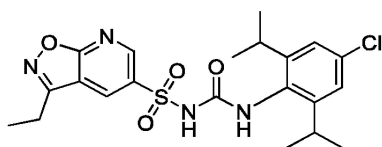
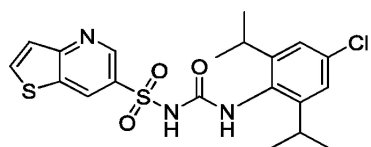
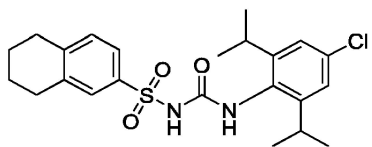
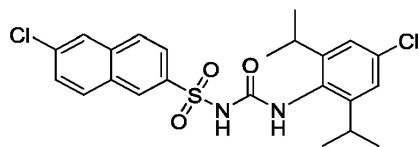
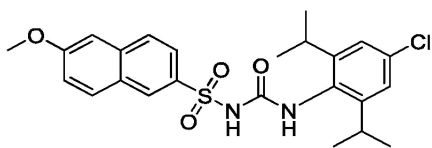
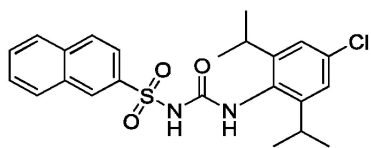
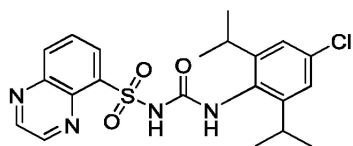
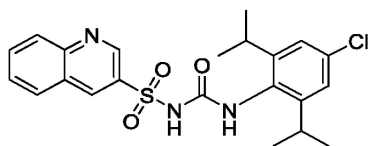
[0302]



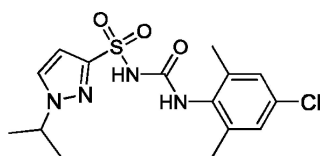
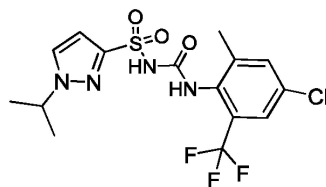
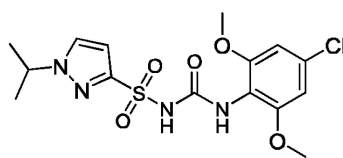
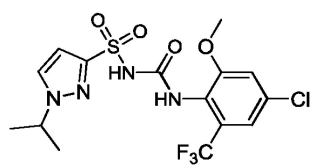
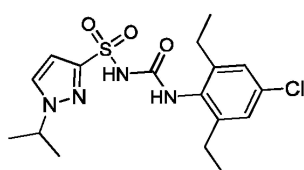
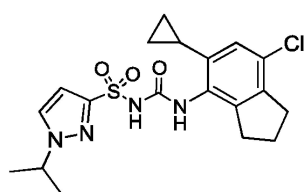
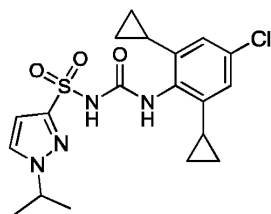
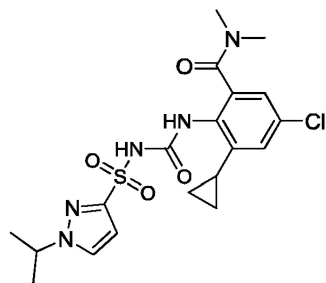
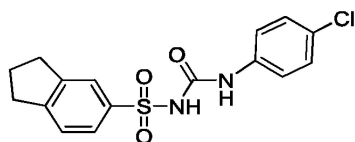
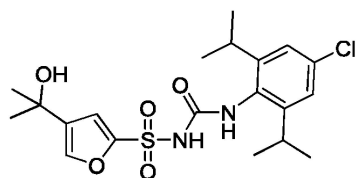
[0303]



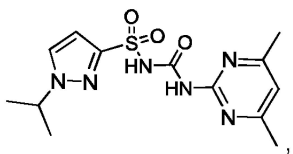
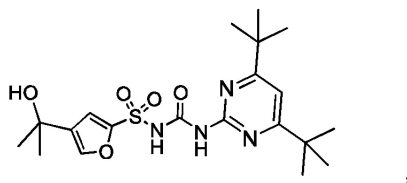
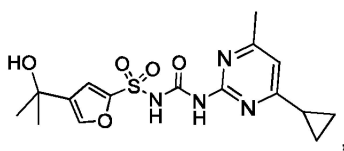
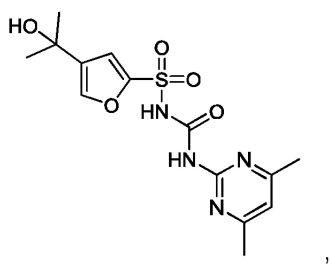
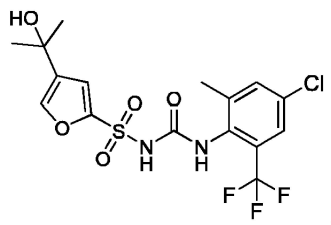
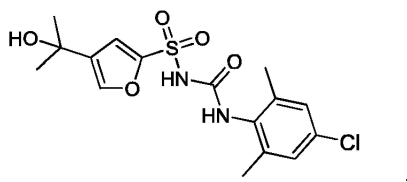
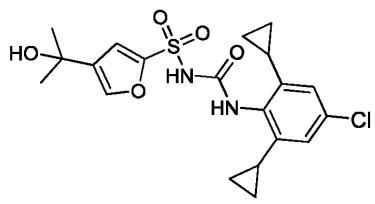
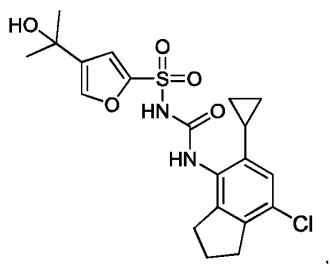
[0304]



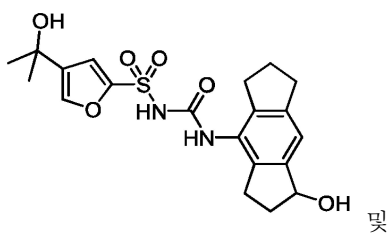
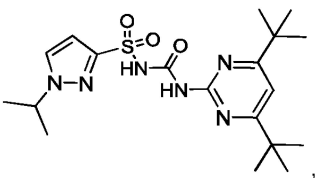
[0305]



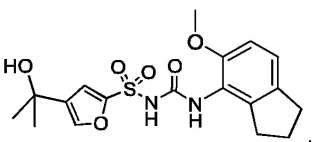
[0306]



[0307]



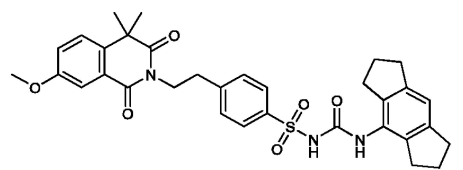
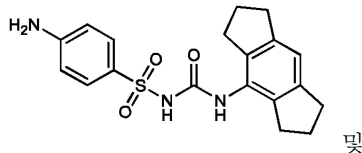
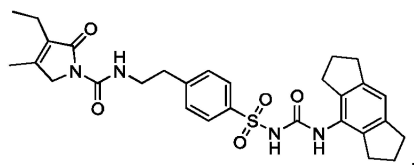
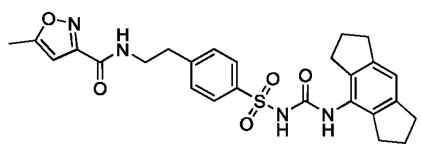
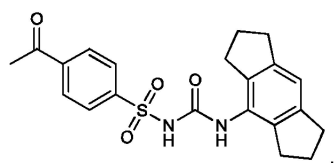
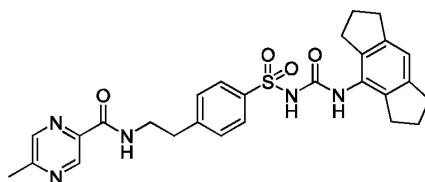
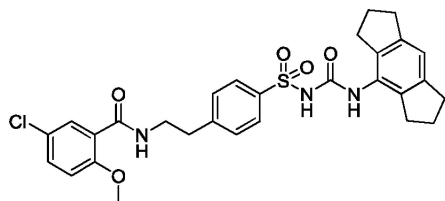
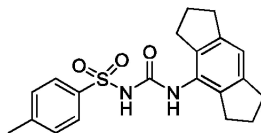
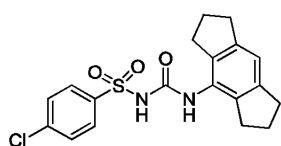
[0308]



[0309]

[0310]

특정 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물은 공지된 항-당뇨병 약물과 비교해 개선된 특징을 나타낼 수 있다. 이러한 화합물에 대한 예로는 하기 화합물들을 포함할 수 있다:

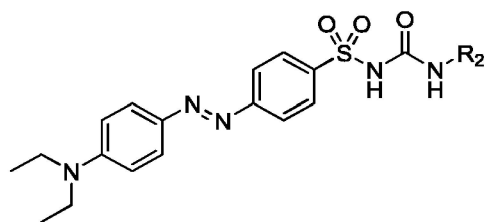


이들 식 (I)의 화합물 4종은, 현행 설폰닐우레아 항-당뇨병 약물의 고 효능 버전으로서 검토될 수 있다. 실험 섹션에 나타난 IC₅₀ 데이터는 이런 검토를 반영해준다. 기존 약물들은 임의의 치료학적으로 유의한 수준까지 NLRP3를 타겟팅하지 않아, NLRP3 인플라마솜에 어떠한 유의한 효과를 발휘하기 위해서는 매우 고 용량으로 이용하여야 할 것으로 생각된다. 전술한 4종의 화합물 및 그외 제2 측면에 따른 화합물들은, 유익하게는 NLRP3 인플라마솜에 비해 IC₅₀을 유의하게 낮추는데 향상된 특성을 나타내며, 부가적으로, 기존 당뇨병제 및 NLRP3 저해와 관련된 기타 약물에서는 구현되지 않는 이점, 예를 들어, 상처 치유 개선 및 그외 본원에 언급된 이점을 가진다.

제1 측면 및 식 (I) - (VII)의 임의의 하나 이상의 화합물에 대한 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 NLRP3 인플라마솜의 활성화에 대한 저해제이다.

따라서, 본 발명은, 상기한 비교 화합물과 비교해, HMDM을 이용한 세포에 기초한 분석 (프로토콜은 실험 섹션을 참조함)에서 현저하게 낮은 NLRP3 IC₅₀ 값을 나타내는 설폰닐우레아 및 관련 약물들을 제공하는 것으로 이해될 것이다. 현재 공지된 당뇨병 약물은 치료학적 용량에서 NLRP3 인플라마솜에 대한 강력한 저해제로 작용하지 않으며, 이러한 저해를 달성하기 위해서는 권고된 용량을 초과한 용량의 투여가 요구될 것이다. 본 발명의 화합물들은 저용량으로 사용될 수 있어, 독성 작용 위험성을 제한한다.

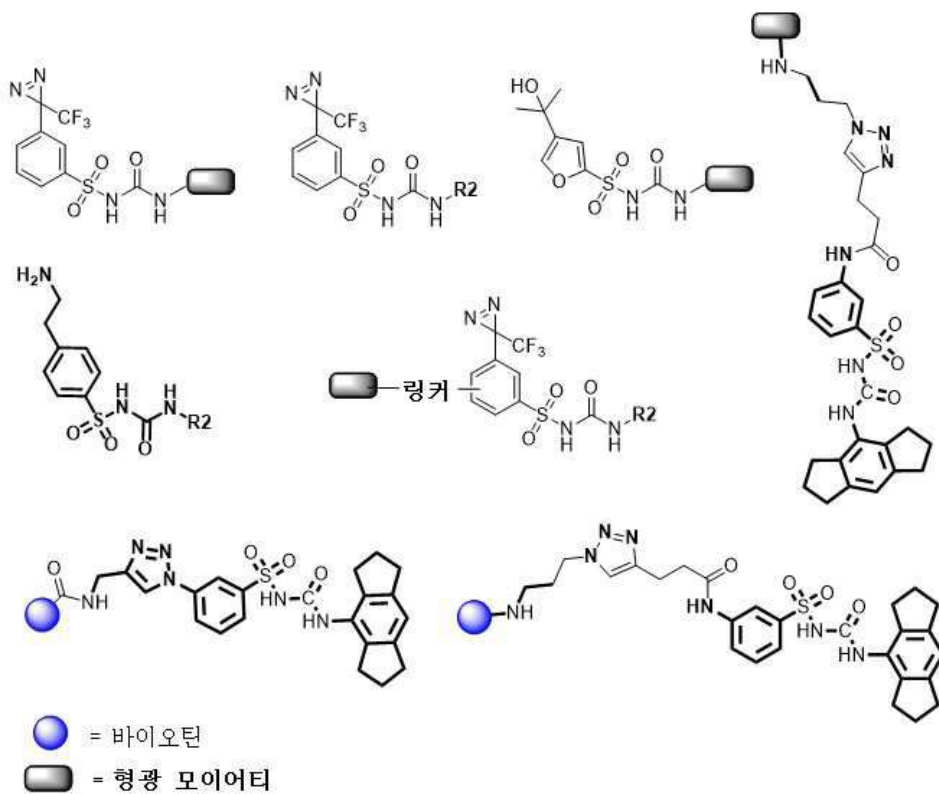
다른 구현예에서, 제1 측면에 따른 하나 이상의 화합물은, 비-제한적인 예로, 인슐린 분비 등의 다양한 용도로 활용될 수 있는 광스위치가능한 (photoswitchable) 화합물로서 유용할 수 있다. 이 화합물은, 일 구현예에서, 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



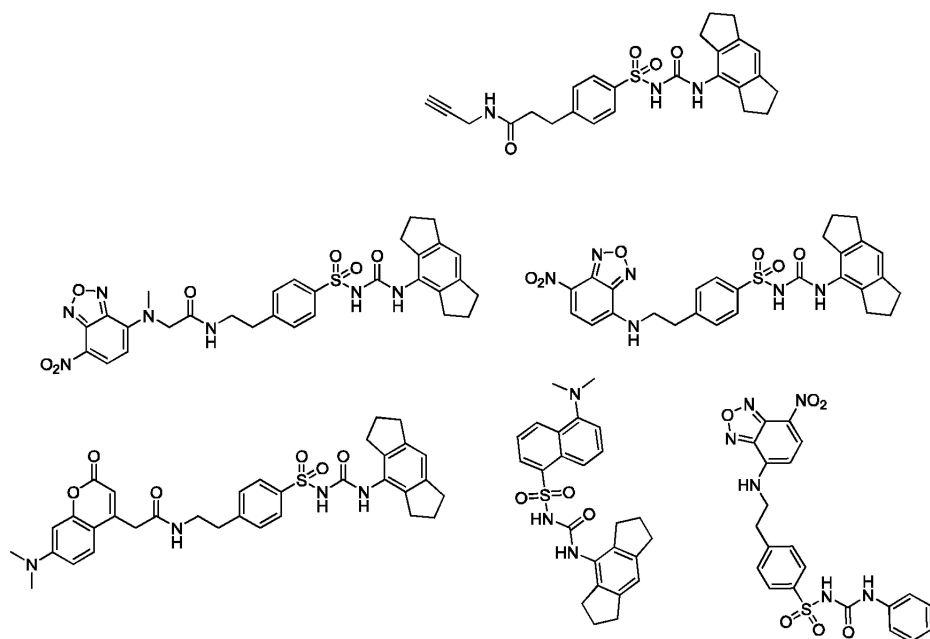
[0318]

[0319] 상기 식에서, R₂는 전술한 식 (I) - (VII)의 화합물에 대한 임의의 하나 이상의 구현예에서 정의된 바와 같이 정의된다.

[0320] 본 발명의 특정 구현예들에서, 하나 이상의 제1 측면에 따른 화합물은, 광친화성 프로브와 같은 프로브로서, 또는 직접 또는 연결 모이어티를 사용해 변형 및 바이오틴화된, 형광성 또는 광친화성 프로브를 제공할 수 있는 반응성 중간산물로서, 비-제한적인 예로 후술된 화합물로 사용하기 적합할 수 있다:



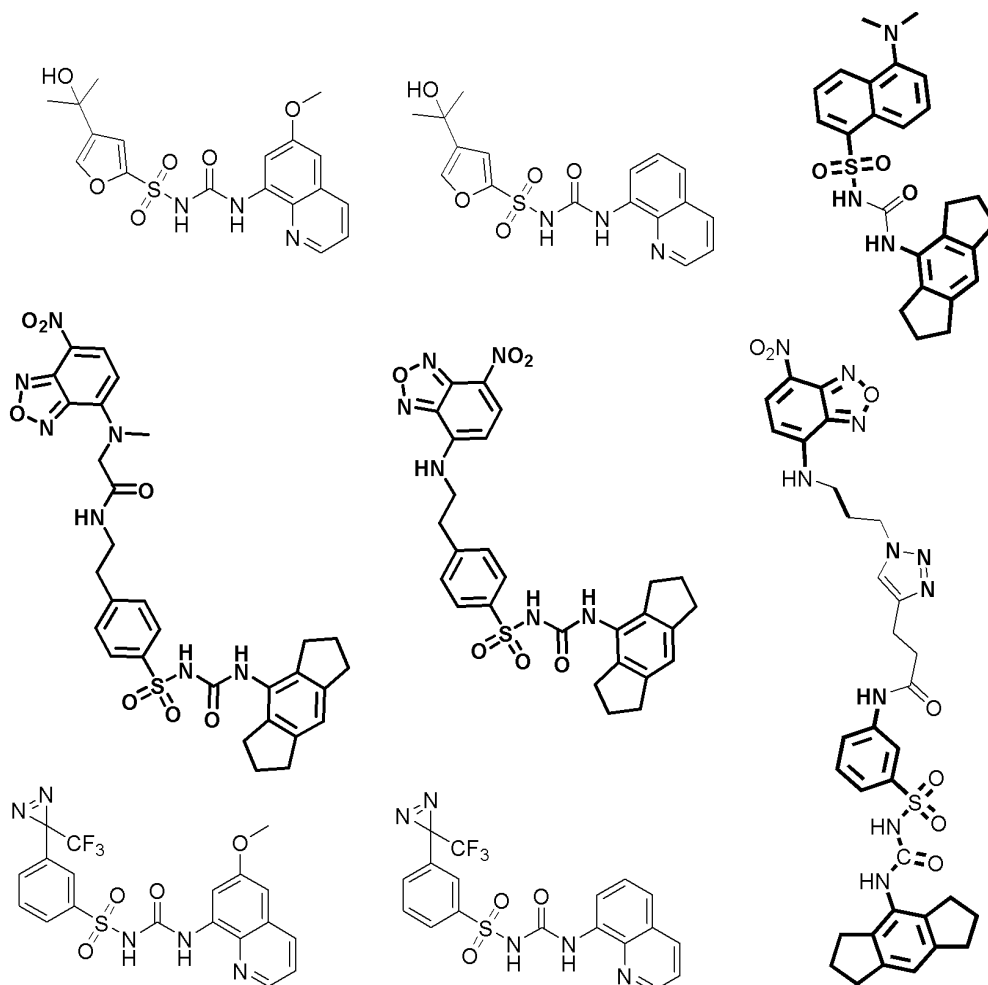
[0321]



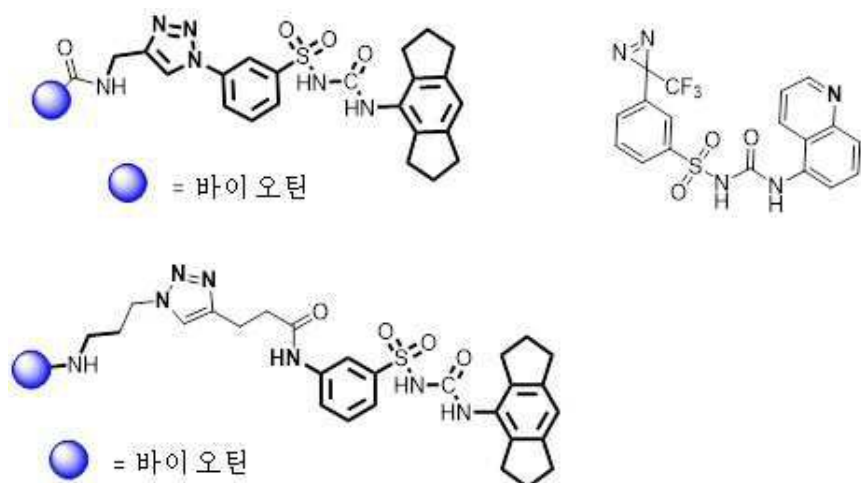
[0322]

[0323] 상기 식에서, R_0 는 식 (I) - (VII)에 대해 언급된 임의의 하나 이상의 구현예에서 정의된 바와 같이 정의된다.

[0324] 특히, 프로브 또는 반응성 중간산물로서의 상기한 화합물은 하기 화합물들로부터 선택될 수 있다:



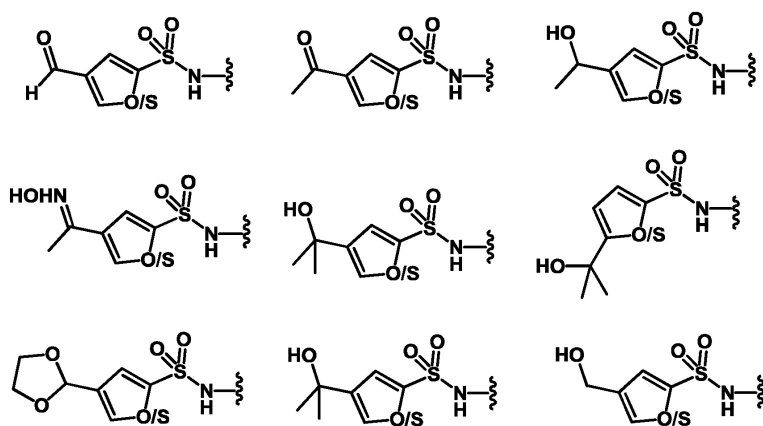
[0325]



[0326]

[0327] 제1 측면에 따른 화합물은, 상기 화합물에 의해 나타낸 바와 같이, 바이오틴 또는 형광성 기 또는 광친화성 표지물질과 같은 분자에 연결할 수 있도록, 당해 기술 분야에 널리 공지된 수단을 사용해 변형 또는 유도체화될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0328] 일 구현예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 설포닐 모이어티에 결합되는 후술한 기들 ((즉, R₁으로서)로부터 선택되는 구조를 포함하지 않는다:



[0329]

[0330] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O이고, R₂가 헥사하이드로인다센, 2,6-다이이소프로필페닐 및 2,6-다이이소프로필-4-클로로페닐로부터 선택될 경우, R₁은 2,4-이중치환된 푸란, 2,4-이중치환된 티오펜, 2,5-이중치환된 푸란 및 2,5-이중치환된 티오펜 중 하나가 아니다.

[0331] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O이고, R₁이 치환된 트리아졸, 티아다이하졸, 4-치환된 피리딘 및 1,2-이중치환된 이미다졸로부터 선택될 경우, R₂는 비치환된 페닐, 2- 또는 4-클로로페닐, 또는 할로, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 티오메틸 중 하나 이상으로 치환된, 3,4-치환된 페닐이 아니다.

[0332] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O이고, R₁이 치환된 트리아졸, 티아다리아졸, 벤조티아졸 및 치환된 피리미딘으로부터 선택될 경우, R₂는 티오펜, 3-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 치환된 벤즈이미다졸 또는 치환된 벤조티아졸이 아니다.

[0333] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O이고, R₁이 예특시 치환된 벤조티아졸일 경우, R₂는 2,6-다이이소프로필페닐이 아니다.

[0334] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O이고, R₁이 벤조푸란, 벤조티오펜 및 인돌로부터 선택될 경우, R₂는 3- 또는 3,4- 할로, 메틸, 에틸 또는 트리플루

오로메틸 치환된 페닐이 아니다.

- [0335] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O일 경우, R₂가 치환된 피리미딘이라면, R₁은 에스테르 또는 카르복시로 치환된 피라졸이 아니다.
- [0336] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O일 경우, R₂의 우레아 질소에 직접 결합된 탄소 원자는 카르보닐 탄소가 아니다.
- [0337] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O일 경우, 우레아 질소에 직접 결합된 R₂의 탄소 원자는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 고리의 탄소이다.
- [0338] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O이고, R₂가 치환된 페닐이고, R₁이 피라졸일 경우, R₁ 피라졸은 아릴 또는 헤테로아릴 기로 치환되지 않는다.
- [0339] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물에서, J가 S이고, W가 O이고, R₁이 피라졸이고, 설폰닐우레아 링커가 이의 4번 위치에서 분지를 형성될 경우, 피라졸은 1번 및 5번 위치에서 6원성 헤테로사이클과 융합하여 피라졸피리미딘 유도체를 형성하지 않는다.
- [0340] 일 구현예에서, 임의의 식 (I) - (VII)의 화합물을 비롯하여, 제1 측면에 따른 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 아니다:
- [0341] 1. 1-(4-클로로-2,6-다이이소프로필-페닐)-3-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-벤젠설폰닐]-우레아;
- [0342] 2. 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-푸란-2-설폰닐]-우레아;
- [0343] 3. 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-4-아자-s-인다센-8-일)-3-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-푸란-2-설폰닐]-우레아;
- [0344] 4. 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-티오펜-2-설폰닐]-우레아;
- [0345] 5. 1-(4-[1,3]다이옥솔란-2-일-푸란-2-설폰닐)-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-우레아;
- [0346] 6. 1-(2,6-다이이소프로필-페닐)-3-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-푸란-2-설폰닐]-우레아;
- [0347] 7. 1-(2,6-다이이소프로필-페닐)-3-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-티오펜-2-설폰닐]-우레아;
- [0348] 8. 1-(4-아세틸-티오펜-2-설폰닐)-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-우레아;
- [0349] 9. 1-(1H-벤조이미다졸-5-설폰닐)-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-우레아;
- [0350] 10. 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-티오펜-2-설폰닐]-우레아;
- [0351] 11. 1-(8-클로로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-푸란-2-설폰닐]-우레아;
- [0352] 12. 1-(4-아세틸-푸란-2-설폰닐)-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-우레아;
- [0353] 13. 1-(8-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-푸란-2-설폰닐]-우레아;
- [0354] 14. 1-(4-플루오로-2,6-다이이소프로필-페닐)-3-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-벤젠설폰닐]-우레아;
- [0355] 15. 1-(6-플루오로-1H-벤조이미다졸-5-설폰닐)-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-우레아;
- [0356] 16. 1-(4-클로로-2,6-다이이소프로필-페닐)-3-(1H-인돌-6-설폰닐)-우레아;
- [0357] 17. 1-(4-클로로-2,6-다이이소프로필-페닐)-3-(5-플루오로-1H-인돌-6-설폰닐)-우레아;
- [0358] 18. 1-[1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-u-일)-3-(1H-인돌-6-설폰닐)-우레아;

- [0359] 19. 1-(5-플루오로-1H-인돌-6-설폰일)-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-5-인다센-4-일)-우레아;
- [0360] 20. 1-[4-클로로-2,6-다이이소프로필-페닐]-3-[2-플루오로-5-(2-메틸-(1,3)다이옥솔란-2-일)-벤젠설폰일]-우레아;
- [0361] 21. 3-[3-[4-클로로-2,6-다이이소프로필-페닐]-우레이도설폰일]-N-메틸-벤젠설폰아미드;
- [0362] 22. 1-[2-플루오로-5-(2-메틸-(1,3)다이옥솔란-2-일)벤젠설폰일]-3-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-인다센-4-일)-우레아;
- [0363] 23. 3-[3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-S-인다센-4-일)-우레이도설폰일]-N-메틸-벤젠설폰아미드;
- [0364] 24. 4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-푸란-2-설폰아미드.
- [0365] 본 발명의 일부 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물에 대한 치료학적으로 비활성형인 프로드럭을 제공한다. 프로드럭은, 포유류에 투여시, 본 발명의 화합물로 전체 또는 부분적으로 변환되는, 화합물이다. 대부분의 구현예들에서, 프로드럭은 생체내에서 활성형 약물 분자로 변환되어 치료학적 효과를 발휘할 수 있는 약리학적으로 불활성인 화학 유도체이다. 본원에 개시된 임의의 화합물은 화합물의 활성, 생체이용성 또는 안정성을 높이거나, 또는 화합물의 특성을 변형시키기 위해 프로드럭으로서 투여될 수 있다. 프로드럭에 대한 전형적인 예로는, 활성 화합물의 기능성 모이어티에 생물학적으로 약한 보호기를 가진 화합물을 포함한다. 프로드럭은, 비-제한적으로, 산화, 환원, 아민화, 탈아민화, 하이드록시화, 탈하이드록시화, 가수분해, 탈가수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 인산화 및/또는 탈인산화되어 활성형 화합물을 생성할 수 있는 화합물을 포함한다.
- [0366] 다수의 프로드럭 리간드들이 알려져 있다. 일반적으로, 유리 아민 또는 카르복시산 잔기 등의 화합물의 하나 이상의 이중원자의 알킬화, 아실화 또는 그외 친지성 변형은 극성 (polarity)을 낮출 수 있으며, 화합물의 세포내 통과를 허용할 수 있다. 유리 아민 및/또는 카르복시산 모이어티 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환할 수 있는 치환기의 예로는, 비-제한적으로 다음과 같다: 아릴; 스테로이드; 탄수화물 (당류 포함); 1,2-다이아실글리세롤; 알코올; 아실 (저급 아실 포함); 알킬 (저급 알킬 포함); 설포네이트 에스테르 (알킬 또는 아릴알킬 설폰일, 예를 들어, 메탄설폰일 및 벤질, 여기서 페닐 기는 본원에 제시된 아릴 정의에 제공된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환됨); 선택적으로 치환된 아릴설폰일; 지질 (인지질 포함); 포스포티딜콜린; 포스포콜린; 아미노산 잔기 또는 유도체; 아미노산 아실 잔기 또는 유도체; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내 투여되었을 때 유리 아민을 제공하는, 그외 약제학적으로 허용가능한 이탈기. 이들 모이어티들 중 임의의 모이어티는 원하는 효과를 달성하기 위해 언급된 활성 물질과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0367] 일부 구현예에서, 하나 이상의 키랄 센터를 가진 화합물이 제공된다. 본 발명의 라세믹 혼합물이 활성을 나타내고, 선택적이며, 생체이용가능할 수 있지만, 단리된 이성질체가 물론 관심의 대상일 수 있다.
- [0368] 제1 측면에 따른 화합물은 키랄 센터들을 포함하여, (R) 또는 (S) 배위 중 하나일 수 있거나, 또는 이들의 혼합을 포함할 수 있다. 이에, 본 발명은 또한 본원에 언급된 화합물의 입체이성질체를, 적절한 경우, 각각 또는 임의 비율로 혼합된 형태로 포함한다. 입체이성질체로는, 비-제한적으로, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세믹 혼합물 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 입체이성질체는 통례적인 기법을 이용해, 거울상 이성질체 출발 물질을 반응시키거나, 또는 화합물의 이성질체와 본 발명의 프로드럭을 분리함으로써, 제조 및 분리할 수 있다. 이성질체는 기하 이성질체를 포함할 수도 있다. 기하 이성질체의 예로는, 비-제한적으로, 이중 결합에 대한 cis 이성질체 또는 trans 이성질체가 있다. 그외 이성질체들도 본 발명의 화합물에 고려된다. 이성질체는 순수한 형태 또는 본원에 언급된 화합물의 다른 이성질체와의 혼합된 형태로 사용될 수 있다.
- [0369] 광학 활성 형태를 제조하고 활성을 측정하기 위한 다양한 방법들이 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법으로는 본원에 언급된 표준 검사와 당해 기술 분야에 잘 공지되어 있는 그외 유사 검사법 등이 있다. 본 발명에 따른 화합물의 광학 이성질체를 수득하기 위해 사용될 수 있는 방법의 예는 다음과 같다:
- [0370] i) 개별 거울상 이성질체의 거시적 결정을 수동 분리하는 결정의 물리적 분리. 이 기법은, 특히, 구분되는 거울상 이성질체들로 된 결정들이 존재하고 (즉, 이 물질은 집합체 (conglomerate)임), 결정들은 육안으로 구분되는 경우에, 사용될 수 있다;
- [0371] ii) 개별 거울상 이성질체들을 라세메이트의 용액으로부터 각각 결정화하는, 동시적인 결정화 (simultaneous crystallization), 이는 라세메이트가 고체 상태에서 집합체인 경우에만 가능함;
- [0372] iii) 효소를 사용해 거울상 이성질체들에 대한 서로 다른 반응 속도에 의해 라세메이트를 부분 또는 완전히 분

리하는, 효소적 분할 (enzymatic resolution);

- [0373] iv) 합성의 하나 이상의 단계에 효소 반응을 이용해 원하는 거울상 이성질체의 거울상 이성질체적으로 순수한 또는 농화된 합성 전구체를 수득하는 합성 기법인, 효소적 비대칭 합성 (enzymatic asymmetric synthesis);
- [0374] v) 생성물에 비대칭성 (즉, 키랄성)을 발생시키는 조건에서 비-키랄 전구체로부터 원하는 거울상 이성질체를 합성하는, 비대칭적인 화학 합성, 이는 키랄 촉매 또는 키랄 보조물질을 이용해 달성될 수 있음;
- [0375] vi) 라세믹 화합물을, 개별 거울상 이성질체를 부분입체 이성질체로 변환하는 거울상 이성질체적으로 순수한 시약 (키랄 보조물질)과 반응시키는, 부분입체 이성질체 분리. 이후, 제조된 부분입체 이성질체는 보다 구분되는 구조 차이에 의해 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리하고, 키랄 보조물질은 이후 제거하여 원하는 거울상 이성질체를 수득함;
- [0376] vii) 라세메이트로부터 부분입체 이성질체들을 평형화하여 바람직한 거울상 이성질체로부터 부분입체 이성질체 용액에 우위 (preponderance)를 형성시키거나 또는 바람직한 거울상 이성질체로부터 부분입체 이성질체의 선호적인 결정화가 평형을 교란하여 궁극적으로 원칙적으로 모든 물질들이 바람직한 거울상 이성질체로부터 부분입체 이성질체 결정으로 변환하는, 1차 및 2차 비대칭적인 변환 (first- and second-order asymmetric transformation). 바람직한 거울상 이성질체를 이후 부분입체 이성질체로부터 해리시킨다;
- [0377] viii) 카이네틱 조건 하에 키랄, 비-라세믹 시약 또는 촉매를 이용하여 거울상 이성질체들의 불균일 반응 속도에 의한 라세메이트 (또는 부분 해리된 화합물의 추가적인 분할)의 부분 또는 완전한 분할을 포함하는, 속도론적 분할 (kinetic resolution);
- [0378] ix) 바람직한 거울상 이성질체가 비-키랄 출발 물질로부터 수득되고, 입체화학적 완전성 (stereochemical integrity)이 합성 경로 동안 손상되지 않거나 또는 최소한으로만 손상되는, 비-라세믹 전구체로부터 거울상 이성질체의 특이적인 합성 (enantiospecific synthesis);
- [0379] x) 라세메이트의 거울상 이성질체들이 정지상과의 상호작용 차이에 의해 액체 이동상에서 분리되는, 키랄 액체 크로마토그래피. 정지상은 키랄 물질로 만들거나 또는 이동상은 상호작용 차이를 만들기 위해 추가적인 키랄 물질을 함유할 수 있다;
- [0380] xi) 라세메이트를 휘발시키고 고정된 비-라세믹 키랄 흡착 이상 함유된 컬럼을 이용해 기상 이동 상에서의 상호작용 차이에 의해 거울상 이성질체를 분리하는, 키랄 기체 크로마토그래피;
- [0381] xii) 한가지 거울상 이성질체를 특정 키랄 용매에 선호적으로 용해시켜 거울상 이성질체를 분리하는, 키랄 용매를 이용한 추출; 및
- [0382] xiii) 라세메이트를 박막 장벽과 접촉 배치하는, 키랄 막을 통한 이동. 장벽은 전형적으로 그 중 하나가 라세메이트 함유한 유체인 2종의 혼화성 유체를 분리시키며, 농도 또는 압력 차이 등의 구동력이 막 장벽을 통한 우선적인 이동을 유발한다. 분리는 막의 비-라세믹 키랄 특성의 결과로서 발생하며, 라세메이트 중 오직 한가지 거울상 이성질체만 통과된다.
- [0383] 화합물은, 선택적으로, 거울상 이성질체 측면에서 농화된 조성물, 예를 들어, 한가지 거울상 이성질체가 과량으로, 특히 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상, 예로 100% 수준으로 존재하는, 거울상 이성질체들의 혼합물로 제공될 수 있다.
- [0384] 본원에서, 용어 (R), (S), (R,R), (S,S), (R,S) 및 (S,R)은, 조성물이 화합물의 언급된 이성질체를 다른 이성질체 보다 높은 비율로 포함하는 것을 의미한다. 바람직한 구현예에서, 이들 용어는, 조성물이 언급된 이성질체를 90 중량% 이상으로 다른 이성질체를 10 중량% 미만으로 포함하거나; 또는 더 바람직하게는, 언급된 이성질체를 95 중량% 이상으로 다른 이성질체를 5 중량% 미만으로 포함하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 조성물은 언급된 이성질체를 99 중량% 이상으로, 하나 이상의 다른 이성질체를 1 중량% 미만으로, 또는 언급된 이성질체를 100 중량%로, 다른 이성질체를 0 중량%로 포함할 수 있다. 이들 퍼센트는 조성물에 존재하는 본 발명의 화합물의 총량을 기준으로 한다.
- [0385] 제1 측면에 따른 화합물은 그 자체로 활용하거나 또는 적절할 경우 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아마이드, 염, 용매화물, 프로드럭 또는 이성질체의 형태로 이용될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염으로서 제공될 수 있다. 약물 화합물의 염은, 사용된다면, 약리학적으로 및 약제학적으로 허용가능하여야 하지만, 비-약제학적으로 허용가능한 염도 유리 활성형 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하

기 위해 편리하게 이용될 수 있으며, 이는 본 발명의 범위에서 배제되지 않는다. 이러한 약리학적 및 약제학적으로 허용가능한 염은 약물과 유기 산 또는 무기 산의 반응을 통해 문헌에 상세히 기술된 표준 방법을 이용해 제조할 수 있다.

[0386] 본 발명에 따라 이용가능한 화합물에 대한 약제학적으로 허용가능한 염의 예로는 산 부가 염이 있다. 비-약제학적으로 허용가능한 산의 염도, 예를 들어 화합물의 제조 및 정제시 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 적합한 산 부가 염으로는 유기 산 및 무기 산이 있다. 바람직한 염으로는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 옥살로아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산 및 이세티온산으로부터 형성된 염 등이 있다. 다른 이용가능한 산 부가 염으로는 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말산, 말론산, 벤조산, 신남산, 만델산, 살리실산 등이 있다. 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 구체적인 예로는, 비-제한적으로, 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 다이하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 사이트레이트, 락테이트, γ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 및 만델레이트 등이 있다.

[0387] 산 부가 염은, 적절한 염기의 처리에 의해 유리 염기로 다시 변환할 수 있다. 본 발명에 따라 이용가능한 화합물 또는 프로드럭 상에 존재할 수 있는 산 모이어티의 염기성 염의 제조는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘, 트리에틸아민 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 염기를 이용해 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

[0388] 본 발명에 따른 활성 물질 화합물의 에스테르는 화합물의 분자 구조에 존재할 수 있는 하이드록시 및/또는 카복시 기들의 관능화를 통해 제조할 수 있다. 또한, 아마이드 및 프로드럭 역시 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 기법을 이용해 제조할 수 있다. 예를 들어, 아마이드는, 적절한 아민 반응물질을 이용해 에스테르로부터 제조하거나, 또는 암모니아 또는 저급 알킬 아민과의 반응을 통해 무수물 또는 산 클로라이드로부터 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 에스테르 및 아마이드는, 0°C 내지 60°C의 온도에서, 적절한 유기 용매 (예, 테트라하이드로푸란, 아세톤, 메탄올, 피리딘, N,N-다이메틸포름아미드) 중에서 카보닐화제 (예, 에틸 포르메이트, 무수 아세트산, 메톡시아세틸 클로라이드, 벤조일 클로라이드, 메틸 이소시아네이트, 에틸 클로로포르메이트, 메탄설포닐 클로라이드)와 적절한 염기 (예, 4-다이메틸아미노피리딘, 피리딘, 트리에틸아민, 포타슘 카보네이트)와의 반응을 통해 제조할 수 있다. 프로드럭은 전형적으로 모이어티의 공유 결합에 의해 제조되며, 그 결과로 개별 대사 시스템에 의해 변형될 때까지 치료학적으로 비활성인 화합물이 만들어진다는 점이다. 약제학적으로 허용가능한 용매화물의 예로는, 비-제한적으로, 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민과 조합된 상태의 본 발명에 따른 화합물 등이 있다.

[0389] 고체 조성물의 경우, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 여러가지 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화합물은 안정적 및 준안정적인 결정질 형태 및 등방성 및 비정질 형태로 존재할 수 있으며, 이들 모두 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0390] 만일 본 발명에 따른 활성 물질로서 유용한 화합물이 염기라면, 바람직한 염은, 유리 염기에 무기 산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 처리, 또는 유기 산, 예를 들어, 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예로, 글루쿠론산 및 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예를 들어, 시트르산 및 타르타르산, 아미노산, 예로, 아스파르트산 및 글루탐산, 방향족 산, 예로, 벤조산 및 신남산, 설폰산, 예로, p-톨루엔설폰산 또는 에탄설폰산 등의 처리를 비롯하여, 당해 기술 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0391] 활성 물질로서 본원에 언급된 화합물이 산이라면, 바람직한 염은, 무기 또는 유기 염기, 예를 들어, 아민 (1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 하이드록사이드 등으로 유리 산을 처리하는 등의 당해 기술 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 따라 제조할 수 있다. 적합한 염에 대한 예시적인 예로는 글리신 및 아르기닌과 같은 아미노산, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민, 및 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진과 같은 사이클릭 아민으로부터 유래된 유기 염, 및 소듐, 칼슘, 포타슘, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부

터 유래된 무기 염 등이 있다.

- [0392] 본 발명은 제2 측면에서 식 (I) - (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드릭, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0393] 적절하게는, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제는 희석제, 용매, pH 완충제, 결합제, 충전제, 유화제, 봉해제, 폴리머, 윤활제, 오일, 지방, 왁스, 코팅제, 점성-개변제, 유동화제 등 중 하나이거나, 또는 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0394] 본 발명에 따른 화합물의 염 형태는 특히 이의 개선된 용해성으로 인해 유용할 수 있다.
- [0395] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 사이클로덱스트린을 포함한다.
- [0396] 사이클로덱스트린은 알파, 베타 또는 감마 사이클로덱스트린으로부터 선택될 수 있다.
- [0397] 일 구현예에서, 사이클로덱스트린은 메틸 사이클로덱스트린, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린 및 설포부틸에테르 사이클로덱스트린으로부터 선택된다.
- [0398] 사이클로덱스트린이 본 발명의 화합물의 제형과 전달에 유의한 이점을 제공해주는 것으로 확인되었다.
- [0399] 사이클로덱스트린 제형, 예를 들어, 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물과 하이드록시프로필 베타 사이클로덱스트린 또는 메틸 베타 사이클로덱스트린으로 된 제형은, 콜레스테롤 분리 (cholesterol sequestration) /콜레스테롤 강하하는데 용도를 가지거나 또는 비-알코올성 지방간염 (NASH), 알코올성 간 질환, 죽상동맥경화증 및 또한 알츠하이머 질환 (AD)에서 NLRP3 저해를 통한 사용 용도를 가질 수 있다.
- [0400] 희석제는 미세결정 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 카올린, 건조 전분, 분말 슈가 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 결합제는 포비돈, 전분, 스테아르산, 검류 (gum), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 봉해제는 전분, 크로스카멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 용매는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 클로로포름, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메틸렌 클로라이드, 물 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 경화된 식물성 오일, 글리세릴 베헤네이트 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 유동화제는 콜로이드형 이산화규소, 탈크 또는 옥수수 전분 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 완충제는 포스페이트 완충제, 보레이트 완충제 및 카보네이트 완충제 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 충전제는 젤라틴 등의 겔, 전분 및 합성 폴리머 겔 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 코팅제는 필름 형성제, 용매, 가소제 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 적합한 필름 형성제는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 메틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 포비돈, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 아크릴레이트 등 중 하나 이상일 수 있다. 적절한 용매는 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 클로로포름, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메틸렌 클로라이드 등 중 하나 이상일 수 있다. 가소제는 프로필렌 글리콜, 캐스터 오일, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리소르베이트 등 하나 이상일 수 있다.
- [0401] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 부형제에 대한 비-제한적인 예들이 제시된, Handbook of Excipients 6th Edition, Eds. Rowe, Sheskey & Quinn (Pharmaceutical Press)을 참조한다.
- [0402] 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제의 선택은, 적어도 부분적으로, 제형의 투여 방식에 따라 결정될 것으로 이해될 것이다. 단순 예로서, 조성물은 정제, 캡슐제, 캐플릿제 (caplet), 산제, 주사용 액체, 좌제, 서방형 제형, 삼투성 펌프 제형 (osmotic pump formulation) 또는 투여에 유효하며 안전한 임의의 기타 형태를 취할 수 있다.
- [0403] 적절하게는, 약학적 조성물은 포유류에서 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 것이다.
- [0404] 본 발명의 제3 측면은 식 (I) - (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드릭, 또는 제2 측면에 따른 약학적 조성물을 유효량으로 투여하여 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0405] 본 발명의 제4 측면은 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한, 식 (I) - (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드릭, 또는 제2 측면에 따른 약학적 조성물을 제공한다.
- [0406] 본 발명의 제5 측면은, 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조에 있어, 식 (I) - (VII)의 화합

물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도를 제공한다.

- [0407] 본원에서 일반적으로 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하는" 또는 "투여" 등은 특정 경로 또는 비히클에 의해서와 같이 포유류에게 화합물 또는 조성물을 도입하는 것을 의미한다. 투여 경로는 국소, 비경구 및 경구, 볼, 설하, 코, 항문, 위장, 피하, 근육내 및 진피내 투여 경로를 포함하는 장내일 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0408] "치료한다", "치료" 또는 "치료하는"은 개체에게 화합물 또는 조성물을 투여하여 개체가 앓고 있는 질환, 장애 또는 병태의 증상 또는 나타난 신호들을 적어도 완화, 경감 또는 억제하는 것을 의미한다.
- [0409] "예방한다", "예방하는" 또는 "예방적"은 질환, 장애 또는 병태의 발생한 신호 또는 증상은 없지만 예방하지 않을 경우 이러한 신호 또는 증상이 나타날 가능성이 높은 개체에게 제형을 예방학적으로 투여하는 것을 의미한다. 예방학적 치료는 예상되는 증상 또는 신호를 적어도 약화시키거나 또는 부분적으로 완화할 수 있다.
- [0410] 본원에서, "유효량"은 치료 중인 병태의 증상 발병을 예방하거나 또는 증상의 악화를 중지시키거나, 또는 증상의 중증도를 치료 및 완화하거나 또는 적어도 경감시키기에 충분한 함량의 관련 화합물 또는 조성물의 투여를 의미한다. 유효량은 환자의 연령, 성별, 체중 등에 따라 당해 기술 분야의 당업자가 이해하는 방식에 따라 변경될 것이다. 적절한 투여량 또는 투약 용법은 일상적인 시험을 통해 파악할 수 있다.
- [0411] 본원에서, 용어 "개체" 또는 "개인" 또는 "환자"는 치료법이 바람직한 임의의 개체, 특히 척추동물, 보다 더 구체적으로는 포유류 개체를 지칭할 수 있다. 적합한 척추동물로는, 비-제한적인 예로, 영장류, 조류, 가축 동물(예, 양, 소, 말, 당나귀, 돼지), 실험실 검사 동물(예, 토끼, 마우스, 랫, 기니아피그, 햄스터), 반려 동물(예, 고양이, 개) 및 포획 야생 동물(예, 여우, 사슴, 덩고) 등이 있다. 바람직한 개체는 본원에 기술된 바와 같은 질환, 장애 또는 병태의 치료가 필요한 인간이다. 그러나, 전술한 용어들은 증상이 반드시 존재한다는 것을 암시하지 않은 것으로 이해될 것이다.
- [0412] 일 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 NLRP3 인플라마솜의 활성화 저해에 반응한다.
- [0413] 이러한 구현예에서, 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적 유효 염, 용매화물 또는 프로드럭은 NLRP3의 특이적인 저해제이다.
- [0414] 다른 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 및 Th17 세포들 중 하나 이상의 세포의 조절에 반응을 나타낸다.
- [0415] 일 구현예에서, 조절은 IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37 및 IL-33 중 하나 이상의 저해이다.
- [0416] 일 구현예에서, Th17 세포의 조절은 IL-17의 생산 및/또는 분비를 저해함으로써 이루어진다.
- [0417] 일반적인 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 면역계, 심혈관계, 내분비계, 위장계, 신장계, 호흡계, 중추 신경계의 질환, 장애 또는 병태이거나, 암 또는 기타 악성 종양이거나, 및/또는 병원체에 의해 유발되거나 또는 병원체와 연관되어 있다.
- [0418] 질환, 장애 및 병태의 광범위한 범주를 규정하는 이들 일반적인 구현예들은 상호 배타적이지 않은 것으로 이해될 것이다. 이와 관련하여, 임의의 특정 질환, 장애 또는 병태는 전술한 일반 구현예들 중 2 이상으로 분류될 수 있다. 비-제한적인 예는 자가면역 질환이자 내분비계 질환인, 1형 당뇨병이다.
- [0419] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 면역계와 연관되어 있다. 특정 구현예에서, 질환 장애 또는 병태는 염증성 질환 장애 또는 병태 또는 자가면역 질환 장애 또는 병태이다.
- [0420] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 피부와 연관되어 있다.
- [0421] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 심혈관계와 연관되어 있다.
- [0422] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 암, 종양 또는 기타 악성 종양이다. 본원에서, 암, 종양 및 악성 종양은, 하나 이상의 유전자 돌연변이 또는 발암, 종양 마커의 발현, 종양 억제인자의 발현 또는 활성화 및/또는 일탈적이거나 또는 비정상적인 세포 표면 마커 발현과 관련있는 기타 유전자 변화 등의, 일탈적인 또는 비정상적인 분자 표현형을 종종 동반한, 일탈적인 또는 비정상적인 세포 증식, 분화 및/또는 이동이 특징적인, 질환, 장애 또는 병태, 또는 질환, 장애 또는 병태와 관련있는 세포 또는 조직을 지칭한다. 일반적인 구현예에서, 암, 종양 및 악성 종양은 육종, 림프종, 백혈병, 고형 종양, 모세포종, 신경교종, 암종, 흑색종 및 전이암을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 암, 종양 및 악성에 대한 보다 광범위한 리스트는 the National Cancer

Institutes website <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist>에서 찾아볼 수 있다.

- [0423] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 신장계의 질환, 장애 또는 병태이다.
- [0424] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 위장관의 질환, 장애 또는 병태이다.
- [0425] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 호흡기계의 질환, 장애 또는 병태이다.
- [0426] 다른 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 내분비계의 질환, 장애 또는 병태이다.
- [0427] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 중추 신경계 (CNS)의 질환, 장애 또는 병태이다.
- [0428] 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 병원체에 의해 유발되거나 또는 병원체와 관련있다. 병원체는 바이러스, 박테리아, 원생 생물, 기생충 또는 진균 또는 포유류에 감염할 수 있는 임의의 기타 유기체를 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0429] 바이러스에 대한 비-제한적인 예로는 인플루엔자 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 알파바이러스, 예를 들어, 치쿤구니아 및 로스 리버 바이러스, 플라비바이러스, 예로, 뎡기열바이러스, 지카바이러스 및 파필로마바이러스 등이 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0430] 병원성 박테리아에 대한 비-제한적인 예로는 스타필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 헬리코박터 필로리 (*Helicobacter pylori*), 바실러스 안트라시스 (*Bacillus anthracis*), 보르다텔라 페르투스시스 (*Bordatella pertussis*), 코리네박테리움 디프테리아 (*Corynebacterium diphtheriae*), 클로스트리듐 테타니 (*Clostridium tetani*), 클로스트리듐 보툴리눔 (*Clostridium botulinum*), 스트렙토코커스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 피오제네스 (*Streptococcus pyogenes*), 리스테리아 모노사이토게네스 (*Listeria monocytogenes*), 헤모필러스 인플루엔자 (*Hemophilus influenzae*), 파스테루렐라 멀티시다 (*Pasteurella multocida*), 시겔라 다이센테리아 (*Shigella dysenteriae*), 미코박테리움 투베르쿨로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 레프래 (*Mycobacterium leprae*), 미코플라스마 뉴모니아 (*Mycoplasma pneumoniae*), 미코플라스마 호미니스 (*Mycoplasma hominis*), 네이세리아 메닝기티디스 (*Neisseria meningitidis*), 네이세리아 고노로이애 (*Neisseria gonorrhoeae*), 리케차 리케치차 (*Rickettsia rickettsii*), 레지오넬라 뉴모필라 (*Legionella pneumophila*), 클렙시엘라 뉴모니아 (*Klebsiella pneumoniae*), 슈도모나스 에어루지노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 프로피오니박테리움 아크네 (*Propionibacterium acnes*), 트레포네마 팔리둠 (*Treponema pallidum*), 클라마이디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachomatis*), 비브리오 콜레라에 (*Vibrio cholerae*), 살모넬라 티피무리움 (*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 티피 (*Salmonella typhi*), 보렐리아 버그도르페리 (*Borrelia burgdorferi*) 및 예르시니아 펙스티스 (*Yersinia pestis*) 등이 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0431] 원생 동물에 대한 비-제한적인 예로는 플라스모듐 (Plasmodium), 바베시아 (Babesia), 지아르디아 (Giardia), 엔타모에바 (Entamoeba), 라슈마니아 (Leishmania) 및 트리파노솜 (Trypanosome) 등이 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0432] 기생충에 대한 비-제한적인 예로는 주혈흡충, 회충, 촌충 및 흡충류 등의 유충류 등이 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0433] 진균에 대한 비-제한적인 예로는 칸디다 (*Candida*) 및 아스페질러스 (*Aspergillus*) 종들이 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0434] 추가적인 관련 질환, 장애 또는 병태는 <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2249.2011.04440.x/asset/j.1365-2249.2011.04440.x.pdf?v=1&t=i60c1phf&s=d26f50a2622926cc6b4bc855bd911ae9dc9750cf>에서 확인되는 저널 기사에 인용된 것들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0435] 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 내재성 염증 (constitutive inflammation), 예를 들어, 크리오피린-관련 주기성 증후군 (CAPS): 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 한냉 자가염증 증후군 (FCAS) 및 신생아기 발생 다기관성 염증 질환(NOMID); 자가 염증성 질환: 가족성 지중해열 (FMF), TNF 수용체 관련 주기성 증후군 (TRAPS), 메발로네이트 키나제 결핍증 (MKD), 과면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군 (HIDS), 인터루킨 1 수용체 결핍증 (DIRA) 길항제, 마지드 증후군, 화농성 관절염, 괴저성 농피증 및 여드름 (PAPA), A20의 반수체 부족증, 소아 육아종성 관절염 (PGA), PLCG2-관련 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (PLAID), PLCG2-관련 자가 염

증, 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (APLAID), B 세포 면역결핍을 동반한 철아구성 빈혈, 주기성 발열, 및 발달 장애 (SIFD); 스위트 증후군, 만성 비세균성 골수염 (CNO), 만성 재발성 다발성 골수염 (CRMO) 및 건막염, 여드름, 농포증, 골비대증 (hyperostosis), 골염 증후군 (SAPHO); 자가면역 질환, 예를 들어, 다발성 경화증 (MS), 1형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 베체트병, 쇼그렌 증후군 및 슈니츨러 증후군; 호흡 질환, 예를 들어, 만성 폐색성 폐 장애 (COPD), 스테로이드-내성 천식, 석면증, 규폐증 및 낭포성 섬유증; 중추 신경계 질환, 예를 들어, 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 운동신경세포 질환, 헌팅턴 질환, 뇌 말라리아 및 폐렴구균성 수막염으로 인한 뇌 손상; 대사성 질환, 예를 들어, 2형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 통풍, 가성-통풍; 안 질환, 예를 들어, 눈 상피 질환, 노인성 황반 변성 (AMD), 각막 감염, 포도막염 및 안구 건조증; 신장 질환, 예를 들어, 만성 신장 질환, 옥살레이트 신장병증 및 당뇨병성 신장 질환; 간 질환, 예를 들어, 비-알코올성 지방간염 및 알코올성 간 질환; 피부의 염증 반응, 예를 들어, 접촉 과민증 및 일광화상; 관절의 염증 반응, 예를 들어, 골관절염, 전신성 소아기 특발성 관절염, 성인기에 개시되는 스틸 질환, 재발성 다발연골염; 바이러스 감염, 예를 들어, 알파 바이러스 (치쿤구니아, 로스 리버) 및 플라비바이러스 (덴기 및 지카 바이러스), flu, HIV; 화농성 한선염 (HS) 및 기타 낭포 유발성 피부 질환; 암, 예를 들어, 폐암 전이, 췌장 암, 위암, 골수형성 이상증후군, 백혈병; 다발성 근염; 뇌졸중; 심근경색; 이식편대숙주 질환; 고혈압; 대장염; 윤충류 감염; 박테리아 감염; 복부 대동맥 동맥류; 상처 치유; 우울증, 정신적 스트레스; 심낭염, 예를 들어, 드레슬러 증후군, 허혈증, 재관류 손상 및 개체가 NLRP3에 생식계 또는 상염색체성 비-침묵 돌연변이를 가진 것으로 판단된 임의 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0436] 언급된 바에 대한 비-제한적인 일 예로, 치료 중인 질환, 장애 또는 병태는 NASH이다. NLRP3 인플라마솜 활성화는 NASH에서 염증을 동반하는데 중요하며, NLRP3의 저해는 간 섬유증을 예방하며 동시에 치료할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 간 조직에서 NLRP3 인플라마솜의 기능을 간섭함으로써, 간 염증의 조직학적 감소, 대식 세포 및 호중구의 동원 감소 및 NF- κ B 활성화 억제를 유발할 수 있다. NLRP3의 저해는 pro-IL-1 β 의 간내 발현을 감소시키고, 간 및 순환성 IL-1 β , IL-6 및 MCP-1 수준을 정상화함으로써, 질환의 치료를 보조할 수 있다.

[0437] 언급된 바에 대한 또 다른 비-제한적인 예로서, 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 중증 스테로이드 내성 (SSR) 천식이다. 호흡기 감염은 SSR 천식을 촉진시키는 NLRP3 인플라마솜/카스파제-1/IL-1 β 신호전달 축을 폐에서 유도한다. NLRP3 인플라마솜은, pro-카스파제-1을 동원 및 활성화하여 IL-1 β 반응을 유발한다. NLRP3 인플라마솜-유발성 IL-1 β 반응이 따라서 감염을 방제하는데 중요하지만, 과도한 활성화는 비정상적인 염증을 발생시키고, 이는 SSR 천식 및 COPD의 발병과 연관되어 있다. 특정 질환의 프로세스를 표적하는 제1 측면에 따른 화합물의 투여는, 스테로이드 또는 IL-1 β 를 이용한 염증성 반응의 비-특이적인 저해 보다는 치료학적으로 매력적이다. 제1 측면에 따른 화합물을 이용해 NLRP3 인플라마솜/카스파제-1/IL-1 β 신호전달 축을 타겟팅하는 것이, 따라서, SSR 천식 및 기타 스테로이드-내성 염증성 병태를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0438] 언급된 바에 대한 다른 비-제한적인 일 예로서, 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 파킨슨 질환이다. 파킨슨 질환은 가장 흔한 신경퇴행성 운동 장애로서, 미스-폴딩된 α -시뉴클레인 (Syn)이 질환의 병원성 홀마크인 루이체로의 축적에 의해 동반되는 도파민성 뉴런의 선택적인 소실이 특징적이다. 질환의 초기에 만성 미세아교세포성 신경염증이 관찰되며, 질환을 유발하는 것으로 제안되어 있다.

[0439] 미세아교세포의 NLRP3의 주된 역할은 파킨슨의 진행에서 추정된다. NLRP3 인플라마솜은 Syk 키나제 의존적인 기전을 통해 원섬유 Syn에 의해 활성화되며, 또한 도파민성 변성의 초기 단계에 Syn 병인 없이 발병하며, 신경 감소를 유발한다. 제1 측면에 따른 화합물은 원섬유 Syn 또는 미토콘드리아 기능 부전을 통해 NLRP3 인플라마솜의 활성화를 차단할 수 있으며, 따라서 흑질 선조체 도파민 시스템에 대해 효과적인 신경보호를 부여하며, 파킨슨 질환의 치료를 보조한다.

[0440] 본 발명은 제6 측면에서, 표시된 식 (I) - (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 포유류 또는 포유류로부터 획득된 생물 샘플에 투여하여, 포유류에서 질환, 장애 또는 병태의 진단을 촉진하는 단계를 포함하는, 포유류에서 질환, 장애 또는 병태의 진단 방법을 제공한다.

[0441] 인플라마솜 활성화, 특히 NLRP3 인플라마솜의 활성화는 다수의 염증성 질환의 개시, 진행 및 만성적인 발병을 유도하는 것으로 알려져 있다. 세포내외로 및 관련된 제1 측면에 따른 화합물은 강력하고 특이적인 NLRP3 저해제이다. 즉, 염증성 면역 세포에 존재하는, NLRP3에 특이적인 화학적 프로브는, 염증성 질환 및 이와 관련된 그 외 질환들을 진단하는데 매우 유용하다. 제1 측면에 따른 화합물을 포함하는 NLRP3 활성화 프로브는 생체외 (혈액) 또는 생체내 (MRI, PET 등) 진단에서 염증성 질환의 효과적인 대리 바이오마커로서 작용할 수 있다.

[0442] 염증성 질환 및 그외 관련 질환, 예를 들어 상기에 열거된 질환을 진단하는데 있어 제1 측면에 따른 화합물의

사용은, IL-1 β 의 저해 수준, pro-카스파제 1 절단 및 IL-18 수준에 의한 생체의 면역 세포의 규명 및 면역 세포의 근적외선 형광 이미징에 의해 달성될 수 있다. 특히, 말초혈 단핵세포 (PMBC), 대식세포, 수지상 세포, CD4+ T 세포, Th17 세포, Th1 세포 및 Th2 세포가 해당된다. 자기 공명 영상 (MRI)을 이용한 생체내 진단에서, H2 (중수소) ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N 표지된 [화합물 클래스]의 변이체들이 환자에게 IV, IM, SC, PO, 국소, IT 등으로 제공된다.

[0443] 양전자방출 단층촬영 (positron emission tomography, PET)을 이용한 생체내 진단 역시 적절하다. PET는 단수명 양전자를 방출하는 방사핵종을 방사능 표지된 특이적인 프로브를 사용하는 분자 이미징 기법이다. 전형적인 동위원소로는 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{124}I , ^{76}Br , ^{82}Rb 및 ^{68}Ga 등이 있으며, ^{18}F 가 임상적으로 가장 유용하다. 특히, 화합물의 소듐 (또는 그외 1가 양이온) 염과의 간단한 이온 교환에 의해 식 (I)의 하나 이상의 화합물의 안정적인 ^{64}Cu 또는 ^{62}Cu 염을 단순한 방식으로 생산하는 것이 가능하다. 이는, 진단 프로브의 강도, 위치 및 일시적 부착으로 활성화된 NLRP3를 환자 염증 상태 및 체내 염증 부위의 대리 바이오마커로서 이용하여 면역 세포의 위치 및/또는 범위를 파악할 수 있는, 라디오이미징 (radioimaging), PET 등을 위한 진단 프로브를 신속하게 제조할 수 있다. 또한, 이는 신체에서 적출된 생물 샘플에 이용하는데, 즉 시험관내 진단에 유용할 것이다.

[0444] 본 발명의 제7 측면은 생물 타겟을 식 (I) - (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 유효한 염, 용매화물 또는 프로드럭에 노출시키는 단계를 포함하는, 생물 타겟의 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0445] 생물 타겟은 NLRP3 인플라마솜, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-33 및 Th17 세포들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

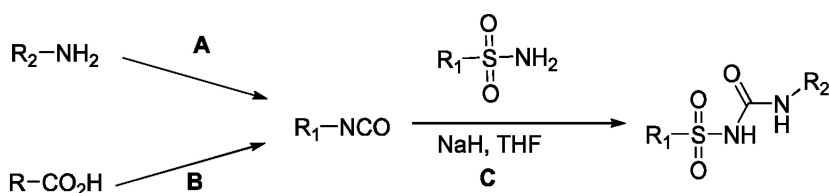
[0446] 조절은 제3 내지 제5 측면에 기술된 바와 같을 수 있다.

[0447] 본원에 전체적으로 사용되는, 생물 샘플은 포유류에서 수득되거나 또는 포유류로부터 수득가능한 세포, 조직, 체액, 분자 또는 그외 생물 물질 등일 수 있다. 비-제한적인 예로는 뇨, 혈액 및 이의 분획, 예를 들어, 혈청, 혈장, 림프구 및 적혈구, 뇌척수액, PAP 스미어, 코 분비물, 눈 분비물, 양막액, 변, 정액, 조직 및/또는 장기 생검 및 핵산 (예, DNA, RNA) 또는 단백질 샘플 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0448] 아래 실험 섹션은 본 발명의 화합물 일부 및 이의 효능 규명에 대해 보다 상세히 설명한다. 그 의도는 본 발명의 화합물의 특정 구체적인 구현예들과 그 효능을 예시하기 위한 것이며, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0449] 실험

[0450] 일반 합성 방법



[0451]

[0452] 방법 A:

[0453] A1: 비-제한적인 예로 테트라하이드로푸란 또는 다이클로로메탄 등의 무수 비양성자성 용매 중에 비-제한적인 예로 트리에틸아민 (1.2 eq.) 등의 염기가 첨가 또는 무첨가된 R2 아민 중간산물 (1 eq.) 용액에, 트리포스젠 (0.4 내지 1.1 eq.)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 교반하거나, 또는 필요에 따라서, 완료될 때까지, 전형적으로 2 내지 18시간 동안 환류 가열하였다.

[0454] A2: 무수 아세트니트릴 또는 THF 중의 다이-*t*-부틸다이카보네이트 (1.2-1.4 eq.)에 DMAP (15-100 mol%)를 첨가하고, 5분 후, 아세트니트릴 중의 R2 아민 중간산물 (1.0 eq.) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30-60분간 교반하였다.

[0455] 방법 B:

[0456] B1: R2 카르복시산 중간산물 (1 eq.)을 톨루엔과 같은 중성 용액에 DMF 2 방울을 첨가하거나 첨가하지 않고 용

해한 다음 염소화제, 예를 들어, 티오닐 클로라이드 (2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 완료될 때까지 환류 가열한 다음 진공 농축하여, 대응되는 R2 산 클로라이드 중간산물을 수득하였다.

[0457] 산 클로라이드를 제조하는 다른 방법 역시 본원에서 동일하게 사용가능하며, 예를 들어, 전술한 공정을 톨루엔 및 DMF 없이 수행할 수 있으며, 티오닐 클로라이드를 용매 및 염소화제 둘다로 사용할 수 있다.

[0458] R2 산 클로라이드 중간산물을 아세톤에 용해하고, 0℃에서 물:아세톤 (50:50) 중의 소듐 아지드 (1.5 eq) 용액에 점적 첨가하였다. 냉수를 첨가하여, 제조된 R2 아실아지드 중간산물을 석출시키고, 이를 톨루엔에 용해하고, 건조 (MgSO₄)한 다음 불활성 기체의 일정한 흐름을 유지하면서 환류에서 점적 방식으로 무수 톨루엔에 용액을 첨가하였다. 반응물을 완료될 때까지, 전형적으로 2시간 가열하여, R2 이소시아네이트를 수득하였다.

[0459] B2: 드라이 CH₂Cl₂ 중의 R2 산 클로라이드 (방법 B1에서와 같이 제조됨)를 0℃에서 NaN₃ (2.0 eq.)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 H₂O (15 mL)로 헹구고 건조 (MgSO₄)한 다음 조심스럽게 증발시켜 아실 아지드를 수득하였다. 이 아실 아지드를 드라이 톨루엔에 용해하여, 2시간 동안 100℃까지 가열하였다. 용매를 제거하여 조산물 R2 이소시아네이트를 수득하였다.

[0460] 방법 C:

[0461] C1: R1 설폰아미드 중간산물 (1 eq.)을 무수 THF에 용해하고, 감압 하에 NaH (1 eq.)를 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, THF 중의 R2 이소시아네이트 중간산물을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 완료될 때까지 환류 교반하였다.

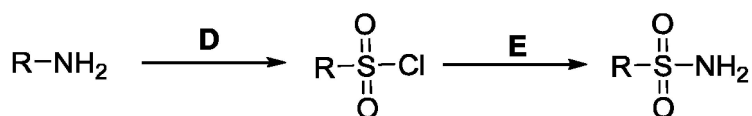
[0462] C2: R1 설폰아미드 중간산물 (1 eq.)을 무수 THF 또는 무수 메탄올에 용해하고, 감압 하에 NaH (1 eq.)를 처리하였다. 발포가 끝나면 R2 이소시아네이트 중간산물을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다.

[0463] C3: 무수 THF (5 mL/mmol) 중의 R1 설폰아미드 중간산물 (1 eq)에 NaH (1 eq)를 0℃에서 첨가하여, 30분간 2시간 또는 완료될 때까지 주위 온도에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 다시 0℃까지 냉각시킨 후, THF 중의 R2 이소시아네이트 (1.0 eq)를 첨가하여, 완료될 때까지, 전형적으로 2 내지 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다.

[0464] C4: 무수 THF 또는 DCM (5-11 mL/mmol) 중의 조산물 R2 이소시아네이트 (1.0 eq)에 R1 설폰아미드 (1.0 eq)를 첨가한 다음, 트리에틸아민, DIPEA 또는 DBU (1-2 eq)와 같은 염기를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다.

[0465] C5: 무수 MeOH (5 mL/mmol) 중의 R1 설폰아미드 중간산물 (1 eq)에 NaOMe (1 eq)를 첨가하였다 [다른 예: 금방 준비한 0.1 mM 소듐 메톡사이드 (1 eq) 용액을 무수 메탄올 중의 1.0 mM R1 설폰아미드 (1 eq) 용액에 첨가하였다]. 그런 후, 용매를 진공 제거하였다. 염을 아세토니트릴 또는 THF 등의 무수 중성 용매에 현탁하고, 아세토니트릴 또는 THF와 같은 무수 중성 용매 중의 R2 이소시아네이트 (1.0 eq)를 첨가한 다음 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 그런 후, 용액을 완료될 때까지, 전형적으로 90분간 환류 가열하였다.

[0466] C6: R1 설폰아미드 (1.0 eq.)를 질소 분위기 하에 무수 THF에 용해하였다. 고체 소듐 메톡사이드 (1.0 eq mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. THF 중의 R2 이소시아네이트 (1.17 eq) 용액을 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.



[0467]

[0468] 방법 D:

[0469] 0℃에서 아세토니트릴 (7-12 mL/mmol) 중의 아민 (1.0 eq) 용액에 c.HCl (1.25-2.25 mL/mmol)/H₂O (0.5-1.2 mL/mmol)를 첨가한 다음 NaNO₂ (1.2 eq) 수용액 (물 0.3-0.5 mL/NaNO₂ mmol)을 첨가하였다. 제조된 용액을 0℃에서 45분간 교반하였다. AcOH (0.5-1.2 mL/mmol), CuCl₂·2H₂O (0.5 eq) 및 CuCl (0.05 eq)을 순차적으로 상기 혼합물에 첨가하고, 20분간 0℃에서 SO₂ 기체로 퍼징하였다. 제조된 반응 혼합물을 완료될 때까지 0℃ 내지 10℃에서 교반하였다.

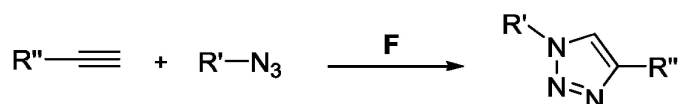
[0470] **방법 E:**

[0471] **E1:** THF (10-20 mL/mmol) 중의 설폰일 클로라이드 (1 eq) 용액을 -78℃까지 냉각시키고, 암모니아 가스를 15분간 용액에 투입하여 버블링하고, 30분간 더 계속 교반한 다음 주위 온도까지 승온시켜 2시간 또는 완료될 때까지 교반하였다.

[0472] **E2:** 아세톤 (20 mL/mmol) 중의 설폰일 클로라이드 (1 eq) 용액에 NH_4HCO_3 (4 eq) 수용액 (물 1.5 mL/ NH_4HCO_3 mmol)을 주위 온도에서 첨가하여, 5시간 동안 또는 완료될 때까지 교반하였다.

[0473] **E3:** 아세톤 (2.5 mL/mmol) 중의 설폰일 클로라이드 (1 eq) 용액에 NH_3 (3.5 mL/mmol, $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, 28% NH_3 basis)을 0℃에서 처리하여, 2시간 동안 또는 완료될 때까지 교반하였다.

[0474] **방법 F**



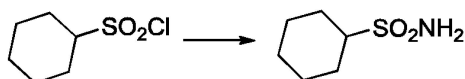
[0475]

[0476] **트리아졸의 일반 합성 방법**

[0477] 알킨 (1 eq), 아지드 (1.2 eq), 5 mol% CuSO_4 , DMSO 중의 10 mol% NaAsc 용액 (500 μl)을 완료될 때까지, 전형적으로 12시간 동안 실온에서 교반하였다.

[0478] **R1 설폰아미드 중간산물의 합성:**

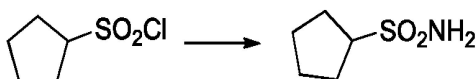
[0479] **사이클로헥산설폰아미드**



[0480]

[0481] 아세톤 (1 mL) 중의 사이클로헥산설폰일 클로라이드 (0.1 g, 0.54 mmol) 용액에 NH_3 (2 mL, 28% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$) 수용액을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 ~2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, MeOH/다이클로로메탄 (1:9) (5 mL)을 첨가하고, NH_4Cl 부산물을 여과 제거한 다음 남아있는 용액은 진공 농축하였다. 조산물을 실리카겔에서 용리제 0.2% MeOH- CH_2Cl_2 를 사용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 사이클로헥산설폰아미드를 황백색 고체로서 수득하였다 (30 mg, 34%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.61 (br s, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 4H), 1.16-1.06 (m, 1H).

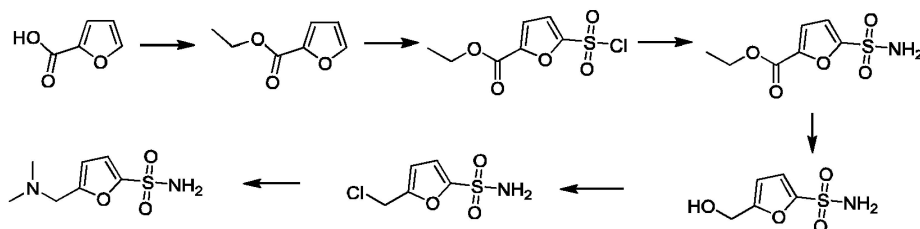
[0482] **사이클로펜탄설폰아미드**



[0483]

[0484] 아세톤 (1 mL) 중의 사이클로펜탄설폰일 클로라이드 (0.1 g, 0.59 mmol) 용액에 NH_3 (1 mL, 28% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$) 수용액을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 ~2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, MeOH/다이클로로메탄 (1:9) (5 mL)을 첨가하여 NH_4Cl 부산물을 여과 제거한 다음 남아있는 용액을 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 35% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 사이클로펜탄설폰아미드를 황백색 고체로서 수득하였다 (72 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.69 (br s, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 4H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

[0485] 5-((다이메틸아미노)메틸)푸란-2-설폰아미드



[0486]

[0487] 푸란-2-카르복시산 (5 g, 44.6 mmol)을 에탄올 (100 mL)에 용해하고, c.H₂SO₄ (1.0 mL)를 첨가한 다음, 용액을 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 다음 에틸 아세테이트 (100 mL)와 포화 NaHCO₃ (100 mL)로 분획화하였다. 유기 상을 물로 행군 다음 브린으로 행구고, 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하여 에틸 푸란-2-카르복실레이트 (4.5 g, 80%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0488] 에틸 푸란-2-카르복실레이트 (9.0 g, 64.3 mmol)를 다이클로로메탄 (200 mL)에 용해하고, 클로로설폰산 (7.5 g, 64.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 6시간 동안 또는 완료될 때까지 교반한 다음, 피리딘 (5.6 g, 70.7 mmol)과 PCl₅ (14.7 g, 70.7 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음 냉수로 쿨링하여 30분간 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 상을 조합하여 물 및 브린으로 행군 다음 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물, 에틸 5-(클로로설폰닐)푸란-2-카르복실레이트 (7 g, 46%)를 추가로 정제하지 않고 바로 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

[0489] 조산물 에틸 5-(클로로설폰닐)푸란-2-카르복실레이트 (7 g)를 일반 방법 E1을 사용해 변환하여, 에틸 5-설파모일푸란-2-카르복실레이트 (5 g, 78%)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.05 (s, 2H), 7.38 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

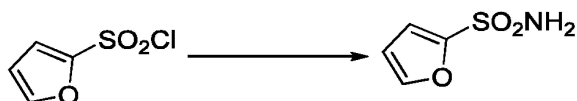
[0490] 드라이 THF (40 mL) 중의 에틸 5-설파모일푸란-2-카르복실레이트 (2 g, 9.13 mmol)를 0°C까지 냉각한 다음 리튬 알루미늄 하이드라이드 (1.05 g, 27.3 mmol)를 30분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 70°C까지 가열하였다. 반응물을 0°C까지 냉각시키고, 포화 NH₄Cl을 점적 첨가하였으며 (20 mL), 30분간 상당한 주의를 기울였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 유기 상을 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행구고, 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하여, 5-(하이드록시메틸)푸란-2-설폰아미드 (1.25 g, 78%)를 얻은 갈색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 2H), 6.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 7H), 2.51 (q, J = 1.8 Hz, 5H), 1.36 (s, 1H).

[0491] THF (5 mL) 중의 5-(하이드록시메틸)푸란-2-설폰아미드 (0.3 g, 1.7 mmol)를 0°C까지 냉각시키고, POCl₃ (0.4 g, 2.54 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 2시간 교반한 다음 주위 온도로 냉각시켰다. 조산물 혼합물을 에틸아세테이트 (50 mL)와 NaHCO₃ (50 mL) 포화 수용액으로 분획화하고, 유기 상을 물 (50 mL)과 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 30% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 5-(클로로메틸)푸란-2-설폰아미드를 얻은 갈색의 반고체로서 수득하였다 (0.25 g, 76%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.85 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H).

[0492] THF (20 mL) 중의 5-(클로로메틸)푸란-2-설폰아미드 (0.4 g, 2.05 mmol)를 0°C까지 냉각시키고, c.HCl (7.5 mg, 2.05 mmol)을 첨가한 다음 용액을 동일 온도에서 20분간 교반하였다. 에탄올 중의 5.6 M N,N-다이메틸아민 (0.28 g, 6.15 mmol, 3 eq.)을 0°C에서 첨가하고, 반응관을 밀봉하여 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 톨루엔 (x2)을 이용해 공비 혼합하여 5-((다이메틸아미노)메틸)푸란-2-설폰아미드를 검 형태(gum)로

수득하였다 (0.25 g, 60%). 조산물은 추가로 정제하지 않고 바로 사용하였다.

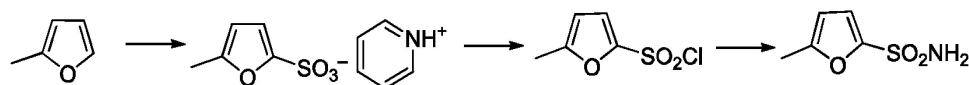
[0493] 푸란-2-설폰아미드



[0494]

[0495] 푸란-2-설폰닐 클로라이드 (0.30 g, 1.8 mmol)를 암모니아 수용액 (1.0 mL)에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 과량의 암모니아 수용액은 진공 제거하였다. 잔류물을 이소프로판올과 공비 혼합하고, 펜탄을 사용해 트리투레이션하여 표제 화합물은 연갈색 고체로서 수득하였다 (0.21 g, 79%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.91 (s, 1H), 7.45 (br.s., 2H), 6.95 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, H). LC-MS 97.4% (ELSD); *m/z* 146.11 [M -H]⁺.

[0496] 5-메틸푸란-2-설폰아미드



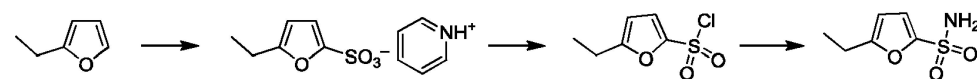
[0497]

[0498] 무수 아세트니트릴 (4 mL) 중의 2-메틸푸란 (2.0 g, 24.3 mmol) 용액에 SO₃·Py 착물 (5.0 g, 31.6 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 질소 하에 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 희석하여 2시간 동안 0℃에서 교반한 다음, 형성된 석출물을 여과 제거하고 건조하여 피리디늄 5-메틸푸란-2-설포네이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (2.93 g, 50%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.90 (dd, *J*₁ = 4 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 2H), 8.57 (tt, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J*₁ = 4 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.98-5.94 9m, 1H), 2.19 (s, 3H).

[0499] 무수 DME 중의 피리디늄 5-메틸푸란-2-설포네이트 (1.0 g, 4.41 mmol) 슬러리에 옥살릴 클로라이드 (0.53 mL, 6.21 mmol)를 처리한 다음 DMF (0.32 mL, 4.41 mmol)를 0℃에서 아르곤 하에 처리하고, 반응물을 완료될 때까지 실온에서 교반하였다. 반응물을 빙수로 쿨링하고, 톨루엔 (2 x 50 mL)으로 추출한 다음 유기 상을 조합하여 NaHCO₃ 포화 수용액 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하여, 5-메틸푸란-2-설폰닐 클로라이드를 얻은 노란색 오일로서 수득하였다 (350 mg, 47%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23-7.21 (m, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

[0500] 아세톤 (1 mL) 중의 5-메틸푸란-2-설폰닐 클로라이드 (0.2 g, 1.10 mmol) 용액에 NH₃ (1 mL, 28% NH₄OH/H₂O) 수용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 ~2시간 동안 교반한 다음 진공 농축하였다. 잔류물을 다이클로로메탄 (5 mL)에 현탁하고, NH₄Cl 부산물은 여과 제거한 다음 남아있는 용액을 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 40% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 5-메틸푸란-2-설폰아미드를 황백색 고체로서 수득하였다 (130 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.60 (s, 2H), 6.83-6.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.26-6.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

[0501] 5-에틸-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



[0502]

[0503] 무수 아세트니트릴 (3 mL) 중의 2-에틸푸란 (2.0 g, 20.8 mmol) 용액에 SO₃·Py 착물 (4.30 g, 27.0 mmol)을 첨가하였다. 수득된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 40℃에서 23시간 동안 또는 완료될 때까지 가열하였다. EtOAc (5 mL)를 첨가하여, 용액을 0℃에서 2시간 교반하였다. 형성된 석출물은 여과에 의해 분리 및 건조하여, 피리딘-1-이음 5-에틸푸란-2-설포네이트를 갈색을 띠는 흡습성 (hygroscopic) 고체로서 수득하였으며 (3.2 g, 60%), 이를 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0504] DME (15 mL) 중의 피리디늄 5-에틸푸란-2-설포네이트 (3.2 g, 12.5 mmol) 슬러리에 옥살릴 클로라이드 (1.62

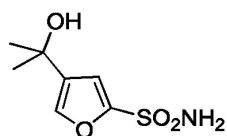
mL, 27.0 mmol)를 첨가한 다음 DMF (0.97 mL, 12.5 mmol)를 0℃에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 완료될 때까지 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 쿨링한 다음, 톨루엔 (2 x 50 mL)으로 추출한 후, 유기층을 NaHCO₃ 포화 수용액 (20 mL)과 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하여, 5-에틸푸란-2-설폰일 클로라이드를 연갈색 오일로서 수득하였다 (510 mg, 21%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.80 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 8 Hz, 3H).

[0505]

아세톤 (1 mL) 중의 5-에틸푸란-2-설폰일 클로라이드 용액에 NH₃ 수용액 (1.5 mL, NH₄OH/H₂O, 28% NH₃ basis)을 0℃에서 첨가하고, 제조된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 또는 완료될 때까지 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 톨루엔 (x2)과 공비 혼합하였다. 잔류물을 실리카 겔에서 용리제로서 1% MeOH/DCM을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 5-에틸푸란-2-설폰아미드를 갈색을 띄는 검으로서 수득하였다 (0.36 g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63 (bs, 2H), 6.85 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 2.70 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

[0506]

4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드



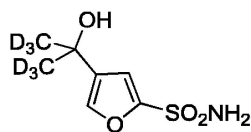
[0507]

[0508]

4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드의 합성은 Urban *et.al.* *Synth.Comm.* **2003**, 33(12), 2029-2043에 상세히 언급된 방법을 이용해 에틸 푸란-3-카르복실레이트로부터 수행하여, 표제 화합물을 언급된 참조 문헌에서와 일치된 스펙트럼 데이터를 가진 백색 고체로서 수득하였다.

[0509]

*d*₆-4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드



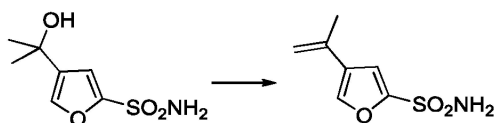
[0510]

[0511]

메틸 마그네슘 클로라이드 대신 메틸-*d*₃-마그네슘 아이오다이드를 이용하기 위해 Urban *et.al.* *Synth.Comm.* **2003**, 33(12), 2029-2043에 언급된 방법을 변형시켜, 대응되는 *d*₆-4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드를 수득하였다.

[0512]

4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드

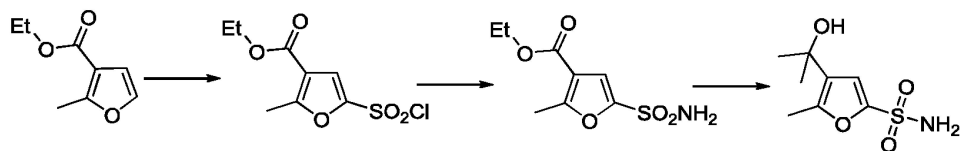


[0513]

[0514]

무수 THF (5.0 mL) 중의 트리페닐포스핀 (0.3 g, 1.16 mmol) 용액에 요오드 (1.0 eq.)를 첨가하고, 이 혼합물을 10분간 실온에서 교반하였다. THF (3.0 mL) 중의 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 용액을 천천히 첨가하고, 완료할 때까지 2시간 동안 계속 교반하였다. 용액을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 10% 소듐 바이설파이트 수용액 (20 mL), 물 (20 mL)로 행구었다. 유기층을 분리하여 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 20% EtOAc:헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.1 g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.02 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 140.7, 140.7, 132.3, 127.8, 112.1, 111.9, 76.0, 7.7, 28.7, 19.8.

[0515] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설포아미드



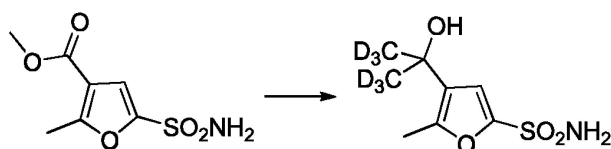
[0516]

[0517] -10℃에서 DCM (300 mL) 중의 에틸 2-메틸-3-푸로에이트 (30 g, 0.195 M) 용액에 클로로설포산 (23.8 g, 0.204 M)을 ~15분간 점적 첨가하였다. 반응물을 주위 온도로 승온시켜, 72시간 교반하였다. 용액을 -10℃까지 냉각시키고, 무수 피리딘 (16.9 g, 0.214 M)을 점적 첨가한 다음 포스포러스 펜타클로라이드 (44.6 g, 0.214 M)를 10분에 걸쳐 ~10 g씩 나누어 첨가하였다. <0℃에서 30분간 교반한 다음, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (550 mL)에 교반하면서 점적 첨가하고, 2시간 동안 지속적으로 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 수상을 DCM (150 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (300 mL)로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 44 g의 진한 적색 오일을 수득하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 5-(클로로설포닐)-2-메틸푸란-3-카르복실레이트를 오렌지색 오일로서 수득하였다 (36 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 (s, 1H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0518] 아세톤 (200 mL) 중의 에틸 5-(클로로설포닐)-2-메틸푸란-3-카르복실레이트 (30 g, 0.12 M)를, 물 (630 mL) 중의 암모늄 바이카보네이트 (37.6 g, 0.475 M) 용액에 15분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 완료될 때까지 (~3시간) 교반하였다. EtOAc (250 mL)를 첨가하고, cHCl을 점적 첨가하여 pH ~2로 pH를 조정하였다. 유기 상을 분리하고, 남아있는 수 상을 소듐 클로라이드로 포화시키고, EtOAc (250 mL)로 재추출하였다. 유기 상을 조합하여 브린 (300 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 갈색 오일성 고체를 수득하였으며, 이를 EtOAc-헥산을 이용해 재결정화하여 에틸 2-메틸-5-설포모일푸란-3-카르복실레이트를 베이지색 고체로서 수득하였다 (11.4 g, 41%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.8 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.3 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0519] 무수 THF (400 mL) 중의 에틸 2-메틸-5-설포모일푸란-3-카르복실레이트 (10 g, 0.043 M)에 -10℃에서 메틸 마그네슘 클로라이드 용액 (3.0 M/THF, 64.3 mL)을 왕성하게 교반하면서 5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 그런 후, 용액을 6시간 동안 주위 온도에서 교반한 다음 -5℃까지 냉각시키고, 암모늄 클로라이드 (51.8 g/물 265 mL) 용액을 점적 처리하였다. 이 수용액을 EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하고, 유기 상을 조합하여 브린 (250 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 오렌지색 오일 (10 g)을 수득하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 40% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (6.1 g, 42%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.54 (br.s., 2H), 6.78 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.4 (s, 6H).

[0520] *d*₅-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설포아미드



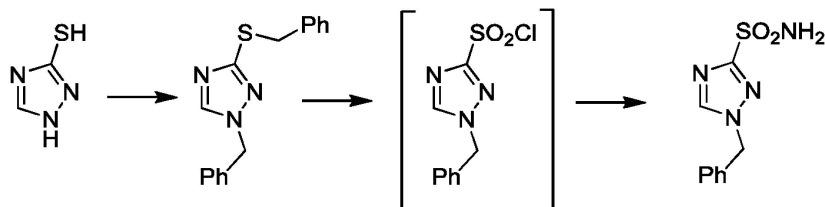
[0521]

[0522] 메틸 2-메틸-5-설포모일푸란-3-카르복실레이트는, 에틸 2-메틸-5-설포모일푸란-3-카르복실레이트를 합성하기 위해 사용된 방법을 변형시키고, 출발 물질로서 에틸 2-메틸푸란-3-카르복실레이트 대신 메틸 2-메틸푸란-3-카르복실레이트를 사용해 제조할 수 있다. 메틸 2-메틸-5-설포모일푸란-3-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (3 g, 29%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.89 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

[0523] -10℃에서 무수 THF (20 mL) 중의 메틸 2-메틸-5-설포모일푸란-3-카르복실레이트 (0.7 g, 3.2 mmol)에, 왕성하게 교반하면서, *d*₃-메틸 마그네슘 아이오다이드 용액 (1.0 M/Et₂O, 26 mL)을 10분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 그

런 후, 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반한 다음 0℃까지 냉각시키고, 암모늄 클로라이드 포화 용액을 점적 처리하였다. 수용액을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출한 다음, 유기층을 조합하여 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 40-70% EtOAc-헥산 농도 구배를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.37 g, 51%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.57 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.4 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ = 150.3, 147.3, 128.4, 113.4, 67.3, 28.5 (multiplet), 12.2.

[0524] 1-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-설폰아미드

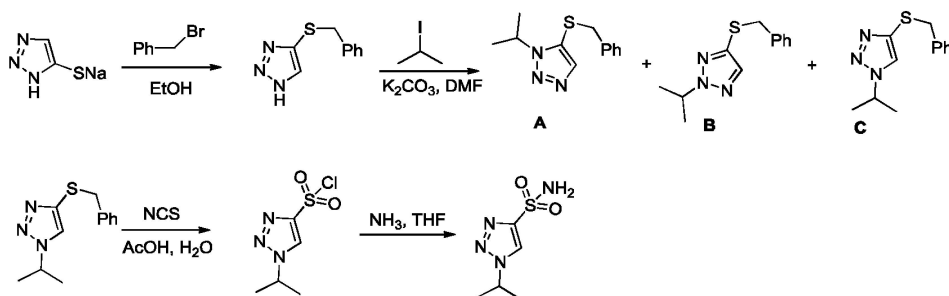


[0525]

[0526] DMF (20 mL) 중의 1H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (1 g, 9.90 mmol) 용액에 K₂CO₃ (4.8g, 34.7 mmol)를 처리한 다음, 0℃까지 냉각시키고, 벤질 브로마이드 (4.2 g, 24.8 mmol)를 5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 주위 온도까지 승온시켜 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL), 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 20% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-벤질-3-(벤질티오)-1H-1,2,4-트리아졸을 백색 고체로서 수득하였다 (1.5 g 54%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.67 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H).

[0527] 0℃에서 아세트니트릴 (5 mL) 중의 1-벤질-3-(벤질티오)-1H-1,2,4-트리아졸, 2 (0.5 g, 1.77 mmol) 용액에 AcOH (3 mL) 및 H₂O (2 mL)를 첨가한 다음 Cl₂ 기체를 45분간 용액에 주입하여 버블링하였다. 0℃에서 30분간 계속 교반한 다음 20℃에서 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 무색 액체를 수득하였다. 잔류물을 THF로 희석하고, -78℃까지 냉각하였다. 암모니아 가스를 용액에 20분간 주입하여 버블링하고, 추가로 30분간 계속 교반한 다음 주위 온도로 승온시켜 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 잔류물을 다이에틸 에테르를 첨가하여 트리투레이션하여, 1-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-설폰아미드를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.25 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.88 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.39-7.33 (m, 5H), 5.45 (s, 2H).

[0528] 1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-설폰아미드



[0529]

[0530] 소듐 1H-1,2,3-트리아졸-5-티올레이트 (500 mg, 4.06 mmol)를 EtOH (5 mL)에 용해하고, 0℃까지 냉각하였다. 벤질 브로마이드 (0.69 g, 4.06 mmol)를 5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 1시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 농축하고, 수득되는 잔사를 NaHCO₃ 포화 용액으로 희석하여 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다.

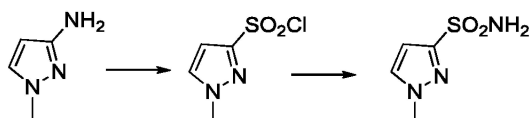
수득한 잔류물을 n-헵탄 (30 mL)과 함께 교반하고, 여과 및 진공 건조하여, 4-(벤질티오)-1*H*-1,2,3-트리아졸을 백색 고체로서 수득하였으며 (0.7 g, 90%), 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40–7.38 (m, 1H), 7.35–7.21 (m, 5H), 4.12 (s, 2H). LCMS (m/z): 192.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0531] DMF (50 mL) 중의 4-(벤질티오)-1*H*-1,2,3-트리아졸 (5 g, 26.1 mmol) 용액을 0°C까지 냉각시키고, K_2CO_3 (9.03 g, 65.4 mmol)를 처리하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 5분간 교반하였다. 이소프로필 아이오다이드 (8.89 g, 52.3 mmol)를 상기 혼합물에 5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 2시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 조산물을 실리카 겔에서 8% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 5-(벤질티오)-1-이소프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸 **A** (0.9 g), 4-(벤질티오)-2-이소프로필-2*H*-1,2,3-트리아졸 **B** (1 g) 및 원하는 산물 4-(벤질티오)-1-이소프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸 **C** (1.4 g, 23%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.29–7.18 (m, 5H), 4.78–4.71 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.4 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 234.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0532] 아세트산 (2.25 mL) 및 H_2O (1.12 mL) 중의 4-(벤질티오)-1-이소프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸 (75 mg, 0.32 mmol) 용액을 0°C까지 냉각시켰다. *N*-클로로숙신아미드 (170 mg, 1.28 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 1시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 8% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-이소프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-설폰닐 클로라이드 (0.1 g, 100%)를 얻은 갈색 액체를 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. LCMS (m/z): 210.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0533] THF (5 mL) 중의 1-이소프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-설폰닐 클로라이드 (100 mg) 용액을 -40°C까지 냉각하였다. 암모니아 가스를 상기 용액에 15분간 퍼징하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 2시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 농축하고, 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 1-이소프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-설폰아미드 (0.07 g, 78%)를 갈색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.71 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 4.91–4.87 (m, 1H), 1.5 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 191.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

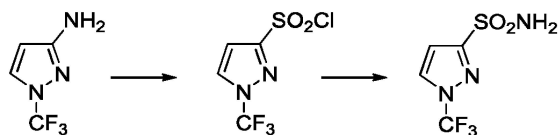
[0534] 1-메틸-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0535]

[0536] 일반 방법 D를 이용해 1-메틸-1*H*-피라졸-3-아민 하이드로클로라이드를 반응시켜 얻은 노란색 액체인 1-메틸-1*H*-피라졸-3-설폰닐 클로라이드를 수득하였다 (0.7 g, 38%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.51–7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.89–6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H). LCMS (m/z): 160.9 $(\text{M}-1)^+$. 설폰닐 클로라이드를 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.4 g, 69%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). LCMS (m/z): 162.05 $(\text{M}+1)^+$.

[0537] 1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드

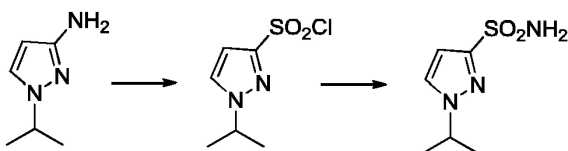


[0538]

[0539] 일반 방법 D를 이용해, 1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-아민을 반응시켜 1-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-설폰닐 클로라이드를 수득하였다 (0.4 g, 43%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -60.46.

[0540] 설폰닐 클로라이드를 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 수득하였다 (0.22 g, 46%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 (dd, *J* = 2.8, 0.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -60.41.

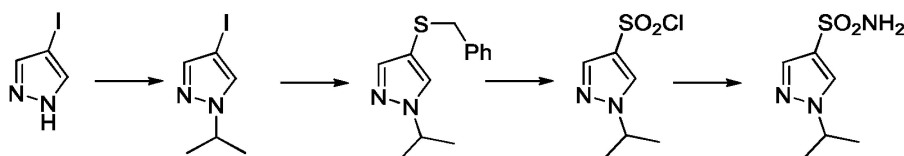
[0541] 1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0542]

[0543] 1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-아민을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜, 1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-설폰닐 클로라이드 갈색 액체를 수득하였다 (0.5 g, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.6 (br.s., 2H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 209.0 (M+1)⁺. 설폰닐 클로라이드를 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (0.45 g, 82%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.9 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 190.0 (M+1)⁺.

[0544] 1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-설폰아미드



[0545]

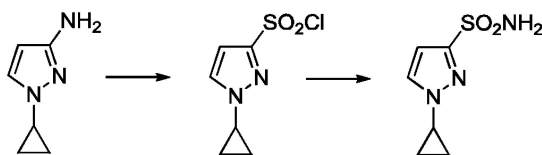
[0546] DMF (20 mL) 중의 4-요오도-1*H*-피라졸 (1 g, 5.15 mmol) 용액에 K₂CO₃ (1.42g, 10.30 mmol) 및 이소프로필 아이오다이드 (1.05 g, 6.19 mmol)를 주위 온도에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 90℃까지 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석한 다음 다이에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (2 x 50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-요오도-1-이소프로필-1*H*-피라졸을 무색 액체로서 수득하였다 (1.1 g, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.46 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 237.2 (M + 1)⁺.

[0547] 다이옥산 (20 mL) 중의 4-요오도-1-이소프로필-1*H*-피라졸 (1 g, 4.24 mmol) 용액에 벤질 머캅탄 (0.8g, 6.35 mmol)과 DIPEA (1.1g, 8.47 mmol)를 질소 분위기 하에 순차적으로 첨가하였다. 15분간 아르곤 가스로 퍼징하여 용액을 탈기시켰다. Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.0423 mmol) 및 Xantphos (50 mg, 0.0847 mmol)를 아르곤 분위기 하에 첨가하고, 제조된 혼합물을 반응 용기에 넣어 밀봉하여, 75℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 농축하여, 물 (20 mL)로 희석한 다음 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (2

x 50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-(벤질티오)-1-이소프로필-1*H*-피라졸을 노란 색 액체로서 수득하였다 (650 mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 233.3 ($M+1$)⁺.

[0548] 0℃에서 아세트니트릴 (10 mL) 중의 4-(벤질티오)-1-이소프로필-1*H*-피라졸, 3 (0.35 g, 1.508 mmol) 용액에 AcOH (0.7 mL)와 H_2O (0.35 mL)을 첨가한 다음 DCDMH (0.6 g, 3.017 mmol)를 5분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 용액을 30분간 교반한 다음 주위 온도까지 승온시켜 다시 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-설폰닐 클로라이드를 무색 액체로서 수득하였다. 설폰닐 클로라이드를 THF로 희석하고, -78℃까지 냉각시킨 다음 NH_3 가스를 용액에 15분간 주입하여 버블링하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음 주위 온도에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 화합물 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 다이에틸 에테르를 첨가하여 트리투레이션 하고, 감압 건조하여, 1-이소프로필-1*H*-피라졸-4-설폰아미드를 연갈색 고체로서 수득하였다 (0.2 g, 71%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 1.4 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 190.2 ($M+1$)⁺.

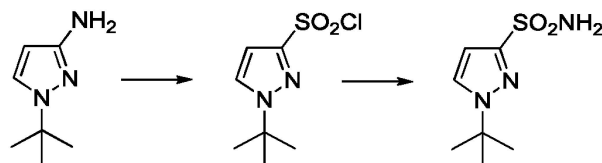
[0549] 1-사이클로프로필-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0550]

[0551] 1-사이클로프로필-1*H*-피라졸-3-아민을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜 1-사이클로프로필-1*H*-피라졸-3-설폰닐 클로라이드를 제조한 다음 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 연갈색 고체로서 수득하였다 (0.2 g, 33%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 1.28-1.05 (m, 4H).

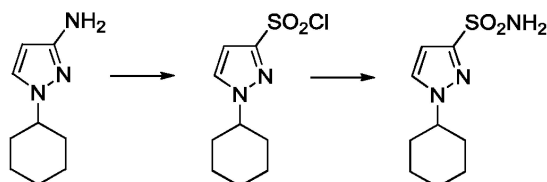
[0552] 1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0553]

[0554] 1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-아민을 반응시켜 1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-설폰닐 클로라이드로 일반 방법 D를 이용해 제조한 다음 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 연갈색 고체로서 수득하였다 (150 mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.75 (br.s., 1H), 1.60 (s, 9H). LCMS (m/z): 204.15 ($M+1$)⁺.

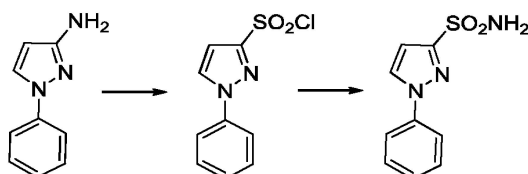
[0555] 1-사이클로헥실-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0556]

[0557] 1-사이클로헥실-1H-피라졸-3-아민을 반응시켜 1-사이클로헥실-1H-피라졸-3-설폰일 클로라이드로 일반 방법 D를 이용해 제조한 다음 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.35 mg, 50%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 2.0 1.1 (m, 6H).

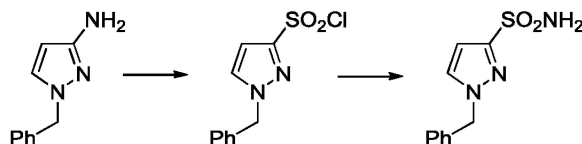
[0558] 1-페닐-1H-피라졸-3-설폰아미드



[0559]

[0560] 1-페닐-1H-피라졸-3-아민을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜 1-페닐-1H-피라졸-3-설폰일 클로라이드 노란색 액체를 수득하였다 (0.5 g, 47 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H). 설폰일 클로라이드를 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (0.4 g, 87 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (br.s., 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H). LCMS (m/z): 224.1 ($M+1$) $^+$.

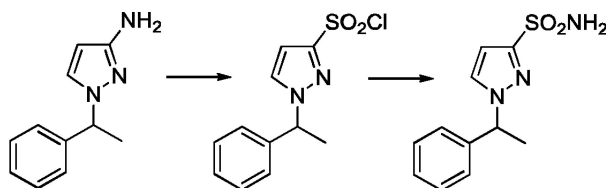
[0561] 1-벤질-1H-피라졸-3-설폰일 클로라이드



[0562]

[0563] 1-벤질-1H-피라졸-3-아민을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜, 1-벤질-1H-피라졸-3-설폰일 클로라이드 연갈색 액체를 수득하였다 (0.2 g, 45%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.38 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.8 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.42 (s, 2H). 설폰일 클로라이드를 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 연갈색 액체로서 수득하였다 (0.15 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42-7.36 (m, 4H), 7.24 (d, J = 1.6Hz, 2H), 6.7 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.10 (s, 2H). LCMS (m/z): 238.10 ($M+1$) $^+$.

[0564] 1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드

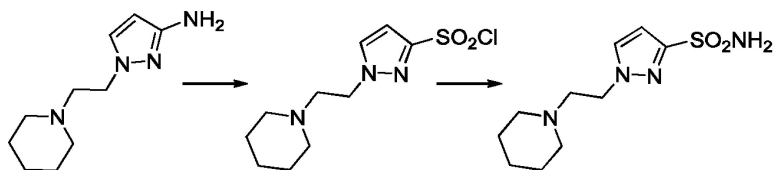


[0565]

[0566] 1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-아민을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜, 1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-설폰일 클로라이드를 제조한 다음 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.25 mg,

68%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 – 7.18 (m, 6H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.57 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.92 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

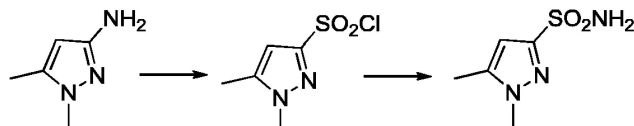
[0567] 1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0568]

[0569] 1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-3-아민을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜, 1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-3-설폰닐 클로라이드를 얻은 갈색 액체로 수득한 다음 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.3 g, 46%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.54 (s, J = 2.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.46–1.34 (m, 6H). LCMS (m/z): 259.10 ($M+1$) $^+$.

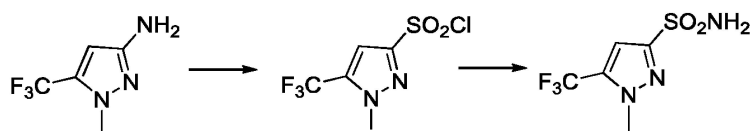
[0570] 1,5-다이메틸-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0571]

[0572] 1,5-다이메틸-1*H*-피라졸-3-아민을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜, 1,5-다이메틸-1*H*-피라졸-3-설폰닐 클로라이드의 노란색 액체를 제조하였다 (0.45 g, 26%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.92 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (m/z): 217 ($M+\text{Na}$) $^+$. 설폰닐 클로라이드를 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.25 g, 55%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.30 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). LCMS (m/z): 175.9 ($M+1$) $^+$.

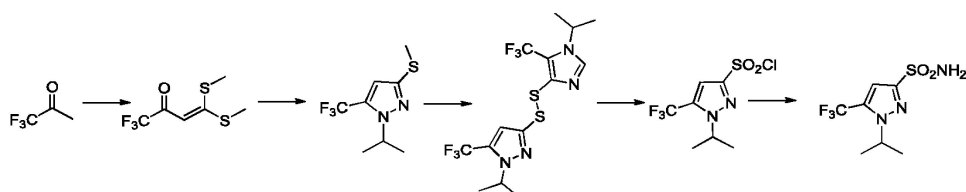
[0573] 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0574]

[0575] 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-아민을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜, 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-설폰닐 클로라이드의 얻은 갈색 액체를 제조하였다 (1.1 g, 37%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.21 (s, 1H), 4.16 (s, 3H). 설폰닐 클로라이드를 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (0.45 mg, 82%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.06 (s, 1H), 5.02 (br.s., 2H), 4.03 (s, 3H).

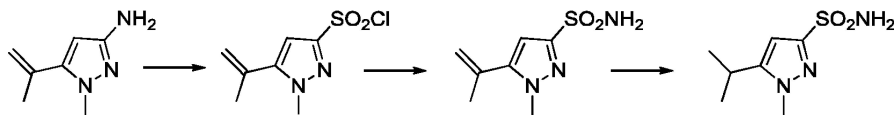
[0576] 1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[0577]

- [0578] DMF (20 mL) 중의 NaH (2.14 g, 89.3 mmol) 혼합물을 -10℃까지 냉각시켰다. DMF (80 mL) 중의 1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 (5 g, 44.6 mmol) 용액을 상기 혼합물에 매우 조심하면서 첨가하여, 5분간 -10℃에서 교반하였다. CS₂ (10.2 g, 133.9 mmol)를 상기 혼합물에 30분에 걸쳐 점적 첨가한 다음 반응 혼합물을 주위 온도까지 승온시켜 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 10분에 걸쳐 CH₃I (7.5 mL)를 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 주위 온도까지 승온시켜 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수 (50 mL)로 희석한 다음 다이에틸 에테르 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1,1,1-트리플루오로-4,4-비스(메틸티오)부트-3-en-2-온을 연갈색 고체로서 수득하였다 (3.5 g, 36%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.24 (s, 1H), 2.57 (m, 6H). LCMS (*m/z*): 217.20 (M +1)⁺.
- [0579] EtOH (25 mL) 중의 1,1,1-트리플루오로-4,4-비스(메틸티오)부트-3-en-2-온 (2.5 g, 11.6 mmol) 용액에, 0℃에서 이소프로필 하이드라진 하이드로클로라이드 (2 g, 13.9 mmol)를 처리한 다음, Et₃N (2.4g, 40.98 mmol)를 첨가하여 혼합물을 12시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여, NaHCO₃ 포화 수용액으로 희석한 다음 EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (200 mL) 및 브린 (200 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 100% EtOAc를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-이소프로필-3-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸을 연갈색 액체로서 수득하였다 (1.5 g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.47 (s, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 225.20 (M +1)⁺.
- [0580] 0℃에서 클로로포름 (10 mL) 중의 1-이소프로필-3-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (0.5g, 2.23 mmol) 용액에 mCPBA (0.38 g, 2.23 mmol)를 처리하고, 10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화 용액 (10 mL)으로 희석한 다음 CHCl₃ (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 CHCl₃ (10 mL)에 용해하고, 트리플루오로무수 아세트산 (1.4 g, 6.7 mmol)을 처리하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 열처리하고, 주위 온도까지 냉각시킨 다음 및 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 MeOH (5 mL)-THF (5 mL)-H₂O (5 mL)로 희석하여 0℃에서 냉각시킨 다음 Na₂CO₃ (0.7 g, 6.7 mmol)를 처리하여 3시간 교반하였다. 용액을 물 (30 mL)로 희석하고, CHCl₃ (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 1-이소프로필-3-((1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)다이설파닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸이 포함된 조산물 잔사 (0.2 g)를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.85 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 1.53 (m, 6H). LCMS (*m/z*): 416.75 (M -1)⁻.
- [0581] 아세토니트릴 (10 mL) 중의 조산물 1-이소프로필-3-((1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)다이설파닐)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (0.2 g 조산물, 0.478 mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고, AcOH (1 mL) 및 H₂O (1.5mL)를 처리하였다. DCDMH (0.19 g, 0.956 mmol)를 5분에 걸쳐 나누어 첨가하여 2시간 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰닐 클로라이드를 무색 액체로서 수득하였다. (1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰닐 클로라이드)를 THF로 희석하여, -78℃까지 냉각시킨 다음 NH₃ 가스를 용액에 10분간 주입하여 버블링하고, 1시간 교반한 후 주위 온도로 승온시켜 다시 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 다이에틸 에테르 및 n-펜탄으로 트리투레이션하여, 1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (75 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.73-4.70 (m, 1H), 1.5 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (*m/z*): 256.0 (M -1)⁻.

[0582] 5-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드



[0583]

[0584] 0℃에서 아세트니트릴 (10 mL) 중의 1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1H-피라졸-3-아민 (0.25 g, 1.824 mmol) 용액에 c.HCl (1.2 mL)/H₂O (0.5 mL)를 처리한 다음 NaNO₂ (0.15 g, 2.19 mmol)/H₂O (2 mL) 수용액을 처리하였다. 제조된 용액을 0℃에서 45분간 교반하였다. AcOH (0.25 mL), CuCl₂·2H₂O (0.15 g, 0.91 mmol) 및 CuCl (10 mg, 0.091 mmol)을 상기 혼합물에 순차적으로 첨가하고, SO₂ 가스를 20분간 0℃에서 퍼징하였다. 제조된 반응 혼합물을 0℃ - 10℃에서 60분간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 20% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1H-피라졸-3-설폰닐 클로라이드를 무색 액체로서 수득하였다 (0.15 g, 38%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.77 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

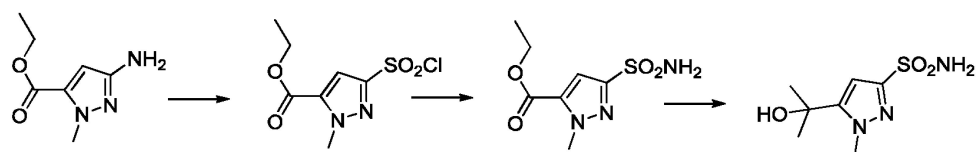
[0585]

THF (7 mL) 중의 1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1H-피라졸-3-설폰닐 클로라이드 (0.075 g, 0.34 mmol) 용액을 -78℃까지 냉각시킨 다음, 암모니아 가스를 용액에 15분간 주입하여 버블링하고, 다시 30분간 계속 교반한 후 주위 온도로 승온시켜 2시간 또는 완료될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하여, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1H-피라졸-3-설폰아미드를 황백색 고형물 0.04 g (조산물)로서 수득하였으며, 정제없이 사용하였다.

[0586]

MeOH (10 mL) - EtOAc (4 mL) 중의 조산물 1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1H-피라졸-3-설폰아미드 (0.12 g, 0.6 mmol)에 질소 분위기 하에 10% 팔라듐/탄소 (30 mg)를 처리하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 수소 (풍선)를 채워 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하여 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 수득한 고체를 다이에틸 에테르로 더 세척하여, 5-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.11 g, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.50 (s, 1H), 5.00 (br.s., 2H), 3.87 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

[0587] 5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드



[0588]

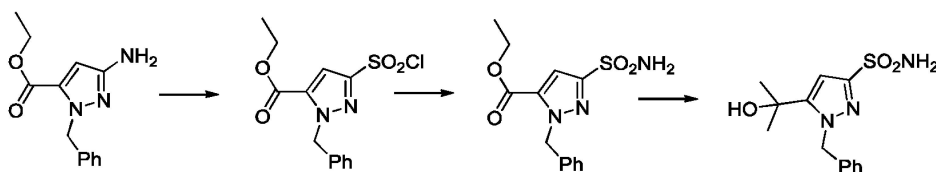
[0589] 에틸 3-아미노-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 일반 방법 D를 이용해 반응시켜 에틸 3-(클로로설폰일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 연-노란색 액체를 제조하였다 (0.35 g, 47%). ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.39 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.32 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 설폰닐 클로라이드를 일반 방법 E2를 이용해 변환하여, 에틸 1-메틸-3-설폰아미도-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 황백색 고체로서 수득하였다 (0.3 g, 94%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.59 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0590]

0℃에서, 무수 THF (10 mL) 중의 에틸 1-메틸-3-설폰아미도-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.25 g, 1.07 mmol) 용액에 메틸 마그네슘 클로라이드 (3 M / THF, 5 당량)를 점적 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 점차적으로 주위 온도까지 승온시켜 6시간 또는 완료할 때까지 교반하였다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, NH₄Cl 포화 수용액 (2.0 mL)으로 퀀칭한 다음 냉수 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 50% EtOAc/헥산 농도 구배를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 백색 고체로서 수득하였다 (0.2

g, 87%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.34 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

[0591] 1-벤질-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-3-설폰아미드

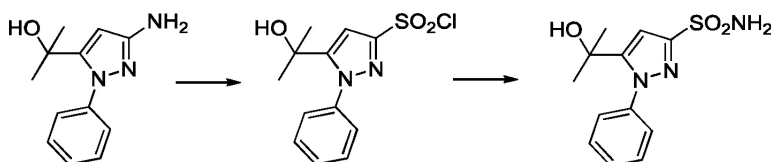


[0592]

[0593] 에틸 3-아미노-1-벤질-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 일반 방법 D를 이용해 반응시켜, 에틸 1-벤질-3-(클로로설폰일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 연갈색 액체를 제조하였다 (0.35 g, 47%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 5.87(s, 2H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 설폰닐 클로라이드를 일반 방법 E2를 이용해 변환하여, 에틸 1-벤질-3-설파모일-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (0.7 g, 88%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.66 (s, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.2-7.18 (m, 3H), 5.77(s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (m/z): 310.05 ($M+1$)⁺.

[0594] 0°C에서 무수 THF (10 mL) 중의 에틸 1-벤질-3-설파모일-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (0.5 g, 1.62 mmol) 용액에 메틸 마그네슘 클로라이드 (3 M / THF, 2.77 mL, 8.1 mmol)를 점적 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 점차적으로 주위 온도까지 승온시켜 4시간 또는 완료될 때까지 교반하였다. 용액을 0°C까지 냉각시키고, NH_4Cl 포화 수용액 (2.0 mL)으로 킁친한 다음 냉수 (20 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 70-100% EtOAc/헥산 농도 구배를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 백색 고체로서 수득하였다 (0.27 g, 57%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.37 (s, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.2-7.18 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 1.44 (s, 6H). LCMS (m/z): 296.1 ($M+1$)⁺.

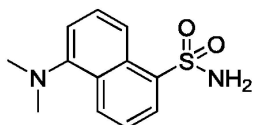
[0595] 5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-3-설폰아미드



[0596]

[0597] 2-(3-아미노-1-페닐-1H-피라졸-5-일)프로판-2-올을 일반 방법 D를 이용해 반응시켜, 5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-3-설폰닐 클로라이드의 노란색 액체를 제조하였다 (0.4 g, 36%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.55-7.45 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 1.51 (s, 6H). 설폰닐 클로라이드를 일반 방법 E2를 이용해 변환하여, 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (0.32 g, 87%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.5 (s, 5H), 7.47 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 1.30 (s, 6H).

[0598] 5-(다이메틸아미노)나프탈렌-1-설폰아미드



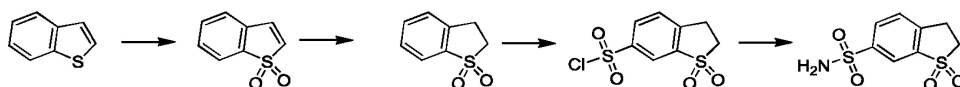
[0599]

[0600] 5-(다이메틸아미노)나프탈렌-1-설폰아미드 3-아지도벤젠설폰아미드를 Satish K. Nair, Daniel Elbaum and David W. Christianson. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271:1003-100 및 Lixuan Mu, Wensheng Shi, Guangwei She,

Jack C. Chang, and Shuit-Tong Lee. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3469 -3472에 언급된 방법에 따라 합성하였다.

[0601] 아세톤 (5 mL) 중의 5-(다이메틸아미노)나프탈렌-1-설폰일 클로라이드 (0.12 g, 0.44 mmol) 용액을 암모늄 바이 카보네이트 (0.17 g, 1.76 mmol)/물 (1.0 mL) 용액에 점적 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 2시간 또는 완료할 때까지 교반하였다. c.HCl을 사용해 pH 2.0으로 pH를 조정하였다. 유기 상을 분리하고, 수상을 NaCl로 포화시켜 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 조합하여 브린으로 행구고, 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.075 g, 67% 수율). ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 8.54 (d, *J* = 8.5 Hz, OH), 8.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 17.0, 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H). ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) δ = 151.6, 138.9, 129.7, 129.4, 129.2, 127.4, 126.6, 122.9, 119.5, 114.8, 44.4.

[0602] N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-2,3-다이하이드로벤조[b]티오펜-6-설폰아미드 1,1-다이옥사이드



[0603]

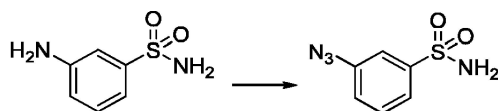
[0604] *m*-클로로퍼벤조산 (77%, 6.35 g, 27.9 mmol)을 무수 다이클로로메탄 (100 mL) 중의 벤조[b]티오펜 (1.50 g, 11.1 mmol) 용액에 완성하게 교반하면서 실온에서 나누어 첨가하고, 제조된 반응 혼합물을 동일 온도에서 16시간 교반하였다. NaHCO₃ 포화 수용액 (250 mL)을 첨가하고, 수층을 다이클로로메탄 (2 x 100 mL)으로 추출한 다음, 유기층 분리하고, 조합한 유기층을 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하였다. 에탄올로부터 결정화하여 벤조[b]티오펜 1,1-다이옥사이드 (1.56 g, 84%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 6 Hz, 1H). LCMS (*m/z*): 167 [M + H]⁺.

[0605] 에탄올 (55 mL) 중의 벤조[b]티오펜 1,1-다이옥사이드 (0.75 g, 4.51 mmol) 용액을 10분간 질소로 탈기한 다음 10% Pd/C (10 mg)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 (1 atm) 하에 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축하여, 2,3-다이하이드로벤조[b]티오펜 1,1-다이옥사이드 (0.74 g, 97%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 6 Hz, 2H). LCMS (*m/z*): 169 [M + H]⁺.

[0606] 2,3-다이하이드로벤조[b]티오펜 1,1-다이옥사이드 (0.75 g, 4.45 mmol)를 클로로설폰산 (1.5 mL, 22.2 mmol) 중에서 80℃에서 4시간 가열하였다. 반응 혼합물을 분쇄한 얼음 위에 붓고, 5분간 교반하였다. 수용액을 다이클로로메탄 (2x50 mL)으로 추출하고, 유기층을 조합하여 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하여, 2,3-다이하이드로벤조[b]티오펜-6-설폰일 클로라이드 1,1-다이옥사이드 (0.45 g, 38%)를 연갈색 오일로서 수득하였다. 조산물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 6 Hz, 2H).

[0607] 아세톤 (1 mL) 중의 2,3-다이하이드로벤조[b]티오펜-6-설폰일 클로라이드 1,1-다이옥사이드 (0.45 g, 1.68 mmol)에 NH₃ 수용액 (2 mL, 28% NH₄OH/H₂O)을 0℃에서 첨가하고, 제조된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 또는 완료될 때까지 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 톨루엔 (x2)과 공비 혼합하였다. 조산물 잔사를 실리카 상에서 4% MeOH/CH₂Cl₂ 용리제를 이용해 컬럼 크로크로마토그래피에 의해 정제하여, 2,3-다이하이드로벤조[b]티오펜-6-설폰아미드 1,1-다이옥사이드 (0.16 mg, 39%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.60 (bs, 2H), 3.70 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 9 Hz, 2H).

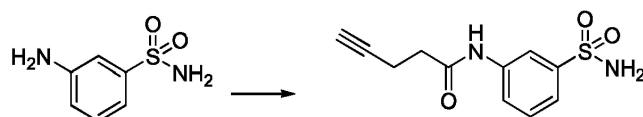
[0608] 3-아지도벤젠설포아미드



[0609]

[0610] Pawan Kumar, Navneet Chandak, Poul Nielsen, Pawan K. Sharma. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3843-3849에 언급된 방법에 따라 합성하였다. CH₃CN (8 mL) 중의 3-아미노벤젠설포아미드 (0.3 g, 1.7 mmol) 용액을 0℃로 냉각시켰다. 교반한 이 혼합물에 *t*-BuONO (250 μ l, 2.1 mmol)를 첨가한 다음 TMSN₃ (276 μ l, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 제조된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 조산물을 실리카 겔에서 100% 헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다 (0.31 g, 91%). ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146.2, 140.8, 131.2, 122.9, 122.4, 116.5.

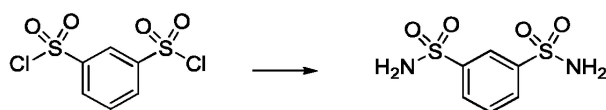
[0611] *N*-(3-설파모일페닐)펜트-4-인아미드



[0612]

[0613] 트라이 DMF (5.0 mL) 중의 펜트-4-이노익산 (0.1 g, 1.02 mmol) 및 3-아미노벤젠설포아미드 (0.21 g, 1.22 mmol) 용액에, HBTU (0.46 g, 1.22 mmol)를 첨가한 다음 DIPEA (212 μ l, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 또는 완료시까지 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, H₂O (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행군 다음, 유기 상을 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 100% 헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다 (0.2 g, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.22 (dd, *J* = 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 171.3, 143.8, 138.9, 129.2, 122.9, 121.0, 117.1, 82.1, 69.1, 35.4, 14.0.

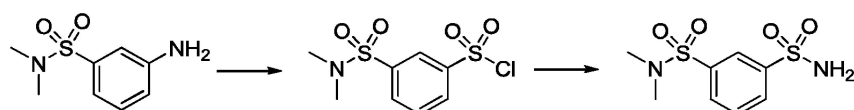
[0614] 벤젠-1,3-다이설포아미드



[0615]

[0616] 벤젠-1,3-다이설포닐 다이클로라이드 (0.50 g, 0.726 mmol)를 테트라하이드로푸란 (4 mL)에 용해하고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 암모니아 수용액 (0.4 mL)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 냉수에 부은 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 제조된 고체를 펜탄으로 트리투레이션하여, 표제 화합물을 연갈색 고체로서 수득하였다 (0.16 g, 87%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.27 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 4H).

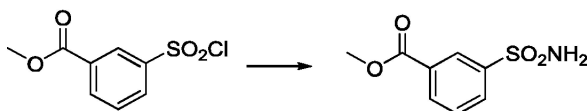
[0617] *N,N'*-다이메틸벤젠-1,3-다이설포아미드



[0618]

[0619] 3-아미노-*N,N*-다이메틸벤젠설포나미드를 방법 D를 이용해 3-(*N,N*-다이메틸설파모일)벤젠설포닐 클로라이드 (0.45 g, 80%)로 변환하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 6H). 설파닐 클로라이드를 일반 방법 E1을 이용해 변환하여, 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (0.45 g, 93%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 2.65 (s, 6H).

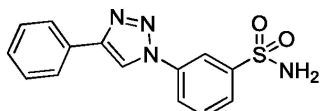
[0620] 메틸 3-설파모일벤조에이트



[0621]

[0622] 메틸 3-(클로로설포닐)벤조에이트 (1.00 g, 4.26 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란 (15 mL)에 용해하고, 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 암모니아 수용액 (5.0 mL)을 점적 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 냉수에 부어 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 제조된 고체를 펜탄을 첨가하여 트리투레이션하여, 표제 화합물을 연갈색 고체로서 수득하였다 (0.75 g, 82%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.6 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); m/z 214.0 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

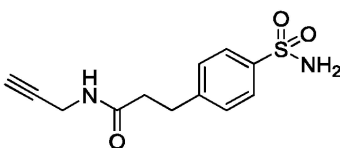
[0623] 3-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤젠설포나미드



[0624]

[0625] 에틸닐벤젠 (1 eq), 3-아지도벤젠설포나미드 (1.2 eq), 5 mol% CuSO_4 , 10 mol% NaAsc 용액을 DMSO (500 μL) 중 에서 실온에서 12시간 교반하였다. 조산물을 역상 컬럼 크로마토그래피를 이용해 반응 혼합물로부터 바로 정제 하고 (Reveleris flash column chromatography, 4 g, 18 mL/min.), 동결 건조하여 산물을 백색 고체로서 수득 하였다 (32 mg, 70%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.57 - 9.36 (m, 1H), 8.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

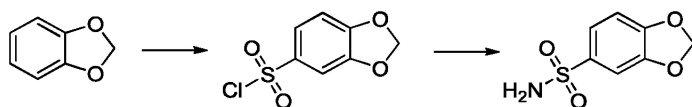
[0626] *N*-(프로프-2-yn-1-일)-3-(4-설파모일페닐)프로판아미드



[0627]

[0628] 트라이 DMF (5.0 mL) 중의 3-(4-설파모일페닐)프로판산 (0.3 g, 1.5 mmol) 및 프로파길 아민 (0.11 g, 1.5 mmol) 용액에 HBTU (0.74 g, 1.5 mmol)를 첨가한 다음 DIPEA (342 μL , 1.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하고, 반응이 완료되면, EtOAc (30 mL)로 희석하여 H_2O (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구었다. 유기층을 분리하고; 건조 (MgSO_4) 및 증발시켜, 조산물을 수득하였다. 조산물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1:1, EtOAc:헥산), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.22 g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

[0629] 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-설포나미드



[0630]

[0631]

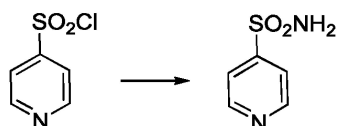
설푸릴 클로라이드 (2.18 ml, 26.7 mmol)를 무수 DMF (2.10 ml, 26.7 mmol)에 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가한 다음 얼음조를 제거하고, 용액을 15분간 교반하였다. 용액을 한번 더 0℃까지 냉각하고, 벤조[d][1,3]다이옥솔을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하게 둔 후 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 분쇄 얼음 위에 부어 5분간 교반한 다음 다이클로로메탄 (100 ml → 2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 15% DCM-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-설폰일 클로라이드를 황백색 고체로서 수득하였다 (1.78 g, 33%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H).

[0632]

아세톤 (1 mL) 중의 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-설폰일 클로라이드 (0.30 g, 1.35 mmol) 용액에 NH₃ 수용액 (1.5 mL, 28% NH₄OH/H₂O)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 완료될 때까지, 전형적으로 2시간 동안 교반한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 2% MeOH-DCM을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (210 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21(bs, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H).

[0633]

피리딘-4-설폰아미드



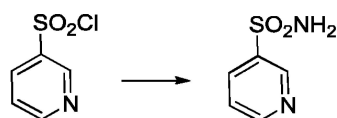
[0634]

[0635]

피리딘-4-설폰일 클로라이드를 일반 방법 E3를 이용해 변환하여, 표제 화합물을 옅은 노란색 고체로서 수득하였다 (50 mg, 56%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.24 (br.s., 2H).

[0636]

피리딘-3-설폰아미드



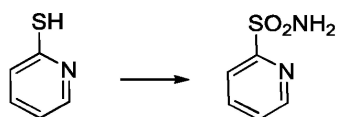
[0637]

[0638]

피리딘-3-설폰일 클로라이드를 일반 방법 E3를 이용해 변환하여, 표제 화합물을 옅은 노란색 고체로서 수득하였다 (0.7 g, 79%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.96 (dd, *J* = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H).

[0639]

피리딘-2-설폰아미드



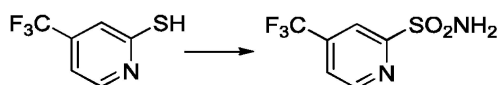
[0640]

[0641]

1.0 M HCl 용액 (45 mL)과 DCM (45 mL)을 -10℃까지 냉각시키고, 피리딘-2-티올 (1.0 g, 9.0 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, NaOCl (6% 용액, 47 mL, 3.3 eq.)을 5분에 걸쳐 점적 첨가하고, -10℃에서 10분간 계속 교반하였다. 유기 상을 분리하고 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과하였다. 제조된 용액을 메탄올 암모니아 포화 용액 및 DCM (1:1, 40 mL)으로 구성된 예비-냉각시킨 용액에 0℃에서 점적 첨가한 다음, 주위 온도로 승온시켜 완료될 때까지, 전형적으로 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하여, 백색 고체를 수득하였으며, 이를 뜨거운 EtOAc에 용해 및 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 용매를 진공 제거하고, EtOAc-헥산을 이용해 재결정화하여, 표

제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (0.5 g, 35%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.70 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H).

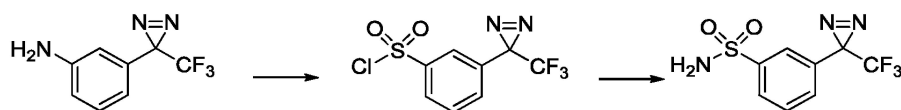
[0642] 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설폰아미드



[0643]

[0644] 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설폰아미드는, 피리딘-2-설폰아미드를 합성하기 위해 사용된 방법에 따라 합성하였으며, 단 피리딘-2-티올 대신 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-티올을 사용하였다. 산물 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설폰아미드를 고체로서 수득하였다 (0.7 g, 56%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H).

[0645] 3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설폰아미드

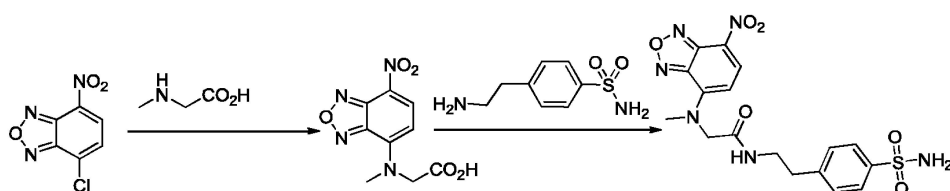


[0646]

[0647] 3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)아닐린을 일반 방법 D에 따라 변환하여 3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설폰아미드 클로라이드의 노란색 액체를 수득하였다 (1.1 g, 52%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -65.06.

[0648] 3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설폰아미드 클로라이드를 일반 방법 E2에 따라 변환하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.6 g, 60%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.99 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -65.13.

[0649] 2-(메틸(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-4-일)아미노)-N-(4-설파모일페닐)아세트아미드



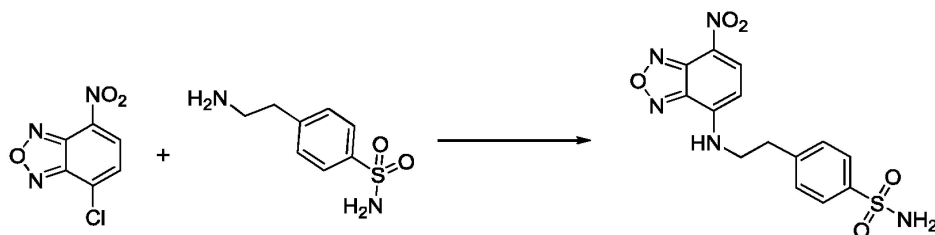
[0650]

[0651] 2-(메틸아미노)아세트산 (0.24 g, 2.75 mmol) 및 소듐 하이드로젠카보네이트 (0.694 g, 8.26 mmol)를 물 (10 mL)과 MeOH (20 mL) 혼합물에 용해하였다. 그런 후, 4-클로로-7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸 (0.50 g, 2.50 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 휘발 물질들을 감압 하에 제거하고, 수득되는 조산물 잔사를 실리카 겔에서 용리제로서 0-5% 메탄올/다이클로로메탄 농도 구배를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-(메틸(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-4-일)아미노)아세트산을 적갈색 고체로서 수득하였다 (1.10 g, 87%).

[0652] 2-(메틸(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-4-일)아미노)아세트산 (1.00 g, 3.96 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란 (25 mL)에 질소 분위기 하에 용해하고, 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 다이이소프로필에틸아민 (0.76 g, 5.55 mmol) 및 1,1'-카르보닐다이이미다졸 (0.90 g, 4.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 2-(메틸(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-4-일)아미노)아세트산이 모두 반응할 때까지 교반하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켜, 4-(2-아미노에틸)벤젠설폰아미드 (0.95 g, 4.75 mmol)를 첨가한 다음 주위 온도에서 완료될 때까지, 전형적으로 6시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제

하여, 표제 화합물을 적갈색 고체로서 수득하였다 (1.20 g, 70%). LCMS (m/z): 435.4 ($M+1$)⁺.

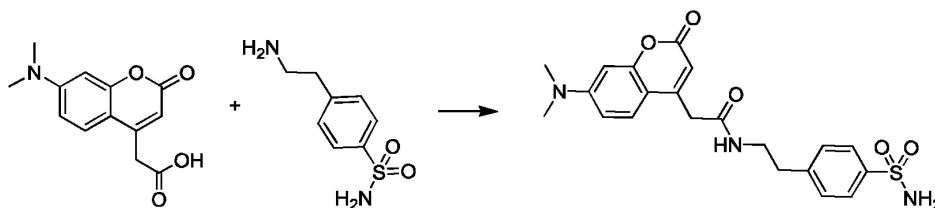
[0653] 4-(2-(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-4-일아미노)에틸)벤젠설포아미드



[0654]

[0655] 4-(2-아미노에틸)벤젠설포아미드 (0.55 g, 2.75 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민 (0.64 g, 2.75 mmol)을 에탄올 (20 mL)에 용해하고, 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 4-클로로-7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸 (0.50 g, 2.50 mmol)을 0℃에서 첨가한 다음 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 브린에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 감압 하에 조합한 유기 추출물로부터 증발시키고, 수득한 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 산물을 진노란색 고체로서 수득하였다 (0.250 g, 7%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.5 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

[0656] 2-(7-(다이메틸아미노)-2-옥소-2H-크로멘-4-일)-N-(4-설파모일펜에틸)아세트아미드 (171):

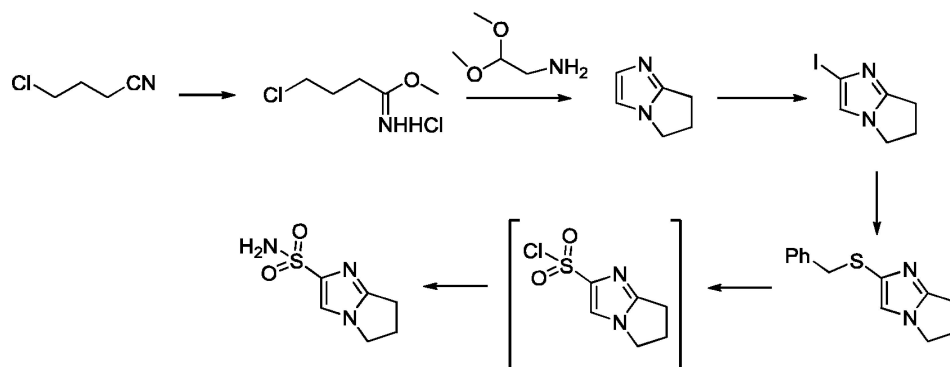


[0657]

[0658] 분자량: 429.49

[0659] 2-(7-(다이메틸아미노)-2-옥소-2H-크로멘-4-일)아세트산 (0.50 g, 2.02 mmol), EDC.HCl (0.47 g, 3.03 mmol), HOBt (0.464 g, 3.03 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (0.409 g, 4.04 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중에서 혼합하여, 0℃에서 30분간 교반하였다. 4-(2-아미노에틸)벤젠설포아미드 (0.445 g, 2.224 mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 18시간 동안 계속 교반하였다. 완료 후, 반응물을 냉수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 실리카 겔에서 용리제로서 0-5% 메탄올/다이클로로메탄 농도 구배를 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-(7-(다이메틸아미노)-2-옥소-2H-크로멘-4-일)-N-(4-설파모일펜에틸)아세트아미드를 녹색이 도는 노란색 고체로서 수득하였다 (0.25 g, 29%). LCMS (m/z): 430.2 ($M+1$)⁺.

[0660] 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-설포아미드



[0661]

[0662] 다이에틸 에테르 (100 mL) 중의 3-클로로부탄니트릴 (20 g, 193.1 mmol) 용액에 MeOH (7.41g, 231.7 mmol)를 처리한 다음 0℃까지 냉각시켰다. HCl 가스를 반응 혼합물에 4시간 동안 0℃에서 주입하여 버블링하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 24시간 교반한 다음 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 수득한 고체 잔사를 다이에틸 에테르

(3 x 100 mL), n-펜탄 (2 x 100 mL)으로 행구고, 45℃에서 진공 건조하여, 메틸 4-클로로부탄이미테이트 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0663] 메틸 4-클로로부탄이미테이트 하이드로클로라이드 (25 g, 146.1 mmol)를 DCM (250 mL)에 용해하고, Et₃N (44.3 g, 4.38 mmol)을 처리한 다음, 반응 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 2,2-다이메톡시에탄-1-아민 (12.2 g, 116.9 mmol)을 상기 혼합물에 5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 60℃까지 승온시켜, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 수득한 잔류물에 포름산 (150 mL)을 처리하여 80℃에서 24시간 가열하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 농축하고, 수득한 잔사를 톨루엔 (2 x 100 mL)과 공비 혼합하였다. 조산물을 혼합물에 NaHCO₃ 포화 용액을 첨가하여 염기성화하고, DCM (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸 (8 g, 3 단계에 걸쳐 39%)을 저융점의 어두운 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.0 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H).

[0664] 아세토니트릴 (120 mL) 중의 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸 (4 g, 37.0 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. N-요오도숙신이미드 (9.16g, 40.7 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 Na₂S₂O₃ 포화 용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 4-40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-요오도-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸 (1.0 g, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.03 (s, 1H), 3.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H). LCMS (m/z): 235 [M+H]⁺.

[0665] 50 mL의 재-밀봉가능한 시험관에서, 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 2-요오도-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸 (0.3 g, 1.28 mmol) 및 페닐메탄 티올 (0.24 g, 1.92 mmol) 용액에, DIPEA (0.41 g, 3.20 mmol)를 RT에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 질소 가스를 5분간 용액에 퍼징하였다. Xantphos (74mg, 0.128mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0.064 mmol)를 상기 용액에 순차적으로 첨가한 다음, 용기를 질소 가스로 5분간 퍼징하였다. 제조된 혼합물을 110℃에서 12시간 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 RT로 냉각시키고, EtOAc (25 mL)로 희석한 다음 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 50-70% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-(벤질티오)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸 (0.15 g, 51%)을 갈색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.22 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H). LCMS (m/z): 231.3 [M+H]⁺.

[0666] 아세토니트릴 (2.5 mL), 아세트산 (0.5 mL) 및 H₂O (1. 2 mL) 중의 2-(벤질티오)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸 (250 mg, 1.08 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. DCDMH (170 mg, 0.869 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 제조된 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-설폰닐 클로라이드를 얻은 갈색 액체로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0667] THF (15 mL) 중의 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-설폰닐 클로라이드 (300 mg) 용액을 -40℃까지 냉각시켰다. 암모니아 가스를 15분간 상기 용액에 퍼징하고, 용액을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜, 1시간 교반한 다음 완료 후, 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 10% MeOH-CHCl₃ 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-설폰아미드 (117 mg, 88%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.54 (bs, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.32 (s, 2H). LCMS (m/z): 187.95 [M+H]⁺.

[0668] 4-니트로벤젠설폰아미드



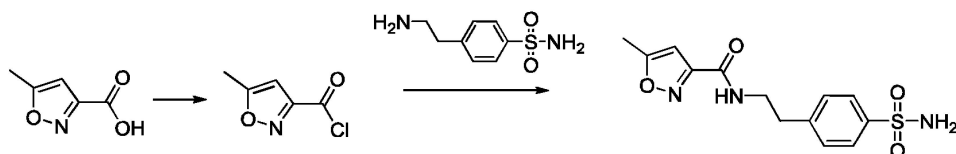
[0669]

[0670]

아세톤 (0.8 mL/mmol)에 용해된 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드 (1.0 eq.)를, 물 (0.8 mL/mmol)에 용해된 암모늄 바이카보네이트 (4.0 eq)에 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 1 M HCl (pH ~2)를 사용해 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 얻은 오렌지색 고체로서 수득하였다 (157 mg, 57%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H). HRMS 계산치 C₆H₅N₂O₄S₁ [M-H]⁻ 200.9976, 실측치 200.9984.

[0671]

5-메틸-N-(4-설파모일페닐에틸)이속사졸-3-카르복사미드



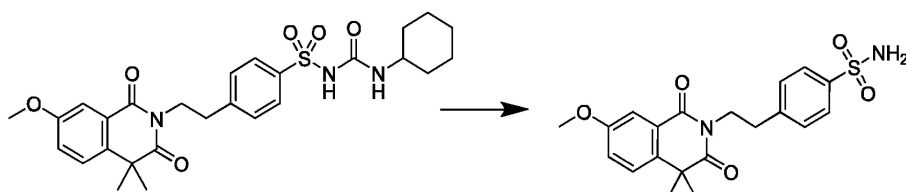
[0672]

[0673]

5-메틸이속사졸-3-카르보닐 클로라이드 (1.0 eq) (일반 방법 B1에 따라 제조됨)를 무수 THF (4 mL/mmol)에 용해하고, 트리에틸아민 (1.0 eq)을 처리하였다. 5분간 교반한 후, 4-(2-아미노에틸)벤젠설포나미드 (1.0 eq)를 산 클로라이드 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 아르곤 분위기 하에 밤새 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔사를 이동상으로서 아세토니트릴/10 mM 암모늄 바이카보네이트 (aq)를 이용한 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (205 mg, 48%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.79 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.50 (q, *J* = 0.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H). HRMS 계산치 C₁₃H₁₄N₃O₄S₁ [M-H]⁻ 308.0711, 실측치 308.0708.

[0674]

4-(2-(7-메톡시-4,4-다이메틸-1,3-다이옥소-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에틸)벤젠설포나미드



[0675]

[0676]

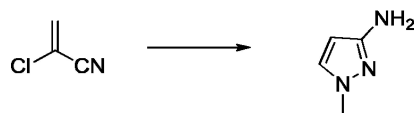
무수 피리딘 (8 mL/mmol)에 용해된 N-(사이클로헥실카바모일)-4-(2-(7-메톡시-4,4-다이메틸-1,3-다이옥소-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에틸)벤젠설포나미드 (1.0 eq)에, 무수 프탈산 (1 eq.) 및 DMAP (0.1 eq)를 처리하고, 불활성 분위기 하에 4시간 동안 환류 가열하였다. 용매를 진공 제거하고, 아세토니트릴/10 mM 암모늄 바이카보네이트 (aq)를 이동상으로 이용한 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (291 mg, 75%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 4.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H). HRMS 계산치 C₂₀H₂₁N₂O₅S₁ [M-H]⁻ 401.1177, 실측치 401.1174.

[0677]

R1 및 R2 아민 중간산물의 합성:

[0678]

1-메틸-1*H*-피라졸-3-아민 HCl



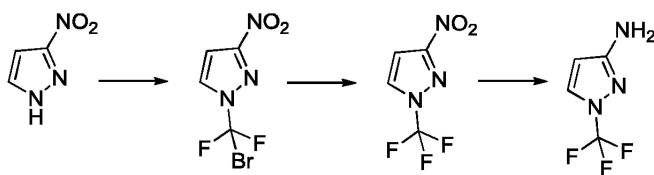
[0679]

[0680]

20 mL 마이크로웨이브 바이얼에서, EtOH (10 mL) 중의 2-클로로아크릴로니트릴 (2 g, 22.85 mmol) 용액에 메틸 하이드라진 (1.93g, 41.13 mmol)을 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 Biotage 마이크로웨이브 합성기에서 10분 간 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 < 5℃에서 12시간 동안 두었으며, 이 동안 고체가 석출되었다. 석출물을 여과 분리하고, 진공 건조하여, 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (0.12 g, 55%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.76 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 (s, 2H). LCMS (m/z): 98.3 (M + 1) $^+$.

[0681]

1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-아민



[0682]

[0683]

3-니트로-1H-피라졸 (5 g, 44 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아미드 (100 mL)에 용해하고, -5℃까지 냉각시킨 다음 NaH (3.8 g, 93.6 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분간 교반한 다음 다이브로모다이플루오로메탄 (8.6 g, 44 mmol)을 첨가하여 밤새 주위 온도로 승온시켰다. 반응 혼합물을 빙수를 사용해 쿨링하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 3-니트로-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (2.1 g, 22%)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -34.20.

[0684]

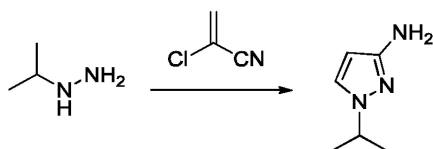
1-(브로모다이플루오로메틸)-3-니트로-1H-피라졸 (2.1 g, 9.76 mmol)을 DCM (50 mL)에 용해하여 -78℃까지 냉각시킨 다음 AgBF_4 (5.7 g, 28.3, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 주위 온도까지 승온시키고, 다시 0℃까지 냉각시킨 다음 NaHCO_3 포화 수용액 (50 mL)을 첨가하여 쿨링하였다. 수 상을 DCM으로 추출하고, 유기층을 조합하여 물 및 브린으로 행군 다음, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 3-니트로-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸을 수득하였다 (0.9 g, 51%). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -60.96.

[0685]

3-니트로-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (1.0 g)을 THF:EtOAc (1:1, 50 mL)에 용해하고, Pd/C (200 mg)를 첨가한 다음 혼합물을 수소 분위기 (벌룬) 하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트를 사용해 잘 행구었다. 용매를 진공 제거하고, 잔사를 실리카 겔에서 40% EtOAc/헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 산물을 수득하였다 (0.75 g, 87%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -61.13.

[0686]

1-이소프로필-1H-피라졸-3-아민



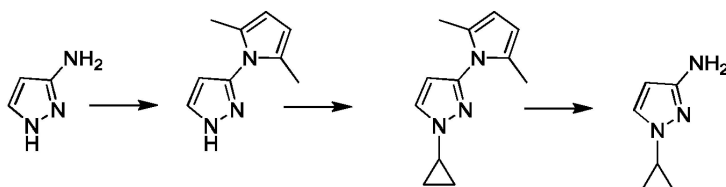
[0687]

[0688]

물 (40 mL) 중의 이소프로필 하이드라진 하이드로클로라이드 (5 g, 45.45 mmol)에, K_2CO_3 (12.5 g, 91 mmol) 및 2-클로로아크릴로니트릴 (4 g, 45.45 mmol)을 순차적으로 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음 RT로 냉각시켜 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (40 mL) 및 브린 (40 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (3.5 g, 62%). ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.15 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.6 (br.s., 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS (m/z): 126.0 ($M+1$)⁺.

[0689] 1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-아민



[0690]

[0691]

AcOH (20 mL) 중의 1H-피라졸-3-아민 (2 g, 24.1 mmol) 용액에 2,5-헥산 다이온 (5.7 g, 50.6 mmol)을 주워 온도에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 100℃까지 6시간 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 톨루엔으로 공비 혼합하였다. 조산물을 실리카 겔에서 50-100% EtOAc-헥산 농도 구배를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-1H-피라졸을 적색 고체로서 수득하였다 (2.25 g, 59%). ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.92 (s, 1H), 7.85 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.00 (s, 6H).

[0692]

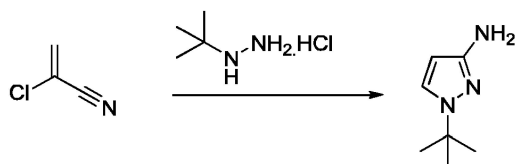
구리 (II) 아세테이트 (0.56 g, 3.1 mmol), 2, 2;-바이피리딘 (0.48 g, 3.1 mmol) 및 다이클로로에탄 (10 mL)을 20분간 75℃로 가열하였다. 이 사전 제조된 용액 5 mL을, 다이클로로에탄 (5 mL) 중의 3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-1H-피라졸 (0.5 g, 3.1 mmol), 포타슘 사이클로프로필트리플루오로보레이트 (2 eq) 및 소듐 카보네이트 (2eq.) 혼합물에 첨가한 다음, 반응물을 75℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 브린으로 행군 다음, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-사이클로프로필-3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-1H-피라졸을 노란색 액체로서 수득하였다 (0.2 g, 32%). ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ 7.48 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.61 (tt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.22 - 0.95 (m, 4H).

[0693]

에탄올 ((10 mL) 중의 암모늄 하이드록사이드 하이드로클로라이드 (1.64 g, 11.8 mmol) 용액에 포타슘 하이드록사이드 (0.66 g) 수용액 (10 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 10분간 교반한 후, 에탄올 (10 mL) 중의 1-사이클로프로필-3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-1H-피라졸 (0.95 g) 용액을 첨가하고, 반응물을 20시간 동안 100℃에서 가열하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 물로 분획화하였다. 유기 상을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 70-100% EtOAc-헥산 농도 구배를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 산물을 갈색 고체로서 수득하였다 (0.4 g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 1.19 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

[0694]

1-(*tert*-부틸)-1H-피라졸-3-아민



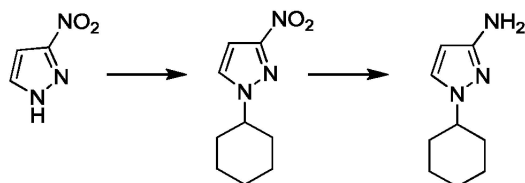
[0695]

[0696]

물 (25 mL) 중의 이소프로필 하이드라진 하이드로클로라이드 (1.42 g, 11.4 mmol)에 0℃에서 K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), NaHCO_3 (1.91 g, 22.9 mmol) 및 2-클로로아크릴로니트릴 (1 g, 11.4 mmol)을 순차적으로 첨가한 다음 주워 온도까지 승온시켜 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 표제 화합물갈색 고체로서 수득하였다 (0.9 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.34 (s, 1H),

5.35 (s, 1H), 4.51 (br.s., 2H), 1.40 (s, 9H). LCMS (m/z): 140.10 ($M+1$)⁺.

[0697] 1-사이클로헥실-1H-피라졸-3-아민



[0698]

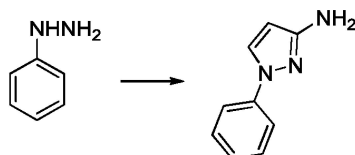
[0699] 3-니트로-1H-피라졸(1 g, 8.85 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드 (20 mL)에 용해하고, 포타슘 카보네이트 (1.47 g, 10.62 mmol) 및 브로모사이클로헥산 (1.8 g, 10.62 mmol)을 처리하였다. 혼합물을 100℃까지 16시간 동안 (또는 완료될 때까지) 가열한 다음 주위 온도까지 냉각시켜 물 (100 mL)로 희석한 후 에틸 아세테이트 (2 x 75 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 10% EtOAc-헥산 농도 구배를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-사이클로헥실-3-니트로-1H-피라졸을 무색 액체로서 수득하였다 (1.3 g, 76%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.20 (m, 6H).

[0700]

100 mL Parr 셰이커 반응 용기에서, MeOH (4 mL) 및 EtOAc (20 mL) 중의 1,5-다이메틸-3-니트로-1H-피라졸 (0.65 g, 3.3 mmol) 용액에 10% 팔라듐/탄소 (200 mg)를 질소 분위기 하에 처리하였다. 플라스크를 배기시킨 다음 수소 가스 (60 psi)를 충전하여 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과물을 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 1-사이클로헥실-1H-피라졸-3-아민을 연갈색 고체로서 수득하였다 (0.3 g 55%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.77 - 1.10 (m, 6H).

[0701]

1-페닐-1H-피라졸-3-아민

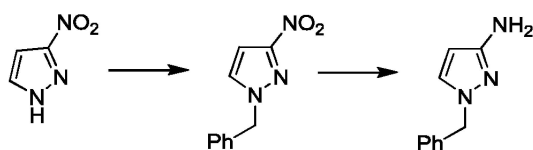


[0702]

[0703] 포타슘 *tert*-부톡사이드 (11.9 g, 106.3 mmol)를 tBuOH (100 mL)에 용해하고, 용액을 100℃까지 가열하였다. 페닐 하이드라진 (5 g, 46.2 mmol) 및 3-에톡시 아크릴로니트릴 (4.5 g, 46.2 mmol)을 순차적으로 첨가한 다음 16시간 동안 계속 가열하였다. 혼합물을 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 물 (500 mL) 및 에틸 아세테이트 (500 mL)로 분획화하였다. 유기 추출물을 물 (250 mL) 및 브린 (250 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 25% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-페닐-1H-피라졸-3-아민을 옅은 갈색 고체로서 수득하였다 (3.5 g, 48%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.2 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.83 (br.s., 2H). LCMS (m/z): 160.3 ($M+1$)⁺.

[0704]

1-벤질-1H-피라졸-3-아민



[0705]

[0706] THF (20 mL) 중의 3-니트로-1H-피라졸 (1 g, 8.85 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시키고, NaH (0.53 g, 13.27

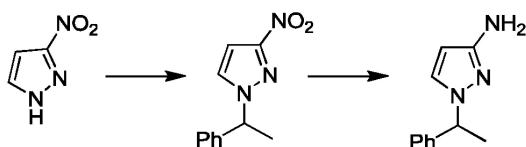
mmol)를 첨가하였다. 현탁물을 20분간 교반한 다음 벤질 브로마이드 (1.5 g, 8.85 mmol)를 점적 첨가하였다. 반응물을 완료될 때까지 ~6시간 동안 교반하고, NaHCO₃ 포화 용액 (20 mL)으로 희석하여 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 1-벤질-3-니트로-1*H*-피라졸을 백색 고체로서 수득하였다 (1.5 g, 84%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.36 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H). LCMS (*m/z*): 204.20 (M + 1)⁺.

[0707]

THF (20 mL) 및 MeOH (5 mL) 중의 1-벤질-3-니트로-1*H*-피라졸 (1.5 g, 7.39 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 아연 분말 (2.4 g, 36.9 mmol)과 NH₄Cl 용액 (1.97 g, 36.94 mmol/ 물 5 mL)을 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시킨 다음, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과물을 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 50% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-벤질-1*H*-피라졸-3-아민을 연갈색 액체로서 수득하였다 (0.85 g, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.26 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H). LCMS (*m/z*): 174.10 (M + 1)⁺.

[0708]

1-(1-페닐에틸)-1*H*-피라졸-3-아민



[0709]

[0710]

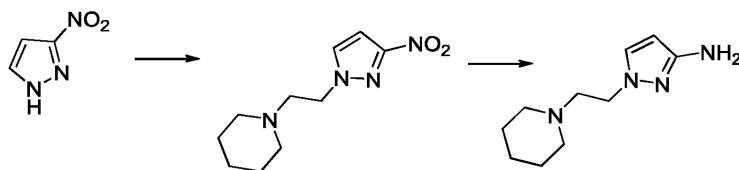
THF (20 mL) 중의 3-니트로-1*H*-피라졸 (1 g, 8.85 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시키고, NaH (0.7 g, 17.7 mmol)를 첨가하였다. 현탁물을 30분간 교반한 다음 (1-브로모에틸)벤젠 (1.96 g, 10.6 mmol)을 점적 첨가하였다. 반응물을 밤새 또는 완료될 때까지 80℃까지 가열하고, 주위 온도까지 냉각시킨 다음, 물 (40 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 20% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-니트로-1-(1-페닐에틸)-1*H*-피라졸을 노란색 액체로서 수득하였다 (1.2 g, 63%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.18 (m, 6H), 6.88 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0711]

THF (20 mL) 및 MeOH (5 mL) 중의 3-니트로-1-(1-페닐에틸)-1*H*-피라졸 (1 g, 4.6 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 아연 분말 (1.49 g, 23.04 mmol)과 NH₄Cl 용액 (1.23 g, 23.04 mmol/ 물 5 mL)을 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 30분간 교반한 다음 80℃에서 6시간 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시킨 다음, EtOAc (50 mL)로 희석하여 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 유기 상을 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 50% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-(1-페닐에틸)-1*H*-피라졸-3-아민을 노란색 액체로서 수득하였다 (0.85 g, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 - 7.04 (m, 6H), 5.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0712]

1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-3-아민



[0713]

[0714]

DMF (20 mL) 중의 3-니트로-1*H*-피라졸 (2 g, 17.7 mmol) 용액에 1-(2-클로로에틸)피페리딘 하이드로클로라이드 (4.8 g, 26.5 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, K₂CO₃ (6.1 g, 44.27 mmol)를 5분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희

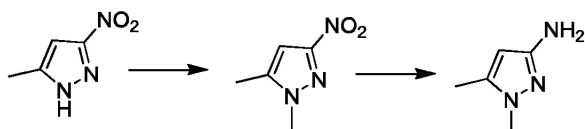
석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (40 mL) 및 브린 (40 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 25% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-(2-(3-니트로-1*H*-피라졸-1-일)에틸)피페리딘을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다 (2.5 g, 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 4H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.45 (t, *J* = 6 Hz, 2H). LCMS (*m/z*): 225.10 (M+1)⁺.

[0715]

THF (20 mL) 및 MeOH (5 mL) 중의 1-(2-(3-니트로-1*H*-피라졸-1-일)에틸)피페리딘 **3** (2.5 g, 11.16 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 용액에 아연 분말 (3.6 g, 55.8 mmol)과 NH₄Cl 수용액 (3 g, 55.8 mmol)을 순차적으로 처리한 다음 주위 온도까지 승온시켜 5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하여, 셀라이트 베드를 통해 여과한 후 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하여 물 (40 mL) 및 브린 (40 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-3-아민을 연노란색 액체로서 수득하였다 (1.75 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.28 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.30 (s, *J* = 2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.5-2.53 (m, 4H), 2.39-2.33 (m, 6H), 1.2 (s, 2H). LCMS (*m/z*): 195.10 (M+1)⁺.

[0716]

1,5-다이메틸-1*H*-피라졸-3-아민



[0717]

[0718]

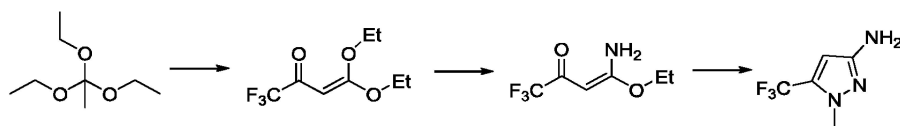
THF (20 mL) 중의 5-메틸-3-니트로-1*H*-피라졸 (2 g, 15.7 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. NaH (0.7 g, 17.32 mmol)를 10분에 걸쳐 나누어 질소 분위기 하에 첨가하였다. 제조된 현탁액을 10분간 교반한 다음 MeI (2.2 g, 15.7 mmol)를 처리하고, 주위 온도까지 승온시켜 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액 (20 mL)으로 희석한 후 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 1,5-다이메틸-3-니트로-1*H*-피라졸을 백색 고체로서 수득하였다 (2 g, 91%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

[0719]

100 mL Parr 셰이커 반응 용기에서, MeOH (4 mL) 및 EtOAc (20 mL) 중의 1,5-다이메틸-3-니트로-1*H*-피라졸 (2 g, 14.18 mmol) 용액에 10% 팔라듐/탄소 (400 mg)를 질소 분위기 하에 처리하였다. 플라스크를 배기시킨 후 수소 기체 (60 psi)를 충전하여 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하여 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과물을 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 1,5-다이메틸-1*H*-피라졸-3-아민을 연갈색 고체로서 수득하였다 (1.36 g 87%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.19 (s, 1H), 4.33 (br. s., 2H), 3.43 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 112.3 (M +1)⁺.

[0720]

1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-아민



[0721]

[0722]

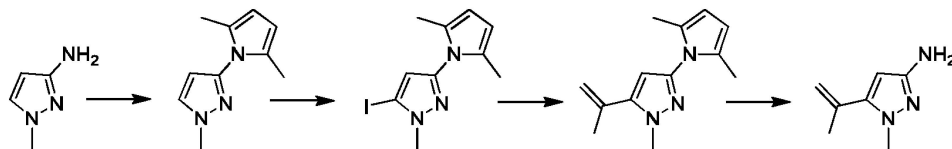
DCM (250 mL) 및 피리딘 (20.5g, 259 mmol) 중의 1,1,1-트리에톡시에탄 (20 g, 123 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. DCM (50 mL) 중의 트리플루오로 무수 아세트산 (52 g, 246 mmol) 용액을 30분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시켜, 12시간 교반한 다음 NaHCO₃ 포화 수용액으로 희석하고 DCM (2 x 250 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 4,4-다이에톡시-1,1,1-트리플루오로부트-3-en-2-온을 얻은 갈색 액체로서 수득하였다 (20 g, 76%). ¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3): δ = 4.93 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.46-1.40 (m, 6H).

[0723] 아세트니트릴 (100 mL) 중의 4,4-다이에톡시-1,1,1-트리플루오로부트-3-en-2-온 (10 g, 47.16 mmol) 용액에 NH_3 수용액 (15 mL)을 0°C에서 처리한 다음 RT에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 다음 잔사에 물 (250 mL)을 처리한 후 DCM (2 x 250 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (250 mL) 및 브린 (250 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, (E)-4-아미노-4-에톡시-1,1,1-트리플루오로부트-3-en-2-온을 황백색 고체로서 수득하였다 (7.5 g, 87%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.6 (br.s., 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0724] EtOH (30 mL) 중의 (E)-4-아미노-4-에톡시-1,1,1-트리플루오로부트-3-en-2-온 (5 g, 27.3 mmol) 용액에 메틸하이드라진 설페이트 (4.72 g, 32.8 mmol) 및 Et_3N (4.1 g, 41.0 mmol)을 주위 온도에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 85°C에서 12시간 가열한 다음 주위 온도까지 냉각시킨 다음 및 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 NaHCO_3 포화 수용액 (250 mL)으로 희석하고, EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (250 mL) 및 브린 (250 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 20% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-아민을 얻은 갈색 액체로서 수득하였다 (0.17 g, 38%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.93 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (br.s., 2H).

[0725] 1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1H-피라졸-3-아민



[0726] AcOH (50 mL) 중의 1-메틸-1H-피라졸-3-아민 (2 g, 20.6 mmol) 용액에 2,5-헥산 다이온 (4.9 g, 43.29 mmol)을 주위 온도에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 100°C까지 1시간 동안 가열한 다음 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 톨루엔과 공비 혼합하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-1-메틸-1H-피라졸을 액체로서 수득하였다 (2.5 g, 69%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.10 (s, 6H).

[0728] 드라이 THF (10 mL) 중의 3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-1-메틸-1H-피라졸 (1 g, 5.71 mmol) 용액을 -78°C까지 냉각시킨 다음, 이 용액에 질소 분위기 하에 n-BuLi (1.6 M / 헥산, 4.4 mL, 6.86 mmol)을 10분에 걸쳐 점적 첨가하고, -78°C에서 1시간 동안 교반한 후 THF (5 mL) 중의 I_2 (1.54g, 5.71 mmol) 용액을 처리하여 -78°C에서 완료될 때까지 (2시간) 동일 온도에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액으로 킁칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 50% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-5-요오도-1-메틸-1H-피라졸을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.75g, 43.6%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.33 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.09 (s, 6H).

[0729] DME:물 (8:2, 10 mL) 중의 3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-5-요오도-1-메틸-1H-피라졸 (1g, 3.32 mmol) 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-en-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란 (0.67g, 3.98 mmol)과 Na_2CO_3 (0.52g, 4.98 mmol)를 주위 온도에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 용액을 아르곤으로 15분간 퍼징하여 탈기시킨 후, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (190 mg, 0.166 mmol)를 아르곤 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 90°C에서 24시간 동안 가열한 다음 주위 온도까지 냉각시켜 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 냉수 (20 mL)로 희석하여, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하

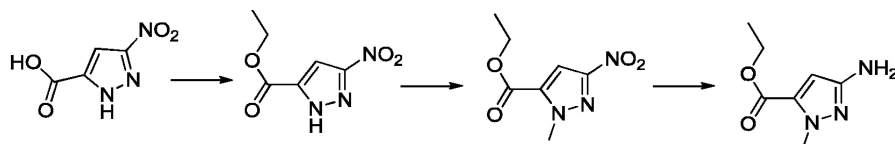
였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-(2,5-다이메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1*H*-피라졸을 얻은 노란색 액체로서 수득하였다 (0.765 g, 92%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.08 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.12 (s, 9H).

[0730]

EtOH-H₂O (8:2, 12 mL) 중의 3-(2,5-다이메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1*H*-피라졸 (0.7 g, 3.25 mmol) 용액에 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.26 g, 32.55 mmol) 및 KOH (1.8 g, 32.55 mmol)를 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시켜, 진공 농축하였다. 잔류물에 NaHCO_3 포화 용액을 처리하여 pH-8의 용액을 제조한 다음 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 100% EtOAc를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-메틸-5-(프로프-1-en-2-일)-1*H*-피라졸-3-아민을 연갈색 액체로서 수득하였다 (0.4 g, 91%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.54 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.92 (s, 3H).

[0731]

에틸 1-벤질-3-니트로-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트



[0732]

[0733]

에탄올 (50 mL) 중의 3-니트로-1*H*-피라졸-5-카르복시산 (5 g, 31.8 mmol) 용액에 티오닐 클로라이드 (4.5 g, 38.2 mmol)를 10분에 걸쳐 질소 분위기 하에 0℃에서 점적 첨가하였다. 제조된 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음 주위 온도까지 냉각시켜 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 NaHCO_3 포화 용액으로 pH 8로 염기성화한 다음 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 다이에틸 에테르를 첨가하여 트리투레이션하고, 여과 및 감압 건조하여, 에틸 3-니트로-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (5 g, 85%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.44 (s, 1H), 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (m/z): 184 ($\text{M}-1$)⁻.

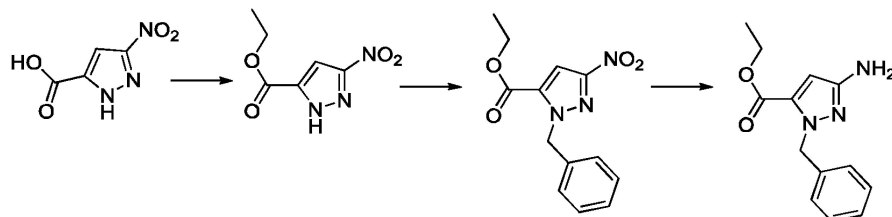
[0734]

에틸 3-니트로-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트 (1 g, 5.4 mmol)를 DMF (10 mL)에 주위 온도에서 용해하고, K_2CO_3 (1.34 g, 9.7 mmol)를 처리하였다. 제조된 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 메틸 아이오다이드 (1.15 g, 8.1 mmol)를 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 주위 온도로 승온시킨 다음 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 1-메틸-3-니트로-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (0.65 g, 61%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.54 (s, J = 1.1 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0735]

에틸 1-메틸-3-니트로-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트 (0.65 g, 3.3 mmol)를 THF (20 mL) 및 MeOH (5 mL)에 0℃에서 용해하였다. 아연 분말 (1.0 g, 16.3 mmol)과 NH_4Cl 수용액 (0.87 g, 16.3 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 다음 하고, 70℃까지 1시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 제거하였다. 수득한 잔사를 EtOAc (30 mL)에 용해하고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과물을 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 에틸 3-아미노-1-메틸-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (0.5 g, 91%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.95 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

[0736] 에틸 1-벤질-3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트



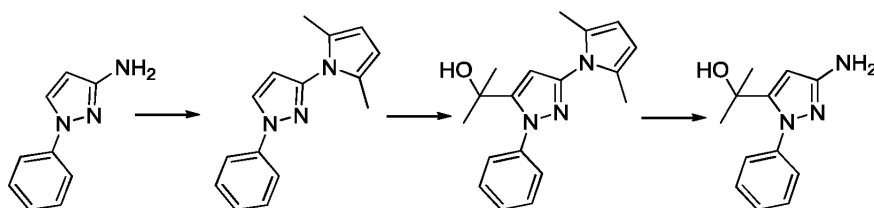
[0737]

[0738] 에탄올 (50 mL) 중의 3-니트로-1H-피라졸-5-카르복시산 (5 g, 31.8 mmol) 용액에 티오닐 클로라이드 (4.5 g, 38.2 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 10분에 걸쳐 점적 처리하였다. 제조된 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음 주위 온도까지 냉각시켜 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 NaHCO₃ 포화 용액으로 pH 8로 염기성화한 다음 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 다이에틸 에테르를 첨가하여 트리투레이션하고, 여과 및 감압 건조하여, 에틸 3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (5 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.44 (s, 1H), 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (m/z): 184 (M-1)⁻.

[0739] 에틸 3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (2 g, 10.8 mmol)를 DMF (10 mL)에 주위 온도에서 용해한 후, K₂CO₃ (3 g, 21.6 mmol)를 처리하였다. 제조된 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 벤질 브로마이드 (2.7 g, 16.2 mmol)를 점적 첨가한 다음, 반응 혼합물을 주위 온도까지 승온시켜 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 1-벤질-3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (1.2 g, 40%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 5H), 5.83(s, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (m/z): 276.15 (M+1)⁺.

[0740] 에틸 1-벤질-3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (1.2 g, 4.36 mmol)를 0℃에서 THF (20 mL) 및 MeOH (5 mL)에 용해하였다. 아연 분말 (1.4 g, 21.8 mmol)과 NH₄Cl 수용액 (1.16g, 21.8 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고, 진공 농축하였다. 수득한 잔사를 EtOAc (30 mL)에 용해하여, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과물을 물 (30 mL) 및 브린 (30 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 에틸 3-아미노-1-벤질-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (1 g, 94%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.30-7.19 (m, 3H), 7.11-7.08(m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (m/z): 245.9 (M+1)⁺.

[0741] 3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-1-페닐-1H-피라졸



[0742]

[0743] 아세트산 (20 mL) 중의 1-페닐-1H-피라졸-3-아민 (3.5 g, 21.9 mmol) 용액에 2,5-헥사다이온 (5.2 g, 45.9 mmol)을 처리한 다음 100℃까지 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시켜 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-(2,5-다이메틸-1H-피롤-1-일)-1-페닐-1H-피라졸을 무색 액체로서 수득하였다 (2.8 g, 54%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.9

(s, 2H), 2.19 (s, 6H).

[0744]

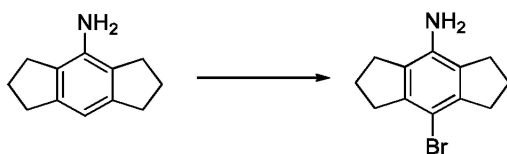
THF (70 mL) 중의 3-(2,5-다이메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-페닐-1*H*-피라졸 (2.7 g, 11.4 mmol) 용액에 -78℃에서 *n*-BuLi (1.6 M / THF, 10 mL, 23.91 mmol)를 10분에 걸쳐 점적 처리하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음 금방 건조처리한 아세톤 (1 g, 17.0 mmol)을 처리하여 -78℃에서 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 (2 mL)로 퀀칭하고, 진공 농축한 후 물 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)으로 분획화하였다. 유기 추출물을 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 20% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-(3-(2,5-다이메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)프로판-2-올을 황백색 고체로서 수득하였다 (1.4 g, 42%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57-7.56 (m, 2H), 7.47-7.46 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.52 (s, 6H). LCMS (*m/z*): 296.1 (M+1)⁺.

[0745]

100 mL 재밀봉가능한 반응 시험관에서, 2-(3-(2,5-다이메틸-1*H*-피롤-1-일)-1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)프로판-2-올 (1.4 g, 4.74 mmol)을 EtOH-H₂O (1:1, 50 mL)에 주위 온도에서 용해하였다. 하이드록실 아민 하이드로클로라이드 (3.3 g, 47.45 mmol)와 KOH (2.6 g, 47.45 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 제조된 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여, 물 (50 mL)로 희석한 다음 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 50% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-(3-아미노-1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)프로판-2-올을 무색 액체로서 수득하였다 (0.8 g, 78%). LCMS (*m/z*): 218.1 (M+1)⁺.

[0746]

8-브로모-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-아민



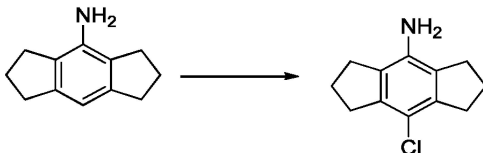
[0747]

[0748]

N-브로모숙신이미드 (1.02 g, 5.78 mmol)를 DCM (20 mL) 중의 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-아민 (1 g, 5.78 mmol) 용액에 0℃에서 나누어 첨가하였다. 용액을 점차적으로 주위 온도까지 승온시켜 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂S₂O₃ 포화 수용액 (50 mL)으로 희석한 다음 DCM (2 x 25 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 8-브로모-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-아민을 갈색 고체로서 수득하였다 (1.2 g, 83%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.45 (br.s., 2H), 2.92-2.88 (m, 4H), 2.81-2.77 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 4H); LC-MS 94% (210 nM); *m/z* 252.15 [M +H]⁺.

[0749]

8-클로로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-아민



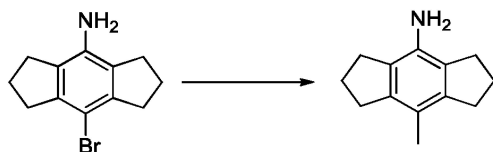
[0750]

[0751]

N-클로로숙신이미드 (0.46 g, 3.46 mmol)를 CHCl₃ (10 mL) 중의 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-아민, 1 (0.6 g, 3.46 mmol) 용액에 나누어 0℃에서 첨가하였다. 용액을 점차적으로 주위 온도까지 승온시켜 10시간 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂S₂O₃ 포화 수용액 (50 mL)으로 희석한 다음 DCM (2 x 25 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 8-클로로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-아민을 갈색 고체로서 수득하였다 (0.45 g, 63%). ¹H NMR (300 MHz,

CDCl_3): δ = 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 2.18 (m, 4H); m/z 207.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0752] 8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민



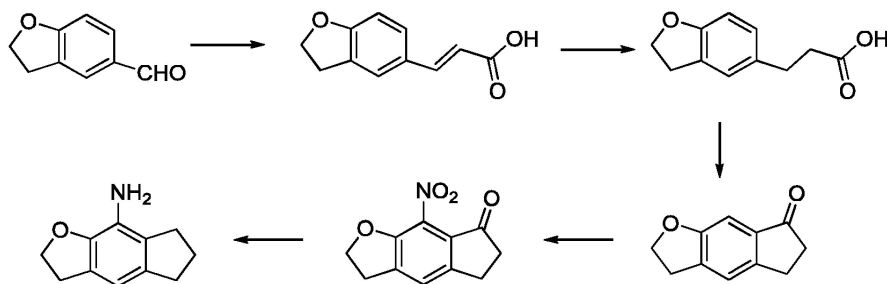
[0753]

[0754]

8-브로모-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민 (400 mg, 1.59 mmol)을 1,4-다이옥산-물 (8:2, 10 mL)에 용해하고, 반응 플라스크를 15분간 아르곤 가스로 퍼징하였다. K_2CO_3 (650 mg, 4.78 mmol), 메틸 보론산 (100 mg, 1.75 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0.079 mmol)를 아르곤 분위기 하에 순차적으로 첨가하였다. 제조된 혼합물을 밀봉하고, 100°C에서 2시간 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석한 다음 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민을 무색 액체로서 수득하였다 (0.220 g, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.41 (br.s., 2H), 2.88-2.8 (m, J = 7.5 Hz, 4H), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 7H); m/z 188.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0755]

3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인덴노[5,6-b]푸란-8-아민



[0756]

[0757]

2,3-다이하이드로벤조푸란-5-카르보알데하이드 (10 g, 67.6 mmol), 말론산 (10.5 g, 101.35 mmol) 및 피페리딘 (0.47 mL, 4.73 mmol, 0.07 eq)으로 된 용액을 피리딘 (60 mL) 중에서 100°C에서 5시간 가열하였다. 반응 혼합물을 1N HCl을 사용해 ~pH3으로 산성화한 다음 산물을 10% IPA/클로로포름 (2 x 250 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 (250 mL) 및 브린 (250 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 다이에틸 에테르를 사용해 트리투레이션하여, (E)-3-(2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)아크릴산을 노란색 고체로서 수득하였다 (10 g, 78%). ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ = 7.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.7 Hz, 2H).

[0758]

아세트산 (80 mL) 및 물 (1.0 mL) 중의 (E)-3-(2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)아크릴산 (8.0 g, 42.1 mmol) 용액에 10% 팔라듐/탄소 (1.0 g)을 2번에 나누어 처리하였다. 반응 혼합물을 대기 하에 또는 수소 기체 (벌룬) 하에 완료될 때까지, 전형적으로 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하여 셀라이트 베드를 통해 여과한 다음 다시 에틸 아세테이트로 행구었다. 용매를 진공 제거하고, 조산물 잔사를 톨루엔 (2 x 50 mL)으로 공비 혼합하여 황백색 고체를 수득하였으며, 이를 다이에틸 에테르 (50 mL)를 사용해 트리투레이션하여 3-(2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)프로판산을 백색 고체로서 수득하였다 (6.5 g, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4, 1H), 6.7 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

[0759]

티오닐 클로라이드 (8 mL) 중의 3-(2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)프로판산 (6.0 g, 31 mmol)용액을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 티오닐 클로라이드를 진공 제거하고, 조산물 3-(2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)프로판산의 티오닐 클로라이드를 무수 1,2-다이클로로에탄 (30 mL)에 용해하였다. 별개의 플라스크에서, 알루

미늄 트리클로라이드 (2 g, 15 mmol)를 무수 1,2-다이클로로에탄 (40 mL)에 0℃에서 첨가한 다음 산 클로라이드 용액 (10 mL)을 5분에 걸쳐 점적 첨가하고, 제조된 용액을 0℃에서 30분간 교반하였다. 추가의 알루미늄 트리클로라이드 (3 g, 22.5 mmol)를 첨가한 다음 나머지 산 클로라이드 용액 (20 mL)을 0℃에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 또는 완료될 때까지 교반하고, 물로 희석한 후 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 1N HCl (50 mL), 1N NaOH (50 mL), 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2,3,5,6-테트라하이드로-7H-인데노[5,6-b]푸란-7-온을 백색 고체로서 수득하였다 (3.8 g, 70%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.61 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 3.26 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

[0760]

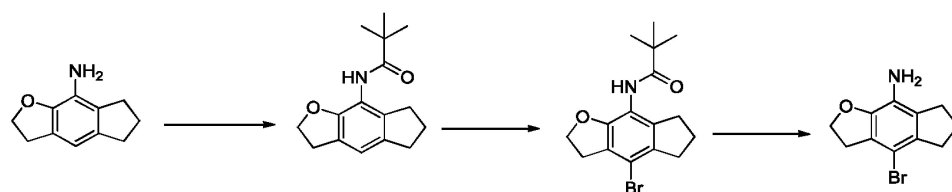
2,3,5,6-테트라하이드로-7H-인데노[5,6-b]푸란-7-온 (1.5 g, 8.61 mmol)을 c.H₂SO₄ (6.0 mL)에 0℃에서 용해한 다음, f.HNO₃:c.H₂SO₄, 1:1 (1.2 mL)을 점적 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭한 물 (60 mL)에 첨가하여 10분간 교반하고, 제조된 밝은 갈색 ppt를 여과 분리하여, 빙수 (20 mL)로 행군 다음 진공 건조하여, 8-니트로-2,3,5,6-테트라하이드로-7H-인데노[5,6-b]푸란-7-온을 수득하였다 (1.2 g, 64%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 7.54 (s, 1H), 4.80 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

[0761]

메탄올 (20 mL) 중의 8-니트로-2,3,5,6-테트라하이드로-7H-인데노[5,6-b]푸란-7-온 (1.0 g, 4.57 mmol) 용액에 0℃에서 메탄 설폰산 (0.2 mL)을 처리한 다음 20% 팔라듐 하이드록사이드 (0.5 g)를 처리하였다. 반응 혼합물을 대기 하에 또는 60 psi의 수소 기체 하에 완료될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과한 후 메탄올 (50 mL)로 행구고, 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하여, NaHCO₃ 포화 수용액 (50 mL), 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-아민을 백색 고체로서 수득하였다 (0.5 g, 63%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.54 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.61 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

[0762]

4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-아민



[0763]

[0764]

다이클로로메탄 (6.0 mL) 중의 3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-아민 (0.5 g, 2.86 mmol) 및 트리에틸아민 (0.51 mL, 3.71 mmol)에 0℃에서 DCM (4.0 mL) 중의 피볼릴 클로라이드 (0.41 g, 3.43 mmol) 용액을 점적 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액 (30 mL)에 첨가하여 DCM (2 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, N-(3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-일)피발아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (0.55 g, 74%). ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.91 (s, 1H), 4.56 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

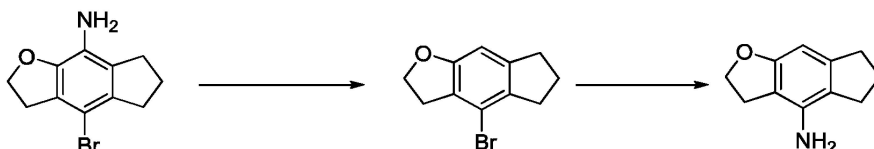
[0765]

아세트산 (10 mL) 중의 N-(3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-일)피발아미드 (0.55 g, 2.12 mmol)에, 아세트산 (2.0 mL) 중의 브롬 (0.4 g, 2.55 mmol) 용액을 점적 처리하고, 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 방랭한 물을 반응 혼합물에 첨가하여, 10분간 교반하였다. 형성된 석출물을 여과 분리하고, 물 (20 mL)로 행군 다음 진공 건조하여, N-(4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-일)피발아미드를 옅은 갈색 고체로서 수득하였다 (0.65 g, 91%). ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.94

(s, 1H), 4.61 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 4H), 2.06 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.31 (s, 9H).

[0766] EtOH (10 mL) 및 CHCl_3 (15 mL) 중의 N-(4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-일)피발아미드 (0.6 g, 1.78 mmol)를 90℃에서 36시간 가열하였다. 용액을 진공 농축한 다음 NH_4OH 수용액을 사용해 염기성 화하였다. 수 상을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, 유기층을 조합하여 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-아민을 갈색 고체로서 수득하였다 (0.3 g, 67%). ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ = 4.61 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.12 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H).

[0767] 3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-4-아민



[0768]

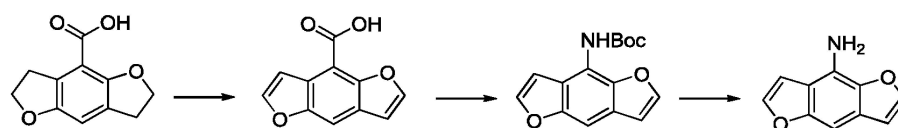
[0769] 에탄올 (10 mL) 및 아세트산 (1.5 mL) 중의 3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-아민 (0.5 g, 1.98 mmol)에 소듐 나이트레이트 (1.3 g, 19.8 mmol) 수용액 (3.0 mL)을 처리한 다음 반응물을 주위 온도에서 4시간 교반하였다. 에탄올을 진공 제거한 다음 잔사를 물 (30 mL)로 희석하고 10% IPA/클로로포름 (2 x 25 mL)으로 추출한 후 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란을 노란색 고체로서 수득하였다 (0.28 g, 60%).

[0770]

DMSO (10 mL) 중의 4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란 (0.28 g, 1.18 mmol)에 구리 아이오다이드 (0.22 g, 1.18 mmol), L-프롤린 (0.21 g, 1.88 mmol) 및 소듐 아지드 (0.19 g, 2.94 mmol)를 처리하였다. 반응 혼합물을 밀폐된 시험관 안에서 135℃에서 36시간 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석한 다음 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-4-아민을 회색 고체로서 수득하였다 (0.17 g, 85%). ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d) δ = 6.21 (s, 1H), 4.59 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.98 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H).

[0771]

벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-아민

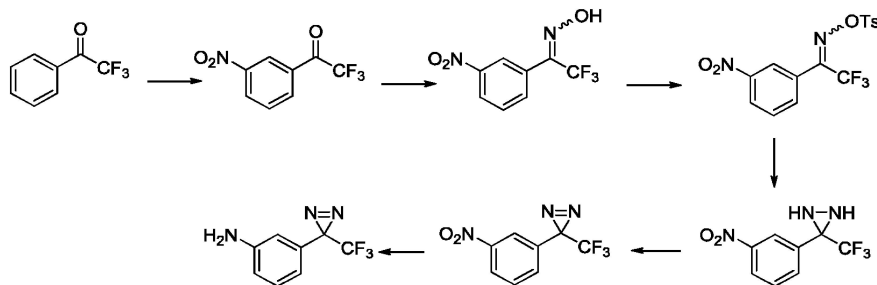


[0772]

[0773] 무수 다이옥산 (20 mL) 중의 2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복시산 (0.8 g, 3.88 mmol) 및 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노벤조퀴논 (2.64 g, 11.65 mmol)을 밀봉된 시험관에서 120℃에서 18시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 포화 수용액 (30 mL)을 첨가한 후 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하여 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 조산물 벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복시산 (1.5 g)을 수득하였다. 조산물 산 (1.5 g), 트리에틸아민 (2.05 mL) 및 다이페닐포스포릴 아지드 (4.08 g, 14.85 mmol)를 터셔리 부탄올 (20 mL) 중에서 밀폐된 시험관에서 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석한 다음 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, tert-부틸 벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일카바메이트 (0.75 g)를 포스핀 시약으로부터 유래된 약간의 불순물과 함께 수득하였으며, 산물을 DCM (10 mL)에 용해하고, TFA (3.0 mL)를 0℃에서 5분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안

교반한 다음 조심하면서 NaHCO_3 포화 수용액 (50 mL)에 첨가하였다. 수 상을 DCM (2 x 30 mL)으로 추출하고, 유기 추출물을 조합하여 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란-4-아민을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.2 g, 3단계에 걸쳐 30%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.6 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.17 (br.s., 1H).

3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)아닐린



-5℃에서 c.H₂SO₄ (10 mL) 중의 2,2,2-트리플루오로-1-페닐에탄-1-온 (5 g, 28.7 mmol) 용액에 c.H₂SO₄ 및 f.HNO₃ (1:1, 16 mL)로 된 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 교반하였다. 제조된 용액을 얼음/물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 20% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2,2,2-트리플루오로-1-(3-니트로페닐)에탄-1-온을 노란색 액체로서 수득하였다 (4.2 g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.92 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (233.33 MHz, CDCl₃): -71.82 (s, 3F).

에탄올 (25 mL) 중의 2,2,2-트리플루오로-1-(3-니트로페닐)에탄-1-온 (4.2 g, 19.2 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (4.0 g, 57.5 mmol) 및 피리딘 (25 mL)으로 된 용액을 3시간 또는 완료될 때까지 환류 가열하였다. 용매를 진공 제거하고, 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 40% EtOAc-헥산을 사용하에 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2,2,2-트리플루오로-1-(3-니트로페닐)에탄-1-온 옥심을 무색 액체로서 수득하였다 (4.0 g, 89%). ¹⁹F NMR (233.33 MHz, CDCl₃): -66.42 및 62.28 (E 및 Z 옥심).

다이클로로메탄 (20 mL) 중의 2,2,2-트리플루오로-1-(3-니트로페닐)에탄-1-온 옥심 (4.0 g, 17.1 mmol) 용액을 0°C까지 냉각시키고, 트리에틸아민 (1.5 eq), *N,N*-다이메틸아민 피리딘 (0.5 eq), 토실클로라이드 (1.1 eq)을 첨가한 다음 주위 온도에서 완료될 때까지, 전형적으로 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, NH₄Cl 포화 수용액 (100 mL), 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행군 다음 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 5% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2,2,2-트리플루오로-1-(3-니트로페닐)에탄-1-온 *O*-토실 옥심을 백색 고체로서 수득하였다 (4.0 g, 60%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 (ddd, *J* = 5.6, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 8.21 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, cdcl₃) δ -61.55, -66.90.

다이에틸 에테르 중의 2,2,2-트리플루오로-1-(3-니트로페닐)에탄-1-온 *O*-토실 옥심 (4.0 g, 10.3 mmol) 용액을 -78°C까지 냉각시킨 다음 암모니아 가스로 용액을 30분간 버블링 처리하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 주위 온도까지 승온시켜 16시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 7% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-(3-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)다이아지리딘 (아지리딘)을 무색 액체로서 수득하였다 (2.4 g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

7.65 (tt, $J = 7.8, 0.4$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -75.10$.

[0780]

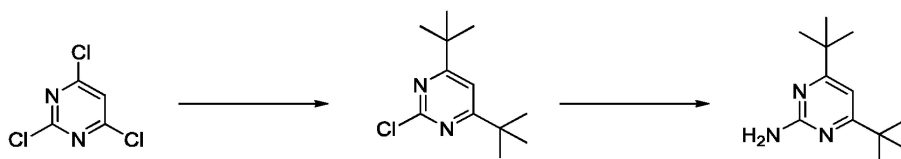
메탄올 (30 mL) 중의 3-(3-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)다이아지리딘 (아지리딘) (2.4 g, 10.3 mmol) 용액에 트리에틸아민 (2 eq.)과 요오드 (1 eq.)를 처리하였고, 반응 혼합물을 완료될 때까지, 전형적으로 2시간 교반하였다. 용액을 다이에틸 에테르로 희석하고, 10% aq 시트르산, 물, aq. 소듐 티오설파이트, 브린으로 행군 다음 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-(3-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지리딘을 무색 액체로서 수득하였다 (2.1 g, 88%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (ddd, $J = 7.9, 2.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -65.14$.

[0781]

THF (70 mL) 중의 3-(3-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지리딘 (3.0 g, 13 mmol)에 소듐 다이티오네이트 (10 eq.) 수용액 (30 mL)을 처리하고, 혼합물을 완료될 때까지, 전형적으로 범세 주위 온도에서 교반하였다. 용액을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (x2)로 추출한 다음, 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 40% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물, 3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지리딘-3-일)아닐린을 노란색 고체로서 수득하였다 (1.5 g, 58%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.16$ (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.70 (ddd, $J = 8.1, 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.52 (ddt, $J = 7.9, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.45 br.(s, 1H), 3.77 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -65.07$.

[0782]

4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-아민



[0783]

[0784]

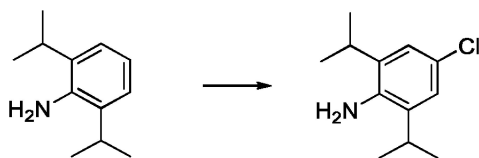
2,4,6-트리클로로피리미딘 (2.7 g, 14.7 mmol)을 무수 THF (30 mL)에 0℃에서 질소 분위기 하에 용해하였다. CuI (280 mg, 1.47 mmol)를 이 용액에 첨가한 다음 2M *tert*-부틸마그네슘 클로라이드/THF (3.78 g, 16.15 mL, 32.3 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 3시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 100% 헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4,6-다이-*tert*-부틸-2-클로로피리미딘 (1.3 g, 39%)을 옅은 갈색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.20$ (s, 1H), 1.33 (s, 18H). LCMS (m/z): 227.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0785]

100 mL의 재밀봉가능한 반응 시험관에서, EtOH (15 mL) 중의 4,6-다이-*tert*-부틸-2-클로로피리미딘 (1.3 g) 용액을 -50℃까지 냉각시켰다. 암모니아 가스를 이 용액에 15분간 퍼징하였다. 반응 혼합물을 70℃까지 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 농축하고, 수득한 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-아민 (0.7 g, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.64$ (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 1.26 (s, 18H). LCMS (m/z): 208.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0786]

4-클로로-2,6-다이이소프로필아닐린



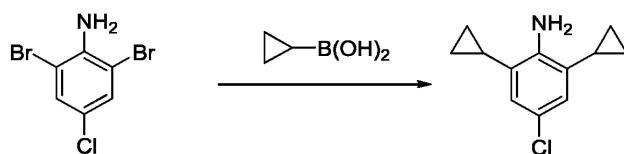
[0787]

[0788]

DMF (100 mL) 중의 2,6-다이이소프로필아닐린 (5.0 g, 28.2 mmol)에 *N*-클로로숙신이미드 (3.97 g, 29.7 mmol)를 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물 (500 mL)에 붓고, 다이에틸 에테르 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (2 x 200 mL) 및 브린 (200 mL)으로 행구고, 건조 (MgSO₄) 및 진공 농축하였다. 산물을 짧은 경로의 증류를 통해 정제하여, 표제 화합물을 적색 오일로서 수득하였다 (3.0 g, 50%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.84 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.01 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 141.1, 133.8, 122.5, 120.5, 27.2, 22.8.

[0789]

4-클로로-2,6-다이사이클로프로필아닐린



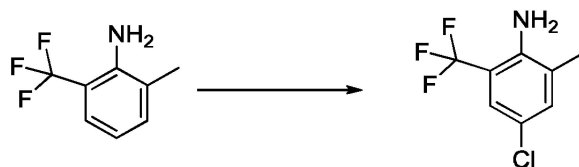
[0790]

[0791]

50 mL의 재밀봉가능한 반응 시험관에서, 2,6-다이브로모-4-클로로아닐린 (0.25 g, 0.88 mmol)과 사이클로프로필 보론산 (0.22 g, 2.62 mmol)으로 된 용액을 K₃PO₄ (0.74 g, 3.50 mmol)와 함께 톨루엔:물 (10 mL:1 mL)에 용해하였다. 제조된 용액에 질소 가스를 5분간 퍼징하여 탈기시켰다. Pd(OAc)₂ (20mg, 0.087 mmol) 및 트리사이클로헥실포스핀 (25 mg, 0.087 mmol)을 첨가하고, 용액에 질소 가스를 다시 5분간 퍼징하였다. 제조된 혼합물을 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 5% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-클로로-2,6-다이사이클로프로필아닐린 (150 mg, 83%)을 갈색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.69 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 4H), 0.52 -0.47 (m, 4H). LCMS (*m/z*): 208.30 [M+H]⁺.

[0792]

4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)아닐린의 합성



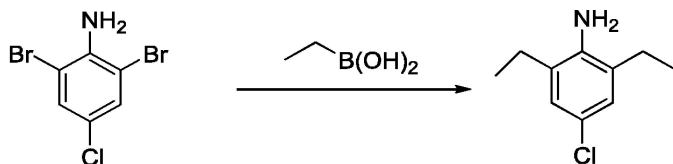
[0793]

[0794]

아세트니트릴 (4 mL) 및 AcOH (0.3 mL) 중의 2-메틸-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.4g, 2.20 mmol) 용액을 0 °C까지 냉각시켰다. *N*-클로로숙신이미드 (0.36g, 2.70 mmol)를 0°C에서 첨가한 다음 용액을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 빙랭한 물로 희석하고, 형성된 석출물을 여과 분리하여 포화 NaHCO₃, Na₂S₂O₃ 용액, *n*-펜탄으로 순차적으로 행군 다음 진공 건조하여, 4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.25 g, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -63.03

[0795]

4-클로로-2,6-다이에틸아닐린



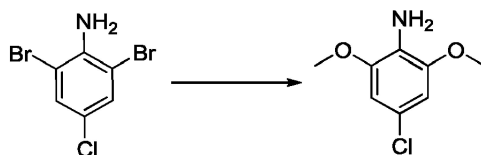
[0796]

[0797]

톨루엔 (15 mL) 및 물 (4 mL) 중의 2,6-다이브로모-4-클로로아닐린 (0.5 g, 1.75 mmol) 및 에틸 보론산 (0.4 g, 5.25 mmol) 용액에 K_3PO_4 (1.5 g, 7.0 mmol)를 RT에서 아르곤 분위기 하에 처리하였다. 아르곤 기체를 사용하에 5분간 용액을 퍼징한 다음 Pd(OAc)_2 (40 mg, 0.175 mmol) 및 트리스াই클로헥실 포스핀 (50 mg, 0.175 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 아르곤으로 5분간 퍼징하였다. 제조된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하여 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 8% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-클로로-2,6-다이사이클로프로필아닐린 (100 mg, 31%)을 노란색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.94 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.53 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 6H). LCMS (m/z): 184.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0798]

4-클로로-2,6-다이메톡시아닐린



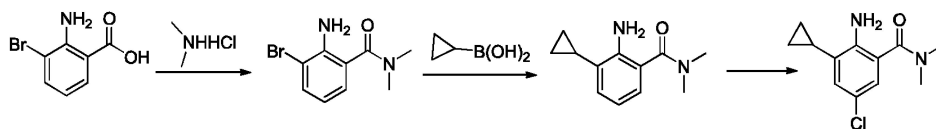
[0799]

[0800]

2,6-다이브로모-4-클로로아닐린 (4 g, 14.0 mmol)을 25% NaOMe/MeOH (48 mL)에 용해하고, CuI (2.9g, 15.4 mmol)를 RT에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 RT로 냉각시켜, 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 1% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-클로로-2,6-다이메톡시아닐린 (1.0 g, 38%)을 옅은 갈색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.52 (s, 2H), 3.83 (s, 6H). LCMS (m/z): 187.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0801]

2-아미노-5-클로로-3-사이클로프로필-N,N-다이메틸벤즈아미드



[0802]

[0803]

50 mL의 재밀봉가능한 반응 시험관에서, 2-아미노-3-브로모벤조산 (2.0 g, 9.25 mmol)을 DMF (20 mL)에 용해하고, 0℃까지 냉각시켰다. EDC-HCl (2.1 g, 11.0 mmol), HOBT (1.49 g, 11.0 mmol), DIPEA (2.8 mL, 27.7 mmol) 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드 (1.13 g, 13.8 mmol)를 0℃에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃까지 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 2-아미노-3-브로모-N,N-다이메틸벤즈아미드 (2.0 g, 89%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H). LCMS (m/z): 243.10, 245.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

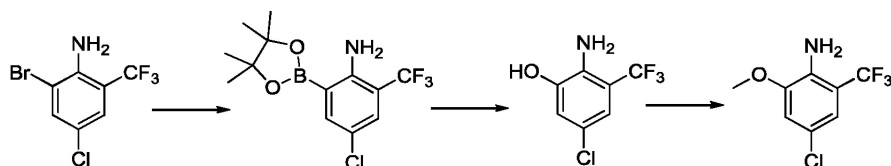
[0804]

50 mL의 재밀봉가능한 반응 시험관에서, 2-아미노-3-브로모-N,N-다이메틸벤즈아미드 (2 g, 8.23 mmol), 사이클로프로필 보론산 (850 mg, 9.87 mmol) 및 K_3PO_4 (5.23 g, 24.06 mmol)로 된 용액을 톨루엔 (30 mL)과 물 (3 mL)

L)에 용해하였다. 질소 가스로 5분간 퍼징하여 용액을 탈기 처리하고, Pd(OAc)₂ (184 mg, 0.823 mmol) 및 트리 사이클로헥실포스핀 (230 mg, 0.823 mmol)을 첨가한 다음 용액에 다시 질소 가스를 5분간 퍼징하였다. 제조된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산 물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 20% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-아미노-3-사이클로프로필-N,N-다이메틸벤즈아미드 (1.0 g, 60%)를 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.70 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H), 1.68-1.61(m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H). LCMS (m/z): 205.3 [M+H]⁺.

[0805] 아세트니트릴 (10 mL) 및 AcOH (0.3 mL) 중의 2-아미노-3-사이클로프로필-N,N-다이메틸벤즈아미드 (0.5g, 2.44 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. N-클로로숙신이미드 (0.5 g, 3.67 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 Na₂S₂O₃ 포화 용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 NaHCO₃ 용액 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 25% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-아미노-5-클로로-3-사이클로프로필-N,N-다이메틸벤즈아미드 (0.2 g, 34%)를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.05 (s, 6H), 1.68-1.61 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H). LCMS (m/z): 239.0 [M+H]⁺.

[0806] 4-클로로-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)아닐린



[0807]

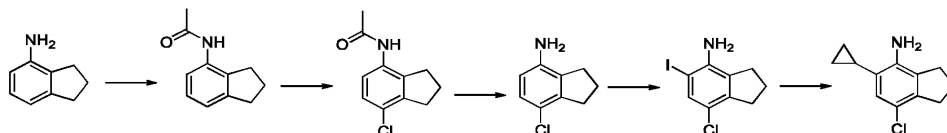
[0808] 50 mL의 재밀봉가능한 반응 시험관에서, 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 2-브로모-4-클로로-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.5 g, 1.82 mmol), 비스(피나콜라토 다이보란) (0.92 g, 3.64 mmol) 및 KOAc (0.44 g, 4.55 mmol)로 된 용액에 질소 가스를 5분간 퍼징하여 탈기시켰다. 여기에 Pd(dppf)Cl₂ (0.15g, 0.182 mmol)를 첨가하고, 용액을 질소 가스로 다시 5분간 퍼징하였다. 제조된 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 2% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)아닐린을 수득하였다 (0.5 g, 85%). LCMS (m/z): 324.10 [M+H]⁺.

[0809] 4-클로로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (500 mg, 1.55 mmol)을 THF (5 mL) 및 H₂O (2 mL)에 RT에서 용해하였다. NaBO₃·H₂O (0.62 g, 6.23 mmol)를 나누어 첨가하고, 반응물을 RT에서 4시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 15% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-아미노-5-클로로-3-(트리플루오로메틸)페놀 (0.5 g, 100%)을 노란색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.50 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.12 (bs, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = -61.46. LCMS (m/z): 211.6 [M+H]⁺.

[0810] 2-아미노-5-클로로-3-(트리플루오로메틸)페놀 (250 mg, 1.18 mmol)을 무수 DMF (5 mL)에 용해하고, K₂CO₃ (240 mg, 1.77 mmol)를 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 30분간 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (185 mg, 1.303 mmol)를 점적 첨가하고, 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고,

EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 10% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-클로로-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.2 g, 75%)을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (bs, 2H) 3.85 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = -61.45.

[0811] 7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-아민



[0812]

[0813]

EtOH (5 mL) 중의 2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-아민, 1 (500 mg, 3.75 mmol)을 0°C까지 냉각시키고, 무수 아세트산 (0.95 g, 9.37 mmol)을 질소 분위기 하에 점적 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 3시간 교반하였다. 반응 완료 후 (TLC, 30% 에틸 아세테이트-헥산, R_f , 0.2), 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 다이에틸 에테르로 희석하여 여과하고, 진공 건조하여 N-(2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드 (0.3 g, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.29 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H). LCMS (m/z): 176.40 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0814]

N-(2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드 (200 mg, 1.11 mmol)를 AcOH (5 mL)에 용해하고, 0°C까지 냉각시켰다. N-클로로숙신이미드 (220 mg, 1.69 mmol)를 첨가한 다음 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 밤새 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙수로 희석하고, 형성된 고형물을 여과 분리하여 포화 NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액으로 행군 다음 진공 건조하여 N-(7-클로로-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드 (0.12 g, 50%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.02-2.85 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (m, 2H). LCMS (m/z): 209.80 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0815]

N-(7-클로로-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)아세트아미드 (120 mg, 0.57 mmol)를 3 M HCl (5 mL)에 용해하고, 90°C까지 4시간 동안 승온시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, NaHCO_3 포화 용액으로 염기성화 (pH ~8)한 다음 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하여, 7-클로로-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-아민 (70 mg, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.82 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H). LCMS (m/z): 168.20 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0816]

아세트오닐트릴 (10 mL) 중의 7-클로로-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-아민 (0.8g, 4.79 mmol) 용액을 0°C까지 냉각시키고, N-요오도숙신이미드 (1.61 g, 7.18 mmol)를 0°C에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 포화 용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 4-5% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 7-클로로-5-요오도-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-아민 (0.45 g, 32%)을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.36 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.82-2.72 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 2H). LCMS (m/z): 293.7 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

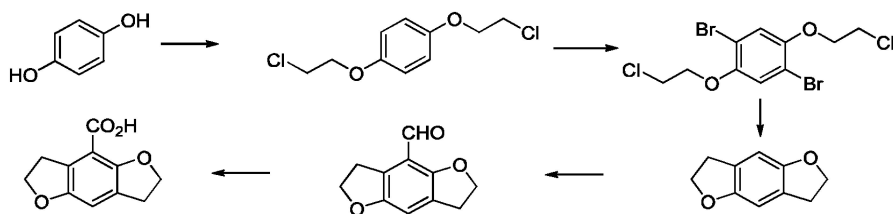
[0817]

50 mL의 재밀봉가능한 반응 시험관에서, 1,4-다이옥산 (14 mL) 및 물 (4 mL) 중의 7-클로로-5-요오도-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-아민 (0.35 g, 1.19 mmol) 및 사이클로프로필 보론산 (0.41 g, 4.77 mmol) 용액에, Cs_2CO_3 (1.16 g, 3.57 mmol)를 RT에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 이 용액에 5분간 질소 기체를 퍼징한 다음

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (26mg, 0.119 mmol) 및 Catacxiu-A (42 mg, 0.119 mmol)를 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 다시 5분간 질소 가스로 탈기시켰다. 제조된 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 5% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-아민 (70 mg, 28%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.86 (s, 1H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.44-1.43 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.58-0.55 (m, 2H). LCMS (m/z): 208.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R2 산 중간산물의 합성:

2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복시산

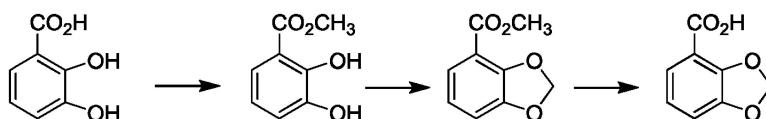


2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복시산의 합성은 Monte et.al. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2953-2961에 상세히 언급된 방법을 이용해 하이드로퀴논으로부터 수행하여, 2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르브알데하이드를 밝은 노란색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.27 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

알데하이드 화합물 (0.68 g, 3.58 mmol)을 5% 수산화나트륨 수용액 중의 산화은(I) (1.5 eq.)을 이용해 rt에서 20일간 산화시켰다. 조산물 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 다이에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하여, 미-반응 알데하이드 화합물을 제거한 다음, 수 상을 3.0 M HCl 수용액을 0℃에서 점적 첨가하여 pH 1로 산성화하였다. 이 산물을 다이클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하고, 유기층을 조합하여 브린 (50 mL)으로 행군 다음 건조 (MgSO_4) 및 진공 농축하여, 2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복시산을 백색 고체로서 수득하였다 (0.44 g; 60%).

다른 예로, 아세톤 (5.0 mL) 중의 알데하이드 화합물 (0.5 g, 2.77 mmol)에 설파산 (0.4 g, 4.17 mmol)을 0℃에서 2번에 나누어 첨가하였다. 2분 후, 염화나트륨 (0.32 g, 3.6 mmol) 수용액 (1.0 mL)을 점적 첨가하여 0℃에서 4시간 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 10% IPA/클로로포름 (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물 고체를 다이에틸 에테르를 첨가하여 트리투레이션하여, 2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-카르복시산을 수득하였다 (0.4 g; 70%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.86 (s, 1H), 4.52 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H). ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 166.4, 154.2, 153.9, 128.9, 127.2, 111.4, 110.43, 71.9, 71.6, 31.5, 29.5.

벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복시산



Ple et.al. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 871-887의 방법에서 변형된 방법을 이용해 다음과 같이 합성하였다:

무수 메탄올 (50 mL) 중의 2,3-다이하이드록시벤조산 (5.0 g, 32.4 mmol)에 진한 황산 (10 방울)을 처리하고,

밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, EtOAc (100 mL)로 희석한 후 NaHCO_3 포화 수용액 (2 x 50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (MgSO_4) 및 진공 농축하여, 메틸 2,3-다이하이드록시벤조에이트를 수득하였다 (2.92 g; 54%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.9 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3) 170.7, 148.8, 145.0, 120.5, 119.8, 119.2, 112.4, 52.4.

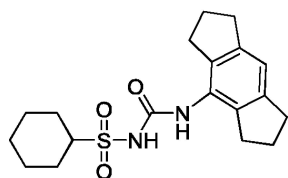
[0828] DMF (16 mL) 중의 메틸 2,3-다이하이드록시벤조에이트 (1.0 g, 5.95 mmol)에 KF (1.79 g, 30.9 mmol)를 처리하고, 주위 온도에서 30분간 교반하였다. 다이요오도메탄 (1.79 g, 6.7 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100°C에서 5시간 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 물 (100 mL)에 부은 다음 다이에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 조합하여 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL)으로 행구고, 건조 (MgSO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 10% EtOAc-페트롤륨 에테르를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 메틸 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복실레이트를 백색 결정질 고체로서 수득하였다 (0.56 g; 52%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.1 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

[0829] 메탄올 (8.0 mL) 중의 메틸 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복실레이트 (0.4 g, 2.22 mmol) 용액에 2.0 M 수성 KOH (2.2 mL)를 처리한 다음 용액을 RT에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 ~3 mL 부피로 농축하고, 물 (5 mL)로 희석한 다음 2.0 M HCl을 첨가하여 pH ~3으로 산성화하였다. 형성된 석출물을 여과 분리하여 물 및 다이에틸 에테르로 순차적으로 행구고, 진공 건조하여 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복시산을 베이지색 고체로서 수득하였다 (0.38 g, 97%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.28 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) 165.5, 148.9, 148.5, 122.9, 121.6, 113.8, 112.5, 102.1.

[0830] 치환기 클래스에 의한 화합물 합성

[0831] 지방족 화합물

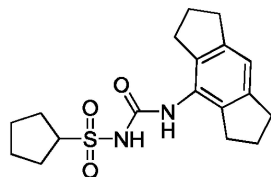
[0832] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)사이클로헥산설폰아미드



[0833]

[0834] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 사이클로헥산설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12 mg, 41%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 6.97 (s, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.87 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.78 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 4H), 1.94-1.71 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H); 1.41-1.21 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 143.7, 137.8, 126.4, 118.4, 110.2, 59.9, 35.5, 30.0, 28.5, 25.8, 25.1, 24.8; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 363 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 363.1737, 실측치 363.1729.

[0835] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)사이클로펜탄설폰아미드



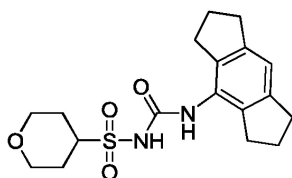
[0836]

[0837]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 사이클로펜탄설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (26 mg, 42%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 6.97 (s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.83 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.13-2.01 (m, 8H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 145.1, 139.2, 127.8, 119.8, 111.7, 62.2, 33.9, 31.4, 29.9, 28.6, 26.9; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 349 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 349.1580, 실측치 349.1588.

[0838]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-설폰아미드.



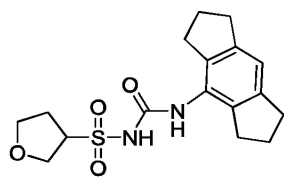
[0839]

[0840]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12 mg, 57%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.00 (s, 1H), 4.09 (dd, J_1 = 4 Hz, J_2 = 12 Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.89 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.12-2.05 (m, 6H), 1.98-1.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 154.0, 143.1, 137.7, 126.5, 110.4, 66.0, 57.0, 32.5, 28.5, 25.9, 25.1; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 365 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 365.1530, 실측치 365.1541.

[0841]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-설폰아미드



[0842]

[0843]

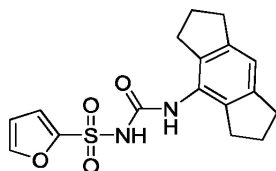
4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 테트라하이드로푸란-3-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12 mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.80 (t, J = 16.0 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 16.0 Hz, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 142.4, 139.6, 136.6, 124.7, 108.2, 68.7, 61.7, 32.5, 30.3, 28.8, 28.1, 24.9; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 351 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 351.1373, 실측치 351.1389.

[0844]

푸란 화합물

[0845]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



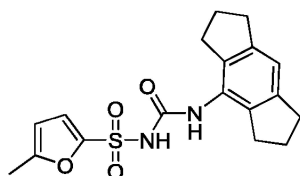
[0846]

[0847]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (75 mg, 16%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.08 (br.s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.22 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.71 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.94 (quin, J = 7.2 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 148.9, 147.9, 147.3, 143.1, 137.3, 128.7, 118.0, 117.5, 111.7, 54.9, 32.5, 30.1, 25.1. LCMS, 순도: 96.26%; m/z 345.1 (M-H^+). HRMS (FAB $^-$) 계산치 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M-H^-]: 345.0987, 실측치: 345.0866.

[0848]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-5-메틸푸란-2-설폰아미드



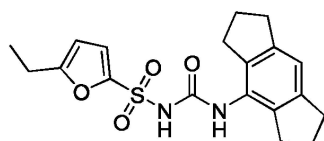
[0849]

[0850]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 5-메틸푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (28 mg, 53%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.96 (s, 1H), 7.00-6.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.29-6.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.98-1.90 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 143.3, 137.6, 129.9, 125.2, 118.0, 114.6, 108.7, 108.2, 107.8, 32.9, 30.6, 25.4, 13.8; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 361 [$\text{M} + \text{H}^+$]; HRMS 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 361.1216, 실측치 361.1217.

[0851]

5-에틸-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



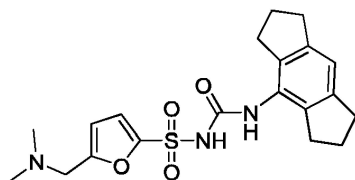
[0852]

[0853]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 5-에틸푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (51 mg, 47%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.97 (bs, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.68 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 143.5, 143.3, 142.9, 137.6, 129.8, 118.0, 108.7, 106.8, 106.3, 32.9, 30.5, 25.4, 21.3, 12.1; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 375 [$\text{M} + \text{H}^+$]; HRMS 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 375.13730, 실측치 375.13910.

[0854]

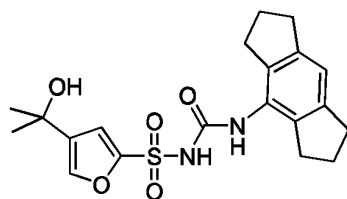
5-((다이메틸아미노)메틸)-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



[0855]

[0856] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 5-((다이메틸아미노)메틸)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (25 mg, 6 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.04 (p, J = 7.4 Hz, 4H).

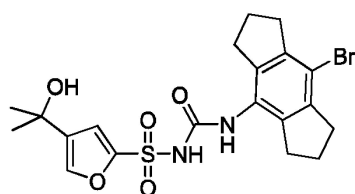
[0857] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0858]

[0859] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C5에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (2.5 g, 63%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.61 (br.s., 1H), 7.37 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.89 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 4H), 1.34 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 Hz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 157.4, 155.7, 142.2, 137.3, 136.7, 135.7, 132.4, 115.7, 109.3, 66.6, 32.6, 31.1, 30.6, 25.1.

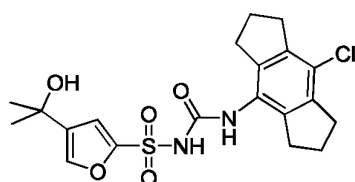
[0860] *N*-((8-브로모-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0861]

[0862] 4-브로모-8-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 7%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.68 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.11 (m, 4H), 1.51 (s, 6H). LCMS (m/z): 482.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$; 97.64% (210 nm), 99% (254 nm). HPLC: 96.70% (210nm), 97.22% (254nm).

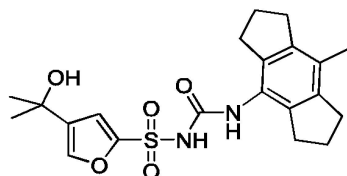
[0863] *N*-((8-클로로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0864]

[0865] 4-클로로-8-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (50 mg, 16%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.55 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.09 (m, 4H), 1.5 (s, 6H). LCMS (m/z): 460.9 ($\text{M} + \text{Na}$) $^-$; 95.16% (210 nm), 95.07% (254 nm). HPLC: 97.91% (210 nm), 98.04% (254 nm).

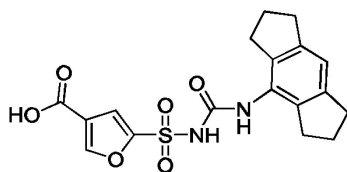
[0866] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-((8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



[0867]

[0868] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (15 mg, 3%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.58 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.82-2.73 (m, J = 7.5 Hz, 8H), 2.12 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 4H), 1.508 (s, 6H). LCMS (m/z): 417.10 ($\text{M} - 1$) $^-$; 99.59% (210 nm), 99.33% (254 nm).

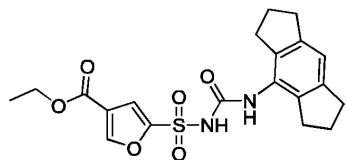
[0869] 5-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)푸란-3-카르복시산



[0870]

[0871] THF (8 mL) 중의 에틸 5-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)푸란-3-카르복실레이트 (0.1 g, 0.24 mmol)에 0°C에서 LiOH (0.1 g, 2.4 mmol) 수용액 (2 mL)을 처리하였다. 냉각조를 제거한 다음, 반응 혼합물을 3시간 교반하였다. 용액을 10% 시트르산을 이용해 산성화한 다음 즉시 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (20 mL) 및 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (5.0 mg, 5%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.14 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.04 (quin, J = 7.6 Hz, 4H).

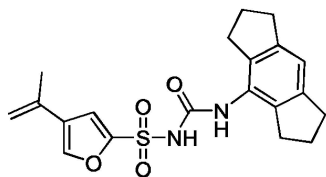
[0872] 에틸 5-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)푸란-3-카르복실레이트



[0873]

[0874] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 에틸 5-설파모일푸란-3-카르복실레이트를 일반 방법 C3에 따라 사용하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)을 사용해 원침하고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하여 유기 추출물을 브린 (25 mL)으로 행군 다음 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 50% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.45 g, 63%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.90 (pent, J = 7.6 Hz, 4H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

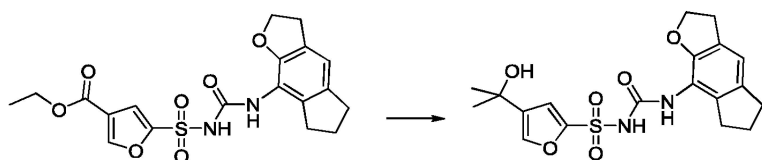
[0875] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0876]

[0877] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (85 mg, 51%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.09 - 1.98 (m, 7H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 142.8, 137.8, 132.8, 129.2, 127.2, 119.4, 115.4, 113.6, 32.9, 30.5, 25.5, 20.9. HRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M+H] 387.1373, 실측치 387.1379.

[0878] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-((3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-*b*]푸란-8-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드

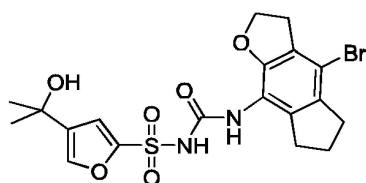


[0879]

[0880] 8-이소시아네이트-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-*b*]푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 에틸 5-설포파모일푸란-3-카르복실레이트를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 에틸 5-(*N*-((3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-*b*]푸란-8-일)카바모일)설포파모일)푸란-3-카르복실레이트를 얻은 갈색 고체로서 수득하였다 (0.25 g, 50%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.89 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0881] 무수 THF (10 mL) 중의 에틸 5-(*N*-((3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-*b*]푸란-8-일)카바모일)설포파모일)푸란-3-카르복실레이트 (0.25 g, 0.6 mmol)에 0°C에서 메틸 마그네슘 클로라이드 용액 (3.0 M/ Et_2O , 6 eq.)을 왕성하게 교반하면서 5분에 걸쳐 점적하였다. 그런 후, 용액을 30분간 0°C에서 교반한 다음 다시 주위 온도에서 4시간 교반한 다음 포화 염화암모늄 용액을 점적하여 쿨링하였다. 이 수용액을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출한 다음, 유기층을 조합하여 브린으로 행군 후 (20 mL)으로 행군고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 다이에틸 에테르를 첨가하여 트리투레이션한 다음 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 mg, 13%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).

[0882] *N*-((4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-*b*]푸란-8-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



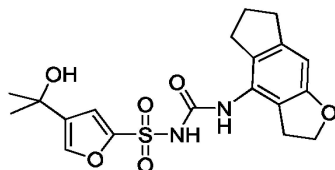
[0883]

[0884] 4-브로모-8-이소시아네이트-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-*b*]푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하

었다 (20 mg, 9%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.03 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H).

[0885]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-((3,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-인데노[5,6-*b*]푸란-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



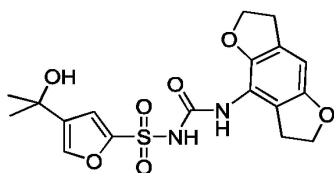
[0886]

[0887]

4-이소시아네이토-3,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-인데노[5,6-*b*]푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20 mg, 9%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.58 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 1.9 Hz, 6H).

[0888]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-((2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



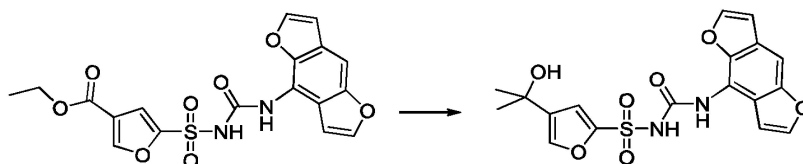
[0889]

[0890]

4-이소시아네이토-2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (285 mg, 96%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H).

[0891]

N-(벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란-4-일카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0892]

[0893]

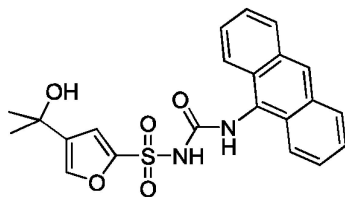
4-이소시아네이토벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 에틸 5-설파모일푸란-3-카르복실레이트를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 에틸 5-(*N*-(벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란-4-일카바모일)설파모일)푸란-3-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (0.05 g, 53%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ = 8.25 (s, 1H), 7.72 (d, J 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J 2.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (d, J 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J 2.1 Hz, 1H), 4.30 (q, J 6.9 Hz, 2H), 1.4 (t, J 6.9 Hz, 3H).

[0894]

무수 THF (10 mL) 중의 에틸 5-(*N*-(벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란-4-일카바모일)설파모일)푸란-3-카르복실레이트 (0.25 g, 0.6 mmol)에 0°C에서 메틸 마그네슘 클로라이드 용액 (3.0 M/ Et_2O , 10 eq.)을 왕성하게 교반하면서 10 분에 걸쳐 점적 첨가하였다. 그런 후, 용액을 3시간 동안 0-10°C에서 교반한 다음, 염화암모늄 포화 용액을 점적하여 킨칭하였다. 이 수용액을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출한 다음, 유기층을 조합하여 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 다이에틸 에테르를 첨가하여 트리투레이션한 다음 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (15 mg, 6%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ =

7.76 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (d, J 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J 2.4 Hz, 1H), 1.5 (s, 6H).

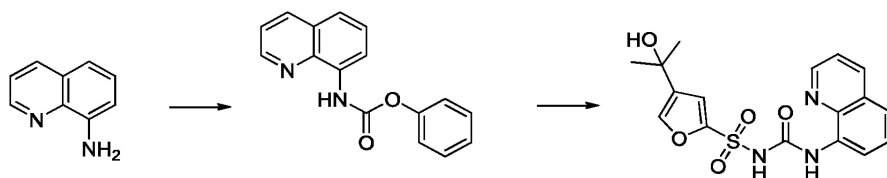
[0895] *N*-(안트라센-9-일카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0896]

[0897] 9-이소시아네이트안트라센 (일반 방법 B2를 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (24 mg, 23%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.49 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 1.49 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 153.8, 149.4, 141.4, 136.6, 131.7, 128.8, 128.2, 127.4, 126.4, 125.9, 124.9, 122.8, 115.2, 111.1, 67.2, 29.6.

[0898] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-(퀴놀린-8-일카바모일)푸란-2-설폰아미드

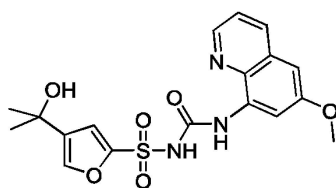


[0899]

[0900] 페닐 클로로포르메이트 (1.5 eq)를, THF (10 mL) 및 트리에틸아민 (2 eq.) 중의 퀴놀린-8-아민 (1 g, 6.9 mmol) 용액에 천천히 첨가하고 0°C까지 냉각시켰다. 이 용액을 실온에서 2시간 또는 완료할 때까지 교반하였다. 용액을 NaHCO_3 포화 수용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출한 다음 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카에서 10% EtOAc-헥산을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 퀴놀린-8-일카바메이트 (1.5 g, 83%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 다음 반응 단계에 바로 사용하였다.

[0901] THF (5 mL) 중의 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (0.2 g, 0.98 mmol)에 0°C에서 수소화나트륨 (3 eq.)을 나누어 첨가한 다음 현탁액을 45분간 (발포가 끝날 때까지) 주위 온도에서 교반하였다. 조산물 페닐 퀴놀린-8-일카바메이트를 THF (5 mL)에 용해한 다음 이를 반응물에 천천히 첨가하고, 그 용액을 주위 온도에서 완료할 때까지, 전형적으로 4시간 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl 포화 수용액으로 킁칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 (x2), 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물, 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-(퀴놀린-8-일카바모일)푸란-2-설폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 11%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (s, 1H), 8.89 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.80 - 6.76 (m, 5H), 5.09 (s, 1H), 1.38 (s, 6H).

[0902] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-((6-메톡시퀴놀린-8-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드

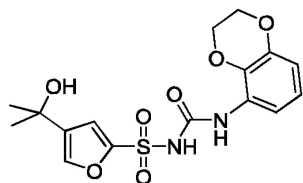


[0903]

[0904] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-((6-메톡시퀴놀린-8-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드는, 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-(퀴놀린-8-일카바모일)푸란-2-설폰아미드를 제조하기 위해 사용된 방법을 변형시킨 방법을 이용해 합성하였으며, 퀴놀린-8-아민 대신 6-메톡시퀴놀린-8-아민을 사용하였다. 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였

다 (75 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

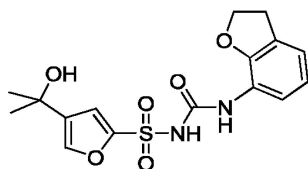
[0905] *N*-((2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]다이옥신-5-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0906]

[0907] 5-이소시아네이트-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]다이옥신 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (49 mg, 39%). ^1H NMR (600 MHz, 아세토니트릴- d_3) δ = 7.56 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.7 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 4H), 1.43 (s, 6H).

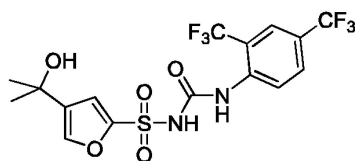
[0908] *N*-((2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0909]

[0910] 7-이소시아네이트-2,3-다이하이드로벤조푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 mg, 39%). ^1H NMR (600 MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.2 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 6H).

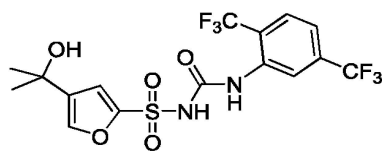
[0911] *N*-((2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0912]

[0913] 1-이소시아네이트-2,4-비스(트리플루오로메틸)벤젠 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.12 g, 33%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 1.36 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 156.0, 154.4, 142.5, 138.1, 135.8, 129.9, 125.2, 124.9, 123.0, 122.5, 121.3, 120.7, 120.4, 115.5, 115.2, 110.2, 66.5, 31.0. LCMS, 순도: 90.47%, t_r = 3.84 min, m/z 459.25 ($\text{M}-\text{H}^+$). HRMS (FAB $^-$) 계산치 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$: 459.0528, 실측치: 459.0512.

[0914] *N*-((2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



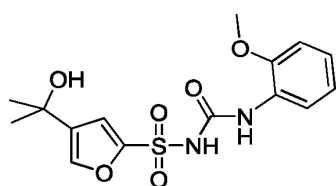
[0915]

[0916]

2-이소시아네이트-1,4-비스(트리플루오로메틸)벤젠 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (55 mg, 12%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.61 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 1.41 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156.4, 154.5, 139.7, 138.1, 132.9, 127.2, 124.9, 122.3, 118.9, 117.6, 117.0, 110.0, 66.5, 31.0. LCMS, 순도: 95.02%, t_r = 2.09 min, m/z 558.94 ($\text{M}-\text{H}^+$). HRMS (FAB $^-$) 계산치 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$: 459.0528, 실측치: 459.0224.

[0917]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((2-메톡시페닐)카바모일)푸란-2-설폰아미드



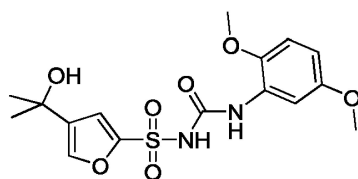
[0918]

[0919]

1-이소시아네이트-2-메톡시벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (30 mg, 38%).

[0920]

N-((2,5-다이메톡시페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



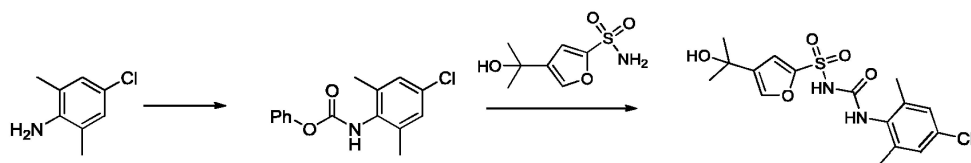
[0921]

[0922]

2-이소시아네이트-1,4-다이메톡시벤젠 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (52 mg, 55%).

[0923]

N-((4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0924]

[0925]

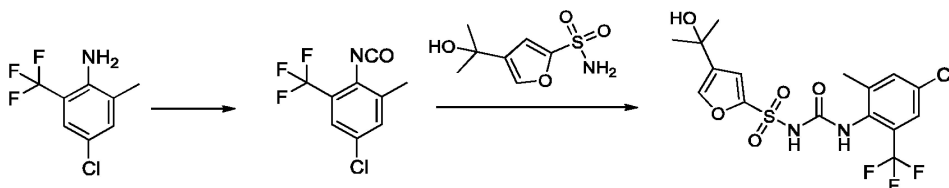
4-클로로-2,6-다이메틸아닐린, **1** (300 mg, 1.92 mmol)을 THF (50 mL)에 용해하여 0°C까지 냉각시켰다. NaH (100 mg, 2.49 mmol)를 이 용액에 질소 분위기 하에 나누어 첨가하고, 혼합물을 15분간 교반하였다. 이 용액에 페닐 클로로포르메이트 (0.33 mL, 0.72 mmol)를 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여 셀라이트를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 30% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카바메이트 (0.2 g, 85%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.41-7.36 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 3H), 6.30 (bs, 1H), 2.33 (s, 6H).

[0926]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (133 mg, 0.64 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 0°C에서 질소 분위기 하에 NaH (65 mg, 1.63 mmol)를 조심스럽게 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 45분간 교반한 다음 THF (3 mL) 중의 페닐 (4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카바메이트 (200 mg, 0.73 mmol) 용액을 질소 분위기 하

에 0℃에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 2시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-((4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (20 mg, 31%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.55 (s, 6H). LCMS (m/z): 385.05 [M-H]⁻, 94.12% (210 nm). HPLC: 92.60% (210nm). HRMS calculated for C₁₆H₁₈Cl₁N₂O₅S₁ [MH]⁻ 385.0630, 실측치 365.0621.

[0927] N-((2,4-다이메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드

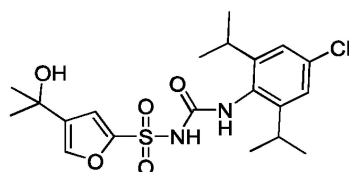


[0928]

[0929] 4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (230 mg, 1.1 mmol)을 무수 THF (20 mL)에 용해하고, Et₃N (0.17 mL, 1.32 mmol)을 RT에서 처리하였다. 이 용액에 트리포스겐 (130 mg, 0.44 mmol)을 처리하고, 제조된 혼합물을 60℃에서 4시간 교반한 다음 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 n-펜탄 (20 mL)과 함께 10분간 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 진공 농축하여, 5-클로로-2-이소시아네이트-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.2 g)을 백색 고체로서 수득하였다. 이 산물은 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0930] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드, 3 (150 mg, 0.731 mmol)를 무수 THF (50 mL)에 용해하고, 조심하면서 NaH (44 mg, 1.096 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT에서 30분간 교반하고, THF (30 mL) 중의 5-클로로-2-이소시아네이트-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.2 g) 용액을 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 40% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 산물을 다이에틸 에테르 및 n-펜탄을 첨가하여 트리투레이션하여, N-((2,4-다이메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (15 mg, 5%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.52-7.48 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = -63.09. LCMS (m/z): 439.05 [M-H]⁻; 94.86% (210 nm), 96.92% (254 nm). HPLC: 98.90% (210nm). HRMS 계산치 C₁₆H₁₅Cl₁F₃N₂O₅S₁ [MH]⁻ 439.0348, 실측치 439.0339.

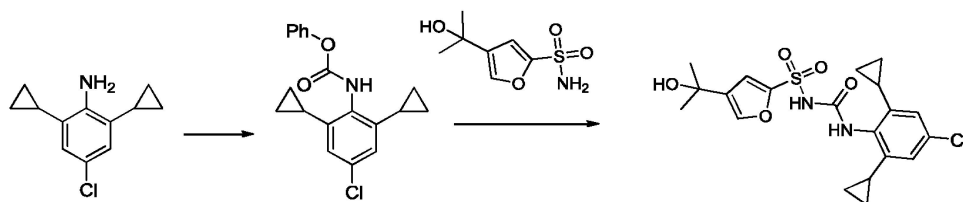
[0931] N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0932]

[0933] 5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (161 mg, 34%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 12H). HRMS 계산치 C₂₀H₂₆Cl₁N₂O₅S₁ [MH]⁻ 441.1256, 실측치 441.1264.

[0934] *N*-((4-클로로-2,6-다이사이클로프로필페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0935]

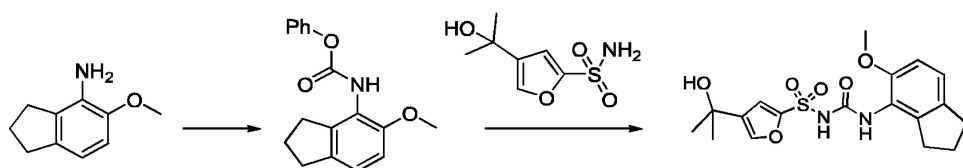
[0936] 4-클로로-2,6-다이사이클로프로필아닐린, 1 (250 mg, 1.20 mmol)을 THF (50 mL)에 용해하고, 0℃까지 냉각시켰다. NaH (72 mg, 1.80 mmol)를 나누어 첨가하고, 제조된 혼합물을 질소 분위기 하에 20분간 교반하였다. 페닐 클로로포르메이트 (370 mg, 2.40 mmol)를 0℃에서 점적 첨가한 다음 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 8% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4-클로로-2,6-다이사이클로프로필 페닐)카바메이트 (0.2 g, 51%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.35 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 3H), 6.84-6.83 (m, 2H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 4H), 0.69-0.68 (m, 4H).

[0937]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (75 mg, 0.365 mmol)를 무수 THF (50 mL)에 용해하고, 0℃에서 질소 분위기 하에 NaH (36 mg, 0.914 mmol)를 조심하여 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 30분간 교반한 다음 THF (3 mL) 중의 페닐 (4-클로로-2,6-다이사이클로프로필 페닐)카바메이트 (135 mg, 0.402 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 4시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 헹구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 50-100% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, *N*-((4-클로로-2,6-다이사이클로프로필페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (10 mg, 6%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.59 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 0.89-0.84 (m, 4H), 0.55-0.54 (m, 4H). LCMS (*m/z*): 436.95 [M-H]⁻; 96.29% (210 nm). HPLC: 98.29% (210nm). HRMS 계산치 C₂₀H₂₂Cl₁N₂O₅S₁ [M-H]⁻ 437.0943, 실측치 437.0945. HRMS 계산치 C₂₀H₂₂Cl₁N₂O₅S₁ [MH]⁺ 437.0943, 실측치 437.0945.

[0938]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)-*N*-((5-메톡시-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



[0939]

[0940] 5-메톡시-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-아민 (150 mg, 0.59 mmol)을 THF (15 mL)에 용해하여 0℃까지 냉각시켰다. 이 용액에 NaH (35 mg, 0.89 mmol)를 첨가하고, 20분간 교반하였다. 페닐 클로로포르메이트 (150 mg, 0.932 mmol)를 0℃에서 점적 첨가한 다음 용액을 밤새 RT까지 승온시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 브린으로 헹구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하여, 페닐 (5-메톡시-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바메이트 (100 mg, 59%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.35 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 4H), 2.08 (t, *J* = 7.5Hz, 2H). LCMS (*m/z*): 284.3 [M+H]⁺.

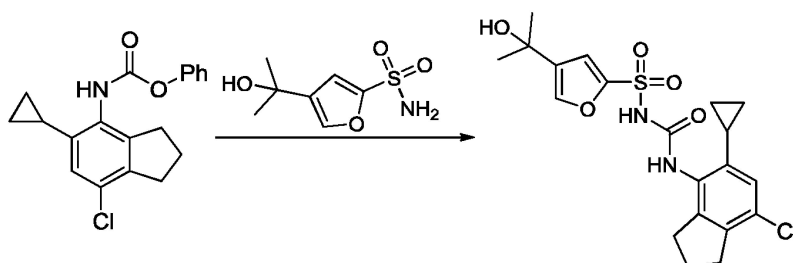
[0941]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (87 mg, 0.424 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (44 mg, 1.097 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반

한 다음 THF (5 mL) 중의 페닐 ((5-메톡시-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바메이트 (120 mg, 0.424 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 6시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: X bridge (150 mm x 19 mm 입자 크기 5 μ m); 유속: 15 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 바이카보네이트/물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/10, 2/10, 9/70]. 분획들을 동결건조하여, 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((5-메톡시-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바모일) 푸란-2-설폰아미드 (45 mg, 17%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.67 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.49 (s, 6H). LCMS (*m/z*): 393.10 [M-H]⁻; 98.97% (210 nm), 99.47% (254 nm). HPLC: 92.07% (210nm), 93.87% (254nm). HRMS 계산치 C₁₈H₂₁N₂O₆S₁ [MH]⁺ 393.1126, 실측치 392.1113.

[0942]

N-((7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0943]

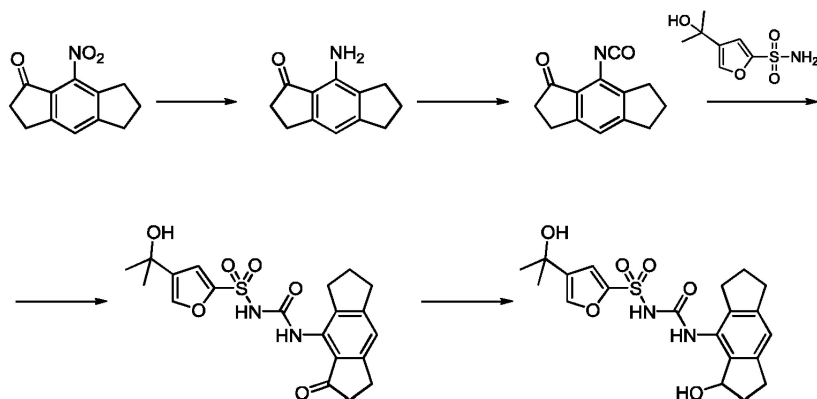
[0944]

7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-아민, 6 (70mg, 0.33 mmol)를 THF (5 mL)에 용해하고, 0℃까지 냉각시켰다. NaH (20 mg, 0.505 mmol)를 상기 용액에 질소 분위기 하에 첨가하여 15분간 교반한 다음 페닐 클로로포르메이트 (100 mg, 0.674 mmol)를 0℃에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바메이트 (80 mg, 73%)를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.37 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.0-2.94 (m, 4H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.59-0.57 (m, 2H). LCMS (*m/z*): 328.30 [M+H]⁺.

[0945]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (56 mg, 0.274 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (27 mg, 0.685 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 15분간 교반하고, THF (2 mL) 중의 페닐 (7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바메이트 (100 mg, 0.244 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 3시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: Gemini NX C18 (21.2 mm x 150 mm 입자 크기 5 μ m); 유속: 18 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 바이카보네이트 /물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/20, 2/30, 10/50]. 분획들을 동결건조하여, N-((7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (45 mg, 38%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.54 (m, 2H). LCMS (*m/z*): 437.0 [M-H]⁻, 97.99% (210 nm). HPLC: 98.26% (210 nm). HRMS 계산치 C₂₀H₂₂C₁N₂O₅S₁ [MH]⁺ 437.0943, 실측치 437.0927.

[0946] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((3-옥소-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



[0947]

[0948] MeOH (5 mL) 중의 8-니트로-3,5,6,7-테트라하이드로-s-인다센-1(2H)-온 (200 mg, 0.92 mmol) 용액을 질소로 5 분간 탈기 처리하고, 10% Pd/C (20 mg, 10% wt/wt)를 첨가한 다음 혼합물을 수소 분위기 하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 농축하여 8-아미노-3,5,6,7-테트라하이드로-s-인다센-1(2H)-온을 황백색 고체로서 수득하였다 (160 mg, 93%). ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 6.49 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): 206.6, 155.4, 153.7, 144.1, 125.3, 118.6, 109.4, 36.8, 33.7, 28.6, 25.0, 24.9. LCMS (m/z): 188 [M+H] $^+$. HRMS 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_1$ [M+H] $^+$ 188.1070, 실측치 188.1077.

[0949]

무수 아세트니트릴 (1 mL) 중의 다이-t-부틸다이카보네이트 (163 mg, 0.74 mmol)에 DMAP (26.1 mg, 0.21 mmol)를 실온에서 첨가하여, 5분간 교반하고, 아세트니트릴 중의 8-아미노-3,5,6,7-테트라하이드로-s-인다센-1(2H)-온 (100 mg, 0.53 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 워크업 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0950]

무수 THF (1 mL) 중의 4-(2-하이드록시프로판-2-일) 푸란-2-설폰아미드 중간산물 (100 mg, 0.48 mmol)에 NaH (18.3 mg, 0.48 mmol)를 0°C에서 첨가하여, 30분간 주위 온도에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이를 다시 0°C 까지 냉각시키고, 8-이소시아네이트-3,5,6,7-테트라하이드로-s-인다센-1(2H)-온 (이전 단계의 반응 혼합물)을 첨가한 다음 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 H_2O 0.5 mL를 첨가한 다음, 이를 10 mM $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ 수용액 및 아세트니트릴을 이동상으로 이용하여 정제하기 위해 C18 컬럼에 바로 로딩하여 정제함으로써, 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((3-옥소-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일) 푸란-2-설폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (150 mg, 67%). ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.34 (s, 6H); LCMS (m/z): 417 [M-H] $^-$. HRMS 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$ [M+H] $^+$ 419.1271, 실측치 419.1291/

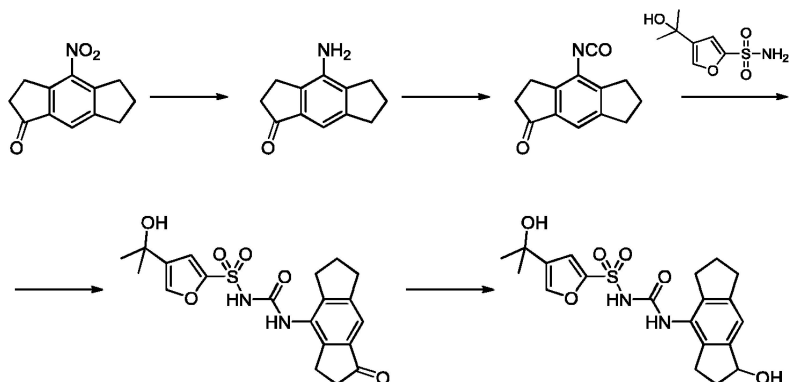
[0951]

MeOH (2 mL) 중의 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((3-옥소-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드 (70 mg, 0.16 mmol) 용액에 NaBH_4 (63 mg, 1.67 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 첨가하고, 제조된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (2 mL)로 퀀칭하고, MeOH를 증류 제거한 다음, 수층을 10 mM $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ 수용액 및 아세트니트릴을 이동상으로 이용하여 정제하기 위해 C18 컬럼에 바로 로딩하여 정제함으로써, N-((3-하이드록시-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드를 황백색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 86%). ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.92 (bs, 1H), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.91-1.81

(m, 2H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): 159.5, 156.0, 144.9, 143.3, 138.3, 137.7, 136.8, 136.0, 133.0, 72.6, 67.0, 35.4, 33.1, 31.5, 31.4, 31.0, 30.4, 25.5; LCMS (m/z): 419 [M-H] $^-$; HRMS 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$ [M-H] $^-$ 419.1282, 실험치 419.1263.

[0952]

N-((1-하이드록시-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일) 푸란-2-설폰아미드



[0953]

[0954]

MeOH (5 mL) 중의 4-니트로-3,5,6,7-테트라하이드로-s-인다센-1(2H)-온 (110 mg, 0.50 mmol) 용액을 질소로 5 분간 탈기 처리하고, 10% Pd/C (11 mg, 10% wt/wt)를 첨가한 다음 수소 분위기 하에 실온에서 약 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축하여, 4-아미노-3,5,6,7-테트라하이드로-s-인다센-1(2H)-온을 황백색 고체로서 수득하였다 (75 mg, 80%). ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 6.72 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 206.7, 144.6, 141.7, 139.9, 136.9, 136.8, 104.2, 39.9, 36.7, 30.6, 30.5, 24.5, 23.7. LCMS (m/z): 188 [M+H] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_1$ [M+H] $^+$ 188.1070, 실측치 188.1074.

[0955]

무수 아세트니트릴 (1 mL) 중의 다이-*t*-부틸다이카보네이트 (81.6 mg, 0.37 mmol)에 DMAP (13.0 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 첨가하여 5분간 교반한 다음 아세트니트릴 (1 mL) 중의 4-아미노-3,5,6,7-테트라하이드로-*s*-인다센-1(2H)-온 (50 mg, 0.26 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물은 워크업 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0956]

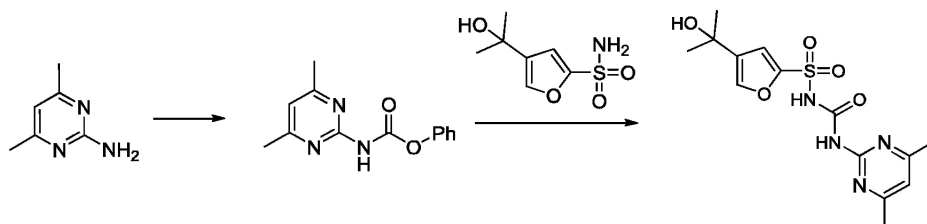
무수 THF (1 mL) 중의 4-(2-하이드록시프로판-2-일) 푸란-2-설폰아미드 중간산물 (50 mg, 0.24 mmol)에 NaH (9.3 mg, 0.24 mmol)를 0℃에서 첨가하여, 30분간 주위 온도에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이를 다시 0℃까지 냉각시켜, 4-이소시아네이트-3,5,6,7-테트라하이드로-s-인다센-1(2H)-온 (이전 단계의 반응 혼합물)을 첨가하고, 주위 온도에서 16시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 H₂O 0.5 mL을 첨가한 다음 10 mM (NH₄)HCO₃ 수용액 및 아세트ونی트릴을 이동상으로 이용하여 정제하기 위한 C18 컬럼에 바로 로딩하여 정제함으로써, 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((1-옥소-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드 (70 mg, 63%)를 수득하였다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.35 (s, 6H); LCMS (m/z): 417 [M-H]⁻; HRMS 계산치 C₂₀H₂₁N₂O₆S₁ [M-H]⁻ 417.1126, 실측치 417.1113.

[0957]

MeOH (2 mL) 중의 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((1-옥소-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드 (50 mg, 0.11 mmol) 용액에 NaBH₄ (45 mg, 1.19 mmol) 0°C에서 질소 분위기 하에 첨가하고, 제조된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (1 mL)로 퀀칭하고, MeOH를 증류 제거한 다음, 수층을 10 mM (NH₄)HCO₃ 수용액 및 아세토니트릴을 이동상으로 이용해 정제하기 위해 C18 컬럼에 바로 주입하여 정제함으로써, N-((1-하이드록시-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰

폰아미드 (20 mg, 40%)를 수득하였다. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.94 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70–2.61 (m, 3H), 2.52–2.49 (m, 1H), 2.2–2.21 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.74–1.59 (m, 1H), 1.36 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 163.5, 146.0, 143.1, 140.6, 138.5, 136.5, 136.2, 122.0, 116.5, 112.5, 108.5, 74.9, 67.0, 36.0, 33.0, 31.5, 30.9, 27.8, 25.6; LCMS (m/z): 419 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$. HRMS 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 419.1282, 실측치 419.1265.

[0958] **N-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드**

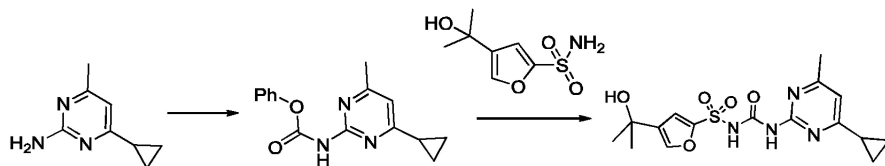


[0959]

THF (5 mL) 중의 4,6-다이메틸피리미딘-2-아민 (200 mg, 1.62 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시키고, NaH (130 mg, 3.24 mmol)를 질소 분위기 하에 처리하였다. 반응 혼합물을 15분간 교반하고, 페닐 클로로포르메이트 (380 mg, 2.43 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60–120 mesh)에서 40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카바메이트 (200 mg, 51%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (s, 1H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 3H), 6.78(s, 1H), 2.41(s, 6H). LCMS (m/z): 244.20 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0961] 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (150 mg, 0.731 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (75 mg, 1.83 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 60℃까지 승온시켜, 2 시간 교반하였다. 용액을 0℃까지 냉각시키고 THF (5 mL) 중의 페닐 (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카바메이트 (195 mg, 0.804 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 처리하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 50℃까지 가열한 다음 RT에서 4시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: X-bridge (150 mm x 19 mm 입자 크기 5 μm); 유속: 15 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 아세테이트/0.1% AcOH/물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/15, 2/25, 8/40]. 분획들을 동결건조하여, N-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (25 mg, 7%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (s, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 1.57 (s, 6H). LCMS (m/z): 355.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 100% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 96.49% (210 nm), 98.76% (254 nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 353.0925, 실측치 353.0921.

[0962] **N-((4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드**



[0963]

[0964] 4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-아민 (50mg, 0.33 mmol)을 THF (2 mL)에 용해하고 0℃까지 냉각시켰다. NaH (16 mg, 0.40 mmol)를 상기 용액에 조심하여 첨가하고, 20분간 교반하였다. 페닐 클로로포르메이트 (80 mg, 0.503 mmol)를 0℃에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 RT에서 12시간 교반하였다. 반응 완료

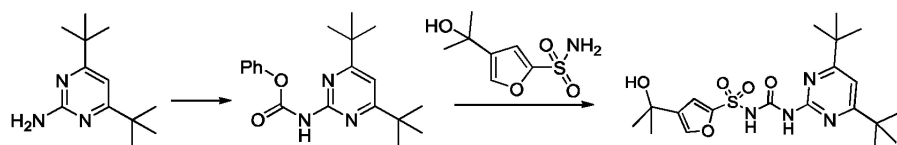
(TLC, 50% 에틸 아세테이트-헥산, R_f , 0.4) 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 30% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카바메이트 (40 mg, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.15-1.1 (m, 2H), 1.0-0.99 (m, 2H). LCMS (m/z): 270.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0965]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (150 mg, 0.731 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (73 mg, 1.829 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한 다음, THF (5 mL) 중의 페닐 (4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카바메이트 (190 mg, 0.731 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0°C에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: X bridge (150 mm x 19 mm 입자 크기 5 μm); 유속: 15 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 바이카보네이트 / 물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/15, 2/25, 8/40]. 분획들을 동결건조하여, N-((4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (30 mg, 11%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.53 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.08-1.02 (m, 4H). LCMS (m/z): 381.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 98.60% (210 nm), 99.49% (254 nm). HPLC: 98.05% (210nm), 99.01% (254nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{MH}]^+$ 379.1082, 실측치 379.1082.

[0966]

N-((4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[0967]

[0968]

4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-아민 (0.15 g, 0.72 mmol)을 THF (5 mL)에 용해하고, 0°C까지 냉각시켰다. NaH (37 mg, 0.93 mmol)를 상기 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 15분간 질소 분위기 하에 교반하였다. 페닐 클로로포르메이트 (0.16 g, 1.08 mmol)를 상기 용액에 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 반응 완료 (TLC, 10% 에틸 아세테이트-헥산, R_f , 0.5) 후, 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 10% IPA/ CHCl_3 로 희석하여 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 4% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바메이트 (0.1 g, 43%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 1.32 (s, 18H). LCMS (m/z): 327.80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

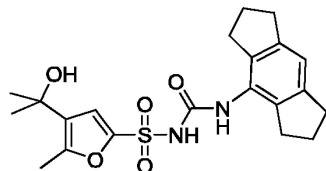
[0969]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (65 mg, 0.305 mmol)를 무수 THF (8 mL)에 용해하고, 조심하여 NaH (30 mg, 0.764 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 45분간 교반한 다음 THF (5 mL) 중의 페닐 (4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바메이트 (100 mg, 0.305 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0°C에서 점적하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 3시간 교반하였다. 반응 완료 (TLC, 50% 에틸 아세테이트-헥산, R_f , 0.5) 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-((4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (0.07 g, 52%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 13.75 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.31 (s, 18H). LCMS (m/z): 439.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 94.58% (210

nm), 97.94% (254 nm). HPLC: 98.51% (210nm), 99.27% (254nm). HRMS 계산치 $C_{20}H_{29}N_4O_5S_1$ $[MH]^+$ 437.1864, 실측치 437.1846.

[0970] 메틸 푸란 화합물

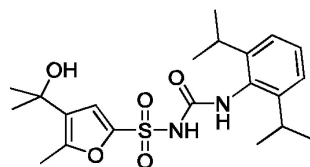
[0971] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설포아미드



[0972]

[0973] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설포아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (52 mg, 51%).

[0974] *N*-((2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설포아미드

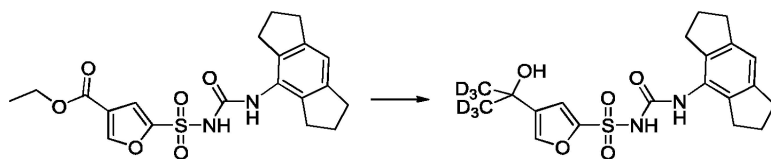


[0975]

[0976] 2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설포아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (14 mg, 4%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.10 (sept., J = 6.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 12H).

[0977] 중수소화 푸란 화합물

[0978] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3- d_6)푸란-2-설포아미드



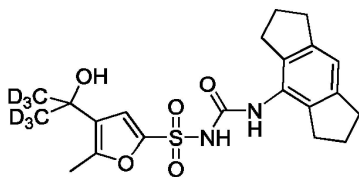
[0979]

[0980] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설포아미드는, 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 d_6 -4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설포아미드를 사용해 일반 방법 C1에 따라 제조할 수 있다.

[0981] 다른 예로, 무수 THF (30 mL) 중의 에틸 2-메틸-5-설파모일푸란-3-카르복실레이트 (0.4 g, 0.96 mmol)에 $-10^\circ C$ 에서 d_3 -메틸 마그네슘 아이오다이드 용액 (1.0 M/Et₂O, 10 eq.)을 왕성하게 교반하면서 10분간 점적 첨가하였다. 그런 후, 용액을 주위 온도에서 12시간 교반한 다음 $0^\circ C$ 까지 냉각시키고, 염화암모늄 포화 용액을 점적 첨가하여 킨칭하였다. 이 수용액을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출한 다음, 유기층을 조합하여 브린 (20 mL)으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (5 mg, 1%). 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.02 (quin, J = 7.2 Hz, 4H).

[0982] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3- d_6)-5-메틸

푸란-2-설폰아미드



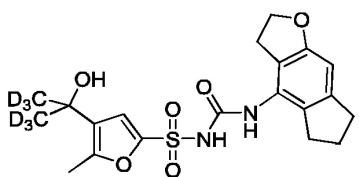
[0983]

[0984]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 d_6 -4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (10 mg, 3%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (p, J = 7.4 Hz, 4H).

[0985]

4-(2-하이드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3- d_6)-5-메틸-*N*-((3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인덴노[5,6-*b*]푸란-4-일)카바모일)푸란-2-설폰아미드



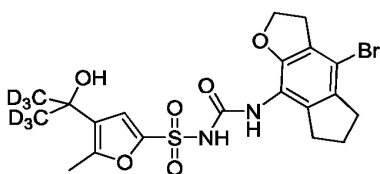
[0986]

[0987]

4-이소시아네이트-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인덴노[5,6-*b*]푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 d_6 -4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20 mg, 5%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.13 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (p, J = 7.4 Hz, 2H).

[0988]

N-((4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인덴노[5,6-*b*]푸란-8-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3- d_6)-5-메틸푸란-2-설폰아미드



[0989]

[0990]

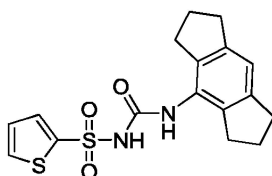
4-브로모-8-이소시아네이트-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인덴노[5,6-*b*]푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 d_6 -4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 mg, 39%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.01 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H).

[0991]

티오펜 화합물

[0992]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)티오펜-2-설폰아미드



[0993]

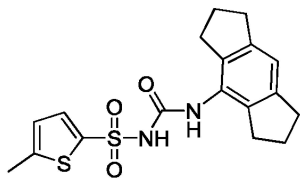
[0994]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 티오펜-2-설폰아미드

를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (11 mg, 11%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.83 (t, J = 12 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 12 Hz, 4H), 2.04-1.96 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 143.5, 143.2, 137.8, 132.7, 132.2, 126.6, 126.4, 118.2, 110.3, 32.5, 29.9, 25.1; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 363 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 363.0832, 실측치 363.0819.

[0995]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-5-메틸티오펜-2-설포아미드



[0996]

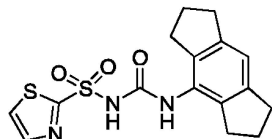
4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 5-메틸티오펜-2-설포아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12 mg, 18%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 12 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 12 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 143.2, 142.9, 137.3, 130.6, 126.0, 125.6, 125.2, 117.5, 108.7, 32.69, 30.7, 25.5, 15.4; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 377 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$, ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 377.0988, 실측치 377.0994.

[0998]

티아졸 화합물

[0999]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)티아졸-2-설포아미드



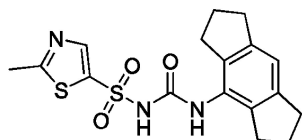
[1000]

[1001]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 티아졸-2-설포아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (8 mg, 20%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.88 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.76 (t, 4H, J = 8.0 Hz), 2.08-2.02 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 169.6, 144.2, 144.1, 137.7, 137.5, 132.4, 118.1, 106.9, 32.4, 29.9, 25.2.

[1002]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-2-메틸티아졸-5-설포아미드



[1003]

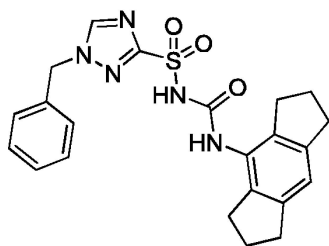
[1004]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 2-메틸티아졸-5-설포아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (35 mg, 65%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 166.8, 158.3, 143.9, 142.0, 141.4, 136.6, 132.3, 115.5, 32.5, 30.4, 25.0, 18.6; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 378 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HRMS 계산

치 $C_{17}H_{18}N_3O_3S_2$ $[MH]^+$ 376.0795, 실측치 376.0791.

[1005] 트리아졸 화합물

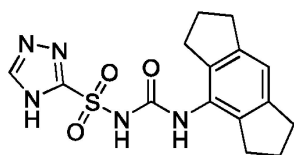
[1006] 1-벤질-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-설포아미드



[1007]

[1008] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-벤질-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-설포아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 15%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.9 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.95-1.90 (m, 4H). LCMS (m/z): 438.10 ($M+1$) $^+$ 95.84% (210 nm), 97.84% (254 nm). HPLC: 95.99% (210nm), 95.31% (254nm).

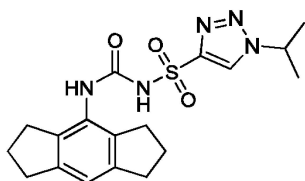
[1009] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-설포아미드



[1010]

[1011] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4*H*-1,2,4-트리아졸-3-설포아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (31 mg, 62%); 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.83 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.91-1.86 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): 159.2, 149.8, 148.7, 142.5, 137.2, 132.8, 116.1, 33.0, 30.9, 25.6; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 348 $[M+H]^+$; HRMS 계산치 $C_{15}H_{16}N_5O_3S_1$ $[M-H]^-$ 346.0979, 실측치 346.0983.

[1012] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1-이소프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-설포아미드



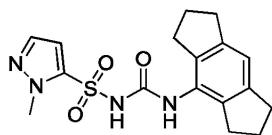
[1013]

[1014] 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-아민 **7** (100 mg, 0.578 mmol)을 무수 THF (5 mL)에 용해하고, Et₃N (70 mg, 0.693 mmol)을 RT에서 처리하였다. 용액에 트리포스젠 (70 mg, 0.231 mmol)을 처리하고, 제조된 혼합물을 70°C에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 *n*-펜탄 (20 mL)과 함께 10분간 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여, 이소시아네이트 백색 고체로서 수득하였다. 다른 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 1-이소프로필-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-설포아미드 (95 mg, 0.50 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (42 mg, 1.05 mmol)를 0°C에서 질소 하에 처리하였다. 이를 RT에서 45분간 교반하고, 전술한 THF 중의 이소시아네이트 용액을 질소 하에 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT에서 5시간 교반하였다. 완료 (TLC, 70% 에틸 아세테이트-헥산, R_f, 0.3) 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진

공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: Gemini NX C18 (21.5 mm x 150 mm 입자 크기 5 μ m); 유속: 15 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 바이카보네이트 / 물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/10, 2/20, 8/65]. 분획들을 동결건조하여, N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-설폰아미드 (25 mg, 12%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.75 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.9 (m, 1H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.5 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 390.10 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 100% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 96.05% (210nm), 96.13% (254nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 388.1449, 실측치 388.1457.

[1015] 피라졸 화합물

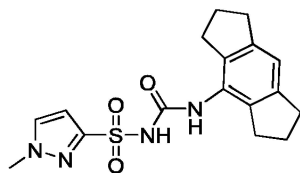
[1016] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-메틸-1H-피라졸-5-설폰아미드



[1017]

[1018] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 1-메틸-1H-피라졸-5-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (8 mg) 20%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.95 (bs, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.77 (t, J = 16 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 16 Hz, 4H), 1.96-1.88 (m, 4H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 143.1, 142.9, 137.2, 125.2, 117.4, 110.0, 109.0, 108.7, 38.6, 33.0, 30.7, 25.5; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 361 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 361.13289, 실측치 361.13213.

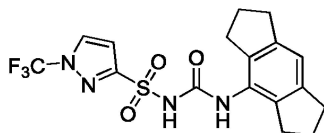
[1019] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드



[1020]

[1021] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 8%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.8 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96 (t, J = 7.2 Hz, 4H). LCMS (m/z): 383.10 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$; 96.00% (210 nm), 93.44% (254 nm). HPLC: 97.86% (210nm), 97.44% (254nm).

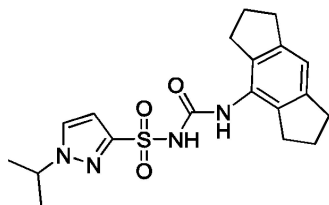
[1022] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드



[1023]

[1024] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (5 mg, 1%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.03 (m, J = 7.4 Hz, 4H).

[1025] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드



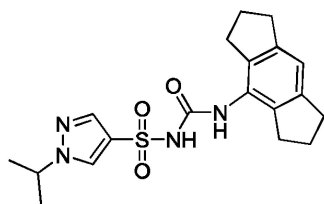
[1026]

[1027]

4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 수행하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 9%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.92 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.95-1.91 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 387.1 ($M - 1$)⁻; 97.14% (210 nm), 95.11% (254 nm). HPLC: 95.57% (210 nm), 93.53% (254 nm).

[1028]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-설폰아미드



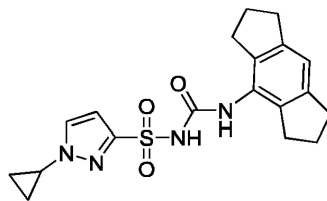
[1029]

[1030]

4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-이소프로필-1H-피라졸-4-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.6 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 389.20 ($M + 1$)⁺; 97.25% (210 nm), 94.22% (254 nm). HPLC: 97.13% (210nm), 95.06% (254nm).

[1031]

1-사이클로프로필-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1H-피라졸-3-설폰아미드



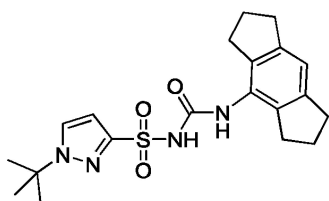
[1032]

[1033]

4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20 mg, 6%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.83 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.09 - 0.93 (m, 4H).

[1034]

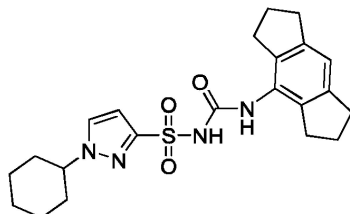
1-(*tert*-부틸)-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1H-피라졸-3-설폰아미드



[1035]

[1036] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 51%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 10.85 (br.s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (br.s., 1H), 6.88 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.55 (s, 9H). LCMS (m/z): 403.15 ($M+1$) $^+$; 97.86% (210 nm), 96.50% (254 nm). HPLC: 96.45% (210nm), 95.89% (254nm).

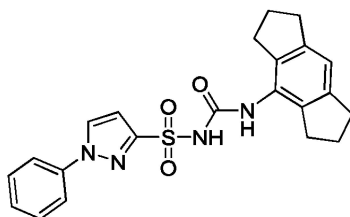
[1037] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[1038]

[1039] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-사이클로헥실-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20 mg, 6%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10.8 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.05 - 1.88 (m, 6H), 1.86 - 1.63 (m, 6H), 1.48 - 1.33 (m, 2H).

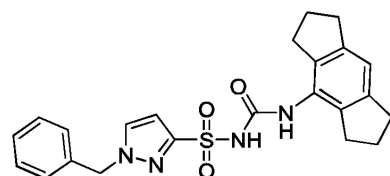
[1040] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1-페닐-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[1041]

[1042] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-페닐-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 수행하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (110 mg, 27%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 10.92 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (br.s., 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.91-1.83 (m, 4H). LCMS (m/z): 421.05 ($M-1$) $^-$; 96.62% (210 nm), 95.12% (254 nm). HPLC: 95.2% (210 nm), 95.77% (254 nm).

[1043] 1-벤질-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드

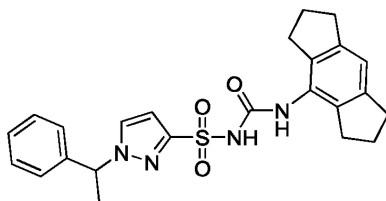


[1044]

[1045] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-벤질-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (85 mg, 34%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 10.85 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.96 (m, 4H). LCMS (m/z): 437.15 ($M+1$) $^+$; 97.70% (210 nm), 96.86% (254 nm).

HPLC: 98.05% (210 nm), 97.56% (254 nm).

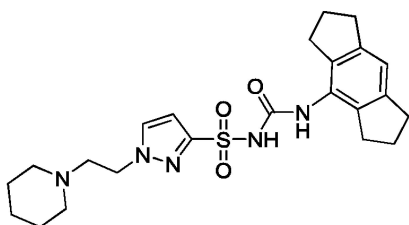
[1046] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1-(1-페닐에틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[1047]

[1048] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-(1-페닐에틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 수행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.13 g, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.68 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.90 (p, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.8 (d, *J* 7.1 Hz, 3H).

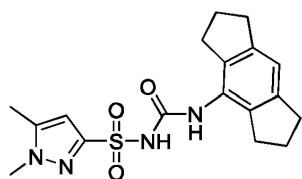
[1049] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[1050]

[1051] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (110 mg, 25%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.06-1.99 (m, 4H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H). LCMS (*m/z*): 458.20 (*M* + 1)⁺; 100% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 98.70% (210nm), 98.31% (254nm).

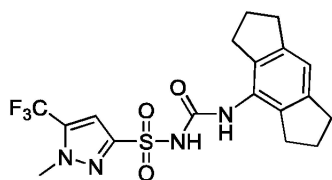
[1052] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1,5-다이메틸-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[1053]

[1054] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1,5-다이메틸-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (15 mg, 4%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.7 (br.s., 1H), 7.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 4H). LCMS (*m/z*): 397.10 (*M*+Na)⁺; 97.75% (210 nm), 88.23% (254 nm). HPLC: 94.42% (210nm), 95.19% (254nm).

[1055] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



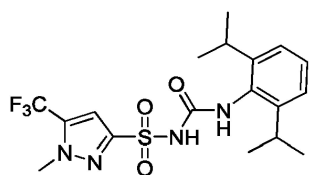
[1056]

[1057]

4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (200 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.10 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.74- (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.03-1.99 (m, 4H). LCMS(m/z): 429.10 ($M+1$)⁺; 97.73% (210 nm), 95.71% (254 nm). HPLC: 94.95% (210nm), 93.52% (254nm).

[1058]

N-((2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드



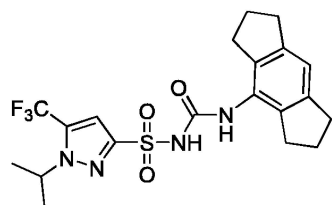
[1059]

[1060]

2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (70 mg, 39%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.18-7.16 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 12H). LCMS(m/z): 433.15 ($M+1$)⁺; 99.73% (210 nm), 98.16% (254 nm). HPLC: 97.51% (210 nm), 95.47% (254 nm).

[1061]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드



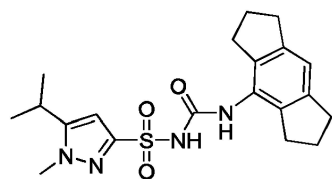
[1062]

[1063]

4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (15 mg, 12%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.54 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS(m/z): 455.05 ($M-1$)⁻; 96.13% (210 nm), 95.41% (254 nm). HPLC: 95.71% (210 nm), 95.12% (254 nm).

[1064]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-5-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드



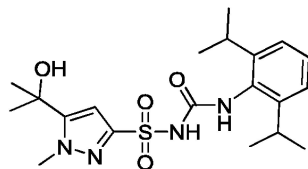
[1065]

[1066]

4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 5-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다

(10 mg, 17%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS(m/z): 403.20 ($M+1$)⁺; 98.39% (210 nm), 94.19% (254 nm). HPLC: 95.62% (210nm), 93.00% (254nm).

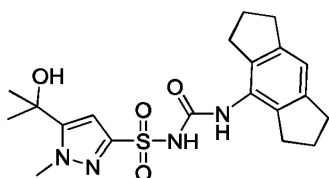
[1067] *N*-((2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[1068]

[1069] 2-이소시아네이토-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (90 mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.25-7.24 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.67(s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 12H). LCMS (m/z): 423.20 ($M+1$)⁺; 99.16% (210 nm), 97.19% (254 nm). HPLC: 98.16% (210nm), 97.09% (254nm).

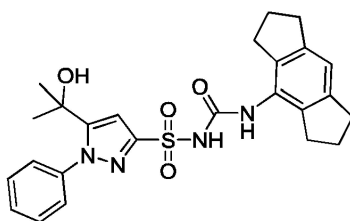
[1070] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-설폰아미드.



[1071]

[1072] 4-이소시아네이토-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (70 mg, 15%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.95 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 1.50 (s, 6H).

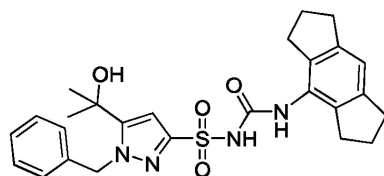
[1073] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-페닐-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



[1074]

[1075] 4-이소시아네이토-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-페닐-1*H*-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (10 mg, 2%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.54 (s, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.44 (s, 6H). LCMS (m/z): 481.20 ($M-1$)⁻; 93.76% (210 nm), 93.24% (254 nm). HPLC: 95.86% (210 nm), 93.93% (254 nm).

[1076] 1-벤질-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1*H*-피라졸-3-설폰아미드



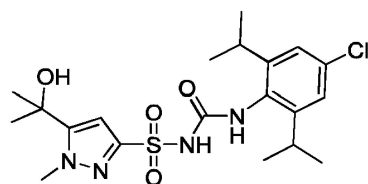
[1077]

[1078]

4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 1-벤질-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 7%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.20-7.14 (m, 5H), 6.95 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.51 (s, 6H). LCMS (m/z): 494.7 ($M+1$)⁺; 98.74% (210 nm), 96.05% (254 nm). HPLC: 95.11% (210 nm), 95.08% (254 nm).

[1079]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드



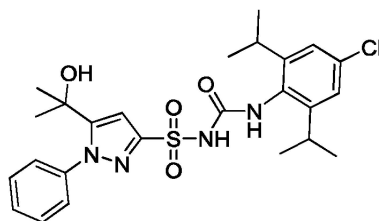
[1080]

[1081]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (83 mg, 17%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.81 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.03 (hept, J = 7.0 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.05 (d, J = 1.8 Hz, 12H). HRMS 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{MH}]^-$ 455.1525, 실측치 455.1515.

[1082]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-3-설폰아미드



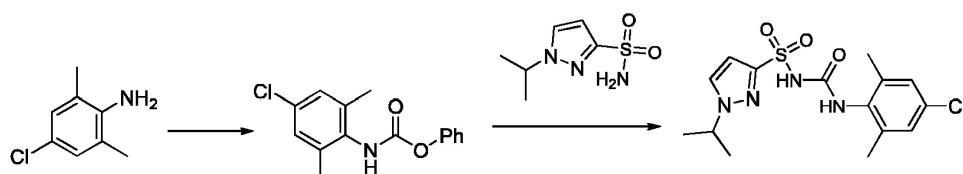
[1083]

[1084]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (168 mg, 31%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.87 (s, 1H), 7.52 (s, 5H), 7.10 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 12H). HRMS 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{MH}]^-$ 517.1682, 실측치 517.1671.

[1085]

N-((4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드



[1086]

[1087]

DCM (5 mL) 중의 4-클로로-2,6-다이메틸아닐린 (50 mg, 0.321 mmol) 용액에 Et_3N (50 mg, 0.48 mmol)을 처리하여 0°C까지 냉각시키고, 페닐 클로로포르메이트 (60 mg, 0.39 mmol)를 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을

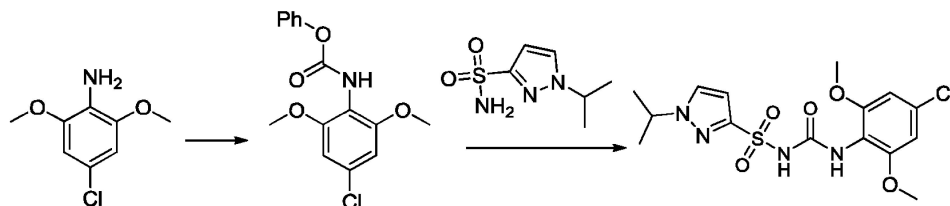
RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NaHCO_3 포화 용액으로 희석하고, DCM (2 x 20 mL)으로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 n-펜탄으로 행구고, 진공 건조하여, 페닐 (4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카바메이트 (75 mg, 85%)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.46-7.37 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12-7.11(m, 2H), 2.33(s, 6H). LCMS (m/z): 275.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1088]

1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (150 mg, 0.79 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (80 mg, 1.98 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 30분간 교반한 다음 THF (3 mL) 중의 페닐 (4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카바메이트 (240 mg, 0.87 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0°C에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 3시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-((4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (90 mg, 31%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.73(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 370.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 97.62% (210 nm), 97.48% (254 nm). HPLC: 97.20% (210nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 369.0794, 실측치 369.0785.

[1089]

N-((4-클로로-2,6-다이메톡시페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드



[1090]

[1091]

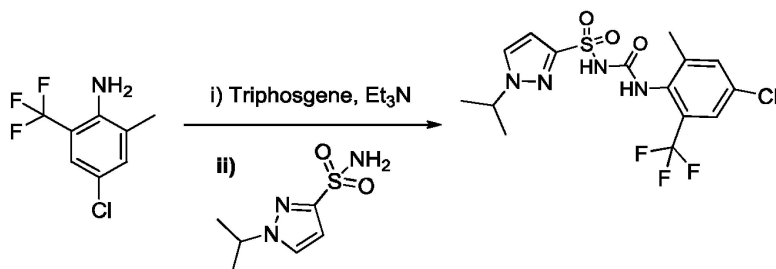
THF (8 mL) 중의 4-클로로-2,6-다이메톡시아닐린 (200 mg, 1.06 mmol) 용액을 0°C까지 냉각시키고, NaH (62 mg, 1.59 mmol)를 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 15분간 교반한 다음 페닐클로로포르메이트 (330 mg, 2.13 mmol)를 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 10% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4-클로로-2,6-다이메톡시페닐)카바메이트 (0.2 g, 61%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.35-7.33 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 3.83 (s, 6H).

[1092]

1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (100 mg, 0.53 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (52 mg, 1.32 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 40분간 교반한 다음 THF (3 mL) 중의 페닐 (4-클로로-2,6-다이메톡시페닐)카바메이트 (180 mg, 0.58 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0°C에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: Gemini NX C18 (21.2 mm x 150 mm 입자 크기 5 μm); 유속: 20 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 바이카보네이트 / 물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/20, 2/20, 8/70]. 분획들을 동결건조하여, N-((4-클로로-2,6-다이메톡시페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (20 mg, 9%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 1.43(d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 403.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 90.61% (210nm). HPLC: 91.63% (210nm). HRMS 계산치

$C_{15}H_{18}Cl_1N_4O_5S_1$ $[M-H]^-$ 401.0692, 실측치 401.0684.

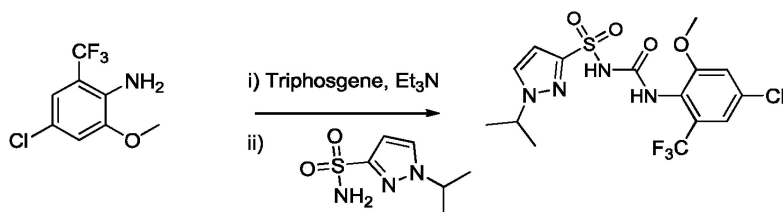
[1093] N-((4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드



[1094]

[1095] 4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (50 mg, 0.24 mmol)을 무수 THF (5 mL)에 용해하고, Et_3N (30 mg, 0.29 mmol)을 RT에서 처리하였다. 이 용액에 트리포스젠 (30 mg, 0.095 mmol)을 처리하고, 제조된 혼합물을 60 °C에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 n-펜탄 (20 mL)과 함께 10분간 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 진공 농축하여, 대응되는 이소시아네이트를 백색 고체로서 수득하였다. 또 다른 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (40 mg, 0.212 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (22 mg, 0.529 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 이를 RT에서 30분간 교반하였다. 앞에서 제조한 이소시아네이트 용액을 THF에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-((4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드를 수득하였다. 여기에 다이에틸 에테르와 n-펜탄을 첨가하여 트리투레이션하여, N-((4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (35 mg, 35%)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 11.05 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.67 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = -60.82. LCMS (m/z): 425.00 $[M+H]^+$; 94.05% (210 nm). HPLC: 98.03% (210nm). HRMS 계산치 $C_{15}H_{15}Cl_1F_3N_4O_3S_1$ $[M-H]^-$ 423.0511, 실측치 423.0513.

[1096] N-((4-클로로-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드

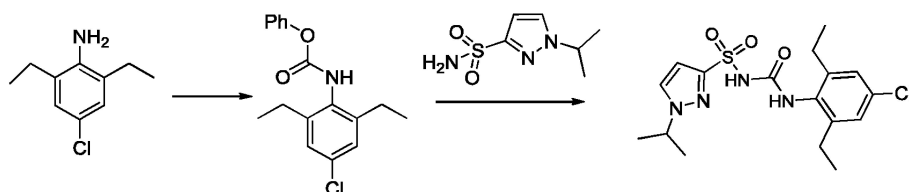


[1097]

[1098] 4-클로로-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (50 mg, 0.22 mmol)을 무수 THF (2 mL)에 용해하고, Et_3N (27 mg, 0.27 mmol)을 RT에서 처리하였다. 이 용액에 트리포스젠 (32 mg, 0.11 mmol)을 처리하고, 제조된 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 수득한 잔사를 5% EtOAc-헥산 (20 mL)과 함께 10분간 교반한 다음 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 농축하여, 원하는 이소시아네이트를 백색 고체로서 수득하였다. 또 다른 50 mL의 둥근 바닥 플라스크에서, 1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (42 mg, 0.22 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (18 mg, 0.44 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 20분간 교반한 다음 상기 이소시아네이트를 THF에 용해시켜 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 0-10°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하

였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 50% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-((4-클로로-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (10 mg, 10%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.81 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = -61.55. LCMS (m/z): 441.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 94.58% (210 nm). HPLC: 92.16% (210nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 439.0460, 실측치 439.0478.

[1099] N-((4-클로로-2,6-다이에틸페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드

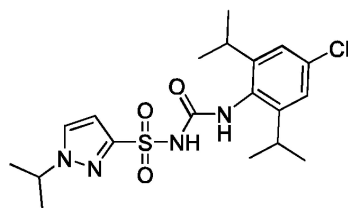


[1100]

[1101] THF (5 mL) 중의 4-클로로-2,6-다이에틸사이클로프로필아닐린 (100 mg, 0.546 mmol) 용액을 0°C까지 냉각시키고, NaH (30 mg, 0.66 mmol)를 질소 분위기 하에 처리하여 15분간 교반하였다. 페닐 클로로포르메이트 (130 mg, 0.819 mmol)를 이 용액에 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4-클로로-2,6-다이에틸페닐)카바메이트 (0.15 g, 91%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.33 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.75-2.64 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 6H).

[1102] 1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (75 mg, 0.40 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (40 mg, 0.99 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 30분간 교반한 다음 THF (3 mL) 중의 페닐 (4-클로로-2,6-다이에틸페닐)카바메이트 (130 mg, 0.44 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0°C에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 4시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 30-40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 다음 다이에틸 에테르 및 n-펜탄을 사용해 트리투레이션하여, N-((4-클로로-2,6-다이에틸페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (40 mg, 24%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 6H). LCMS (m/z): 399.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 96.72% (210nm). HPLC: 97.13% (210nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 397.1107, 실측치 397.1090.

[1103] N-((4-클로로-2,6-다이에틸이소프로필페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드

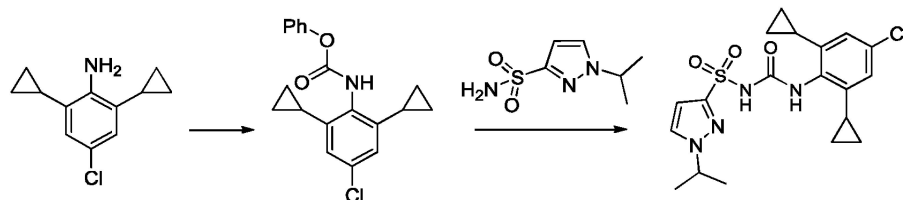


[1104]

[1105] 5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이에틸이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (221 mg, 49%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.62 -

4.29 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) $\delta = 160.96, 156.43, 150.19, 135.25, 131.49, 128.53, 123.27, 105.21, 54.23, 28.80, 24.15, 23.55$. HRMS 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 425.1420, 실측치 425.1409.

[1106] **N-((4-클로로-2,6-다이사이클로 프로필페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드**

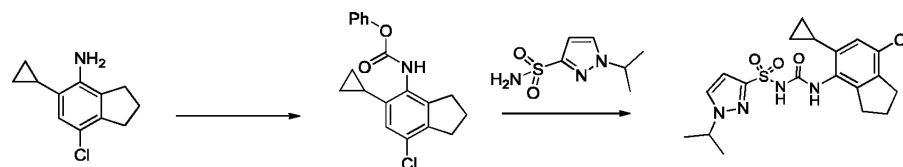


[1107]

[1108] THF (5 mL) 중의 4-클로로-2,6-다이사이클로프로필아닐린 (150 mg, 0.724 mmol) 용액을 0°C까지 냉각시켰다. NaH (35 mg, 0.87 mmol)를 상기 용액에 나누어 첨가하여 20분간 교반하였다. 페닐 클로로포르메이트 (170 mg, 1.08 mmol)를 상기 용액에 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 15% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4-클로로-2,6-다이사이클로프로필페닐)카바메이트 (195 mg, 83%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37-7.35$ (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 3H), 6.84-6.83 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 4H), 0.69-0.68 (m, 4H). LCMS (m/z): 328.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1109] 1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (100 mg, 0.53 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (53 mg, 1.32 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 30분간 교반한 다음 THF (3 mL) 중의 페닐 (4-클로로-2,6-다이사이클로프로필페닐)카바메이트 (190 mg, 0.582 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0°C에서 처리하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 4시간 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-((4-클로로-2,6-다이사이클로 프로필페닐)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드를 수득하였다. 여기에 다이에틸 에테르와 n-펜탄을 첨가하여 트리투레이션하여 화합물 (25 mg, 11%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.05$ (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 6.74 (s, 3H), 4.59-4.56 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.77-0.75 (m, 4H), 0.56-0.55 (m, 4H). LCMS (m/z): 423.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 93.58% (210 nm). HPLC: 92.87% (210nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 421.1107, 실측치 421.1107.

[1110] **N-((7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드**



[1111]

[1112] 7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-아민, 6 (70mg, 0.33 mmol)를 THF (5 mL)에 용해하고, 0°C까지 냉각시켰다. NaH (20 mg, 0.505 mmol)를 상기 용액에 질소 분위기 하에 첨가하여 15분간 교반한 다음 페닐 클로로포르메이트 (100 mg, 0.674 mmol)를 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 10% EtOAc-헥산을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)카바메이트 (80 mg, 73%)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H

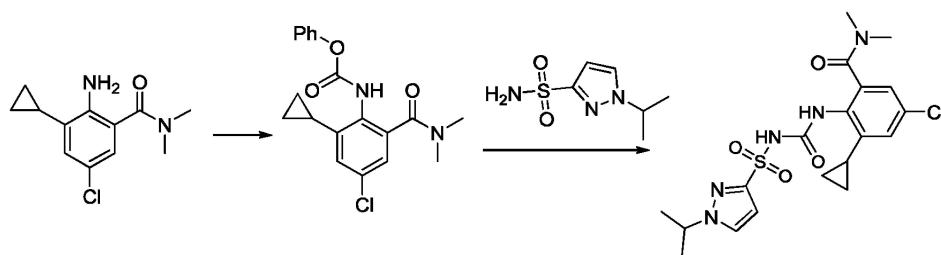
NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.37 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.0-2.94 (m, 4H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.59-0.57 (m, 2H). LCMS (m/z): 328.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1113]

1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-설폰아미드 (41 mg, 0.219 mmol)를 무수 THF (3 mL)에 용해하고, 조심하여 NaH (21 mg, 0.549 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 30분간 교반한 다음 THF (2 mL) 중의 페닐 (7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바메이트 (80 mg, 0.244 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 4시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: Gemini NX C18 (21.2 mm x 150 mm 입자 크기 5 μm); 유속: 20 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 바이카보네이트 / 물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/20, 2/30, 8/70]. 분획들을 동결건조하여, N-((7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-4-일)카바모일)-1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-설폰아미드 (20 mg, 20%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.41(d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H). LCMS (m/z): 421.15 $[\text{M}-\text{H}]^-$; 94.19% (210 nm). HPLC: 95.46% (210nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 421.1107, 실측치 421.1110.

[1114]

5-클로로-3-사이클로프로필-2-(3-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-일)설폰닐)우레이도)-N,N-다이메틸벤즈아미드



[1115]

[1116]

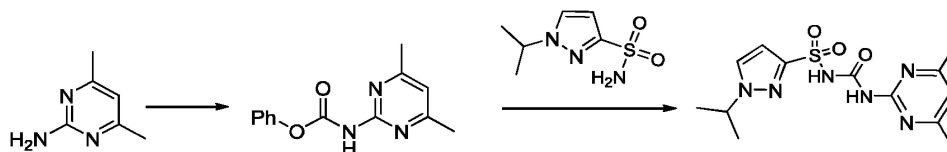
2-아미노-5-클로로-3-사이클로프로필-N,N-다이메틸벤즈아미드 (200 mg, 0.84 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (50 mg, 1.26 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 15분간 교반한 다음 페닐 클로로포르메이트 (262 mg, 1.68 mmol)를 0℃에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 15% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4-클로로-2-사이클로프로필-6-(다이메틸카바모일)페닐)카바메이트 (0.14, 47%)를 진한 갈색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.34 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 3.09(s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.05-2.0 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H). LCMS (m/z): 358.60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1117]

1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-설폰아미드 (57 mg, 0.30 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (18 mg, 0.451 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT에서 45분간 교반한 다음 THF (3 mL) 중의 페닐 (4-클로로-2-사이클로프로필-6-(다이메틸카바모일)페닐)카바메이트 (120 mg, 0.335 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 2시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: Gemini NX C18 110A AXIA (21.2 mm x 150 mm 입자 크기 5 μm); 유속: 18 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 바이카보네이트 / 물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/20, 2/20, 10/60]. 분획들을 동결건조하여, 5-클로로-3-사이클로프로필-2-(3-((1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-일)설폰닐)우레이도)-N,N-다이메틸벤즈아미드 (10 mg, 7%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.77 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.88-1.87(m, 1H), 1.50 (d, J =

6.8 Hz, 6H), 0.90-0.88 (m, 2H), 0.63-0.61 (m, 2H). LCMS (m/z): 454.0 $[M+H]^+$; 97.52% (210 nm). HPLC: 92.05% (210nm). HRMS 계산치 $C_{19}H_{23}Cl_1N_5O_4S_1$ $[M-H]^-$ 452.1165, 실측치 452.1180.

[1118] N-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드



[1119]

[1120]

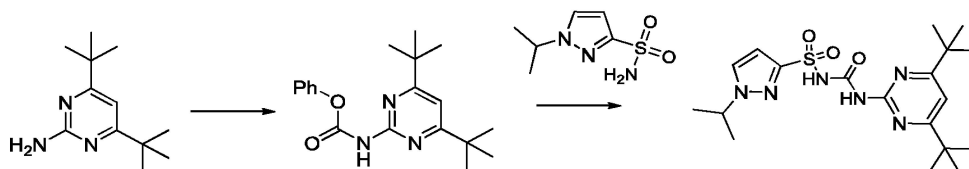
THF (10 mL) 중의 4,6-다이메틸피리미딘-2-아민 (300 mg, 2.43 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시키고, NaH (140 mg, 3.64 mmol)를 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 15분간 교반한 다음 페닐 클로로포르메이트 (0.6 mL, 4.87 mmol)를 0℃에서 처리하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고 셀라이트를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 30% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카바메이트 (250 mg, 42%)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.14 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 2.46 (s, 6H). LCMS (m/z): 244.30 $[M+H]^+$.

[1121]

1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (75 mg, 0.396 mmol)를 무수 THF (50 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (40mg, 0.99 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 RT로 승온시켜 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시킨 다음 THF (5 mL) 중의 페닐 (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카바메이트 (100 mg, 0.436 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 처리하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 3시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다 [컬럼: Gemini NX-bridge (150 mm x 21.2 mm 입자 크기 5 μ m); 유속: 15 mL/min; 용리제: 10 mM 암모늄 바이카보네이트 / 물 (A) & MeCN (B); 농도 구배: T/% B= 0/10, 2/20, 10/60]. 분획들을 동결건조하여, N-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (10 mg, 13%)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.0 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (m/z): 339.10 $[M+H]^+$. 99.70% (210 nm), 100% (254 nm). HPLC: 97.22% (210nm). HRMS 계산치 $C_{13}H_{17}N_6O_3S_1$ $[M-H]^-$ 337.1088, 실측치 337.1099.

[1122]

N-((4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드



[1123]

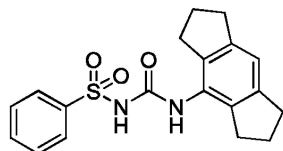
[1124]

THF (5 mL) 중의 4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-아민 (0.15 g, 0.72 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시키고, NaH (35 mg, 0.86 mmol)를 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 15분간 교반하고, 페닐 클로로포르메이트 (0.17 g, 1.08 mmol)를 상기 용액에 0℃에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 12시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공 농축하고, 수득한 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하여 셀라이트를 통해 여과한 다음 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 15% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 페닐 (4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바메이트 (140 mg, 59%)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.95 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 4H), 1.32 (s, 18H). LCMS (m/z): 328.40 $[M+H]^+$.

[1125] 1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-설폰아미드 (50 mg, 0.264 mmol)를 무수 THF (40 mL)에 용해하고, 조심하여 NaH (27 mg, 0.661 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하였다. 제조된 혼합물을 30분간 교반한 다음 THF (5 mL) 중의 페닐 (4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바메이트 (95 mg, 0.29 mmol) 용액을 질소 분위기 하에 0℃에서 처리하였다. 제조된 반응 혼합물을 RT로 승온시켜 4시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음 조합한 유기 추출물을 물 및 브린으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔 (60-120 mesh)에서 40% EtOAc-헥산 용리제를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-((4,6-다이-*tert*-부틸피리미딘-2-일)카바모일)-1-이소프로필-1*H*-피라졸-3-설폰아미드 (38 mg, 25%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.75 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 1.38(d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.31 (s, 18H). LCMS (*m/z*): 423.50 [M+H]⁺; 99.88% (210 nm). HPLC: 98.49% (210nm). HRMS 계산치 C₁₉H₂₉N₆O₃S₁ [M-H]⁻ 421.2027, 실측치 421.2008.

[1126] 페닐/이환식 화합물

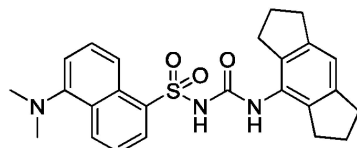
[1127] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)벤젠설폰아미드



[1128]

[1129] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 페닐설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (50 mg, 13%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.00 (quin, *J* = 7.2 Hz, 4H).

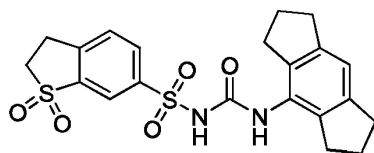
[1130] 5-(다이메틸아미노)-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)나프탈렌-1-설폰아미드



[1131]

[1132] THF (5.0 mL) 중의 5-(다이메틸아미노)나프탈렌-1-설폰아미드 (20 mg, 0.08 mmol) 용액에 DIPEA (17 μL, 0.09 mmol)를 처리하여, 주위 온도에서 15분간 교반한 다음, THF (1.0 mL) 중의 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) (19 mg, 0.09 mmol) 용액을 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고 진공 농축하였다. 조산물을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 옅은 노란색 고체로서 수득하였다 (24 mg, 66%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 9.5, 8.1 Hz, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.92 (quin, *J* = 7.4 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 152.5, 150.3, 144.4, 138.3, 131.9, 131.7, 131.1, 130.3, 130.1, 129.9, 128.9, 127.2, 123.6, 119.4, 119.1, 118.9, 115.7, 78.4, 78.0, 77.7, 49.6, 48.3, 45.6, 33.4, 33.2, 30.5, 29.3, 25.9, 25.8; HRMS (ESI) 계산치 C₂₅H₂₇N₃O₃S [M+H] 450.1846, 실측치 450.1859.

[1133] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-2,3-다이하이드로 벤조[*b*] 티오펜-6-설폰아미드 1,1-다이옥사이드



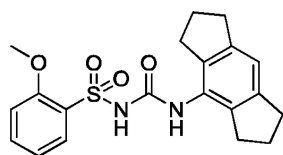
[1134]

[1135]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 2,3-다이하이드로벤조[b]티오펜-6-설폰아미드 1,1-다이옥사이드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (33 mg, 28%). ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.17 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.68 (t, J = 9 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 6 Hz, 4H), 1.93-1.88 (m, 4H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 151.6, 143.3, 143.0, 142.7, 139.6, 137.6, 137.5, 132.2, 128.9, 120.1, 117.9, 50.9, 32.9, 30.6, 25.6, 25.4 LCMS (m/z): 447 [$M + H$] $^+$.

[1136]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-2-메톡시벤젠설폰아미드



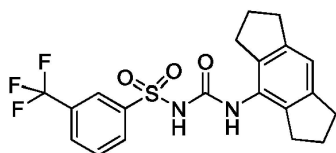
[1137]

[1138]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 2-메톡시벤젠설폰아미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (30 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.09 - 1.90 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 155.9, 143.2, 136.6, 134.7, 129.5, 127.2, 126.6, 125.9, 119.5, 118.0, 111.6, 111.2, 55.3, 31.9, 29.3, 24.5. HRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$M+H$] 387.1373, 실측치 387.1378.

[1139]

N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일카바모일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드



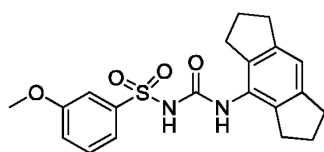
[1140]

[1141]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.015 g, 12%); 끈적한 황백색. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.01 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.90 (quin, J = 7.6 Hz, 4H). LCMS, 순도: 96.69%, m/z 425.1 ($M+H$) $^+$. HRMS (FAB) $^+$ 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$M+H$] $^+$: 425.1068, 실측치: 425.1009.

[1142]

N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일카바모일)-3-메톡시벤젠설폰아미드



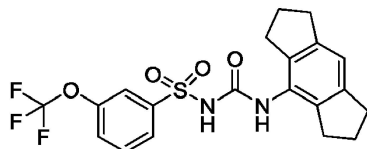
[1143]

[1144]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 3-메톡시벤젠설폰아

미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.025 g, 23%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.77 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.92 (quin, J = 7.2 Hz, 4H). LCMS, 순도: 95.02%, t_r = 3.77 min, m/z 387.28 ($M+H^+$). HRMS (FAB $^+$) 계산치 $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ [$M+H$] $^+$: 387.1300, 실측치: 387.1301.

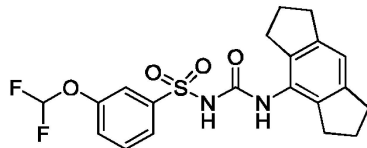
[1145] *N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일카바모일)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠설포나미드



[1146]

[1147] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 3-(트리플루오로메톡시)벤젠설포나미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.045 g, 43%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.99 (quin, J = 7.6 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 149.2, 147.9, 143.1, 142.2, 137.3, 131.5, 128.5, 126.4, 125.9, 121.2, 119.7, 118.6, 118.1, 32.5, 29.4, 25.0. ^{19}F NMR (233.33 MHz, DMSO- d_6): -57.10 (s, 3F). LCMS, 순도: 95.56%, m/z 441.20 ($M+H^+$). HRMS (FAB $^+$) 계산치 $C_{20}H_{19}F_3N_2O_4S$ [$M+H$] $^+$: 441.1018, 실측치: 441.1015.

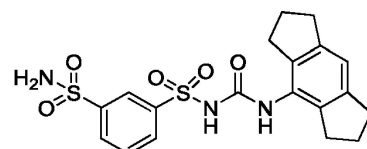
[1148] 3-(다이플루오로메톡시)-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)벤젠설포나미드



[1149]

[1150] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 3-(다이플루오로메톡시)벤젠설포나미드를 일반 방법 C5에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.056 g, 50%). ^1H NMR (600 MHz, 아세토니트릴- d_3) δ = 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.95 (quin, J = 7.5 Hz, 4H).

[1151] *N*'-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일카바모일)벤젠-1,3-다이설포나미드

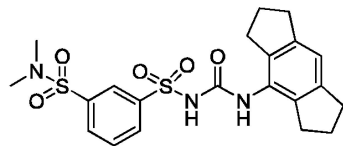


[1152]

[1153] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 벤젠-1,3-다이설포나미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.080 g, 12%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.02 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.92 (quin, J = 7.2 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 149.0, 144.9, 143.1, 140.9, 137.3, 130.4, 130.2, 128.5, 124.4, 118.1, 32.4, 30.0, 25.0. LCMS, 순도: 98.63%, m/z 436.03

($M+H^+$). HRMS (FAB⁺) 계산치 $C_{19}H_{21}N_3O_5S_2$ [$M+H$]⁺: 436.0923, 실측치: 436.0919.

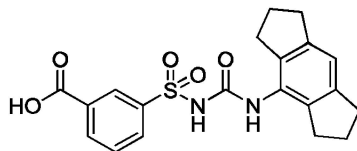
[1154] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-*N*,*N*-다이메틸벤젠-1,3-다이설포아미드



[1155]

[1156] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 *N*,*N*-다이메틸벤젠-1,3-다이설포아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.019 g, 5%).
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.32 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.08 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.73 (s, 6H), 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.00 (p, *J* = 7.4 Hz, 4H).

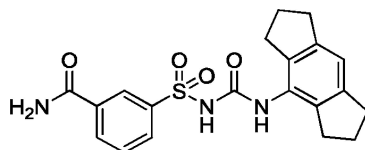
[1157] 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)벤조산



[1158]

[1159] 메틸 3-(*N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)벤조에이트 (0.25 g, 0.603 mmol)를 테트라하이드로푸란:메탄올:물 (9 mL, 1:1:1) 혼합물에 용해하고, 이 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 리튬 하이드록사이드 일수화물 (0.75 g, 1.81 mmol, 3 eq)를 첨가한 다음 혼합물을 주위 온도에서 3시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 냉수에 부어 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 산물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.017 g, 3%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.26 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.89 (quin, *J* = 7.6 Hz, 4H). LCMS, 순도: 96%, *m/z* 400.98 ($M+H^+$). HRMS (FAB⁺) 계산치 $C_{20}H_{20}N_2O_5S$ [$M+H$]⁺: 401.1093, 실측치: 401.4514.

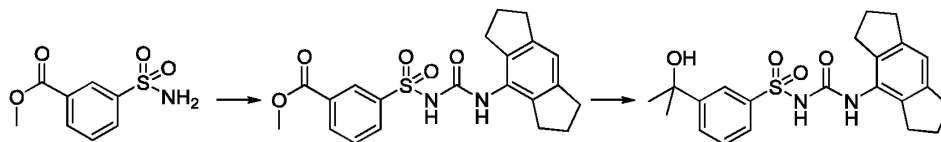
[1160] 3-(*N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)벤즈아미드



[1161]

[1162] 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)벤조산 (0.06 g, 0.074 mmol)을 무수 *N,N*-다이메틸포름아미드 (4 mL)에 용해하고, 이 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 다이이소프로필에틸아민 (3.0 eq)과 HATU (2.0 eq)를 첨가한 다음 혼합물을 15분간 0°C에서 교반하였다. 여기에 암모늄 클로라이드 (3.0 eq)를 첨가한 후 혼합물을 주위 온도에서 5시간 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 브린 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린 (10 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물 잔류물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.011 g, 37%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.87 (quin, *J* = 7.6 Hz, 4H). LCMS, 순도: 93%, *m/z* 400.05 ($M+H^+$). HRMS (FAB⁺) 계산치 $C_{20}H_{21}N_3O_4S$ [$M+H$]⁺: 400.1253, 실측치: 400.1378.

[1163] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)벤젠설포나미드

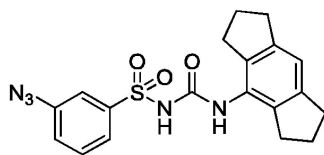


[1164]

[1165] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨)을 메틸 3-설파모일벤조에이트 (0.447 g, 2.07 mmol, 1.20 equiv)에 주위 온도에서 직접 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수에 부어 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카 겔에서 용리제로서 0-10% 메탄올/다이클로로메탄 농도 구배를 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 메틸 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)벤조에이트를 연갈색 고체로서 수득하였다 (0.36 g, 50%).

[1166] 메틸 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)벤조에이트 (0.06 g, 0.144 mmol)를 무수 THF에 용해하고, 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 메틸 마그네슘 브로마이드 (3 M/다이에틸 에테르, 0.14 mL, 0.42 mmol, 3.0 eq)를 첨가한 다음 혼합물을 주위 온도에서 4시간 교반하였다. 완료 후, 암모늄 클로라이드 포화 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 행군 후, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 역상 분취용 HPLC에 의해 조산물 잔류물을 정제하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.015 g, 25%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.88 (quin, J = 7.6 Hz, 4H), 1.42 (s, 6H). LCMS, 순도: 91 %, m/z 415.05 ($\text{M}+\text{H}^+$).

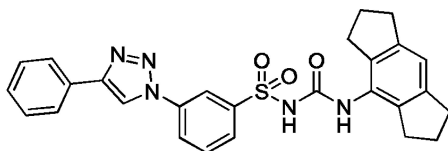
[1167] 3-아지도-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)벤젠설포나미드



[1168]

[1169] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 3-아지도벤젠설포나미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (70 mg, 50%). ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (s, 1H), 7.72 (m, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.92 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 151.2, 144.9, 144.6, 142.9, 142.5, 138.9, 131.5, 131.4, 128.6, 124.9, 124.6, 124.6, 119.8, 119.2, 118.9, 111.9, 33.7, 33.6, 31.1, 29.7, 26.3. HRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] 398.1281, 실측치 398.1272.

[1170] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-3-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일) 벤젠설포나미드

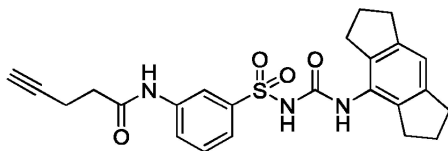


[1171]

[1172] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 3-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤젠설포나미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 옅은 노란색 고체로서 수득하였다 (10 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, J

= 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.70 – 2.63 (m, 4H), 1.98 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 148.8, 143.9, 143.6, 137.7, 137.2, 137.0, 130.6, 130.3, 129.7, 129.6, 128.8, 128.5, 127.6, 127.4, 126.7, 125.6, 124.5, 124.0, 119.3, 118.7, 110.8, 32.7, 32.6, 30.2, 28.7, 25.3. HRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ [M+H] 500.1751, 실측치 500.1735.

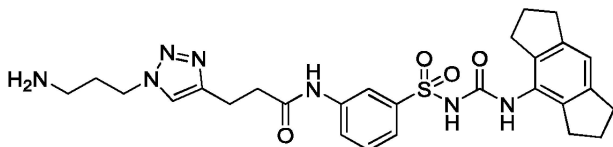
[1173] *N*-(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설��파모일)페닐)펩트-4-인아미드



[1174]

[1175] 4-이소시아네이토-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 *N*-(3-설파모일페닐) 펜트-4-인아미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (116 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 - 2.60 (m, 4H), 2.60 - 2.48 (m, 4H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 170.9, 143.3, 143.0, 138.8, 137.7, 128.7, 128.3, 126.4, 122.8, 122.0, 117.9, 117.7, 82.0, 68.9, 35.4, 32.4, 29.9, 25.1, 13.9. HRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M+H] 452.1639, 실측치 452.1658.

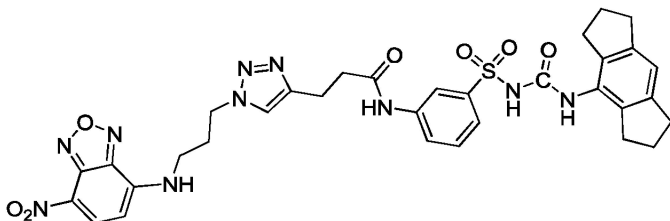
[1176] 3-(1-(3-아미노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)설파모일)페닐)프로판아미드



[1177]

[1178] *N*-(3-(*N*((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설펜모일)페닐)펜트-4-인아미드 및 3-아지도프로판-1-아민을 일반 방법 F에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (6 mg, 43%). ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 7.85 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.64 - 2.50 (m, 8H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) δ = 173.0, 147.4, 146.8, 144.7, 144.6, 139.5, 139.2, 131.6, 130.0, 129.8, 124.2, 123.9, 123.2, 119.5, 118.6, 48.3, 37.7, 34.0, 31.6, 26.7, 26.6, 22.9. HRMS (ESI) 계산치 C₂₇H₃₄N₇O₄S [M+H] 552.2387, 실측치 552.2368.

[1179] N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)설펜아미드)-3-(1-(3-((7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-4-일)아미노)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판아미드



[1180]

[1181] *N*-(2-아지도프로필)-7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이하졸-4-아민을 Chun Li, Etienne Henry, Naresh Kumar Mani, Jie Tang, Jean-Claude Brochon, Eric Deprez, and Juan Xie *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2395-2405에 언급된 방법에 따라 합성하였다. THF (10 mL) 중의 4-클로로-7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이하졸 (300 mg, 1.5

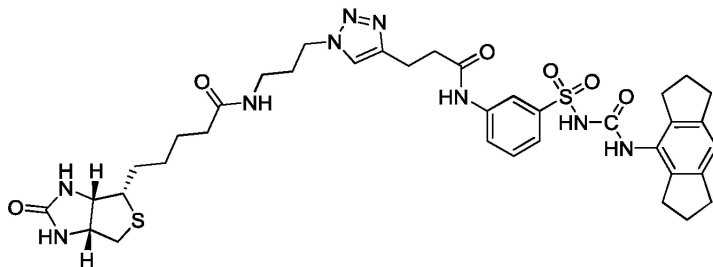
mmol) 용액에 3-아지도프로필 아민 (160 mg, 1.65 mmol)과 Cs₂CO₃ (480 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)으로 분획화하고, 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔에서 용리제로서 30% EtOAc-페트롤륨 에테르를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, *N*-(2-아지도프로필)-7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사디아아졸-4-아민을 수득하였다 (240 mg, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H, NH), 6.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.66 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.00-2.16 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 144.0, 143.8, 136.7, 123.7, 98.8, 49.1, 41.6, 27.6. HRMS (ESI): 계산치 C₉H₁₀N₇O₃ 264.0840; 실측치 264.0711.

[1182]

N-(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설펜모일)페닐)펜트-4-인아미드 (10 mg, 0.022 mmol) 및 *N*-(2-아지도프로필)-7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사디아아졸-4-아민 (7.0 mg, 0.026 mmol), 10 mol% THPTA, 5 mol% CuSO₄, 10 mol% 소듐 아스코르베이트/DMSO (500 μl)를 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피를 이용해 정제하고 (Reveleris flash column chromatography, 4 g, 18 mL/min., 이동상: 10 mmol aqu. NH₄CO₃, MeCN), 동결 건조하여 산물을 백색 고체로서 수득하였다 (7.0 mg, 44 %). ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 8.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 6H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.99 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) δ = 172.9, 147.9, 145.4, 140.5, 139.0, 138.4, 130.6, 129.1, 128.0, 125.6, 124.2, 123.6, 120.3, 119.6, 112.4, 70.6, 48.9, 37.2, 34.3, 34.2, 31.7, 30.2, 26.8, 22.3; HRMS (ESI) 계산치 C₃₃H₃₄N₁₀O₇S [M-H] 713.2260, 실측치 713.2290.

[1183]

N-(3-(4-(3-((3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설펜모일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)펜탄아미드



[1184]

[1185]

드라이 DMF (10.0 ml) 중의 바이오틴 (0.4 g, 1.63 mmol) 및 3-아지도프로필아민 (0.2 g, 1.96 mmol) 용액에 HBTU (0.93 g, 2.45 mmol)를 첨가한 다음 DIPEA (428 μl, 2.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 12시간 교반하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하고, 반응이 완료되면, EtOAc (50 mL)로 희석한 후 H₂O (25 mL) 및 브린 (25 mL)으로 행구었다. 유기층을 분리하고; 건조 (MgSO₄) 및 증발시켜, 조산물을 수득하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 50% EtOAc-헥산을 이용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, *N*-(3-아지도프로필)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)펜탄아미드를 백색 고형물로서 분리하였다 (0.13 g, 24%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 4.52 (dd, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.78 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 4H), 1.45 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 173.5, 163.4, 61.0, 59.3, 54.7, 48.2, 39.4, 35.8, 34.8, 27.7, 27.5, 27.2, 24.6.

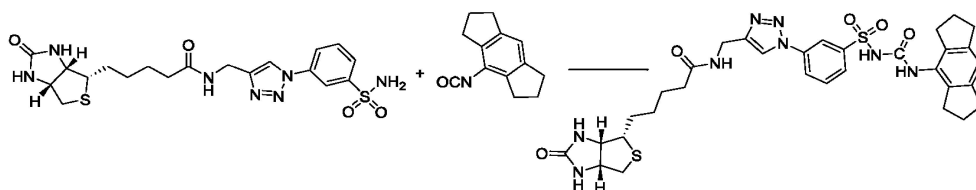
[1186]

N-(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설펜모일)페닐)펜트-4-인아미드 (1.0 mmol) 및 *N*-(3-아지도프로필)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)펜탄아미드 (2.0 mmol), 10 mol% THPTA, 5 mol% CuSO₄, 10 mol% 소듐 아스코르베이트/DMSO를 실온에서 12시간 교반하였다. 반응

혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (8.0 mg, 31%); ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.22 (m, 3H), 3.18 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 6.7, 1.7 Hz, 2H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 12.8, 4.9 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.62 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.19 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.95 (m, 4H), 1.76 – 1.57 (m, 4H), 1.43 (q, J = 7.6, 7.1 Hz, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 174.8, 174.8, 171.6, 171.5, 164.5, 146.2, 143.6, 139.1, 137.7, 129.1, 129.1, 128.7, 128.1, 126.5, 123.7, 122.9, 122.4, 122.2, 120.9, 118.4, 118.4, 118.3, 118.2, 118.2, 117.2, 110.5, 69.0, 61.9, 60.2, 55.6, 39.8, 36.1, 36.0, 35.8, 35.4, 35.4, 32.6, 32.6, 30.0, 29.7, 29.7, 28.6, 28.3, 28.0, 25.3, 25.2, 25.2, 20.9. HRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_9\text{O}_6\text{S}_2$ [M+H] 778.3163, 실측치 778.3145.

[1187]

N-((1-(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설파모일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드



[1188]

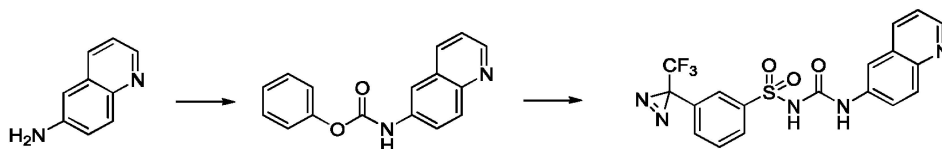
[1189]

5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-N-(프로프-2-yn-1-일)펜탄아미드 (1.0 mmol) 및 3-아지도벤젠설포아미드 (2.0 mmol), 10 mol% THPTA, 5 mol% CuSO_4 , 10 mol% NaAsc/DMSO를 실온에서 12시간 교반하여, 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-N-((1-(3-설파모일페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)펜탄아미드를 제조하였다. 산물의 생성은 LCMS에서 관찰하였다. 반응이 끝나면, 반응 혼합물에 대해 HPLC 정제를 수행하여 (Reveleris flash column chromatography, 4 g, 18 mL/min., 이동상; 10 mmol aq. NH_4CO_3 , MeCN), 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-N-((1-(3-설파모일페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)펜탄아미드를 백색 고체로서 수득하였으며 (24 mg, 47%), 이를 바로 사용하였다.

[1190]

THF (5.0 mL) 중의 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-N-((1-(3-설파모일페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)펜탄아미드 (15 mg, 0.031 mmol) 용액에 질소 분위기 하에 DIPEA (605 μL , 0.037 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. THF 중의 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) (705 mg, 0.037 mmol) 용액을 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 용매를 진공 제거하여, 화합물 조산물을 수득하고, 이를 10 mM aq. $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 및 MeCN 이동상을 이용한 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (5.2 mg, 24%). ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.00 – 2.84 (m, 4H), 2.78 – 2.70 (m, 4H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 1.83 – 1.73 (m, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.54 – 1.43 (m, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ = 174.6, 164.5, 146.1, 145.4, 143.6, 137.7, 137.2, 130.5, 125.9, 123.4, 121.1, 117.8, 110.6, 61.8, 60.2, 55.5, 47.7, 47.6, 39.8, 3.2, 34.3, 32.6, 30.14, 28.2, 27.9, 25.3, 25.2. HRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_2$ [M+H] 679.2479, 실측치 679.2456.

[1191] *N*-(퀴놀린-6-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드



[1192]

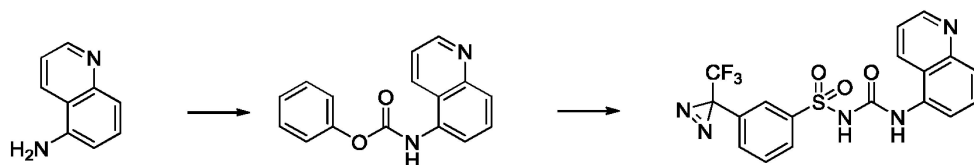
[1193] 페닐 클로로포르메이트 (1 eq)를, 퀴놀린-6-아민 (0.1 g, 0.69 mmol)/THF (50 mL) 및 tri에틸아민 (1.5 eq.) 용액에 0℃에서 첨가하였다. 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트 (x2)로 추출한 다음, 물 및 브린으로 행구고 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 펜탄을 첨가하여 트리투레이션하여, 페닐 퀴놀린-6-일카바메이트를 황백색 고체로서 수득하였으며, 이를 다음 반응 단계에 바로 사용하였다.

[1194]

THF (30 mL) 중의 3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드 (0.185 g, 0.69 mmol)에 0℃에서 수소화나트륨 (3 eq.)을 나누어 처리한 다음 현탁물을 30분간 교반하였다 (발포가 끝날 때까지). 조산물 페닐 퀴놀린-6-일카바메이트를 THF (20 mL)에 용해한 다음 이를 반응물에 서서히 첨가한 다음 주위 온도에서 완료될 때까지, 전형적으로 2시간 계속 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl 포화 수용액으로 쿼칭하고, 에틸 아세테이트 (x2)로 추출한 다음, 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL)으로 행구고, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 다이에틸 에테르와 이후 펜탄을 사용해 트리투레이션하여, 표제 화합물, *N*-(퀴놀린-6-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드를 백색 고체로서 수득하였다 (10 mg, 3%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64.49.

[1195]

N-(퀴놀린-5-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드

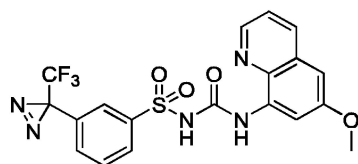


[1196]

[1197] *N*-(퀴놀린-5-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드는, *N*-(퀴놀린-6-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드의 제조 방법을 변형시킨 방법을 이용해 합성하였으며, 퀴놀린-6-아민 대신 퀴놀린-5-아민을 사용하였다. 표제 화합물은 황백색 고체로서 수득하였다 (10 mg, 3%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.79 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64.51.

[1198]

N-((6-메톡시퀴놀린-8-일)카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드



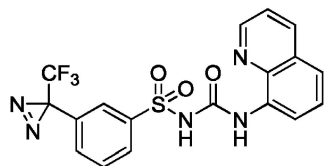
[1199]

[1200]

N-((6-메톡시퀴놀린-8-일)카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드는 *N*-(퀴놀린-6-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3*H*-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드의 제조에 사용된 방법을 변형시킨 방법을 사용하여 합성하였으며, 퀴놀린-6-아민 대신 6-메톡시퀴놀린-8-아민을 사용하였다. 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (35 mg, 20%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.02 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H),

3.88 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67.04.

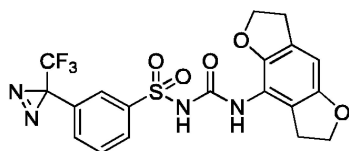
[1201] *N*-(퀴놀린-8-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드



[1202]

[1203] *N*-(퀴놀린-8-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드는 *N*-(퀴놀린-6-일카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드의 제조에 사용된 방법을 변형시킨 방법을 사용하여 합성하였으며, 퀴놀린-6-아민 대신 퀴놀린-8-아민을 사용하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20 mg, 16%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.82 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H).

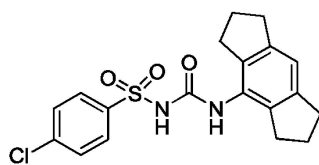
[1204] *N*-((2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란-4-일)카바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드



[1205]

[1206] 4-이소시아네이트-2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-*b*:4,5-*b'*]다이푸란 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.01 g, 2%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.06 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -67.06.

[1207] 4-클로로-*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)벤젠설포나미드

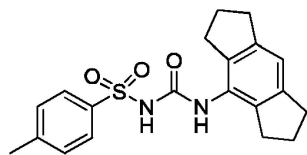


[1208]

[1209] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-클로로벤젠설포나미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (48 mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 12 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.77 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.95-1.88 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 150.1, 143.4, 139.9, 138.1, 137.6, 129.6, 129.4, 129.2, 32.8, 30.5, 25.9; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 391 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 391.0878, 실측치: 391.0895.

[1210] *N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일카바모일)-4-메틸벤젠설포나미드

[1211]

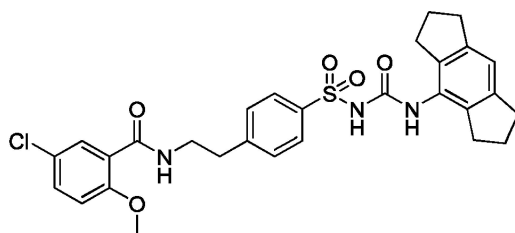


[1212]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-메틸벤젠설포나미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.045 g, 27%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.70 (br.s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 149.0, 143.6, 143.0, 137.1, 129.4, 128.6, 127.3, 117.9, 32.4, 30.0, 25.0, 21.0. LCMS, 순도: 95.08%, m/z 371.07 ($M+H^+$). HRMS (FAB $^+$) 계산치 $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ [$M+H$] $^+$: 371.1351, 실측치: 371.1419.

[1213]

5-클로로-N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일카바모일)설포모일)페닐)-2-메톡시벤즈아미드



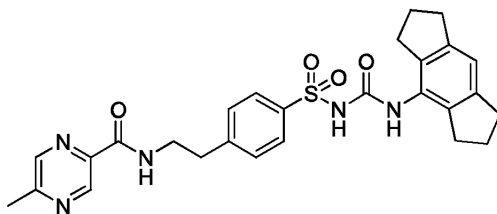
[1214]

[1215]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 5-클로로-2-메톡시-N-(4-설포모일페닐)벤즈아미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (45 mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.73 (s, 1H), 8.27 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.89 (quin, J = 7.6 Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.6, 155.7, 145.3, 143.6, 143.0, 142.4, 142.1, 139.6, 137.1, 131.5, 129.5, 129.2, 127.4, 125.7, 124.8, 124.3, 117.9, 114.1, 108.3, 56.2, 34.7, 32.6, 32.4, 30.0, 28.9, 24.9. LCMS, 순도: 90.06%, tr = 3.38 min, m/z 566.37 ($M-H^+$). HRMS (FAB $^+$) 계산치 $C_{29}H_{30}ClN_3O_5S$ [$M+H$] $^+$: 568.1595, 실측치: 568.1589.

[1216]

N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일카바모일)설포모일)페닐)-5-메틸피라진-2-카르복사미드

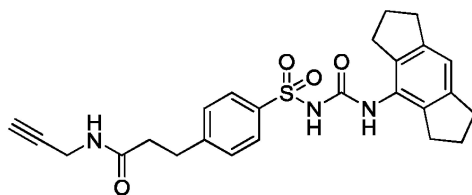


[1217]

[1218]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 5-메틸-N-(4-설포모일페닐)피라진-2-카르복사미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (0.02 g, 4%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.71 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.57 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.82-2.73 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 4H), 1.97-1.84 (m, 4H). LCMS, 순도: 88.15%, m/z 520.28 ($M+H^+$). HRMS (FAB $^+$) 계산치 $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ [$M+H$] $^+$: 520.1940, 실측치: 520.1977.

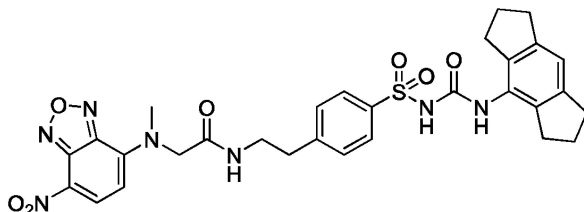
[1219] 3-(4-(*N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설펜모일)페닐)-*N*-(프로프-2-yn-1-일)프로판아미드



[1220]

[1221] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 *N*-(프로프-2-yn-1-일)-3-(4-설펜모일페닐)프로판아미드를 일반 방법 C6에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.95 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 2.25 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.02 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 172.0, 147.2, 144.1, 143.8, 137.5, 129.0, 128.8, 128.1, 127.4, 126.5, 118.9, 79.2, 71.0, 36.8, 32.8, 32.8, 31.2, 30.7, 28.8, 28.7, 25.4, 25.3. HRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] 466.1795, 실측치 466.1794.

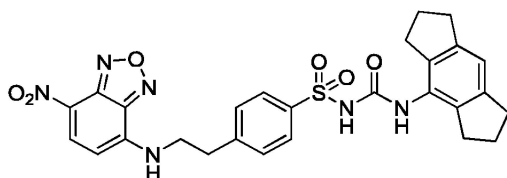
[1222] *N*-(4-(*N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설펜모일)페닐)-2-(메틸(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸-4-일)아미노)아세트아미드



[1223]

[1224] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 2-(메틸(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸-4-일)아미노)-*N*-(4-설펜모일페닐)아세트아미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (0.003 g, 1%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.74 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09-7.96 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.42-6.32 (m, 1H), 4.74(bs, 2H), 3.44-3.30 (m, 5H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73-2.69 (m, 4H), 2.61-2.50 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 4H). LCMS, 순도: 92.20%, m/z 632.35 ($\text{M}-\text{H}^+$).

[1225] *N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-((7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸-4-일)아미노)에틸)벤젠설펜아미드

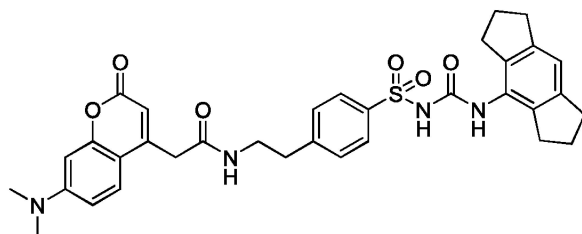


[1226]

[1227] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(2-((7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸-4-일)아미노)에틸)벤젠설펜아미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (0.047 g, 15%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.69 (bs, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (bs, 2H), 3.11(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 4H),

2.53(t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.90 (quin, $J = 7.6$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 149.1, 144.8, 144.3, 142.4, 138.3, 137.8, 137.1, 129.3, 128.6, 127.3, 125.7, 121.0, 117.9, 108.3, 99.5, 44.1, 33.2, 32.5, 30.1, 28.9, 25.0$. LCMS, 순도: 96.50%, $t_r = 2.29$ min, m/z 563.20 ($M+H^+$). HRMS (FAB $^+$) 계산치 $C_{27}H_{26}N_6O_6S$ [$M+H$] $^+$: 563.1635, 실측치: 563.1641.

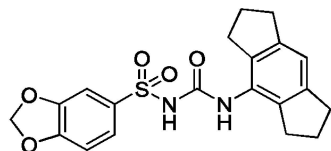
[1228] 2-(7-(다이메틸아미노)-2-옥소-2H-크로멘-4-일)-N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)벤조에틸)아세트아미드



[1229]

[1230] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 2-(7-(다이메틸아미노)-2-옥소-2H-크로멘-4-일)-N-(4-설파모일벤조에틸)아세트아미드를 일반 방법 C4에 따라 사용하여, 표제 화합물을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다 (0.008 g, 0.44%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.53$ (s, 1H), 8.29 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.74-6.70 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 4H), 3.02 (s, 6H), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.88 (quin, $J = 7.6$ Hz, 4H). LCMS, 순도: 92.26%, m/z 629.40 (MH^+).

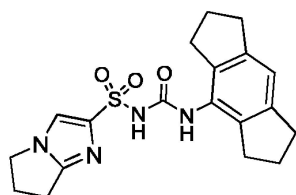
[1231] N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-설포아미드



[1232]

[1233] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-설포아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (28 mg, 27%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.04$ (br. s., 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 2.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 1.96-1.89 (m, 4H); LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 401 [$M+H$] $^+$; HRMS 계산치 $C_{20}H_{20}N_2O_5S$ [$M+H$] $^+$ 401.1166, 실측치 401.1182.

[1234] N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-설포아미드

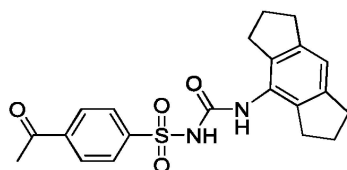


[1235]

[1236] 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민 (70 mg, 0.40 mmol)을 무수 THF (5 mL)에 용해하고, Et_3N (49 mg, 0.49 mmol)을 RT에서 처리하였다. 이 용액에 트리포스젠 (48 mg, 0.161 mmol)을 처리한 다음 반응 혼합물을 70 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 5% EtOAc-헥산 (20 mL)과 함께 10분간 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 진공 농축하여, 대응되는 이소시아네이트를 백색 고체

로서 수득하였다. 다른 플라스크에서, 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-설폰아미드 (115 mg, 0.61 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고, 조심스럽게 NaH (25 mg, 0.61 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 처리하여 20분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 상기한 이소시아네이트/THF 용액을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT까지 승온시켜, 4시간 교반한 다음 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 10 mM 암모늄 바이카보네이트 / 물 (20 mL), 아세트니트릴 (20 mL), 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 여과하여 형성된 고형물을 분리한 다음 다이에틸 에테르로 행구어, N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-설폰아미드 (50 mg, 32%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.29 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.23(t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 6H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 4H). LCMS (m/z): 387.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 95.53% (210 nm). HPLC: 94.43% (210nm). HRMS 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 385.1340, 실측치 385.1331.

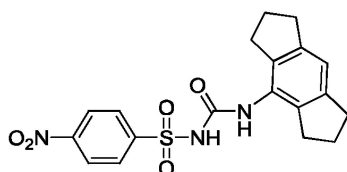
[1237] 4-아세틸-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)벤젠설폰아미드



[1238]

[1239] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-아세틸벤젠설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (31 mg, 16%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.03 (bs, 1H) 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (bs, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 4H). HRMS 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 397.1128, 실측치 397.1225.

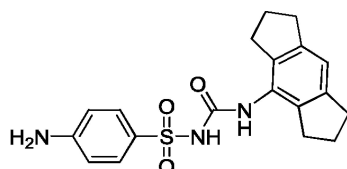
[1240] N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-4-니트로벤젠설폰아미드



[1241]

[1242] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-니트로벤젠설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 옅은 노란색 고체로서 수득하였다 (148 mg, 60%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.00 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.87 (p, J = 7.4 Hz, 4H). HRMS 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 400.0973, 실측치 400.0979.

[1243] 4-아미노-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)벤젠설폰아미드

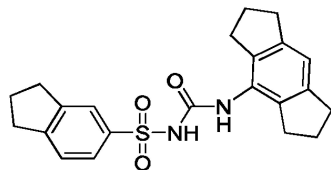


[1244]

[1245] 에틸 아세테이트/ DMF (4:1, 25 mL/mmol) 용액에 용해한 N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-4-니트로벤젠설폰아미드를 실온에서 수소 분위기 하에 촉매량의 Pd/C (0.1 mol%)와 함께 1시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (16 mg, 43%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz,

4H), 2.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.93 (q, $J = 7.4$ Hz, 4H). HRMS 계산치 $C_{19}H_{20}N_3O_3S_1$ $[M-H]^-$ 370.1231, 실측치 370.1225.

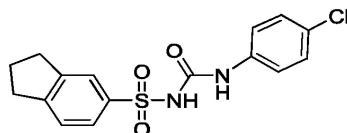
[1246] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-설폰아미드



[1247]

[1248] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (48 mg, 12%). 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.68 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.05 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.91 (p, $J = 7.4$ Hz, 4H). HRMS 계산치 $C_{22}H_{23}N_3O_3S_1$ $[M-H]^-$ 395.1435, 실측치 395.1430.

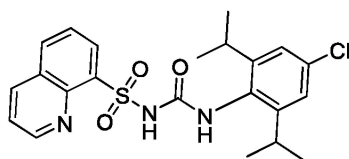
[1249] *N*-((4-클로로페닐)카바모일)-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-설폰아미드



[1250]

[1251] 1-클로로-4-이소시아네이트벤젠 (일반 방법 B1에 따라 제조됨) 및 2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 32%). 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (bs, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.26 (dt, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.05 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H). HRMS 계산치 $C_{16}H_{14}ClN_2O_3S_1$ $[M-H]^-$ 349.0419, 실측치 HRMS 349.0418.

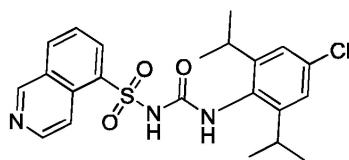
[1252] *N*-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)퀴놀린-8-설폰아미드



[1253]

[1254] 5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 퀴놀린-8-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (75 mg, 71%). 1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ = 9.13 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 0.85 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ = 151.2, 149.0, 143.3, 136.8, 136.7, 133.8, 133.5, 132.3, 129.4, 129.1, 125.3, 123.0, 122.1, 109.1, 28.3, 22.5; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 446 $[M+H]^+$; HRMS 계산치 $C_{22}H_{25}ClN_3O_3S_1$ $[M+H]^+$ 446.1300, 실측치 446.1314.

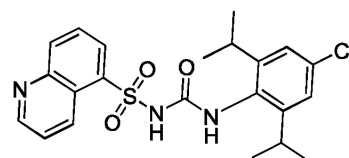
[1255] *N*-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)이소퀴놀린-5-설폰아미드



[1256]

[1257] 5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 이소퀴놀린-5-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (70 mg, 67%). ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ = 9.41 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.85 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ = 156.3, 152.5, 149.1, 143.8, 137.2, 133.9, 133.1, 132.6, 131.5, 130.4, 126.3, 124.8, 122.8, 122.1, 28.3, 22.4; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.1300, 실측치 446.1319.

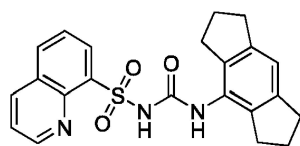
[1258] *N*-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)퀴놀린-5-설폰아미드



[1259]

[1260] 5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 퀴놀린-5-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (31 mg, 60%). ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ = 9.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 0.85 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ = 161.4, 151.3, 150.7, 149.1, 142.2, 137.4, 134.0, 133.0, 132.8, 129.9, 129.4, 126.0, 124.1, 122.9, 29.6, 24.0; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.1300, 실측치 446.1317.

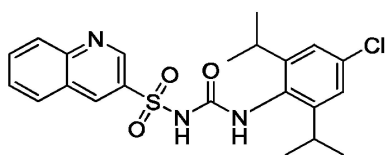
[1261] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)퀴놀린-8-설폰아미드



[1262]

[1263] 4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4H-퀴놀린-8-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 51%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.26 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.79 (p, J = 7.5 Hz, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 151.8, 151.7, 143.3, 143.2, 137.5, 137.1, 134.5, 133.4, 132.8, 129.9, 126.0, 122.8, 118.0, 108.7, 32.7, 30.2, 25.3. LCMS (m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.1376, 실측치 408.1371.

[1264] *N*-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)퀴놀린-3-설폰아미드



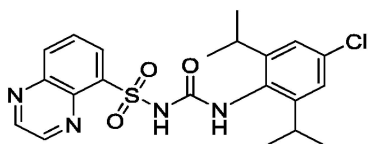
[1265]

[1266]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 퀴놀린-3-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (30 mg, 57%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 0.84 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 153.7, 149.3, 148.7, 147.6, 141.5, 136.8, 132.6, 132.4, 131.5, 129.9, 129.2, 128.4, 126.4, 123.3, 28.5, 23.5; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.1300, 실측치 446.1315.

[1267]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)퀴녹살린-5-설폰아미드



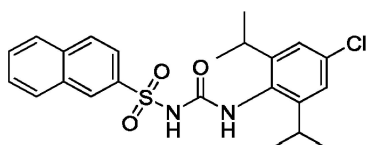
[1268]

[1269]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 퀴녹살린-5-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (39 mg, 75%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.18 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 0.74 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 149.2, 147.1, 146.8, 146.2, 142.7, 140.5, 138.5, 138.2, 134.2, 133.4, 132.6, 129.6, 123.4, 28.4, 22.7; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.1252, 실측치 447.1266.

[1270]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)나프탈렌-2-설폰아미드



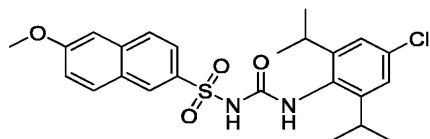
[1271]

[1272]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 나프탈렌-2-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (35 mg, 67%). ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ = 8.55 (s, 1H), 8.05-7.92 (m, 4H), 7.64-7.58 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 0.94 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 159.9, 150.6, 142.2, 135.9, 134.0, 133.7, 132.6, 130.2, 129.5, 129.1, 128.8, 128.6, 128.1, 124.3, 124.2, 29.7, 24.0; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.1347, 실측치 445.1349.

[1273]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-6-메톡시나프탈렌-2-설폰아미드



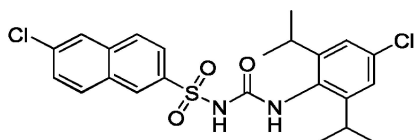
[1274]

[1275]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 6-메톡시나프탈렌-2-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (39 mg, 70%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.1, 6.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 0.93 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 158.0, 149.6, 135.2, 134.4, 131.0, 130.5, 128.1, 127.5, 127.3, 126.5, 124.7, 124.6, 122.7, 119.4, 106.2, 55.7, 28.3, 23.4; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.1453, 실측치 475.1474.

[1276]

6-클로로-*N*-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)나프탈렌-2-설폰아미드



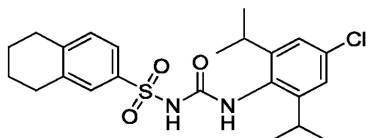
[1277]

[1278]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 6-클로로나프탈렌-2-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (34 mg, 61%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 0.92 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 160.2, 149.6, 145.8, 134.8, 134.2, 131.7, 131.1, 130.8, 130.7, 127.2, 126.8, 126.6, 125.8, 125.7, 122.7, 28.3, 23.6; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.0957, 실측치 479.0937.

[1279]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-설폰아미드



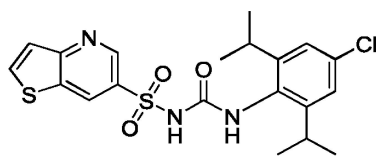
[1280]

[1281]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (8 mg, 38%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 4H), 1.74 (t, J = 3.3 Hz, 4H), 0.98 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 149.3, 137.7, 137.5, 132.4, 129.8, 129.5, 129.7, 126.3, 124.3, 123.4, 122.9, 29.3, 29.2, 28.5, 23.4, 22.8, 22.7; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.1660, 실측치 449.1664.

[1282]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)티에노[3,2-*b*]피리딘-6-설폰아미드



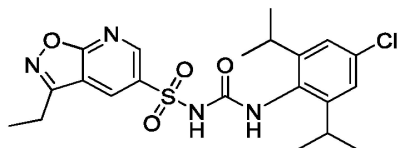
[1283]

[1284]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 티에노[3,2-b]피리딘-6-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (35 mg, 66%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 0.87 (d, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 158.2, 152.7, 149.3, 145.8, 138.2, 132.7, 132.3, 132.2, 131.6, 131.1, 124.7, 123.4, 28.5, 22.9; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.0864, 실측치 452.0884.

[1285]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)-3-에틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-설폰아미드



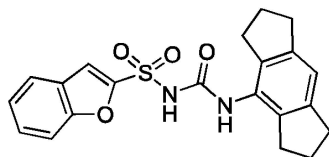
[1286]

[1287]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 티에노[3,2-b]피리딘-6-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (38 mg, 64%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02-0.90 (d, 12H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 170.2, 161.9, 150.5, 149.3, 134.3, 134.2, 132.8, 131.0, 123.5, 112.7, 109.9, 28.5, 23.0, 19.2, 11.9; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.1358, 실측치 465.1354.

[1288]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)벤조푸란-2-설폰아미드



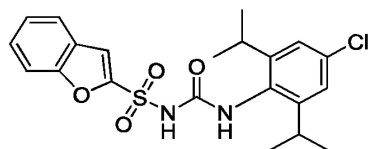
[1289]

[1290]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 벤조푸란-2-설폰아미드를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 52%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.00 (bs, 1H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.75 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 8 Hz, 4H), 1.92-1.85 (m, 4H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 154.9, 143.2, 137.6, 130.3, 127.5, 126.7, 124.4, 123.3, 117.7, 112.3, 110.0, 109.4, 107.4, 32.9, 30.6, 25.5. LCMS (m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.1217, 실측치 397.1215.

[1291]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)벤조푸란-2-설폰아미드



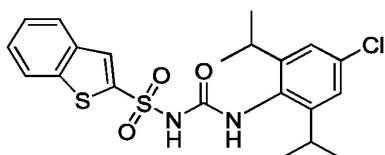
[1292]

[1293]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 벤조푸란-2-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (25 mg, 49%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 0.94 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 154.9, 149.5, 132.6, 132.3, 132.0, 127.2, 126.9, 126.8, 123.3, 123.2, 112.1, 112.0, 109.8, 28.5, 23.3; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 435 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 435.1140, 실측치 435.1140.

[1294]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카바모일)벤조[b]티오펜-2-설폰아미드



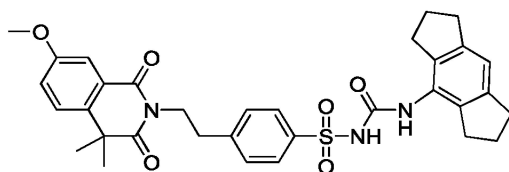
[1295]

[1296]

5-클로로-2-이소시아네이트-1,3-다이이소프로필벤젠 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 벤조[b]티오펜-2-설폰아미드 (일반적인 방법 E3를 이용해 제조됨)를 일반 방법 C3에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (38 mg, 72%); ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (dt, J = 15.4, 7.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 3.05-2.83 (m, 2H), 0.94 (bs, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 155.3, 149.5, 141.1, 138.0, 132.4, 132.0, 126.8, 125.7, 125.4, 123.1, 123.0, 122.9, 109.7, 28.5, 23.3; LCMS 순도: >95%; LCMS (m/z): 451 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 451.0911, 실측치 451.0900.

[1297]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-(7-메톡시-4,4-다이메틸-1,3-다이옥소-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에틸)벤젠설폰아미드



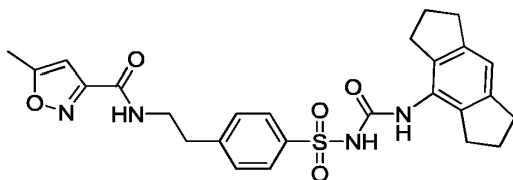
[1298]

[1299]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 4-(2-(7-메톡시-4,4-다이메틸-1,3-다이옥소-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에틸)벤젠설폰아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (85 mg, 52%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.72 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 1.42 (s, 6H). HRMS 계산치 $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_1$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 600.2174, 실측치 600.2183.

[1300]

N-(4-(*N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)설펜모일)펜에틸)-5-메틸이속사졸-3-카르복사미드



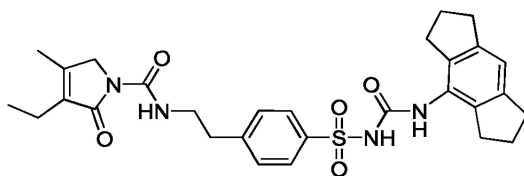
[1301]

[1302]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 5-메틸-N-(4-설파모일펜에틸)이속사졸-3-카르복사미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (14 mg, 62%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.45 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.89 (p, J = 7.4 Hz, 4H). HRMS 계산치 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 507.1708, 실측치 507.1709.

[1303]

3-에틸-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)설파모일)펜에틸)-4-메틸-2-옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카르복사미드



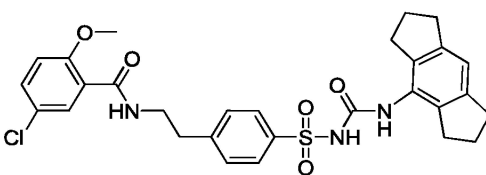
[1304]

[1305]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 3-에틸-4-메틸-2-옥소-N-(4-설파모일펜에틸)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카르복사미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (78 mg, 50%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.78 (bs, 1H), 8.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.48 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.18 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H). HRMS 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 549.2177, 실측치 549.2169.

[1306]

5-클로로-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)설파모일)펜에틸)-2-메톡시벤즈아미드



[1307]

[1308]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 5-클로로-2-메톡시-N-(4-설파모일펜에틸)벤즈아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (325 mg, 70%). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.83 (bs, 1H), 8.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.88 (p, J = 7.3 Hz, 4H). HRMS 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 566.1522, 실측치 566.1543.

[1309]

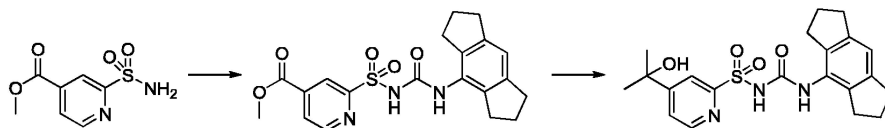
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 163.6, 155.7, 145.3, 143.6, 143.0, 142.4, 142.1, 139.6, 137.1, 131.5, 129.5, 129.2, 127.4, 125.7, 124.8, 124.3, 117.9, 114.1, 108.3, 56.2, 34.7, 32.6, 32.4, 30.0, 28.9, 24.9. LCMS, 순도: 90.06%, t_r = 3.38 min, m/z 566.37 ($\text{M}-\text{H}^+$). HRMS (FAB $^+$) 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:

568.1595, 실측치: 568.1589.

[1310] 피리딘 화합물

[1311] *N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-설포아미드

[1312]



[1313]

무수 THF (5 mL) 중의 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-아민 (0.20 g, 1.15 mmol) 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (0.35 g, 3.47 mmol, 3.0 eq)을 첨가한 다음 트리포스겐 (0.265 g, 0.86 mmol, 0.5 eq)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 메틸 2-설포카모일이소니코티네이트 (0.27 g, 1.27 mmol, 1.1 eq)를 첨가한 후 주위 온도에서 밤새 계속 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 브린에 부어 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카 겔에서 용리제로서 20-50% EtOAc-헥산 농도 구배를 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 메틸 2-(*N*-(1, 2, 3, 5, 6, 7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일카바모일)설포카모일)이소니코티네이트를 연갈색 고체로서 수득하였다 (0.31 g, 65%).

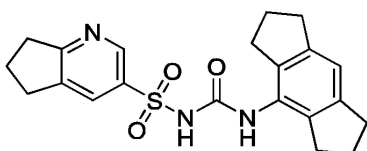
[1314]

메틸 2-(*N*-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일카바모일)설포카모일)이소니코티네이트 (0.30 g, 0.72 mmol)를 무수 THF (8 mL)에 용해하고, 이 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 메틸 마그네슘 브로마이드 (3 M/다이에틸 에테르, 0.96 mL, 2.88 mmol, 4.0 eq)를 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하고, 주위 온도에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액에 부어 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 브린으로 행군 후, 건조 (Na₂SO₄) 및 진공 농축하였다. 조산물 잔사를 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.016 g, 5%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.45 (br.s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (br.s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.96 (quin, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.53 (s, 6H). LCMS, 순도: 98%, *m/z* 416.09 (M+H⁺). HRMS (FAB⁺) 계산치 C₂₁H₂₅N₃O₄S [M+H]⁺: 416.1566, 실측치: 416.1556.

[1315]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-설포아미드

[1316]



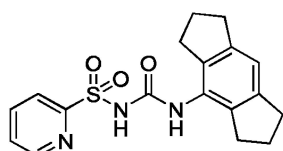
[1317]

4-이소시아네이트-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센 (일반 방법 A2를 이용해 제조됨) 및 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-설포아미드를 일반 방법 C2에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12 mg, 27%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.71 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.75 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 2.55 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 4H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ 169.6, 146.4, 144.9, 143.2, 137.4, 137.2, 131.0, 129.6, 117.7, 108.7, 34.0, 32.9, 30.6, 30.3, 25.4, 23.2. LCMS (*m/z*): 398 [M+H]⁺.

[1318]

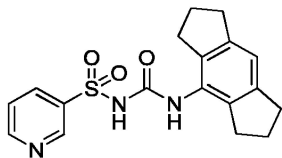
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-*s*-인다센-4-일)카바모일)피리딘-2-설포아미드

[1319]



[1320] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 피리딘-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.5 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.4 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.88 (quin, J = 7.2 Hz, 4H).

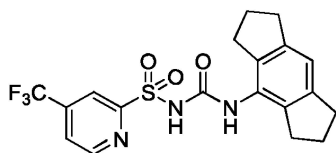
[1321] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)피리딘-3-설폰아미드



[1322]

[1323] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 피리딘-3-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (12 mg, 3%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 9.08 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.0 (quin, J = 7.2 Hz, 4H).

[1324] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설폰아미드

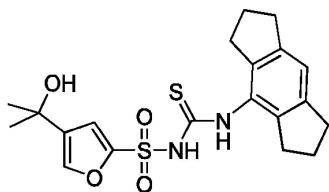


[1325]

[1326] 4-이소시아네이트-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센 (일반 방법 A1을 이용해 제조됨) 및 4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설폰아미드를 일반 방법 C1에 따라 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (16 mg, 3%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.95 (quin, J = 7.2 Hz, 4H); ^{19}F NMR (233.33 MHz, DMSO- d_6): -63.48 (s, 3F).

[1327] 링크

[1328] *N*-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모티오일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드



[1329]

[1330] 무수 DCM (2.0 mL) 중의 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민 (0.10 g, 0.58 mmol) 용액에 1,1'-티오카르보닐다이이미다졸 (1.1 eq)을 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 용매를 진공 제거한 다음 잔류물을 아세톤 (2.0 mL) 중에 취하여, 포타슘 카보네이트 (2.5 eq)를 첨가한 후 4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 가열한 다음 진공 농축하여 10 % 시트르산 (10 mL)으로 중화하고 바로 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)으로 추출한 후 건조 (MgSO_4) 및 진공 농축하였다. 조산물을 실리카에서 MeOH/DCM 용리제로 컬럼 크로마토그래피를 수행한 다음 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (13 mg, 4%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12.0 (bs, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.15 (br.s., 1H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.95 (quin, J = 7.6 Hz, 4H), 1.39 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 76.9, 143.1, 142.7,

138.7, 137.1, 130.4, 119.3, 117.7, 66.6, 32.4, 30.9, 29.9, 24.9. LCMS: Purity = 95.08%, t_r = 3.45 min, m/z 421.30 ($M+H^+$).

[1331] 생물 검사법

[1332] NLRP3 저해 분석

[1333] 아래 분석을 이용해, 아데노신 트리포스페이트, 니게리신, LeuLeu-OMe 또는 모노소듐 우레이트 결정 (MSU)과 같은 일반 자극에 대한 화합물의 NLRP3 인플라마솜 저해 활성을 측정할 수 있다.

[1334] 세포 배양

[1335] HMDM을 준비하기 위해, 인간 단핵세포를 버피 코트 혈액으로부터 Ficoll-Plaque Plus (GE Healthcare) 및 밀도 원심분리를 이용해 분리한다. CD14⁺ 세포 선별은 MACS 자기 비드 (Miltenyl Biotec)로 수행한다. 분리된 CD14⁺ 단핵세포는 Croker *et al* 2013 *Immunol Cell Biol* 91:625에 언급된 바와 같이, L-글루타민, 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 (Life Technologies)이 첨가된 IMDM (Iscove's modified Dulbecco's medium)에서 10 ng/ml 인간 CSF-1 (Miltenyl Biotec)을 첨가하여 7일간 배양하여 분화를 유도한다.

[1336] 마우스 골수-유래 대식세포 (BMDM)는 C57BL/6 마우스의 대퇴골 및 경골에서 분리한 골수 전구세포로부터 유래되었다. 뼈를 배지로 플러시하고, 10% 열-불활화된 FCS, 2 mM GlutaMAX (Life Technologies), 50 U/ml 페니실린-스트렙토마이신 (Life Technologies) 및 150 ng/ml 재조합 인간 M-CSF (내독소-무첨가, 퀸슬랜드 단백질 발현 연구소에서 발현 및 정제됨)이 첨가된 RPMI 1640 배지에서 7일간 골수 세포를 배양하였다.

[1337] NLRP3 인플라마솜 활성화 분석

[1338] HMDM을 1×10^5 /ml로 접종한다. 다음날, 밤새 둔 배지를 교체하고, 세포를 에케리키아 콜라이 (*Escherichia coli*) 혈청형 0111:B4 (Sigma Aldrich)로 3시간 동안 자극한다. NLRP3 자극하기 30분 전에, 배지를 제거하고, 시험 화합물이 함유된 무혈청 배지 (SFM)로 교체한다. 그런 후, 세포를 다음과 같은 물질로 자극한다: 아데노신 5'-트리포스페이트 다이소듐 염 수화물 (5 mM 1 h), 니게리신 (10 μ M 1 h), LeuLeu-OMe (1 mM 2 h) 또는 MSU (200 μ g/ml 15 h). ATP는 Sigma Aldrich에서 구입할 수 있고, 니게리신과 MSU는 Invivogen에서, LeuLeu-OMe는 Chem-Impex International에서 구입할 수 있다.

[1339] BMDM을 1×10^5 /ml로 접종한다. 다음날 밤새 둔 배지를 교체하고, 세포를 에케리키아 콜라이 (*Escherichia coli*) K12 균주 유래의 울트라퓨어 리포폴리사카라이드 (InvivoGen)로 3시간 동안 자극한다. NLRP3 자극하기 30분 전에, 배지를 제거하고, 시험 화합물이 함유된 무혈청 배지 (SFM)로 교체한다. 그런 후, 세포를 다음과 같은 물질로 자극한다: 아데노신 5'-트리포스페이트 다이소듐 염 수화물 (1.25-5 mM 1 h), 니게리신 (5 μ M 1 h), LeuLeu-OMe (1 mM 2 h) 또는 MSU (200 μ g/ml 15 h). ATP는 Sigma Aldrich에서 구입할 수 있고, 니게리신 및 MSU는 Invivogen에서, LeuLeu-OMe는 Chem-Impex International에서 구입할 수 있다.

[1340] IL-1 β , IL-18, TNF α 및 세포 사멸 측정

[1341] ELISA 및 세포 사멸 분석을 위해, 세포를 96웰 플레이트에 접종한다. 상층액을 취하여, 제조사의 설명서에 따라 ELISA 키트로 분석한다 (DuoSet[®] R&D Systems, ReadySetGo![®] eBioscience, BD OptEIA[™], 또는 Perkin Elmer AlphaLISA[®]). 세포 사멸은 CytoTox96[®] 비-방사성 세포독성 분석 (Promega)을 이용해 100% 세포 용혈 대조군을 기준으로 LDH 방출을 측정하여 평가한다.

[1342] 혈장 및 뇌에서 화합물 농도에 대한 뮤라인 실험

[1343] **전체 실험:** 카르부타미드는 Sigma Aldrich (Catalogue No. 381578) 사에서 구입하였다. 아세토니트릴은 Chromasolv[®] HPLC 등급 (Sigma Aldrich, Sydney, Australia)이었으며, 포름산은 AR 등급 99%-100% Normapur (VWR International Pty Ltd, Brisbane, Australia)이었으며, DMSO는 ReagentPlus[®] 등급 (D5879, Sigma Aldrich, Sydney, Australia)이었으며, H₂O Milli-Q는 여과하였다. HPLC 바이얼과 폴리프로필렌 인서트 (insert)는 Agilent Technologies (Melbourne, Australia) 사로부터 구입하였으며, 1.5 mL 에펜도르프 시험관 단백질 LoBind 시험관은 VWR International Pty Ltd (Brisbane, Australia) 사에서 구입하였다.

[1344] **석출 용액의 준비:** ACN 100 mL 및 10 mM 카르부타미드/DMSO 5 μ l (ACN + 135 ng/mL 카르부타미드 MS 내부 표준

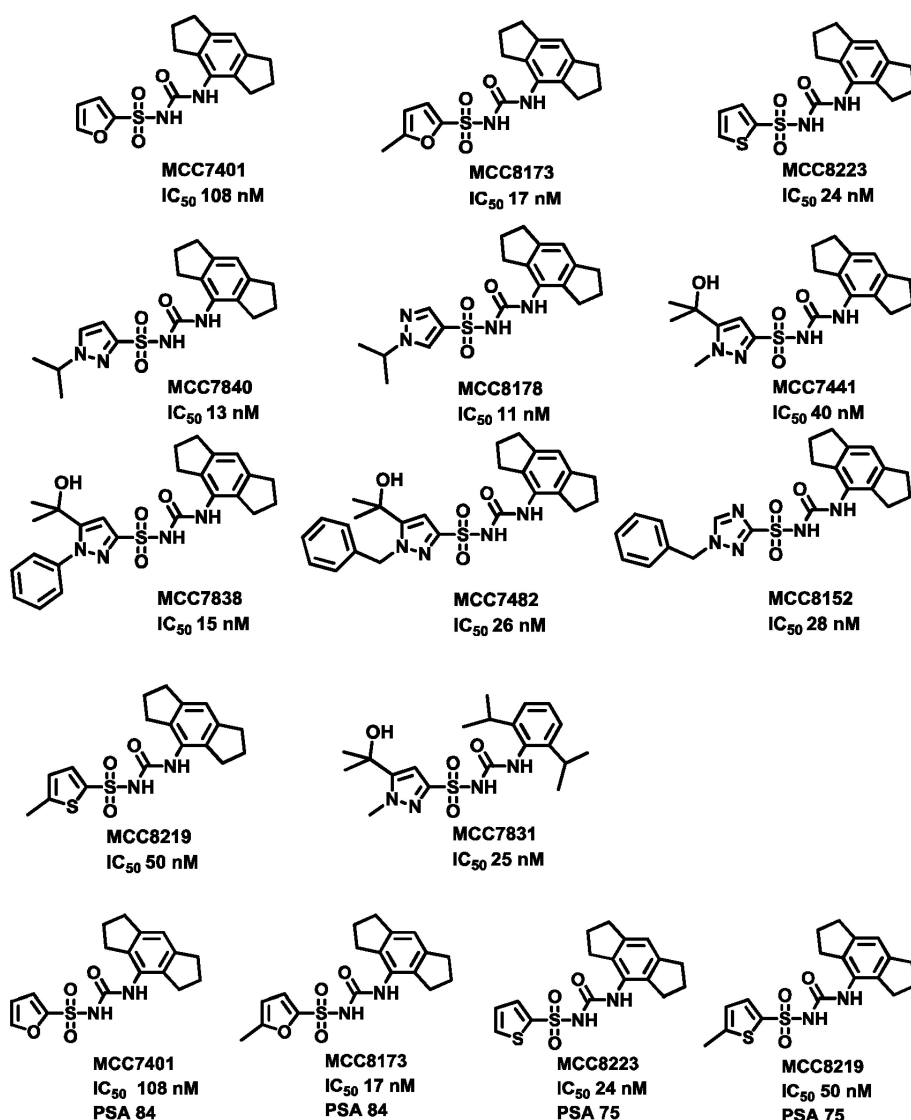
물질).

- [1345] **혈장에서 표준 곡선 구축:** 10 mM NH_4HCO_3 중의 시험 화합물 1 mg/mL을 제조하여, 10배 희석함으로써, 100,000 ng/mL 스톱 용액을 제조하였다. 100,000 ng/mL 스톱 용액을 100,000 ng/mL로 10배 희석하여 10,000, 1,000, 100 및 10 ng/mL 농도의 연속 희석물들을 제조하였다. 100,000 ng/mL 스톱 용액을 10 mM NH_4HCO_3 로 3:7 비율로 희석하여, 농도 30,000 ng/mL을 제조하고, 10배 희석하여 3,000, 300, 30 및 3 ng/mL 농도의 연속 희석물들을 제조하였다.
- [1346] 시험 화합물-함유 용액 20 μL 및 석출 용액 160 μL 를 저-결합성 에펜도르프 시험관에서 마우스 혈장 20 μL 에 첨가하였다. 샘플을 볼텍싱하고, 10분간 4°C에서 세워둔 다음 8분간 14,000 xg에서 원심분리하였다. 상층액 150 μL 를 HPLC 바이얼 인서트에 옮겼다. 이들 샘플은 분석할 때까지 4°C에 보관하였다.
- [1347] **뇌 호모게네이트에서의 표준 곡선 구축:** 혈장 표준 곡선용으로 준비한 샘플 용액들을 사용해 뇌 호모게네이트 표준 곡선을 구축하였다.
- [1348] 식염수 대조군의 마우스 뇌 호모게네이트를 해동시켜 3분간 또는 균질해질 때까지 볼텍싱한 다음 1분간 초음파 처리를 실시하였다. 거품이 가라앉으면, 마우스 뇌 호모게네이트 50 μL 를 에펜도르프 시험관에 넣은 후 10 mM NH_4HCO_3 중의 시험 화합물 50 μL , H_2O 150 μL 및 빙랭한 석출 용액 500 μL 를 첨가하고, 각 첨가시 볼텍싱하였다. 표준 물질들을 10분간 4°C에서 세워둔 다음 14,000 xg에서 8분간 원심분리하였다. 상층액 200 μL 를 HPLC 바이얼로 이동시켜 기포가 존재하지 않도록 하고, 샘플을 분석할 때까지 4°C에서 보관하였다.
- [1349] **마우스 투약 및 경심 관류**
- [1350] **투약:** 입을 통한 위관 영양법, 20 mg/kg
- [1351] **시간 포인트:** 2시간
- [1352] 멸균 PBS 중에 4 mg/mL로 투여하기 위한 스톱 화합물을 준비하였다. 마우스의 체중을 측정하고, 각 화합물을 입을 통한 위관 영양법에 의해 20 mg/kg으로 투여하였다. 2시간 후, 마우스를 Zoletil (50 mg/kg) 및 Xylazine (10 mg/kg)의 조합물을 사용해 마취시키고, 심장 천공에 의해 100 mM EDTA 20 μL 이 든 시험관으로 혈액을 채집하였다. 혈액을 4°C에서 15분간 2000 xg로 원심분리하여, 혈장을 수집하였다.
- [1353] **분석용 혈장 샘플 제조:** NH_4HCO_3 20 μL 및 석출 용액 160 μL 를 저-결합성 에펜도르프 시험관에 든 마우스 혈장 20 μL 에 첨가하였다. 샘플을 볼텍싱하고, 10분간 4°C에 세워둔 다음 8분간 14,000 xg에서 원심분리하였다. 상층액 150 μL 를 기포가 없도록 하면서 HPLC 바이얼 인서트에 넣었다. 샘플들을 분석할 때까지 4°C에 보관하였다.
- [1354] **뇌 호모게네이트 제조:** 마우스의 뇌를 5분간 PBS로 관류한 다음 적출 및 무게 측정을 실시하였다. 전체 뇌 (0.5 g)를 탈이온수 4 부피 (2 mL)를 첨가해 호모게나이징하여 뇌 호모게네이트를 제조한 다음 분석하기 전까지 -20°C에서 보관하였다. 호모게네이트를 해동시켜 3분간 또는 균질해질 때까지 볼텍싱하고, 1분간 초음파 처리를 실시하였다. 거품이 가라앉으면, 마우스 뇌 호모게네이트 50 μL 를 에펜도르프 시험관에 넣은 다음 10 mM NH_4HCO_3 50 μL , H_2O 150 μL 및 빙랭한 석출 용액 500 μL 를 첨가하였으며, 각 첨가시마다 볼텍싱하였다. 상층액 200 μL 를 HPLC 바이얼 인서트에 넣어 기포가 없게 하고, 샘플을 분석할 때까지 4°C에 보관하였다.
- [1355] **분석용 뇌 샘플 제조:** 마우스 뇌 50 μL 를 에펜도르프 시험관에 넣은 다음 10 mM NH_4HCO_3 50 μL , H_2O 150 μL 및 빙랭한 석출 용액 500 μL 를 첨가하였으며, 각 첨가시마다 볼텍싱하였다. 이 용액을 10분간 4°C에서 세워둔 다음 8분간 14,000 xg에서 원심분리하였다. 상층액 200 μL 를 HPLC 바이얼 인서트에 넣어 기포가 없음을 확인하고, 샘플을 분석할 때까지 4°C에 보관하였다.
- [1356] **LC-MS/MS:** 샘플은 2 Shimadzu Nexera LC-30AD 용매 전달 유닛, Shimadzu Nexera SIL-30AC Auto-Sampler, Shimadzu Prominence DGU-20A₅ Degasser, Shimadzu Prominence CBM-20A System Controller 및 Shimadzu Prominence CTO-20A Column Oven이 구비된 AB Sciex 4000QTrap MS에서 분석하였다. 컬럼 오븐은 40°C로 설정하였고, 자동샘플러는 15°C로 설정하였다. 주입액은 2 μL 이었으며, MS 분석은 Turbo Spray (-)-ESI를 이용한 선택 반응 모니터링 (SRM, Selected Reaction Monitoring) 모드에서 저 해상 Q1 및 저 해상 Q3으로 행하였다. MS 파라미터: CUR: 30.00, IS: -4300.00, TEM: 500.00, GS1: 50.00, GS2: 50.00, ihe: ON, CAD: High, DP -60.00, EP -10.00, CXP -15.00. MCC950 SRM: Q1 403.2 내지 Q3 204.3 Da, dwell 150 msec, CE -27 및 카르부타미드

(IS) SRM: Q1 270.0 - Q3 171.0 Da, dwell 100 msec, CE -25. HPLC 컬럼: Waters Atlantis[®] T3 5 μ m 2.1 x 50mm 및 Atlantis[®] T3 5 μ m 2.1 x 10 mm 가드 컬럼. 유속 및 용매: 0.35 ml/min, 용매 A: 0.1% 포름산/H₂O, 용매 B: 0.1% 포름산/ACN; 등용매 2% B, 0→2분, 농도 구배 2%→100% B, 2→5분, 등용매 100%, 5→9분, 농도 구배 100%→2% B, 9→9.1분 및 등용매 2% B, 9.1→13분. 카르부타미드 및 시험 화합물의 SRM 데이터에서 피크 면적을 Quantitation Wizard를 이용하여 AB Sciex's 분석 소프트웨어를 사용해 분석하였다. 피크 영역을 농도 3 - 30,000 ng/mL의 시험 화합물 용액 20 μ l에서의 ng/mL 농도로서 그래프를 작성하였으며, 선형 반응의 더 낮은 범위와 높은 범위를 결정하였다. 이들 데이터를 마이크로소프트 엑셀로 그래프를 작성하고, 선형 반응 식을 사용해 20 μ l 혈장 용액내 시험 화합물의 농도를 구하였다. 마찬가지로, 뇌 호모게네이트 샘플에 대해서도, 농도 3 - 3,000 ng/mL의 시험 화합물 용액 50 μ l에 대한 피크 면적을 이용해 뇌 호모게네이트 용액 50 μ l내 시험 화합물의 농도를 구하였다.

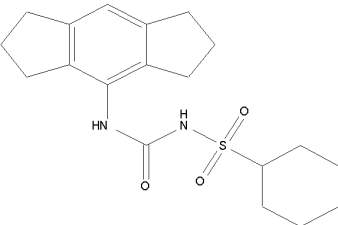
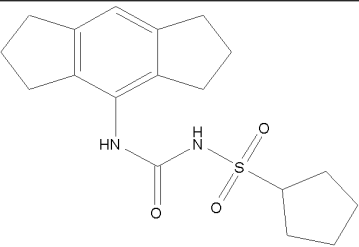
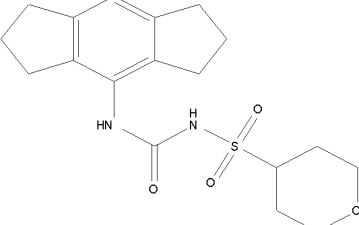
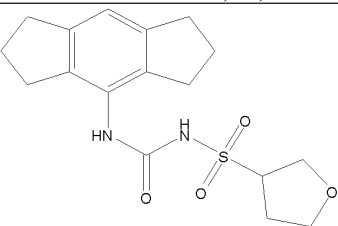
[1357] **결과**

[1358] 전체 tPSA 및 생물학적 결과 시리즈들이 아래 표로 제시되지만, 선택 데이터는 본 발명의 특정 화합물에 대해서만 하기에 표시된다.

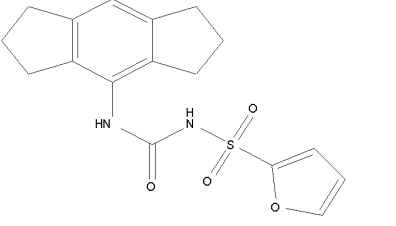
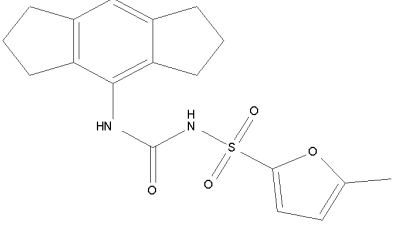
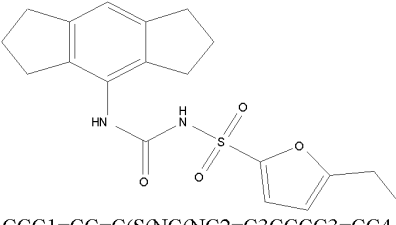
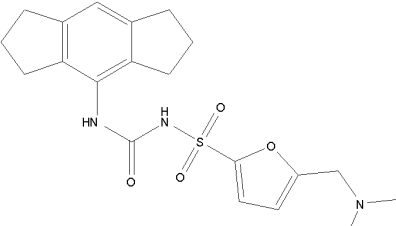


[1359]

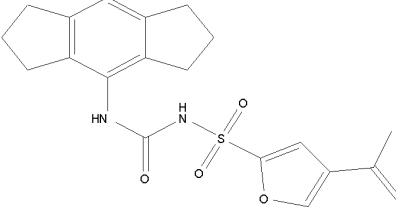
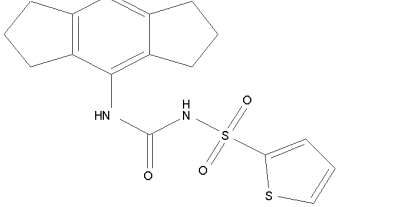
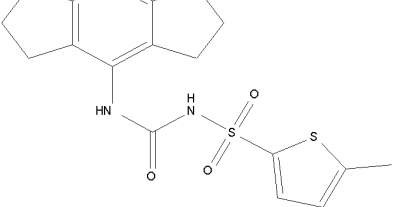
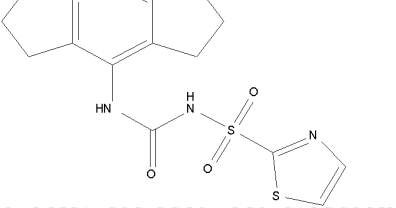
표 1

SMILES	NAME	tPSA	MV
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4CCCCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)사이클로헥산설포나미드	75	362
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4CCCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)사이클로펜탄설포나미드	75	348
 <chem>O=S(C1CCOCC1)(NC(NC2=C3CCCC3=C4C=C2CCC4)=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-설포나미드	85	364
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4COCC4)(=O)=O</chem>	N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)테트라하이드로푸란-3-설포나미드	85	350

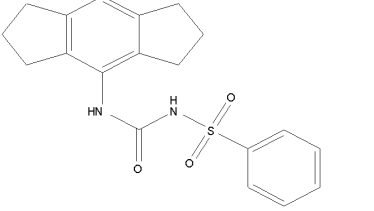
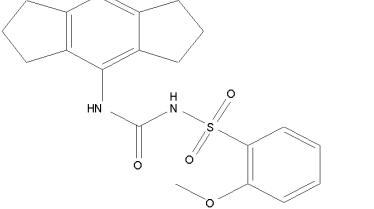
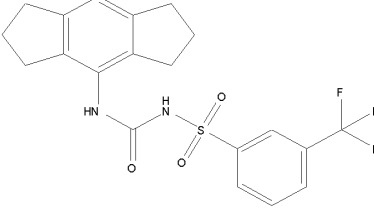
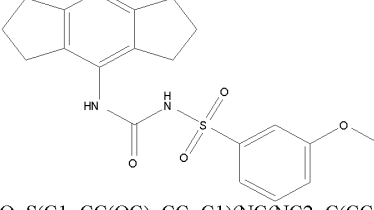
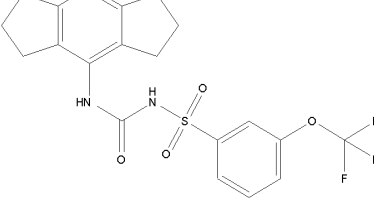
[1360]

 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(=O)(=O)c4ccoc4</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)푸란-2-설포나미드</p>	<p>85</p>	<p>346</p>
 <chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=C3CCCC3=CC4=C2CCC4=O)(=O)O1</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-5-메틸푸란-2-설포나미드</p>	<p>85</p>	<p>360</p>
 <chem>CCC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=C3CCCC3=CC4=C2CCC4=O)(=O)O1</chem>	<p>5-에틸-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)푸란-2-설포나미드</p>	<p>85</p>	<p>374</p>
 <chem>O=S(=O)(NC(=O)NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)N(C)CCc4ccoc4</chem>	<p>5-((다이메틸아미노)메틸)-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)푸란-2-설포나미드</p>	<p>88</p>	<p>403</p>

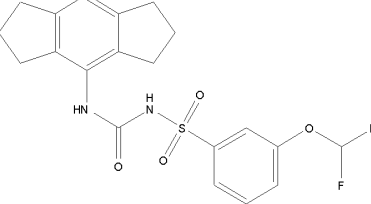
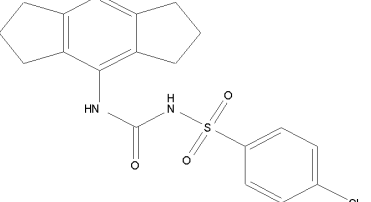
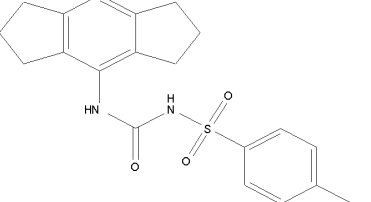
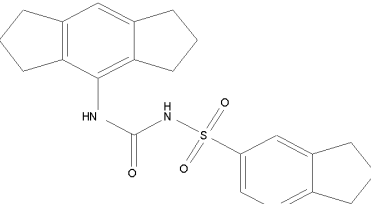
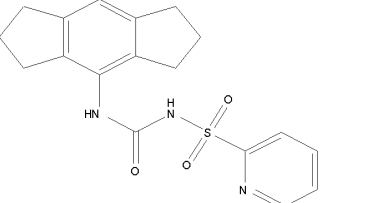
[1361]

 <chem>O=S(C1=CC(C(C)=C)=CO1)(NC(NC2=C(CCC3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(프로프-1-엔-2-일)푸란-2-설포아미드</p>	<p>85</p>	<p>386</p>
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=CS4)(=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)티오펜-2-설포아미드</p>	<p>75</p>	<p>362</p>
 <chem>O=S(NC(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)=O)(C4=CC=C(C)S4)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-5-메틸티오펜-2-설포아미드</p>	<p>75</p>	<p>376</p>
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=NC=CS4)(=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)티아졸-2-설포아미드</p>	<p>88</p>	<p>363</p>

[1362]

 <chem>O=S(C1=CC=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤젠설향아미드</p>	<p>75</p>	<p>356</p>
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=C(OC)C=CC=C4)(=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-2-메톡시벤젠설향아미드</p>	<p>85</p>	<p>386</p>
 <chem>FC(F)(F)C1=CC=CC(S(=O)(=O)NC(NC2=C3CCCC3=CC4=C2CCC4)=O)=C1</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설향아미드</p>	<p>75</p>	<p>424</p>
 <chem>O=S(C1=CC(OC)=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-3-메톡시벤젠설향아미드</p>	<p>85</p>	<p>386</p>
 <chem>O=S(C1=CC(OC(F)(F)F)=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠설향아미드</p>	<p>85</p>	<p>440</p>

[1363]

 <chem>O=S(C1=CC(OC(F)F)=CC=C1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>3-(다이플루오로메톡시)-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤젠설포아미드</p>	85	422
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=C(Cl)C=C4)(=O)=O</chem>	<p>4-클로로-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤젠설포아미드</p>	75	391
 <chem>O=C(NC1=C2C(CCC2)=CC3=C1CCC3)NS(C4=CC=C(C)C=C4)(=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-메틸벤젠설포아미드</p>	75	370
 <chem>O=C(NC1=C2CCCC2=CC3=C1CCC3)NS(C4=CN=C5CCCC5=C4)(=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-설포아미드</p>	88	397
 <chem>O=S(C1=CC=CC=N1)(NC(NC2=C(CCC3)C3=CC4=C2CCC4)=O)=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)피리딘-2-설포아미드</p>	88	357

[1364]

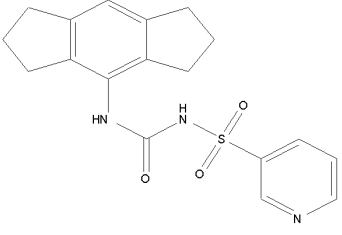
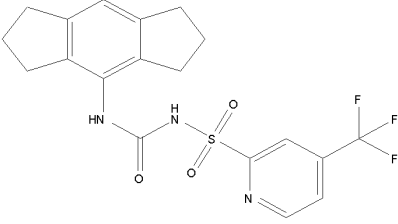
 <chem>O=S(C1=CC=CN=C1)(NC(=O)Nc2c3c(c4c2CCCC4)C5=CC=CC=C5)C3=CC4=C2CCCC4=O=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)피리딘-3-설포아미드</p>	<p>88</p>	<p>357</p>
 <chem>O=S(C1=CC(C(F)(F)F)=CC=N1)(NC(=O)Nc2c3c(c4c2CCCC4)C5=CC=CC=C5)C3=CC4=C2CCCC4=O=O</chem>	<p>N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설포아미드</p>	<p>88</p>	<p>425</p>

표 1: 선택 화합물의 위상 극성 표면적 (tPSA) 및 분자량.

표 2

화합물 명	화합식	HRMS 식	ESI+/ -	HRMS 계산치	HRMS 실측치	평균 IL-1 β IC50 뮤라민 BMDM (nM)	평균 IL-1 β IC50 HMDM (nM)	평균 IL-18 IC50 HMDM (nM)
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)사이클로헥산설폰아미드	C19H26N2O3S	C19H27N2O3S	ESI+	363.1737	363.1729	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)사이클로헥탄설폰아미드	C18H24N2O3S	C18H25N2O3S	ESI+	349.158	349.1588	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-설폰아 미드	C18H24N2O4S	C18H25N2O4S	ESI+	365.153	365.1541	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)테트라하이드로푸란-3-설폰아미드	C17H22N2O4S	C17H23N2O4S	ESI+	351.1373	351.1389	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)모르폴린-4-설폰아미드	C17H23N3O4S	C17H24N3O4S1	ESI+	366.1482	366.14956	ND	++	ND
N-([1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일] -N'-[(다이메틸아미노)설폰닐]우레아	C15H21N3O3S	C15H22N3O3S1	ESI+	324.13764	324.13891	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C17H18N2O4S	C17H17N2O4S1	ESI-	345.0915	345.0906	++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)-5-메틸푸란-2-설폰아미드	C18H20N2O4S	C18H21N2O4S	ESI+	361.1216	361.1217	ND	+++	+++

[1367]

5-에틸-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C19H22N2O4S	C19H22N2O4S	ESI+	375.1373	375.1391	ND	+++	ND
5-((다이메틸아미노)메틸)-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C20H25N3O4S	C20H25N3O4S	ESI+	404.1639	404.1653	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C20H24N2O5S	C20H23N2O5S1	ESI-	403.1333	403.1351	+++	+++	+++
N-((8-브로모-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C20H23BrN2O5S	C20H22Br1N2O5S1	ESI-	481.0438	481.043 및 483.0392	+++	+++	ND
N-((8-칼로로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C20H23ClN2O5S	C20H22Cl1N2O5S1	ESI-	437.0943	437.0941	+++	+++	ND
4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)카르바모일)푸란-3-카르복시산	C21H26N2O5S	C21H25N2O5S1	ESI-	417.149	417.1499	+++	+++	ND
5-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)푸란-3-카르복시산	C18H18N2O6S	C18H17N2O6S1	ESI-	389.0813	389.0796	++	ND	ND
에틸 5-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)푸란-3-카르복실레이트	C20H22N2O6S	C20H21N2O6S1	ESI-	417.1126	417.1117	+++	ND	ND

[1368]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(프로프-1-en-2-일)푸란-2-설폰아미드	C20H23N2O4S	C20H23N2O4SI	ESI+	387.1373	387.1379	+++	+++	ND
4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-(3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-일)카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C19H22N2O6S	C19H21N2O6SI	ESI-	405.1126	405.1113	+++	ND	ND
N-((4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C19H21BrN2O6S	C19H20BrN2O6SI	ESI-	483.0231	483.0232	+++	ND	ND
4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-(3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-4-일)카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C19H22N2O6S	C19H21N2O6SI	ESI-	405.1126	405.1116	+++	ND	ND
4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-(2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C18H20N2O7S	C18H19N2O7SI	ESI-	407.0918	407.0915	+++	ND	ND
N-(벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C18H16N2O7S	C18H15N2O7SI	ESI-	403.0605	403.0604	+++	ND	ND
N-(안트라센-9-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C22H20N2O5S	C22H19N2O5SI	ESI-	423.102	423.1038	++	ND	ND
4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-(퀴놀린-8-일)카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C17H17N3O5S	C17H16N3O5SI	ESI-	374.0816	374.0805	ND	++	ND

[1369]

4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((6-메톡시퀴놀린-8-일)카르바모일)푸란-2-선폰아미드	C18H19N3O6S	C18H18N3O6S1	ESI-	404.0922	404.0913	ND	++	ND
N-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-선폰아미드	C16H18N2O7S	C16H17N2O7S1	ESI-	381.0762	381.078	++	ND	ND
N-((2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-선폰아미드	C16H18N2O6S	C16H17N2O6S1	ESI-	365.0813	365.0823	+	ND	ND
N-((2,4-bis(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-선폰아미드	C16H14F6N2O5S	C16H13F6N2O5S1	ESI-	459.0455	459.0476	+++	++	ND
N-((2,5-bis(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-선폰아미드	C16H14F6N2O5S	C16H13F6N2O5S1	ESI-	459.0455	459.0453	+++	++	ND
4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((2-메톡시페닐)카르바모일)푸란-2-선폰아미드	C15H18N2O6S	C15H17N2O6S1	ESI-	353.0813	353.0828	++	ND	ND
N-((2,5-다이메톡시페닐)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-선폰아미드	C16H20N2O7S	C16H19N2O7S1	ESI-	383.0918	383.0935	++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-선폰아미드	C21H26N2O5S	C21H25N2O5S1	ESI-	417.149	417.1509	+++	ND	ND

N-((2,6-다이아스포로필레닐)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸푸란-2-설폰아미드	C21H30N2O5S	C21H29N2O5S1	ESI-	421.1803	421.18	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)푸란-2-설폰아미드	C20H18D6N2O5S	C20H17D6N2O5S1	ESI-	409.171	409.1701	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)-5-메틸푸란-2-설폰아미드	C21H20D6N2O5S	C21H19D6N2O5S1	ESI-	423.1866	423.1878	ND	+++	ND
4-(2-하이드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)-5-메틸-N-((3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-4-일)카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C20H18D6N2O6S	C20H17D6N2O6S1	ESI-	425.1659	425.1665	ND	+++	ND
N-((4-브로모-3,5,6,7-테트라하이드로-2H-인데노[5,6-b]푸란-8-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)-5-메틸푸란-2-설폰아미드	C20H17D6BrN2O6S	C20H16Br1D6N2O6S1	ESI-	503.0764	503.0748	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)티오펜-2-설폰아미드	C17H18N2O3S2	C17H19N2O3S2	ESI+	363.0832	363.0819	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-5-메틸티오펜-2-설폰아미드	C18H20N2O3S2	C18H21N2O3S2	ESI+	377.0988	377.0994	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)티아졸-2-설폰아미드	C16H17N3O3S2					ND	+	ND

[1371]

1-벤질-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-설폰아미드	C22H23N5O3S	C22H22N5O3S1	ESI-	436.1449	436.1436	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-메틸-1H-피라졸-5-설폰아미드	C17H20N4O3S	C17H21N4O3S1	ESI+	361.1329	361.1321	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드	C17H20N4O3S	C17H19N4O3S1	ESI-	359.1183	359.1176	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C17H17F3N4O3S	C17H18F3N4O3S1	ESI+	415.1046	415.1063	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C19H24N4O3S	C19H23N4O3S1	ESI-	387.1496	387.1514	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-설폰아미드	C19H24N4O3S					ND	+++	+++
1-사이클로프로필-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C19H22N4O3S	C19H23N4O3S1	ESI+	387.1485	387.1501	ND	+++	ND

[1372]

1-(tert-부틸)-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C20H27N4O3S	C20H27N4O3S1	ESI+	403.1798	403.1802	ND	+++	+++
1-사이클로헥실-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C22H28N4O3S	C22H29N4O3S1	ESI+	429.1955	429.1968	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-페닐-1H-피라졸-3-설폰아미드	C22H22N4O3S	C22H23N4O3S1	ESI+	423.1485	423.1474	ND	++	ND
1-벤질-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C23H24N4O3S	C23H25N4O3S1	ESI+	437.1642	437.163	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C24H26N4O3S	C24H27N4O3S1	ESI+	451.1798	451.1811	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C23H31N5O3S	C23H30N5O3S1	ESI-	456.2075	456.2076	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드	C18H22N4O3S	C18H21N4O3S1	ESI-	373.134	373.1334	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C18H19F3N4O3S	C18H18F3N4O3S1	ESI-	427.1057	427.1057	ND	++	ND

[1373]

N-((2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)-1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C18H23F3N4O3S	C18H22F3N4O3S1	ESI-	431.137	431.1388	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-이소프로필-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C20H23F3N4O3S	C20H24F3N4O3S1	ESI+	457.1516	457.1528	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-5-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드	C20H26N4O3S	C20H25N4O3S1	ESI-	401.1653	401.1637	ND	+++	ND
N-((2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드	C20H30N4O4S	C20H29N4O4S1	ESI-	421.1915	421.1904	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드	C20H26N4O4S	C20H25N4O4S1	ESI-	417.1602	417.1603	+++	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-3-설폰아미드	C25H28N4O4S	C25H27N4O4S1	ESI-	479.1758	479.1758	+++	+++	+++
1-벤질-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-3-설폰아미드	C26H30N4O4S	C26H29N4O4S1	ESI-	493.1915	493.1912	ND	+++	+++
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤젠설폰아미드	C19H20N2O3S	C19H19N2O3S1	ESI-	355.1122	355.1139	ND	+++	ND

[1374]

5-(다이메틸아미노)-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)나프탈렌-1-설폰아미드	C25H27N3O3S	C25H28N3O3S1	ESI+	450.1846	450.1859	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-2,3-다이하이드로벤조[b]피오펜-6-설폰아미드 1,1-다이옥사이드	C21H22N2O5S2	C21H23N2O5S2	ESI+	447.1043	447.1034	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-2-메톡시벤젠설폰아미드	C20H22N2O4S	C20H23N2O4S1	ESI+	387.1373	387.1378	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	C20H19F3N2O3S	C20H18F3N2O3S1	ESI-	423.0996	423.1009	+++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-3-메톡시벤젠설폰아미드	C20H22N2O4S	C20H21N2O4S1	ESI-	385.1228	385.1211	+++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	C20H19F3N2O4S	C20H18F3N2O4S1	ESI-	439.0945	439.0955	+++	+++	ND
3-(다이플루오로메톡시)-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)카르바모일)벤젠설폰아미드	C20H20F2N2O4S	C20H19F2N2O4S1	ESI-	421.1039	421.1054	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤젠-1,3-다이설폰아미드	C19H21N3O5S2	C19H20N3O5S2	ESI-	434.085	434.0862	+++	+++	ND

[1375]

N1-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-N3,N3-다이메틸벤젠-1,3-다이설폰아미드	C21H25N3O5S2	C21H24N3O5S2	ESI-	462.1163	462.1149	ND	+++	ND
3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)벤조산	C20H20N2O5S	C20H19N2O5S1	ESI-	399.102	399.1034	ND	+++	ND
3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)벤즈아미드	C20H21N3O4S	C20H20N3O4S1	ESI-	398.118	398.1167	ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)벤제설폰아미드	C22H26N2O4S	C22H25N2O4S1	ESI-	413.1541	413.154	ND	+++	ND
3-아지도-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤제설폰아미드	C19H19N5O3S	C19H20N5O3S1	ESI+	398.1281	398.1272		++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-3-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤제설폰아미드	C27H25N5O3S	C27H26N5O3S1	ESI+	500.1751	500.1735	ND	++	ND
N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)페닐)벤트-4-인아미드	C24H25N3O4S	C24H26N3O4S1	ESI+	452.1639	452.1658	ND	++	ND
3-(1-(3-아미노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)페닐)프로판아미드	C27H33N7O4S	C27H34N7O4S1	ESI+	552.2387	552.2368	ND	++	ND

N-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)페닐)-3-(1-(3-(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-4-일)아미노)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판아미드	C33H34N10O7S	C33H33N10O7S1	ESI-	713.226	713.229	ND	++	ND
N-(3-(4-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드	C37H47N9O6S2	C37H48N9O6S2	ESI+	778.3163	778.3145	++	++	ND
N-((1-(3-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드	C32H38N8O5S2	C32H39N8O5S2	ESI+	679.2479	679.2456	+	++	ND
N-(퀴놀린-6-일카르바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드	C18H12F3N5O3S	C18H11F3N5O3S1	ESI-	434.054	434.0558	>50 uM	>50 uM	ND
N-(퀴놀린-5-일카르바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드	C18H12F3N5O3S	C18H11F3N5O3S1	ESI-	434.054	434.0547	ND	+	ND
N-((6-메톡시퀴놀린-8-일)카르바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포나미드	C19H14F3N5O4S	C19H13F3N5O4S1	ESI-	464.0646	464.0664	ND	+	ND

[1377]

N-(퀴놀린-8-일카르바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포아미드	C18H12F3N5O3S	C18H11F3N5O3S1	ESI-	434.054	434.0551	ND	++	ND
N-((2,3,6,7-테트라하이드로벤조[1,2-b:4,5-b']다이푸란-4-일)카르바모일)-3-(3-(트리플루오로메틸)-3H-다이아지린-3-일)벤젠설포아미드	C19H15F3N4O5S	C19H14F3N4O5S1	ESI-	467.0642	467.0627	ND	++	ND
4-클로로-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤젠설포아미드	C19H19ClN2O3S	C19H19ClN2O3S	ESI+	391.0878	391.0895	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-메틸벤젠설포아미드	C20H22N2O3S	C20H21N2O3S1	ESI-	369.1278	369.1296	++	+++	ND
3-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)페닐)-N-(프로프-2-yn-1-일)프로판아미드	C25H27N3O4S	C25H28N3O4S1	ESI+	466.1795	466.1794	ND	+++	ND
N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)펜에틸)-2-(메틸(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이하졸-4-일)아미노)아세트아미드	C30H34N7O7S					ND	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-(7-니트로벤조[c][1,2,5]옥사다이하졸-4-일)아미노)에틸)벤젠설포아미드	C27H26N6O6S	C27H25N6O6S1	ESI-	561.1562	561.1579	++	+++	ND
2-(7-(다이메틸아미노)-2-옥소-2H-크로멘-4-일)-N-(4-(N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설파모일)펜에틸)아세트아미드	C34H36N4O6S					ND	+++	ND

[1378]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-선폰아미드	C20H21N2O5S	C20H21N2O5S1	ESI+	401.1166	401.1182	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-선폰아미드	C21H25N3O4S	C21H24N3O4S1	ESI-	414.1493	414.1497	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜트 a[b]피리딘-3-선폰아미드	C21H23N3O3S	C21H24N3O3S1	ESI+	398.1533	398.1538	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)피리딘-2-선폰아미드	C18H19N3O3S	C18H18N3O3S1	ESI-	356.1074	356.1079	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)피리딘-3-선폰아미드	C18H19N3O3S	C18H18N3O3S1	ESI-	356.1074	356.1087	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-선폰아미드	C19H18F3N3O3S	C19H17F3N3O3S1	ESI-	424.0948	424.0955	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모티오일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-선폰아미드	C20H24N2O4S2	C20H23N2O4S2	ESI-	419.1105	419.1123	ND	+++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-선폰아미드	C16H19ClN2O5S	C16H18ClN2O5S1	ESI-	385.0630	385.0621	++	ND	ND

[1379]

N-((4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C16H16C1F3N2O5S	C16H15C11F3N2O5S 1	ESI-	439.0348	439.0339	>10,000	ND	ND
소듐 ((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-일)설폰아미드	C20H26C1N2NaO5S	C20H26C11N2O5S1	ESI-	441.1256	441.1264	ND	+++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이사이클로프로필페닐)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C20H23C1N2O5S	C20H22C11N2O5S1	ESI-	437.0943	437.0945	+++	ND	ND
4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-((5-메톡시-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)카르바모일)푸란-2-설폰아미드	C18H22N2O6S	C18H21N2O6S1	ESI-	393.1126	392.1113	++	++	ND
N-((7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C20H23C1N2O5S	C20H22C11N2O5S1	ESI-	437.0943	437.0927	+++	ND	ND
N-((3-하이드록시-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C20H24N2O6S	C20H23N2O6S1	ESI-	419.1282	419.1263	ND	++	ND
N-((1-하이드록시-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드	C20H24N2O6S	C20H23N2O6S1	ESI-	419.1282	419.1265	ND	++	ND

[1380]

N-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카르바모일)-2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설펜아미드	C14H18N4O5S	C14H17N4O5S1	ESI-	353.0925	353.0921	>10,000	>50000	ND
N-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카르바모일)-2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설펜아미드	C14H18N4O5S	C14H17N4O5S1	ESI-	353.0925	353.0923	>10,000	>50000	ND
N-((4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설펜아미드	C16H20N4O5S	C16H19N4O5S1	ESI-	379.1082	379.1082	ND	+++	ND
N-((4,6-다이-tert-부틸피리미딘-2-일)카르바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설펜아미드	C20H30N4O5S	C20H29N4O5S1	ESI-	437.1864	437.1846	ND	+	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-2-메틸티아졸-5-설펜아미드	C17H19N3O3S2	C17H18N3O3S2	ESI-	376.0795	376.0791	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-설펜아미드	C15H17N5O3S	C15H16N5O3S1	ESI-	346.0979	346.0983	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-설펜아미드	C18H23N5O3S	C18H22N5O3S1	ESI-	388.1449	388.1457	+++	+++	ND
소듐 ((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)(5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)설펜아미드	C20H28ClN4NaO4S	C20H28ClN4O4S1	ESI-	455.1525	455.1515	ND	+++	ND

[1381]

소듐 ((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)((5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-페닐-1H-피라졸-3-일)설폰아미드	C25H30C1N4NaO4S	C25H30C11N4O4S1	ESI-	517.1682	517.1671	ND	+++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C15H19C1N4O3S	C15H18C11N4O3S1	ESI-	369.0794	369.0785	>10,000	++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이메톡시페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C15H19C1N4O5S	C15H18C11N4O5S1	ESI-	401.0692	401.0684	>10,000	+	ND
N-((4-클로로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C15H16C1F3N4O3S	C15H15C11F3N4O3S1	ESI-	423.0511	423.0513	>10,000	++	ND
N-((4-클로로-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C15H16C1F3N4O4S	C15H15C11F3N4O4S1	ESI-	439.0460	439.0478	ND	ND	ND
N-((4-클로로-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C15H16C1F3N4O4S	C15H15C11F3N4O4S1	ESI-	439.0460	439.0478	>10,000	ND	ND
N-((4-클로로-2,6-다이메틸페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C17H23C1N4O3S	C17H22C11N4O3S1	ESI-	397.1107	397.109	++	++	ND
소듐 ((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)((1-이소프로필-1H-피라졸-3-일)설폰아미드)	C19H26C1N4NaO3S	C19H26C11N4O3S1	ESI-	425.1420	425.1409	ND	++	ND

[1382]

N-((4-클로로-2,6-다이사이클로프로페닐)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C19H23C1N4O3S	C19H22C1N4O3S1	ESI-	421.1107	421.1107	++	++	ND
N-((7-클로로-5-사이클로프로필-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C19H23C1N4O3S	C19H22C1N4O3S1	ESI-	421.1107	421.111	++	++	ND
5-클로로-3-사이클로프로필-2-(3-((1-이소프로필-1H-피라졸-3-일)설폰닐)우레이도)-N,N-다이메틸벤즈아미드	C19H24C1N5O4S	C19H23C1N5O4S1	ESI-	452.1165	452.118	>10,000	ND	ND
N-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C13H18N6O3S	C13H17N6O3S1	ESI-	337.1088	337.1099	>10,000	ND	ND
N-((4,6-다이-tert-부틸피리미딘-2-일)카르바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드	C19H30N6O3S	C19H29N6O3S1	ESI-	421.2027	421.2008	>10,000	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-설폰아미드	C19H22N4O3S	C19H21N4O3S1	ESI-	385.1340	385.1331	++	ND	ND
4-아세틸-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤젠설폰아미드	C21H22N2O4S	C21H21N2O4S1	ESI-	397.1228	397.1225	+++	++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-니트로벤젠설폰아미드	C19H19N3O5S	C19H18N3O5S1	ESI-	400.0973	400.0979	+++	ND	ND
4-아미노-N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤젠설폰아미드	C19H21N3O3S	C19H20N3O3S1	ESI-	370.1231	370.1225	+++	++	ND

[1383]

N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-설폰아미드	C22H24N2O3S	C22H23N2O3S1	ESI-	395.1435	395.143	+++	++	ND
N-((4-클로로페닐)카르바모일)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-설폰아미드	C16H15ClN2O3S	C16H14Cl1N2O3S1	ESI-	349.0419	349.0418	>10,000	>100,000	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)퀴놀린-8-설폰아미드	C22H24ClN3O3S	C22H25Cl1N3O3S1	ESI+	446.1300	446.1314	ND	++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)이소퀴놀린-5-설폰아미드	C22H24ClN3O3S	C22H25Cl1N3O3S1	ESI+	446.1300	446.1319	ND	+++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)퀴놀린-3-설폰아미드	C22H24ClN3O3S	C22H25Cl1N3O3S1	ESI+	446.1300	446.1315	ND	+++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)퀴놀린-5-설폰아미드	C22H24ClN3O3S	C22H25Cl1N3O3S1	ESI+	446.1300	446.1317	ND	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)퀴놀린-8-설폰아미드	C22H21N3O3S	C22H22N3O3S1	ESI+	408.1376	408.1371	ND	+++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)퀴놀린-5-설폰아미드	C21H23ClN4O3S	C21H24Cl1N4O3S1	ESI+	447.1252	447.1266	+++	ND	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)나프탈렌-2-설폰아미드	C23H25ClN2O3S	C23H26Cl1N2O3S1	ESI+	445.1347	445.1349	ND	++	ND

[1384]

N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)-6-메톡시나프탈렌-2-설폰아미드	C24H27C1N2O4S	C24H28C11N2O4S1	ESI+	475.1453	475.1474	+++	ND	ND
6-클로로-N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)나프탈렌-2-설폰아미드	C23H24C12N2O3S	C23H25C12N2O3S1	ESI+	479.0957	479.0937	+++	ND	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-설폰아미드	C23H29C1N2O3S	C23H30C11N2O3S1	ESI+	449.1660	449.1664	+++	ND	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)-3-에틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-설폰아미드	C21H25C1N4O4S	C21H26C11N4O4S1	ESI+	465.1358	465.1354	++	ND	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)티에노[3,2-b]피리딘-6-설폰아미드	C20H22C1N3O3S2	C20H23C11N3O3S2	ESI+	452.0864	452.0884	+++	ND	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)벤조푸란-2-설폰아미드	C21H20N2O4S	C21H21N2O4S1	ESI+	397.1217	397.1215	ND	++	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)벤조푸란-2-설폰아미드	C21H23C1N2O4S	C21H24C11N2O4S1	ESI+	435.1140	435.114	+++	ND	ND
N-((4-클로로-2,6-다이이소프로필페닐)카르바모일)벤조[b]티오펜-2-설폰아미드	C21H23C1N2O3S2	C21H24C11N2O3S2	ESI+	451.0911	451.09	++	+++	ND
N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)-4-(2-(7-메톡시-4,4-다이메틸-1,3-다이옥소-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤젠설폰아미드	C33H35N3O6S	C33H34N3O6S1	ESI-	600.2174	600.2183	++	++	ND

N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설펜에틸)-5-메틸이속사졸-3-카르복사미드	C26H28N4O5S	C26H27N4O5S1	ESI-	507.1708	507.1709	+++	+++	ND
3-에틸-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설펜에틸)-4-메틸-2-옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카르복사미드	C29H34N4O5S	C29H33N4O5S1	ESI-	549.2177	549.2169	+++	+++	ND
5-클로로-N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설펜에틸)-s-인다센-4-일)카르바모일)설펜에틸)-2-메톡시벤즈아미드	C29H30ClN3O5S	C29H29ClN3O5S1	ESI-	566.1522	566.1543	+++	+++	ND
4-(2-(7-메톡시-4,4-다이메틸-1,3-다이옥소-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤젠설펜아미드	C20H22N2O5S	C20H21N2O5S1	ESI-	401.1177	401.1174	>10,000	>200,000	ND
5-메틸-N-(4-(4-설펜에틸)이속사졸-3-카르복사미드	C13H15N3O4S	C13H14N3O4S1	ESI-	308.0711	308.0708	>10,000	ND	ND
N-(4-(N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)설펜에틸)-5-메틸피라진-2-카르복사미드	C27H29N5O4S	C27H28N5O4S1	ESI-	518.1867	518.1858	ND	+++	ND

표 2: 화합물 HHRMS 특징 데이터; HMDM 또는 BMDM을 이용한 세포 분석에서 IL-1 β 방출 저해 IC50 (nM) (<100 nM = '++++' / <1 μ M = '+++ / <10 μ M = '++' / <50 μ M = '+'); HMDM을 이용한 세포 분석에서 IL-18 방출 저해 IC50 (nM) (<100 nM = '++++' / <1 μ M = '+++ / <10 μ M = '++' / <50 μ M = '+'). "ND" = 측정 안됨.

표 3

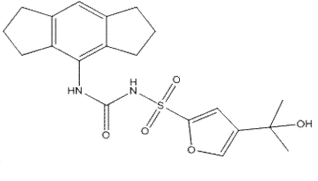
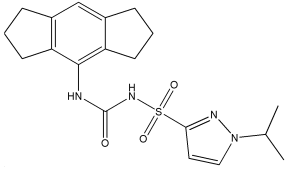
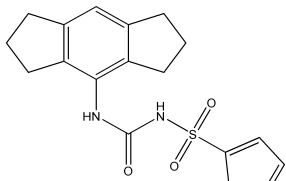
[1388]			
혈장내 농도 (ng/mL)	17490	28231	66260

표 3: 20 mg/Kg 경구 위관 영양법에 의한 투여 후 2시간째의 선택 시험 화합물의 혈장내 수준

표 4

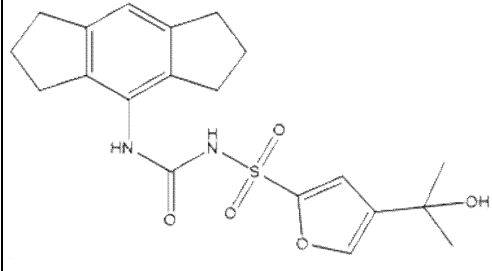
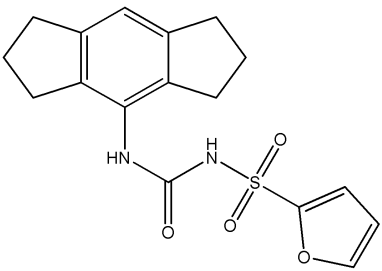
[1390]		
뇌내 농도 (ng/g)*	184	1339
혈장내 농도 (ng/mL)	17490	66260
뇌/혈장 비율 ^a	0.0117	0.0203
tPSA	104.7	84.5

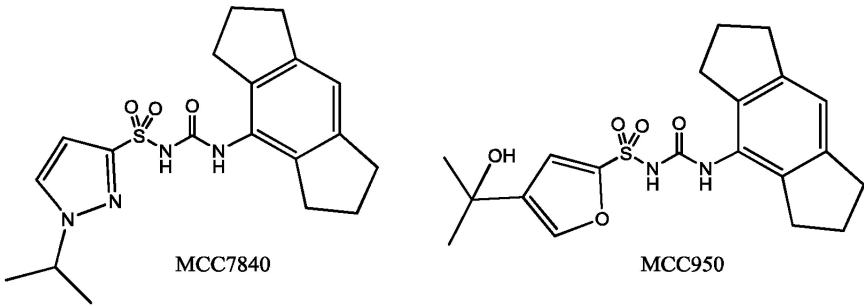
표 4: 푸란 고리에 하이드록실알킬 기를 가진 또는 가지지 않은, BBB 침투 증가 등의, 설폰닐우레아의 특성.

투여 후 혈장내 농도

iv 투여량 4 mg/Kg 및 po 투여량 20 mg/Kg으로 사용시, N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (MCC950) 대비, N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (MCC7840, 제1 측면에 따른 화합물)의 단일 투여량 약동학 실험에서, 푸란에 비해 피라졸 유도체에서 반감기 연장, 최대 농도 (C_{max}) 증가 및 곡선하 면적 (AUC) 증가가 명확하게 확인되었다. 이는 투여량을 비교적 낮추고 투여 빈도를 줄이는데 유익하다.

절차는 다음과 같다: C57BL/6 수컷 마우스는 7-9주령의 것을 사용하였고, 그룹 당 3마리를 사용하였다. 마우스에 정맥내 1회 볼루스 또는 경구 위관 영양법으로 시험 화합물을 투여하였다. 혈액 샘플을 약하 또는 복제 정맥을 통해 취하여, 다음과 같은 시기에 LC-MS/MS에 의해 혈장내 화합물의 농도를 분석하였다: IV (마우스 3마리): 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간째, PO (마우스 3마리): 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간째. 해당 생물 매트릭스에서 시험 화합물을 정량 측정하기 위한 LC-MS/MS 방법을 개발하였다. PK 파라미터는 Phoenix WinNonlin 6.3을 사용해 계산하였다. 그 결과를 도 1A - 1C (MCC950) 및 도 2A - 2C (MCC7840)에 그래프로 도시한다.

[1395] 해당 화합물의 구조를 아래에 도시하며, 표 5-8에 관련 데이터를 나타낸다:



[1396]

표 5

마우스에서 MCC_000950_016 의 생체이용성 (ng/mL)							
MCC_000950_016							
IV							
IV 시간 (h)	M1	M2	M3	평균 IV		SD	CV (%)
0.0833	20200	17200	17700	18367	±	1607	8.75
0.250	16000	10200	12700	12967	±	2909	22.4
0.500	11700	9420	10500	10540	±	1141	10.8
1.00	9340	7730	8230	8433	±	824	9.77
2.00	7410	6000	5010	6140	±	1206	19.6
4.00	3280	2390	2130	2600	±	603	23.2
8.00	905	843	480	743	±	230	30.9
24.0	3.29	2.33	2.33	2.65	±	0.554	20.9
PK 파라미터	M1	M2	M3	평균 IV		SD	CV (%)
Rsq_adj	1.000	0.998	0.999	--	±	--	--
T _{1/2}	6.00	7.00	3.00	ND	±	--	--
C ₀ (ng/mL)	22695	22332	20894	21974	±	953	4.34
T _{1/2} (h)	2.00	1.97	2.05	2.00	±	0.0394	1.97
Vd _{ss} (L/kg)	0.265	0.339	0.313	0.306	±	0.0376	12.3
Cl (mL/min/kg)	1.59	1.99	2.17	1.92	±	0.295	15.4
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	±	--	--
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	41880	33489	30751	35373	±	5799	16.4
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	41889	33496	30758	35381	±	5800	16.4
MRT _{0-last} (h)	2.77	2.83	2.40	2.67	±	0.234	8.76
MRT _{0-inf} (h)	2.78	2.84	2.41	2.67	±	0.233	8.73
AUC _{Extra} (%)	0.0226	0.0198	0.0224	0.0216	±	0.00158	7.30
AUMC _{Extra} (%)	0.219	0.187	0.251	0.219	±	0.0318	14.6

[1397]

표 6

마우스에서 MCC_000950_016 의 생체이용성 (ng/mL)							
MCC_000950_016							
PO							
PO 시간 (h)	M4	M5	M6	평균 PO	SD	CV (%)	
0.250	21900	29000	48900	33267	± 13997		42.1
0.500	20400	34100	35800	30100	± 8443		28.1
1.00	19300	33700	37000	30000	± 9412		31.4
2.00	18500	22500	26200	22400	± 3851		17.2
4.00	10200	13000	10500	11233	± 1537		13.7
8.00	4330	2360	4670	3787	± 1247		32.9
24.0	60.7	17.4	39.3	39.1	± 21.7		55.3
PK 파라미터	M4	M5	M6	평균 PO	SD	CV (%)	
Rsq_adj	0.999	0.996	0.996	--	± --		--
T _{1/2}	4.00	5.00	6.00	ND	± --		--
C _{max} (ng/mL)	21900	34100	48900	34967	± 13521		38.7
T _{max} (h)	0.250	0.500	0.250	0.333	± 0.144		43.3
T _{1/2} (h)	2.67	2.11	2.37	2.39	± 0.282		11.8
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	± --		--
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	108135	123399	144734	125422	± 18383		14.7
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	108369	123452	144868	125563	± 18341		14.6
MRT _{0-last} (h)	4.26	3.07	3.47	3.60	± 0.603		16.8
MRT _{0-inf} (h)	4.31	3.08	3.49	3.63	± 0.624		17.2
AUC _{Extra} (%)	0.216	0.0429	0.0929	0.117	± 0.089 2		76.0
AUMC _{Extra} (%)	1.40	0.376	0.730	0.835	± 0.519		62.1
생체이용성 (%) ^a	--	--	--	71.0	± --		--

[1398]

[1399]

표 5 및 6: N-((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-4-(2-하이드록시프로판-2-일)푸란-2-설폰아미드 (MCC950)의 PK 및 생체이용성 데이터

표 7

마우스에서 MCC_007840_002 의 생체이용성 (ng/mL)							
MCC_007840_002							
IV							
IV 시간 (h)	M1	M2	M3	평균 IV		SD	CV (%)
0.0833	47800	41900	38600	42767	±	4661	10.9
0.250	28100	29300	29300	28900	±	693	2.40
0.500	25200	25200	24500	24967	±	404	1.62
1.00	19900	18900	17200	18667	±	1365	7.31
2.00	13300	14700	19900	15967	±	3478	21.8
4.00	6520	8550	8590	7887	±	1184	15.0
8.00	3490	3360	4440	3763	±	590	15.7
24.0	149	122	130	134	±	13.9	10.4
PK 파라미터	M1	M2	M3	평균 IV		SD	CV (%)
Rs _q _adj	0.998	0.999	0.996	--	±	--	--
T _{1/2}	3.00	3.00	3.00	3.00	±	--	--
C ₀ (ng/mL)	62333	50100	44301	52245	±	9205	17.6
T _{1/2} (h)	3.62	3.29	3.26	3.39	±	0.204	6.01
V _d _{ss} (L/kg)	0.170	0.158	0.151	0.160	±	0.00989	6.20
Cl (mL/min/kg)	0.659	0.633	0.571	0.621	±	0.0455	7.33
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	±	--	--
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	100364	104705	116222	107097	±	8195	7.65
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	101143	105283	116833	107753	±	8132	7.55
MRT _{0-last} (h)	4.11	4.01	4.28	4.13	±	0.133	3.23
MRT _{0-inf} (h)	4.30	4.15	4.40	4.29	±	0.129	3.02
AUC _{Extra} (%)	0.770	0.549	0.523	0.614	±	0.136	22.1
AUMC _{Extra} (%)	5.23	3.81	3.41	4.15	±	0.957	23.1

[1400]

표 8

마우스에서 MCC_007840_002 의 생체이용성 ng/mL)							
MCC_007840_002							
PO							
PO 시간 (h)	M4	M5	M6	평균 PO	SD	CV (%)	
0.250	84300	27400	69700	60467	± 29552	48.9	
0.500	70300	24000	56600	50300	± 23784	47.3	
1.00	60400	20900	45700	42333	± 19964	47.2	
2.00	54900	19100	53800	42600	± 20359	47.8	
4.00	32900	14100	32800	26600	± 10825	40.7	
8.00	14100	12800	29900	18933	± 9520	50.3	
24.0	660	2370	1370	1467	± 859	58.6	
PK 파라미터	M4	M5	M6	평균 PO	SD	CV (%)	
Rs _q _adj	0.999	0.984	0.968	--	± --	--	--
T _{1/2}	3.00	6.00	4.00	ND	± --	--	--
C _{max} (ng/mL)	84300	27400	69700	60467	± 29552	48.9	
T _{max} (h)	0.250	0.250	0.250	0.250	± 0.000	0.0	
T _{1/2} (h)	3.57	7.31	4.18	5.02	± 2.01	40.1	
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	± --	--	--
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	364947	226687	457808	349814	± 116301	33.2	
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	368345	251697	466063	362035	± 107323	29.6	
MRT _{0-last} (h)	4.80	8.07	6.41	6.43	± 1.64	25.4	
MRT _{0-inf} (h)	5.03	10.7	6.83	7.52	± 2.90	38.6	
AUC _{Extra} (%)	0.922	9.94	1.77	4.21	± 4.98	118	
AUMC _{Extra} (%)	5.35	32.1	7.78	15.1	± 14.8	98.1	
생체이용성 (%) ^a	--	--	--	67.2	± --	--	--

[1401]

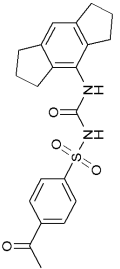
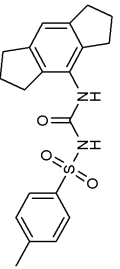
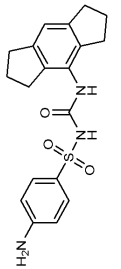
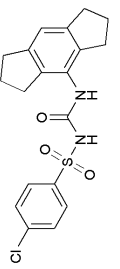
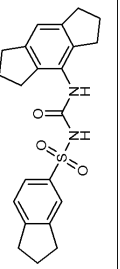
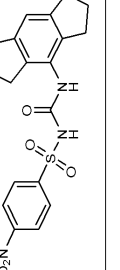
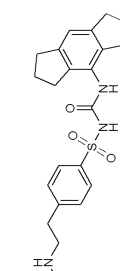
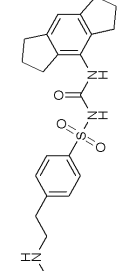
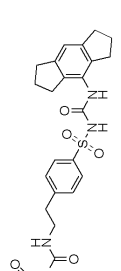
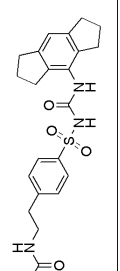

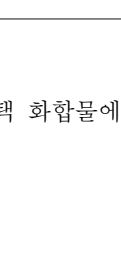
[1402] 표 7 및 8: N-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카바모일)-1-이소프로필-1H-피라졸-3-설폰아미드 (MCC7840)의 PK 및 생체이용성 데이터.

표 9

일반명	구조	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3	일반명	구조	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3
글리벤클라미드 (Glyburide)		6 μ M	22 μ M	아토크사미드		>200 μ M	>200 μ M
글리벤펠라미드 전구체		>200 μ M	>200 μ M	톨라자미드		>200 μ M	
글리피지드		>200 μ M	>200 μ M	글리클라지드		>200 μ M	>200 μ M
글리피지드 전구체		>50 μ M		톨부타미드		>200 μ M	>200 μ M
글리메피리드		92 μ M		카르부타미드		>200 μ M	

[1403]

표 10

구조	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3	구조	HMDM IC50 vs NLRP3	BMDM IC50 vs NLRP3
	0.14 μM	0.24 μM		0.31 μM	0.036 μM
	0.65 μM	0.32 μM		0.54 μM	0.7 μM
	2.3 μM	0.26 μM		0.31 μM	0.014 μM
	0.19 μM	0.28 μM		0.3 μM	0.03 μM
				1.46 μM	0.05 μM
					0.043 μM

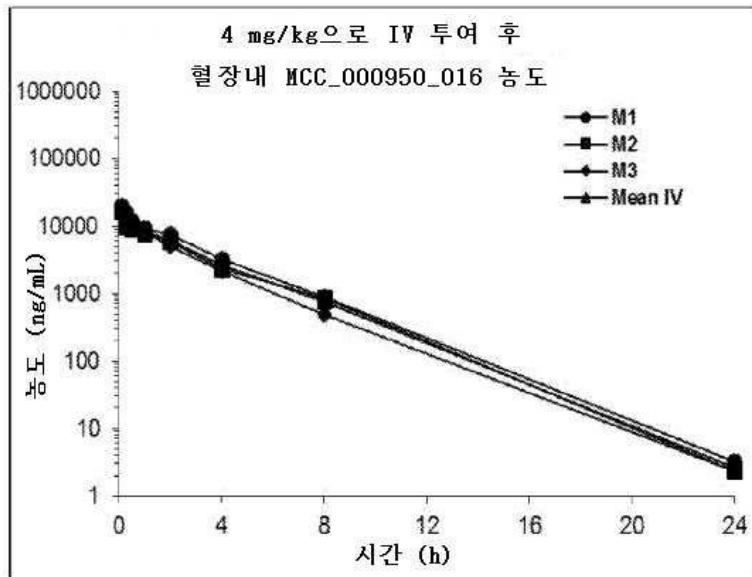
[1406]

[1407]

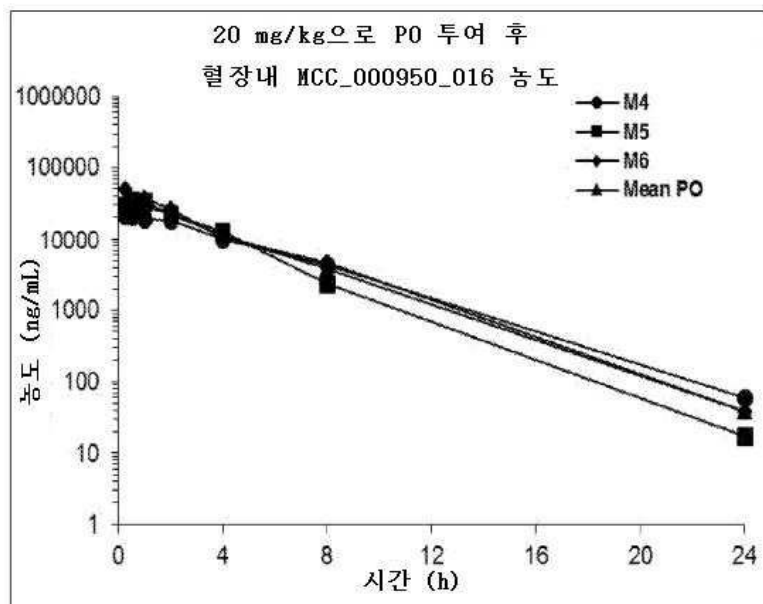
표 10 - 제1 측면의 선택 화합물에 대한 생물 활성 데이터 (하이브리드 BMDM에 의해 분류됨).

도면

도면1ab

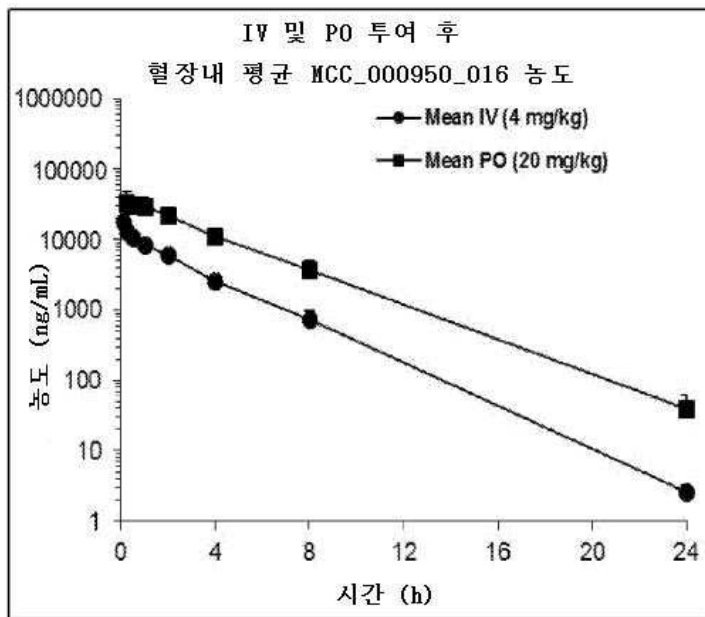


도 1A

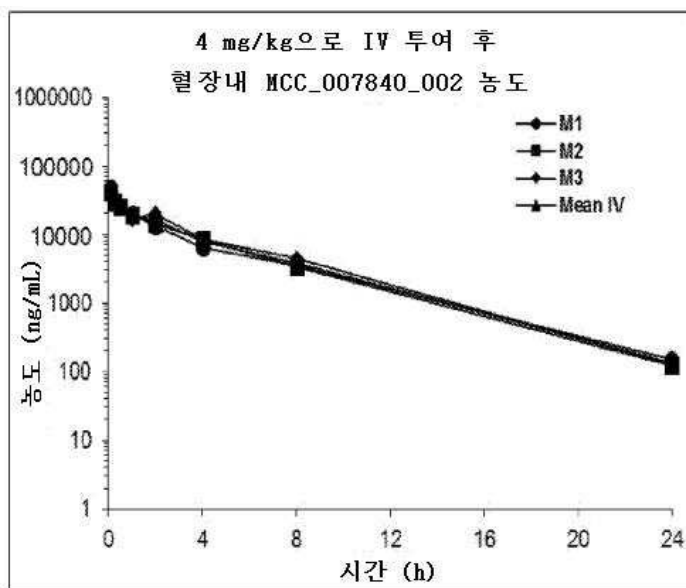


도 1B

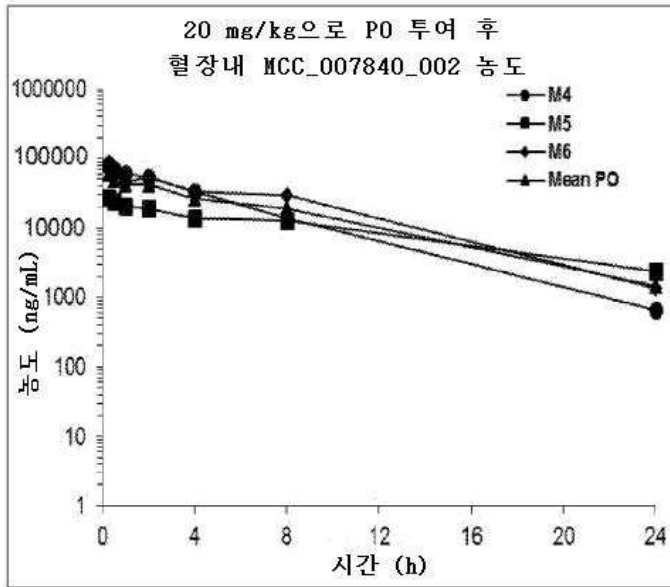
도면1c



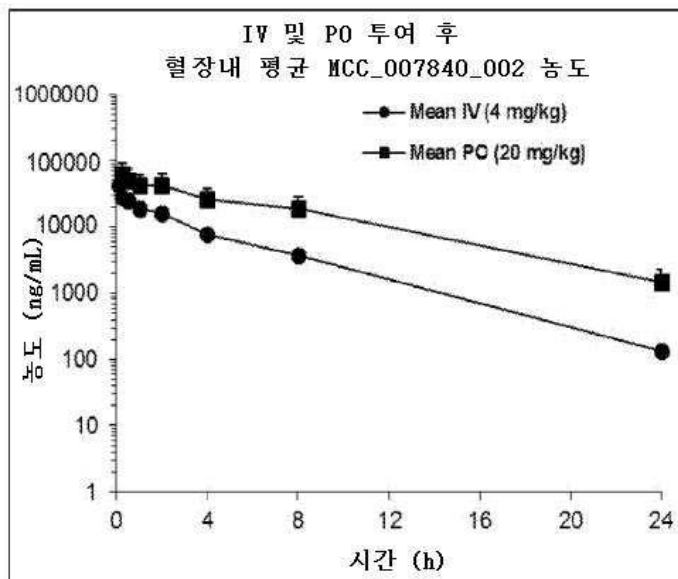
도면2a



도면2b



도면2c



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 24

【변경전】

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물로서,

하기 (a) 내지 (q)을 위한 것인, 약학적 조성물:

- (a) 면역계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (b) 염증성 질환, 장애 또는 병태, 또는 자가면역성 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (c) 피부의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(d) 심혈관계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(e) 암, 종양 또는 그외 악성 종양 (malignancy)의 치료 또는 예방; 및/또는

(f) 신장계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(g) 위-장관의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(h) 호흡기계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(i) 내분비계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(j) 중추 신경계 (CNS)의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(k) 크리오피린-관련 주기성 증후군 (CAPS): 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 한냉 자가염증성 증후군 (FCAS) 및 신생아기 발생 다기관성 염증성 질환 (NOMID); 자가 염증성 질환: 가족성 지중해열 (FMF), TNF 수용체 관련 주기성 증후군 (TRAPS), 메발로네이트 키나제 결핍증 (MKD), 과면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군 (HIDS), 인터루킨 1 수용체 길항제 결핍증 (DIRA), 마지드 증후군, 화농성 관절염, 괴저성 농피증 및 여드름 (PAPA), A20의 반수체부족증, 소아 육아종성 관절염 (PGA), PLCG2-관련 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (PLAID), PLCG2-관련 자가 염증, 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (APLAID), B 세포 면역결핍을 동반한 철아구성 빈혈, 주기성 발열, 및 발달 장애 (SIFD); 스위트 증후군, 만성 비세균성 골수염 (CNO), 만성 재발성 다발성 골수염 (CRMO) 및 건막염, 여드름, 농포증, 골비대증 (hyperostosis), 골염 증후군 (SAPHO)을 포함하는, 내재성 염증 (constitutive inflammation);

다발성 경화증 (MS), 1형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 베체트병, 쇼그렌 증후군 및 슈니צל러 증후군을 포함하는, 자가면역 질환;

만성 폐색성 폐 장애 (COPD), 스테로이드-내성 천식, 석면증, 규폐증 및 낭포성 섬유증을 포함하는 호흡기 질환;

파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 운동신경세포 질환, 헌팅턴 질환, 뇌 말라리아 및 폐렴구균성 수막염으로 인한 뇌 손상을 포함하는, 중추신경계 질환;

2형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 통풍, 가성-통풍을 포함하는, 대사성 질환;

눈 상피 질환, 노인성 황반 변성 (AMD), 각막 감염, 포도막염 및 안구 건조증을 포함하는, 눈 질환;

만성 신장병, 옥살레이트 신장병증 및 당뇨병성 신장병을 포함하는, 신장 질환;

비-알코올성 지방간염 및 알코올성 간 질환을 포함하는, 간 질환;

접촉 과민증 및 일광화상을 포함하는, 피부의 염증 반응;

골관절염, 전신성 소아기 특발성 관절염, 성인기에 개시되는 스틸 질환, 재발성 다발연골염을 포함하는, 관절의 염증 반응;

치쿤구니아 및 로스 리버를 비롯한 알파 바이러스, 및 땡기 및 지카 바이러스를 비롯한 플라비바이러스, flu, HIV를 포함하는, 바이러스 감염;

화농성 한선염 (HS) 및 기타 낭포 유발성 피부 질환;

폐암 전이, 췌장 암, 위암, 골수형성 이상증후군, 백혈병을 포함하는, 암;

다발성 근염; 뇌졸중; 심근경색; 이식편대숙주 질환; 고혈압; 대장염; 윤충류 감염; 박테리아 감염; 복부 대동맥 동맥류; 상처 치유 (wound healing); 우울증, 정신적 스트레스; 드레슬러 증후군을 포함하는 심낭염, 허혈증, 재관류 손상; 및 개체가 NLRP3에 생식세포 (germline) 또는 체세포성 비-침묵 돌연변이를 가진 것으로 판단되는 질병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(1) 포유류에서 상기 (a) 내지 (k) 중 어느 하나에 정의된 질환, 장애 또는 병태의 진단으로서, 상기 약학적 조성물이 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 표지된 화합물(labelled compound), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는, 진단.

【변경후】

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약

제약적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물로서,

하기 (a) 내지 (l)을 위한 것인, 약학적 조성물:

- (a) 면역계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (b) 염증성 질환, 장애 또는 병태, 또는 자가면역성 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (c) 피부의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (d) 심혈관계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (e) 암, 종양 또는 그외 악성 종양 (malignancy)의 치료 또는 예방; 및/또는
- (f) 신장계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (g) 위-장관의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (h) 호흡기계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (i) 내분비계의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (j) 중추 신경계 (CNS)의 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는
- (k) 크리오피린-관련 주기성 증후군 (CAPS): 머클-웰스 증후군 (MWS), 가족성 한냉 자가염증성 증후군 (FCAS) 및 신생아기 발생 다기관성 염증성 질환 (NOMID); 자가 염증성 질환: 가족성 지중해열 (FMF), TNF 수용체 관련 주기성 증후군 (TRAPS), 메발로네이트 키나제 결핍증 (MKD), 과면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군 (HIDS), 인터루킨 1 수용체 길항제 결핍증 (DIRA), 마지드 증후군, 화농성 관절염, 괴저성 농피증 및 여드름 (PAPA), A20의 반수체부족증, 소아 육아종성 관절염 (PGA), PLCG2-관련 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (PLAID), PLCG2-관련 자가 염증, 항체 결핍증 및 면역 조절 장애 (APLAID), B 세포 면역결핍을 동반한 철아구성 빈혈, 주기성 발열, 및 발달 장애 (SIFD); 스위트 증후군, 만성 비세균성 골수염 (CNO), 만성 재발성 다발성 골수염 (CRMO) 및 건막염, 여드름, 농포증, 골비대증 (hyperostosis), 골염 증후군 (SAPHO)을 포함하는, 내재성 염증 (constitutive inflammation);
- 다발성 경화증 (MS), 1형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 베체트병, 쇼그렌 증후군 및 슈니츨러 증후군을 포함하는, 자가면역 질환;
- 만성 폐색성 폐 장애 (COPD), 스테로이드-내성 천식, 석면증, 규폐증 및 낭포성 섬유증을 포함하는 호흡기 질환;
- 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 운동신경세포 질환, 헌팅턴 질환, 뇌 말라리아 및 폐렴구균성 수막염으로 인한 뇌 손상을 포함하는, 중추신경계 질환;
- 2형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 비만, 통풍, 가성-통풍을 포함하는, 대사성 질환;
- 눈 상피 질환, 노인성 황반 변성 (AMD), 각막 감염, 포도막염 및 안구 건조증을 포함하는, 눈 질환;
- 만성 신장병, 옥살레이트 신장병증 및 당뇨병성 신장병을 포함하는, 신장 질환;
- 비-알코올성 지방간염 및 알코올성 간 질환을 포함하는, 간 질환;
- 접촉 과민증 및 일광화상을 포함하는, 피부의 염증 반응;
- 골관절염, 전신성 소아기 특발성 관절염, 성인기에 개시되는 스틸 질환, 재발성 다발연골염을 포함하는, 관절의 염증 반응;
- 치쿤구니아 및 로스 리버를 비롯한 알파 바이러스, 및 뎅기 및 지카 바이러스를 비롯한 플라비바이러스, flu, HIV를 포함하는, 바이러스 감염;
- 화농성 한선염 (HS) 및 기타 낭포 유발성 피부 질환;
- 폐암 전이, 췌장 암, 위암, 골수형성 이상증후군, 백혈병을 포함하는, 암;
- 다발성 근염; 뇌졸중; 심근경색; 이식편대숙주 질환; 고혈압; 대장염; 윤충류 감염; 박테리아 감염; 복부 대동맥 동맥류; 상처 치유 (wound healing); 우울증, 정신적 스트레스; 드레슬러 증후군을 포함하는 심낭염,

허혈증, 재관류 손상; 및 개체가 NLRP3에 생식세포 (germline) 또는 체세포성 비-침묵 돌연변이를 가진 것으로 판단되는 질병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방; 및/또는

(1) 포유류에서 상기 (a) 내지 (k) 중 어느 하나에 정의된 질환, 장애 또는 병태의 진단으로서, 상기 약학적 조성물이 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 표지된 화합물(labelled compound), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는, 진단.