



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0072857
(43) 공개일자 2022년06월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/06 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 231/06 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7013817
(22) 출원일자(국제) 2020년09월25일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년04월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/052789
(87) 국제공개번호 WO 2021/062199
국제공개일자 2021년04월01일
- (30) 우선권주장
62/907,146 2019년09월27일 미국(US)
- (71) 출원인
더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍
사스 시스템
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트
리트
- (72) 발명자
루이스 리차드
미국 77459 텍사스주 미주리 시티 비크먼 درا이
브 5110
해밀턴 매튜
미국 77459 텍사스주 미주리 시티 텐저어 턴 8810
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 89 항

(54) 발명의 명칭 질병 치료용 수용체 상호작용 단백질 키나아제 I 의 억제제

(57) 요약

RIPK1 을 억제하는 화합물, 약학 조성물, 및 신경퇴행성 장애, 염증성 장애 및 암과 같은 RIPK1-매개 질환의 치
료 방법이 본원에 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4025 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

레이 윌리엄

미국 77098 텍사스주 휴스턴 키펴링 스트리트 1705

알바레즈 페르난도

미국 78701 텍사스주 오스틴 웨스트 7번 스트리트
210

파평거 테이나

미국 77025 텍사스주 휴스턴 덤바튼 스트리트 3714

레이나 네프탈리

미국 76014 텍사스주 알링턴 더럼 드라이브 407

크로스 제이슨

미국 77584 텍사스주 펄랜드 모스 레이크 레인
2821

라마스와미 수암부 케사바 비자얀

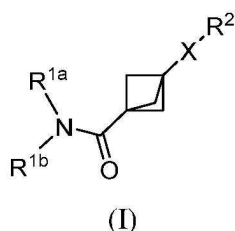
미국 77098 텍사스주 휴스턴 오드리 스트리트 3808
아파트먼트 5109

명세서

청구범위

청구항 1

구조식 I 의 화합물:



(식 중:

X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,

또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고, 이것은 하나의 R^3 으로 임의로 치환되고, 이것은 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환되고,

또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 개재 질소와 함께, 조합되어 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들 중 어느 하나는 하나의 R^3 으로 임의로 치환되고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환되고;

R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;

R^3 은 아릴, (아릴)옥시, 헤테로아릴, (헤테로아릴)옥시, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^6 으로 임의로 치환되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;

각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택됨)

또는 그의 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 가 개재 질소와 함께, 조합되어 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이것은 하나의 R^3 으로 치환되고, 이것은 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제 2 항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬이 개재 질소와 함께, 피라졸린 및 피롤리딘으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제 2 항에 있어서, R^3 이 하나 이상의 R^6 으로 임의로 치환된 아릴인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제 3 항에 있어서, R^3 이 페닐, 페녹시, 및 피리디닐 중 어느 하나이고, 이들 중 어느 하나는 1 또는 2 개의 R^6 으로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제 4 항에 있어서, R^6 이 할로인 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제 4 항에 있어서, R^6 이 플루오로인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 알킬렌이고 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제 8 항에 있어서, X 가 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제 9 항에 있어서, R^2 가 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제 10 항에 있어서, R^2 가 5-10 원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제 11 항에 있어서, R^2 가 피라졸-1-일, 1H-인다졸-1-일, 2H-인다졸-2-일, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일, 이미다졸-1-일, 벤조[d]이미다졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일, 및 2H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-2-일로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 13

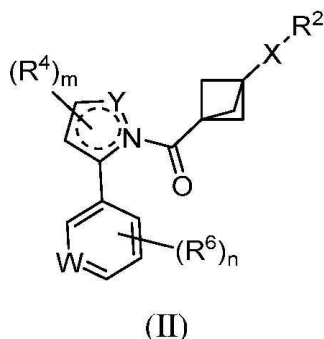
제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 1 또는 2 개의 R^5 로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로 플루오로, 시아노, 메틸, 메톡시, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시클로프로필 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 구조식 II 를 갖는 화합물:



(식 중:

m 은 0, 1 및 2 로부터 선택되고;

n 은 0, 1, 2 및 3 으로부터 선택되고;

W 는 $C(R^{6a})$ 및 N 으로부터 선택되고;

X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,

또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

Y 는 CH_2 , CH , NH 및 N 으로부터 선택되고;

Y 와 개재 탄소 및 질소는 조합하여 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고;

R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;

R^{6a} 는 H , 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택되고;

각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택됨)

또는 그의 염.

청구항 16

제 15 항에 있어서, m 이 0 및 1 로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 17

제 16 항에 있어서, n 이 0, 1 및 2 로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 18

제 17 항에 있어서, Y 가 N 이고, m 이 0 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 19

제 17 항에 있어서, Y 가 NH 이고, m 이 1 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 20

제 16 항에 있어서, W 가 $C(R^{6a})$ 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 21

제 20 항에 있어서, R^{6a} 가 H , 플루오로, 메틸, 시아노, 및 메톡시로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 22

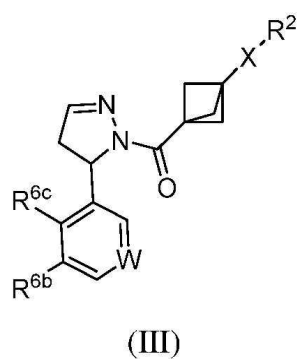
제 16 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 플루오로, 메틸, 시아노, 및 메톡시로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 23

제 22 항에 있어서, n 이 1 및 2 로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 24

제 15 항에 있어서, 구조식 III 을 갖는 화합물:



(식 중:

W 는 $C(R^{6a})$ 및 N 으로부터 선택되고;

X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,

또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

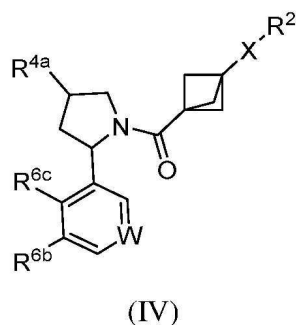
R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택되고;

각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택됨)

또는 그의 염.

청구항 25

제 15 항에 있어서, 구조식 IV 을 갖는 화합물:



(식 중:

W 는 $C(R^{6a})$ 및 N 으로부터 선택되고;

X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,

또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;

R^{4a} 는 H, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

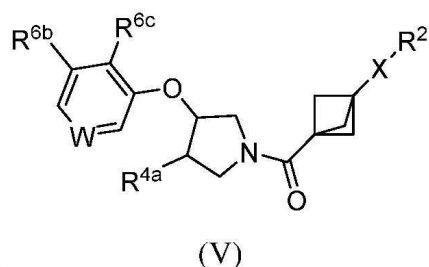
R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택되고;

각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택됨)

또는 그의 염.

청구항 26

제 15 항에 있어서, 구조식 V 을 갖는 화합물:



(식 중:

W 는 C(R^{6a}) 및 N 으로부터 선택되고;

X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,

또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;

R^{4a} 는 H, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, P(O)(CH₃)₂, SO₂CH₃, 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택되고;

각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택됨)

또는 그의 염.

청구항 27

제 24 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 -CH₂- 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 28

제 27 항에 있어서, W 가 C(R^{6a}) 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 29

제 28 항에 있어서, R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 가 독립적으로 H, 플루오로, 메틸, 시아노, 및 메톡시로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 30

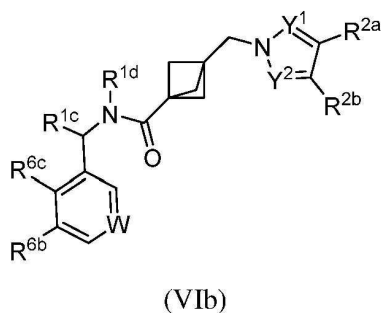
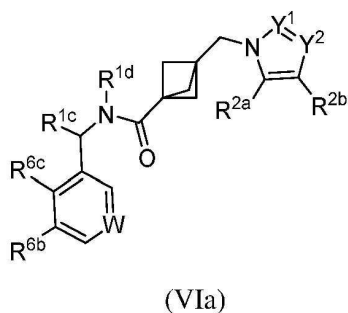
제 29 항에 있어서, R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 가 독립적으로 H 및 플루오로로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 31

제 20 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R² 가 아릴, 헤테로아릴, (아릴)옥시, 및 (헤테로아릴)옥시로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 32

제 1 항에 있어서, 구조식 (VIa) 또는 구조식 (VIb) 를 갖는 화합물:



(식 중:

W 는 C(R^{6a}) 및 N 으로부터 선택되고;

Y¹ 및 Y² 는 독립적으로 CH, C(R⁵) 및 N 으로부터 선택되고;

R^{1c} 및 R^{1d} 는 개재 탄소 및 질소와 함께 조합되어 하나의 R⁴ 로 임의로 치환된 5-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H, 히드록시, 시아노, 할로, 및 알킬로부터 선택되고,

또는 R^{2a} 및 R^{2b} 는 조합되어 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 이들 중 어느 하나는 1 또는 2 개의 R⁵ 로 임의로 치환되고;

R⁴ 는 할로, 시아노, 및 히드록시로부터 선택되고;

각각의 R⁵ 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, P(O)(CH₃)₂, SO₂CH₃, 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

2 개의 R⁵ 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택됨)

또는 그의 염.

청구항 33

제 32 항에 있어서, Y^1 및 Y^2 가 독립적으로 CH 및 N 으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 34

제 33 항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b} 가 조합하여 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 로부터 선택된 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^5 로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 35

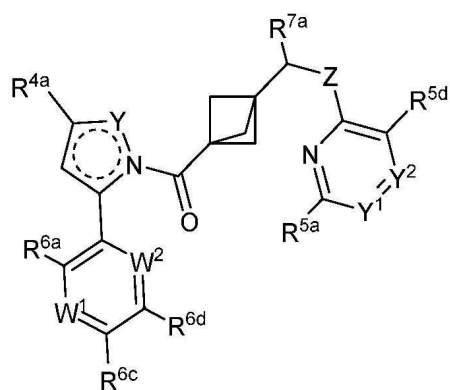
제 34 항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로 플루오로, 시아노, 메틸, 메톡시, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시클로프로필 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 36

제 35 항에 있어서, R^5 이 플루오로인 화합물 또는 그의 염.

청구항 37

제 1 항에 있어서, 구조식 (VII) 를 갖는 화합물:



(VII)

(식 중:

W^1 은 C(R^{6b}) 및 N 으로부터 선택되고;

W^2 는 C(R^{6c}) 및 N 으로부터 선택되고;

Y 는 CH_2 , CH, NH 및 N 으로부터 선택되고;

Y 와 개재 탄소 및 질소는 조합하여 헤테로시클로알킬을 형성하고;

Y^1 은 C(R^{5b}) 및 N 으로부터 선택되고;

Y^2 는 C(R^{5c}) 및 N 으로부터 선택되고;

Z 는 O, NH, 및 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 으로부터 선택되고;

R^{1c} 및 R^{1d} 는 개재 탄소 및 질소와 함께 조합되어 하나의 R^4 로 임의로 치환된 5-원 헤테로시클로알킬을 형성하

고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H, 히드록시, 시아노, 할로, 및 알킬로부터 선택되고,

또는 R^{2a} 및 R^{2b} 는 조합되어 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 이들 중 어느 하나는 1 또는 2 개의 R^5 로 임의로 치환되고;

R^{4a} 는 H, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 독립적으로 H, 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아틸, 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아틸로부터 선택되고;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , 및 R^{6e} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;

R^{7a} 는 H, 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택됨)

또는 그의 염.

청구항 38

제 37 항에 있어서, Y 와 개재 탄소 및 질소에 의해 형성된 헤테로시클로알킬이 피라졸린 및 피롤리딘으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 39

제 38 항에 있어서, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 가 독립적으로 H, 할로, 시아노, $CONH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 및 메틸로 임의로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로아틸로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 40

제 39 항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5d} 중 적어도 하나가 H 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 41

제 37 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , 및 R^{6e} 가 독립적으로 H, 할로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 및 히드록시메틸로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 42

제 41 항에 있어서, R^{6a} , R^{6c} , 및 R^{6d} 중 적어도 하나가 H 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 43

제 37 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 및 Y^2 중 정확하게 하나가 N 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 44

제 37 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서, W^1 및 W^2 중 최대 하나가 N 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 45

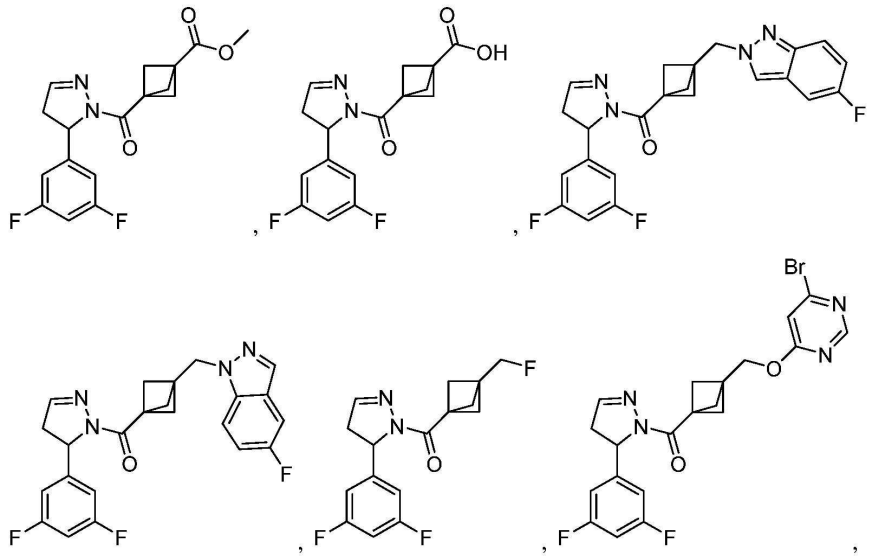
제 44 항에 있어서, W^1 이 CH 및 CF 로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

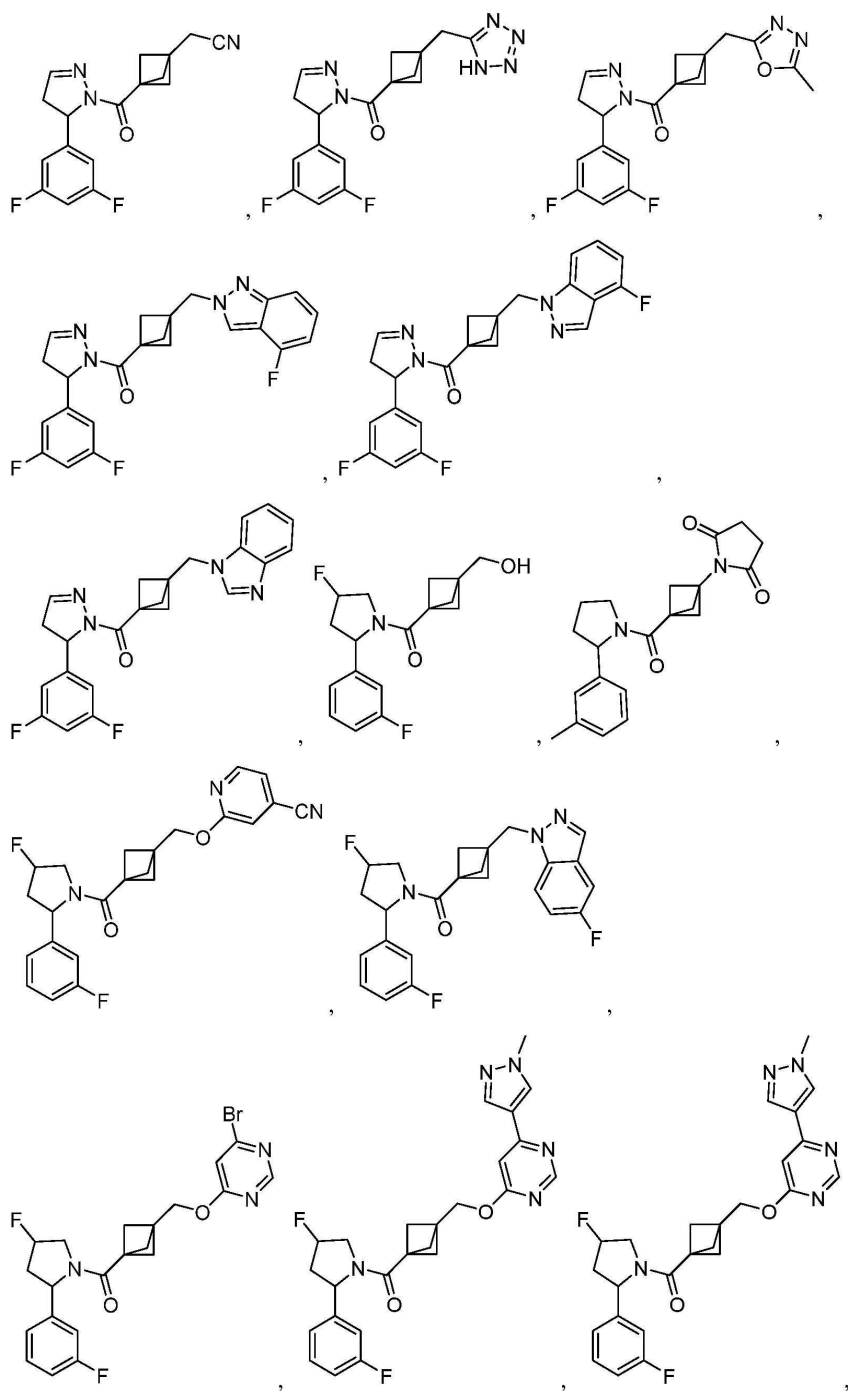
청구항 46

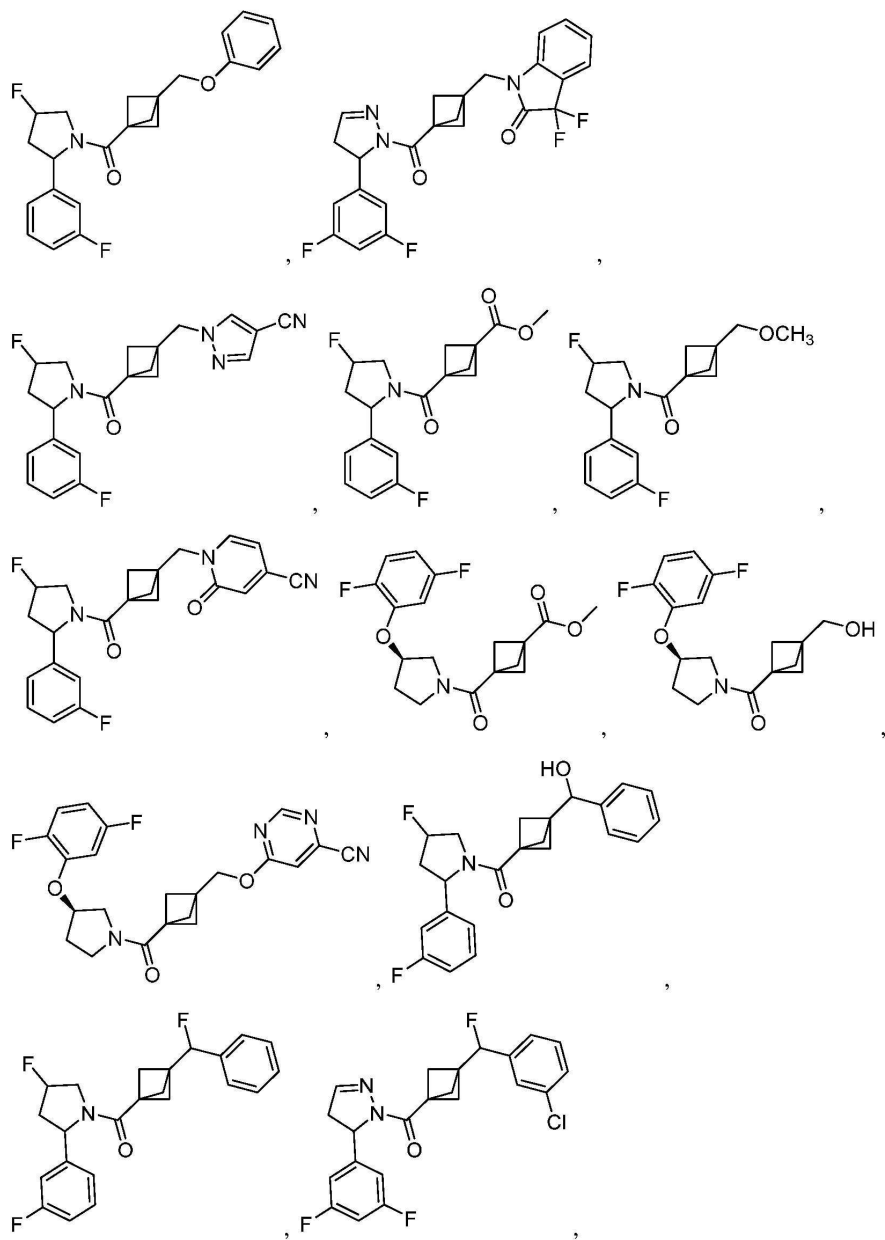
제 45 항에 있어서, W^2 가 CH 및 CF 로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

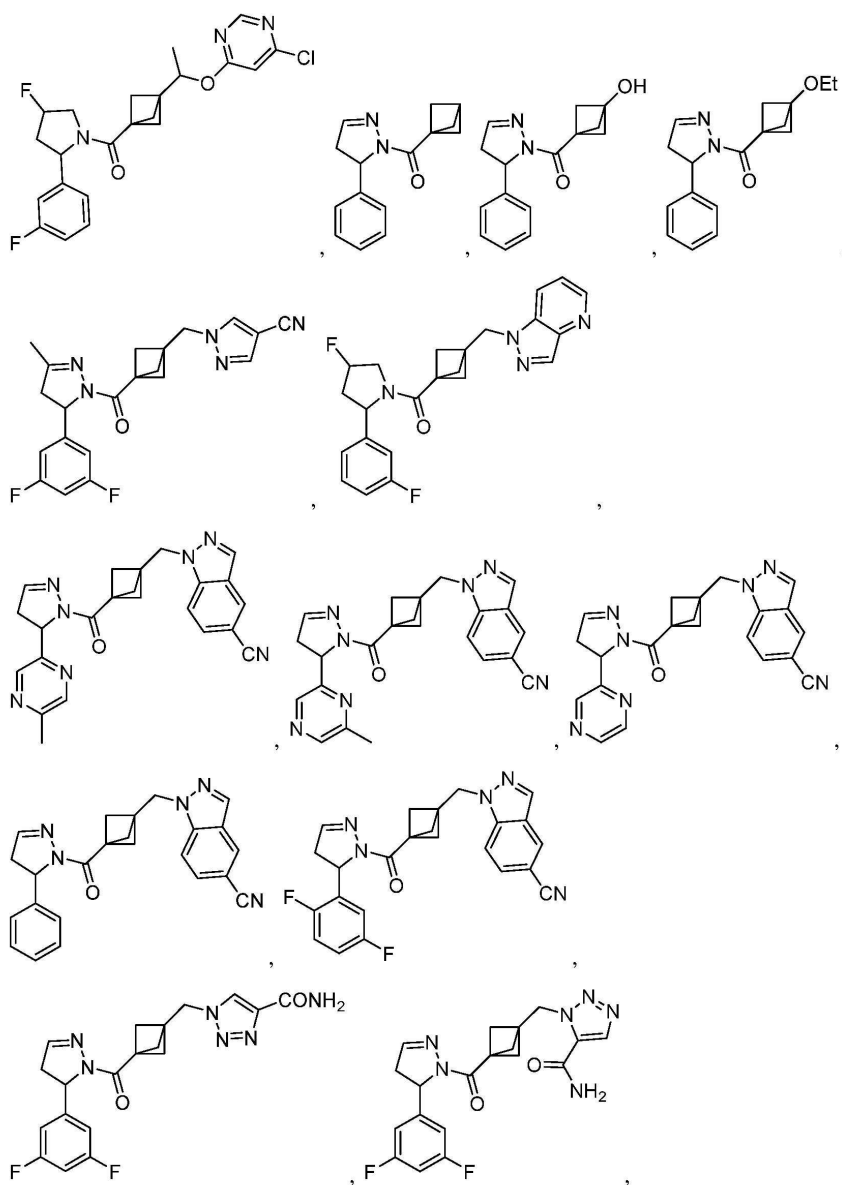
청구항 47

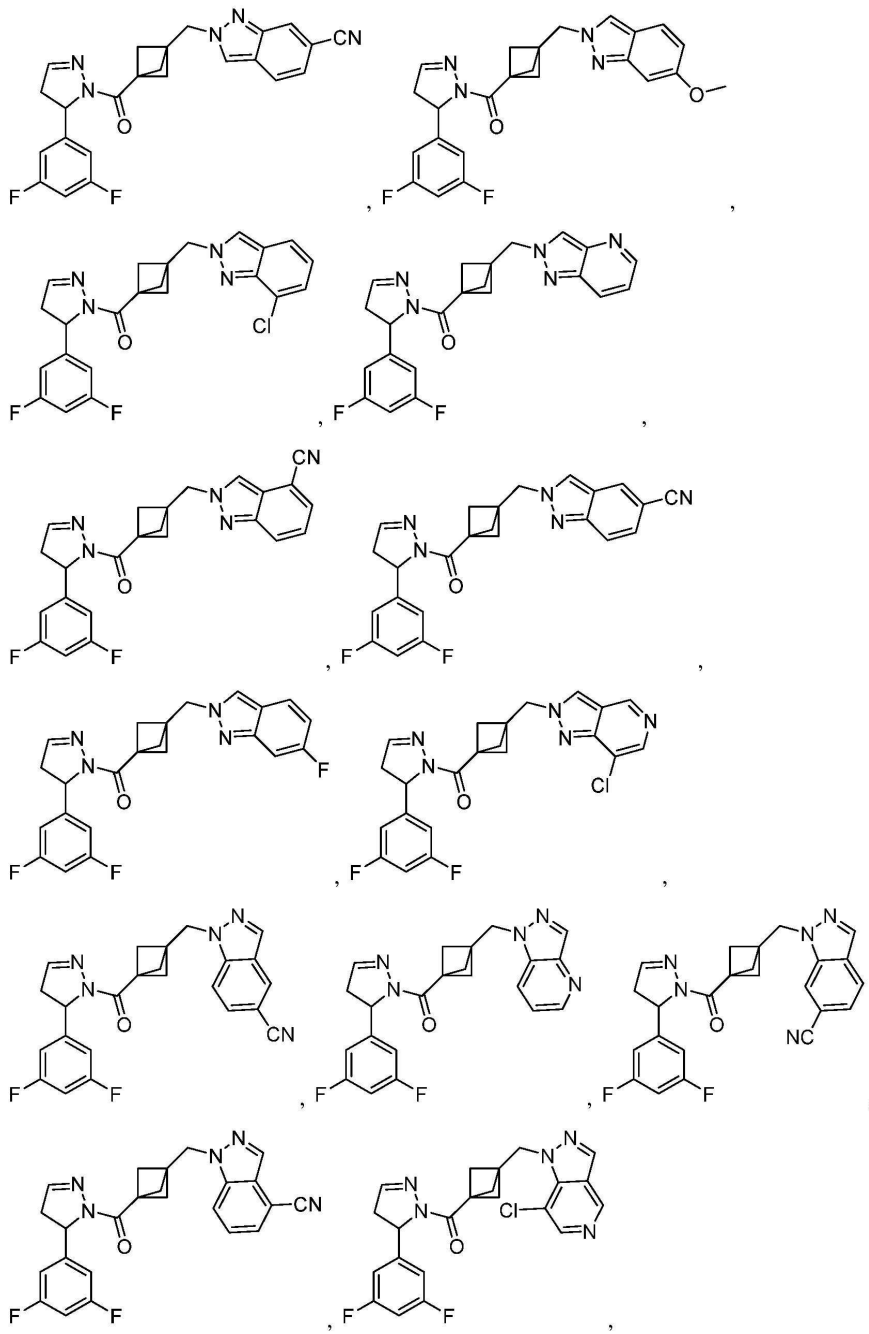
제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물:

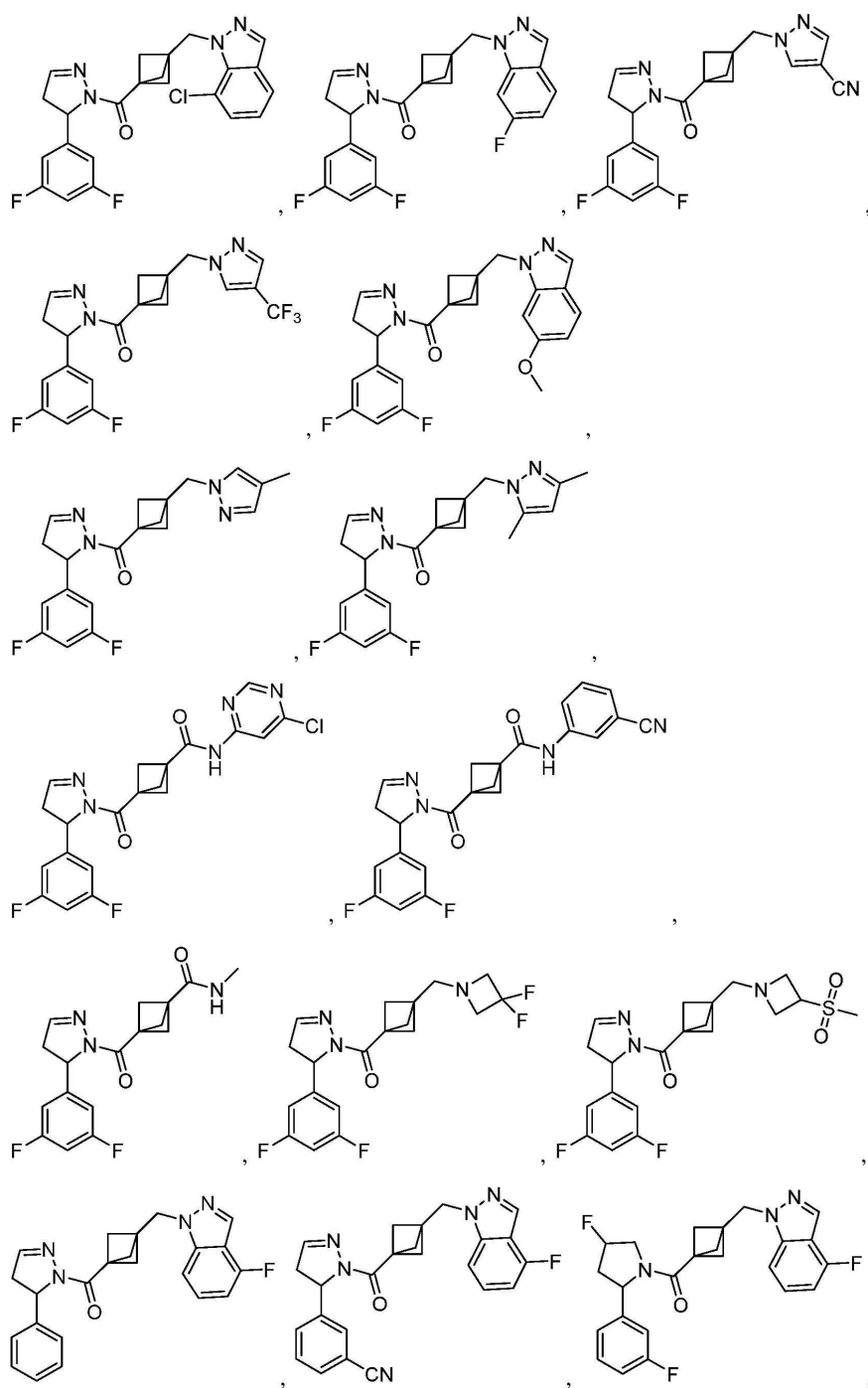


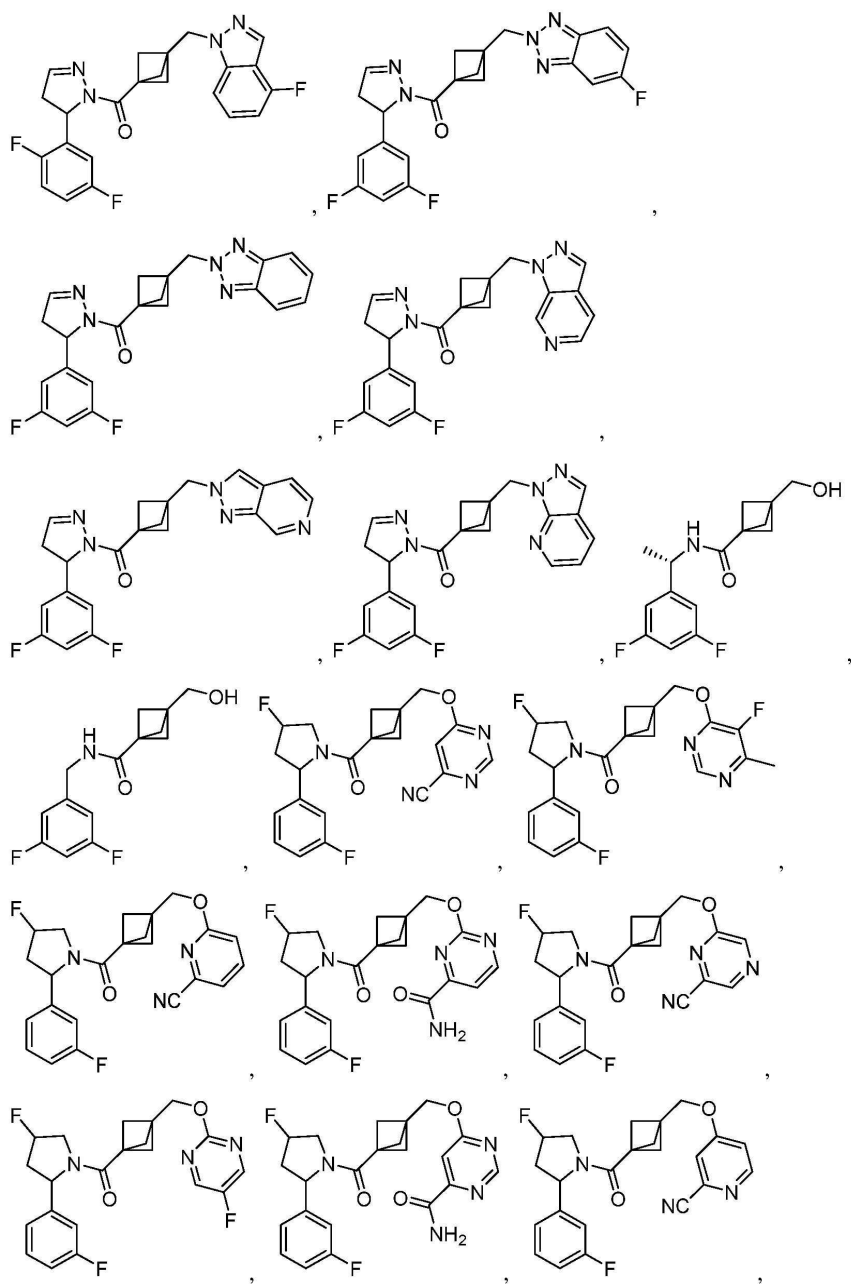


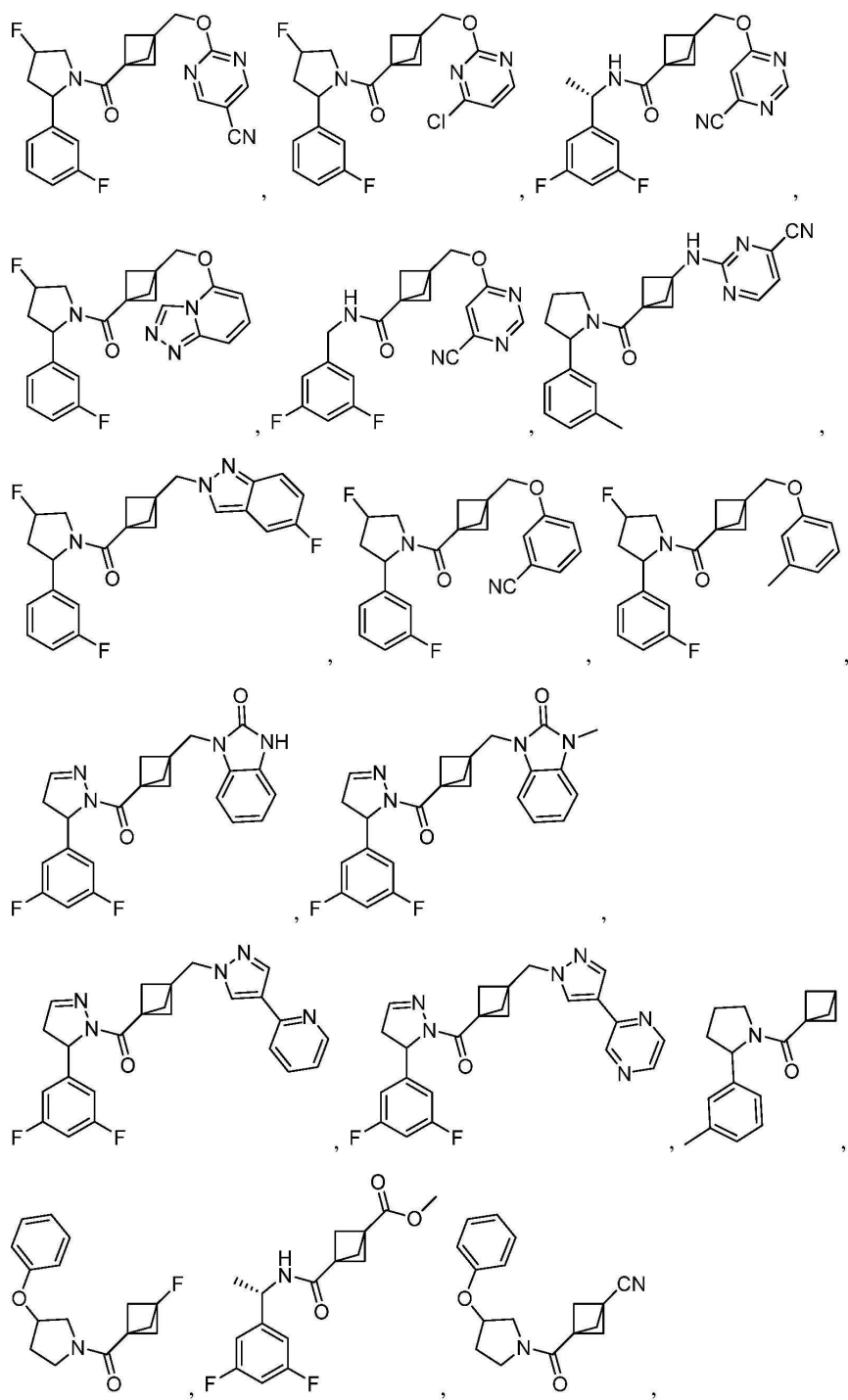


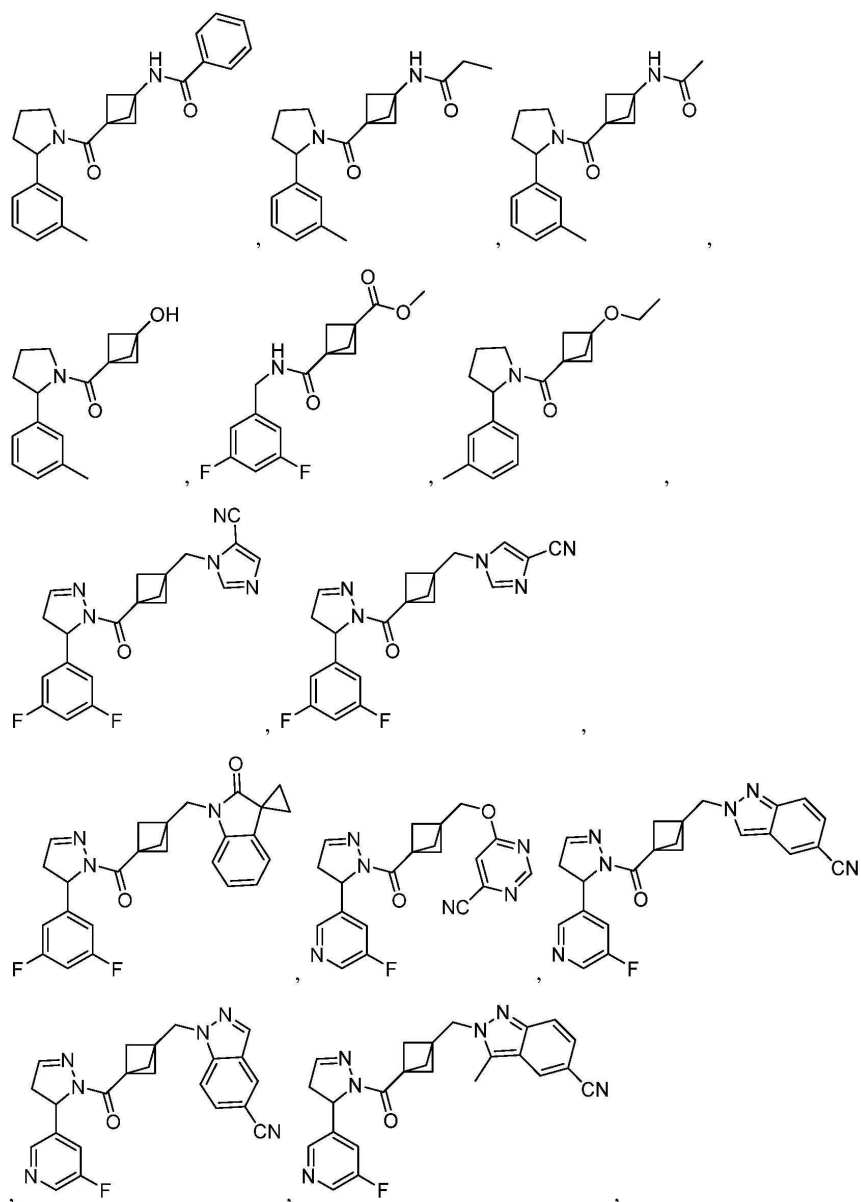


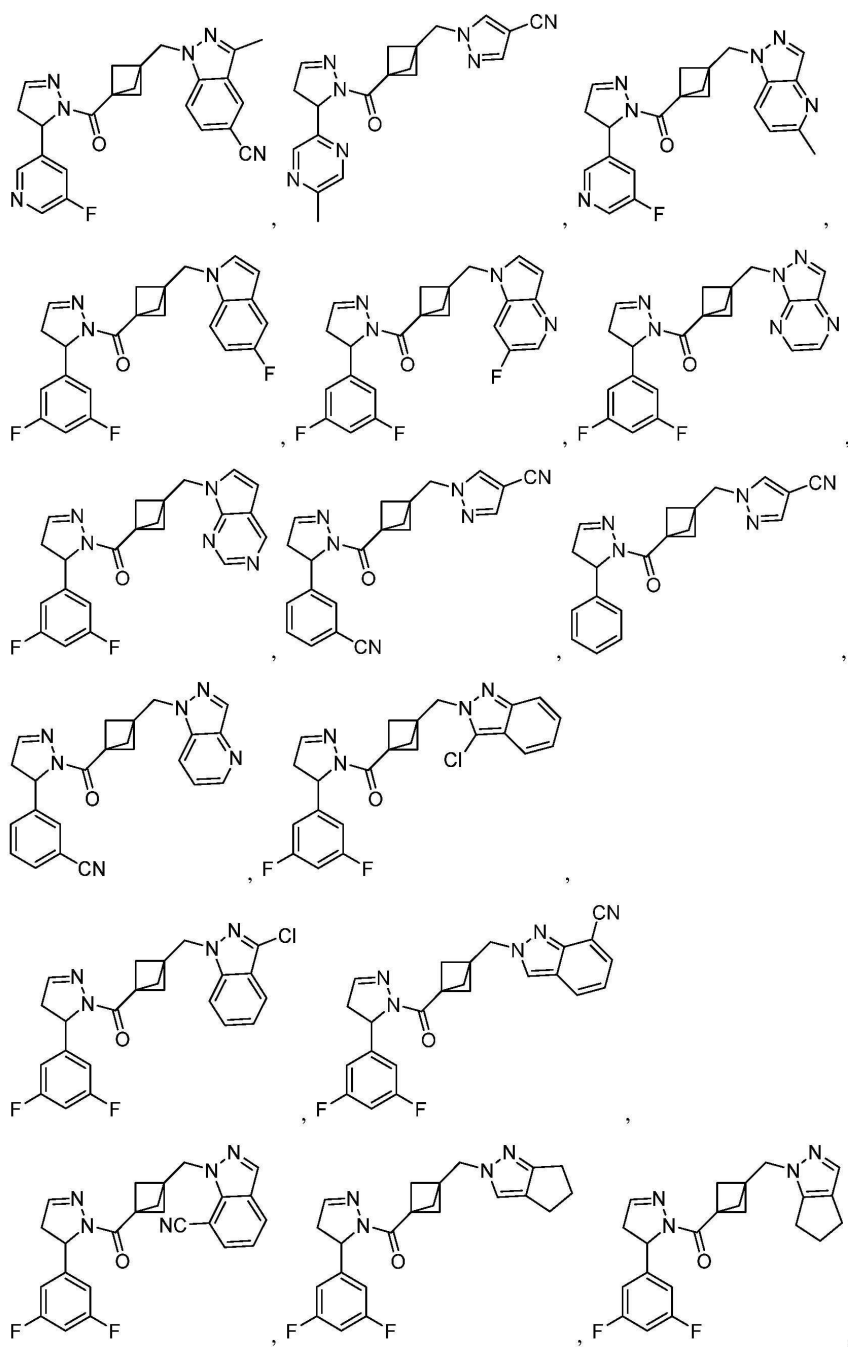


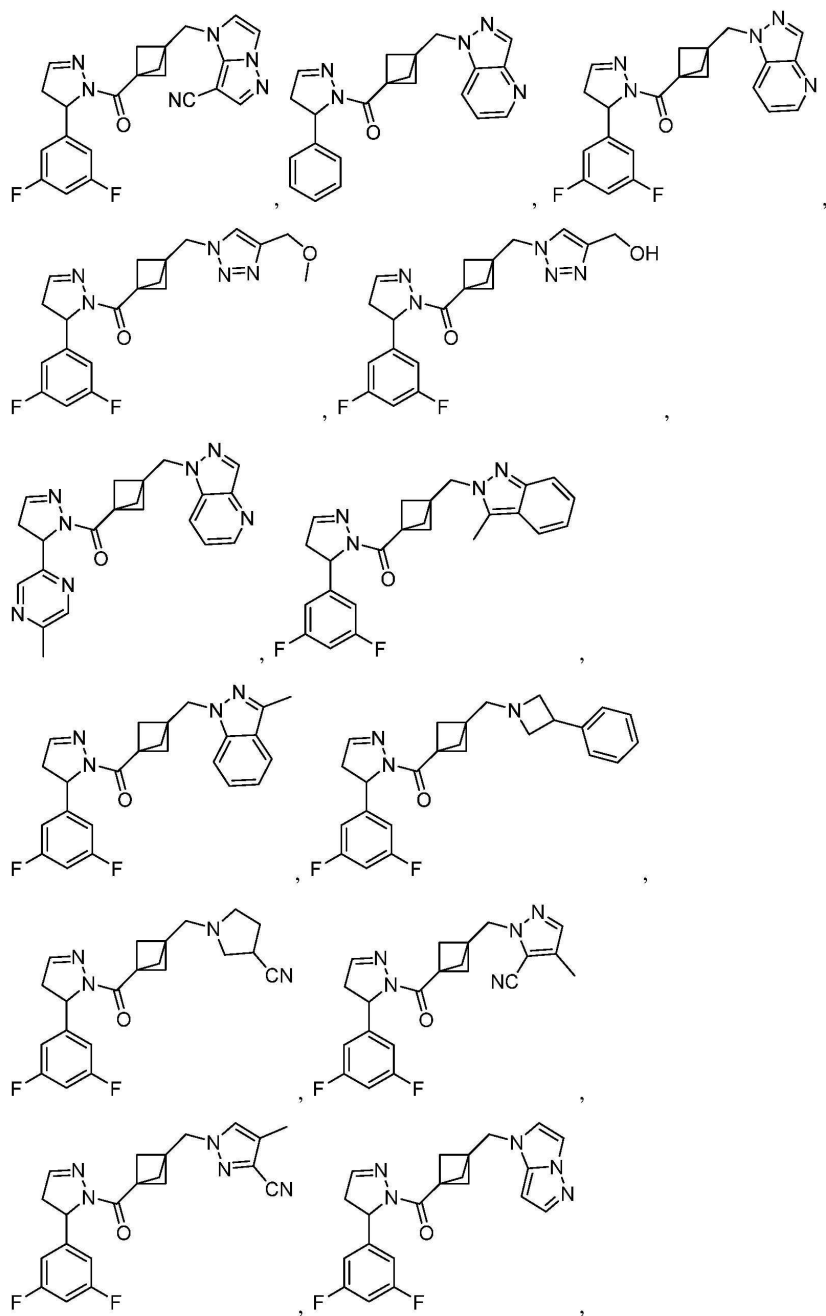


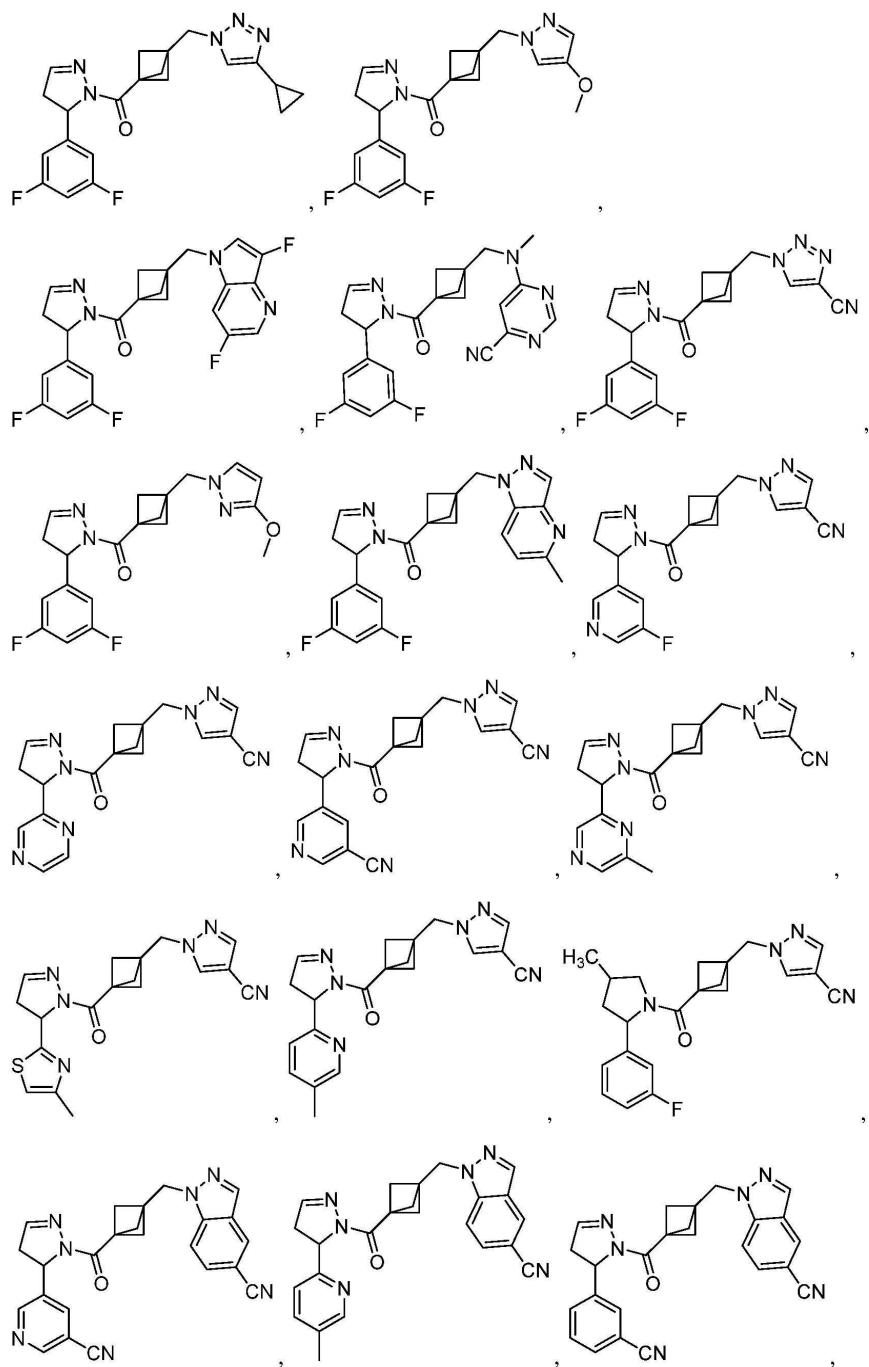


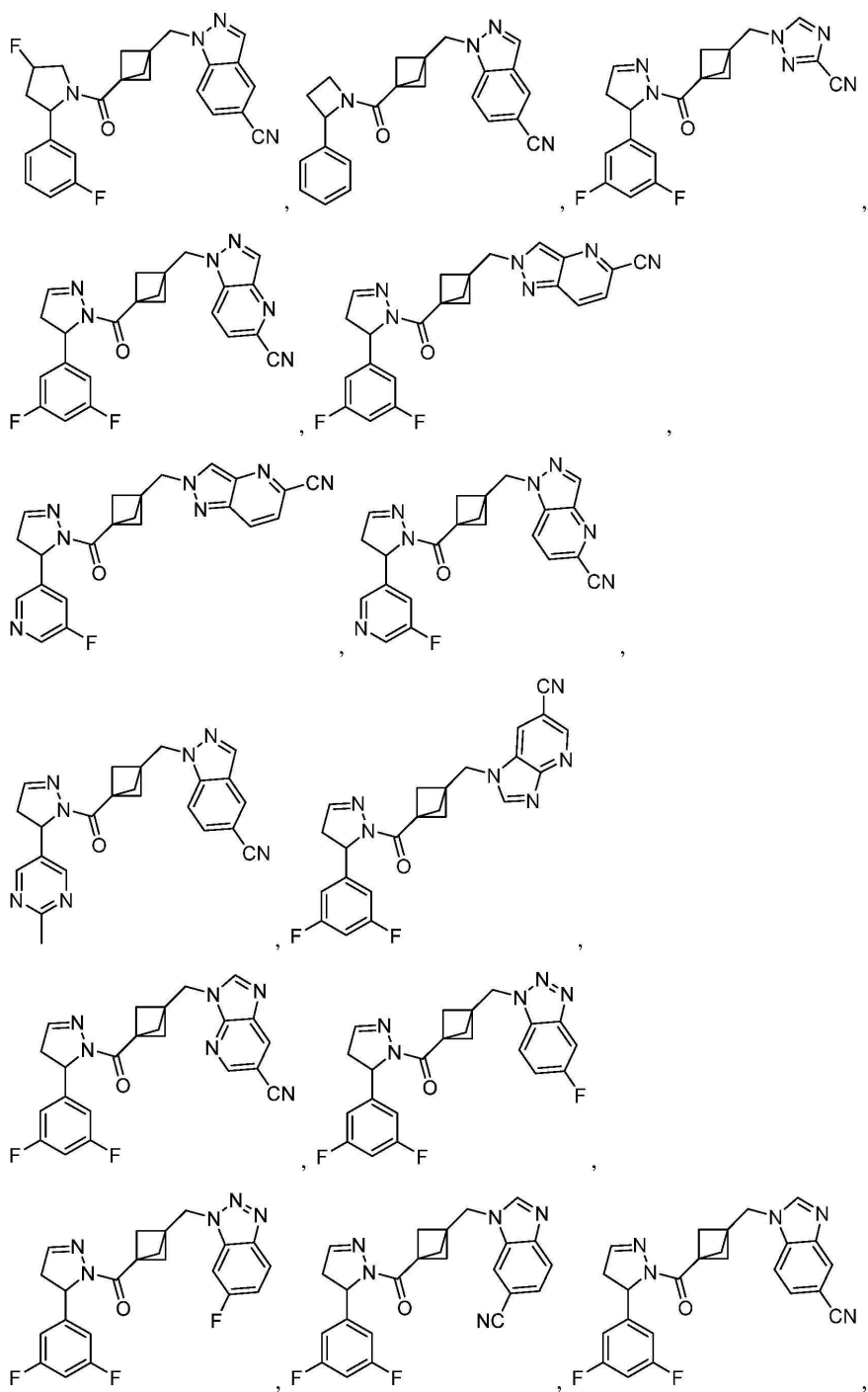


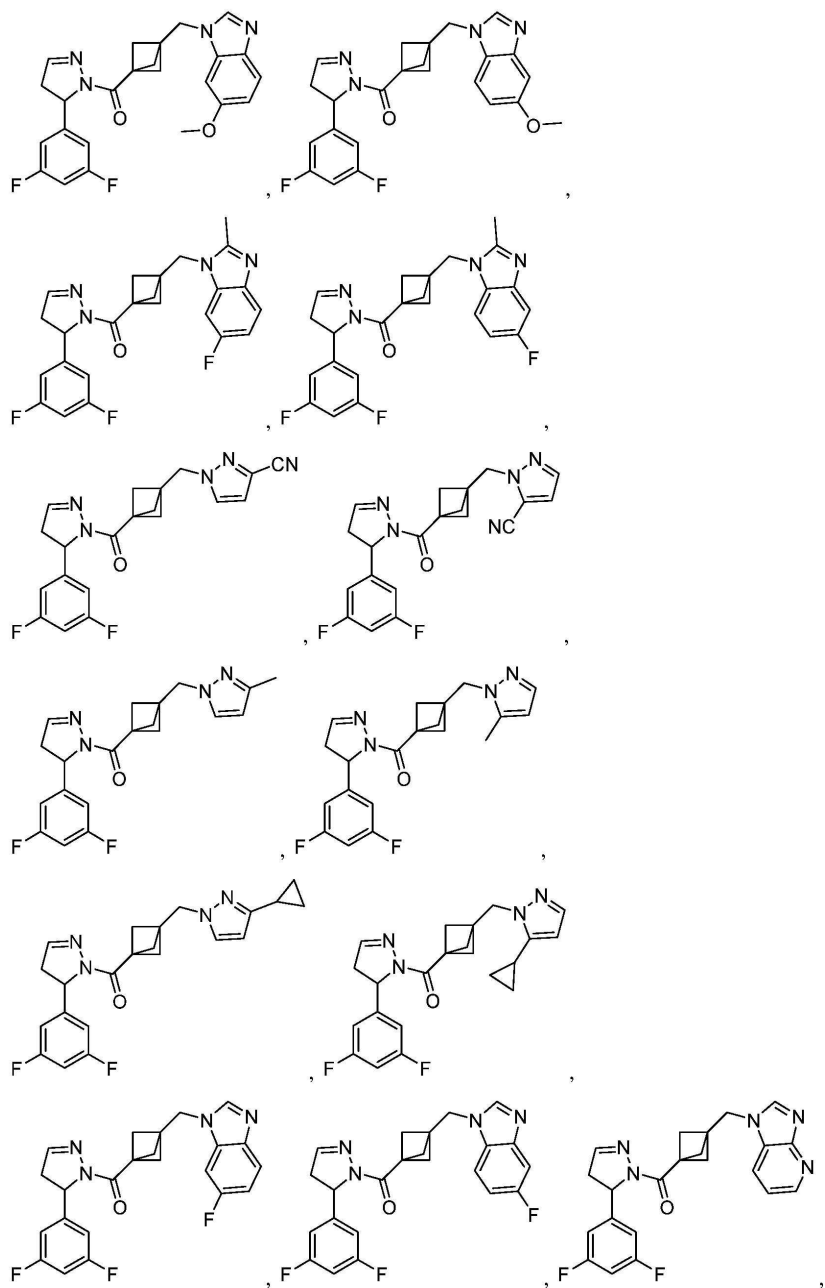


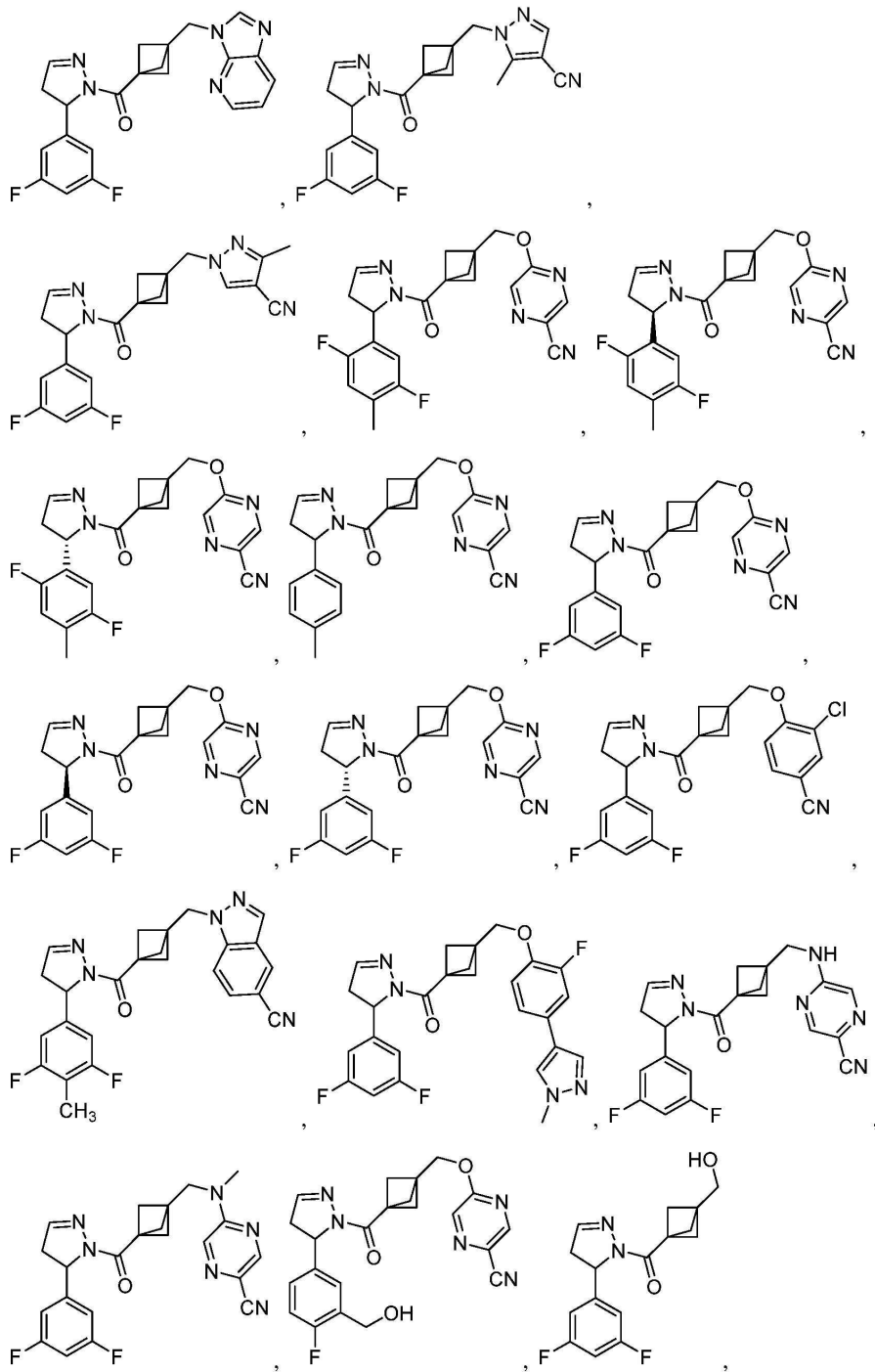


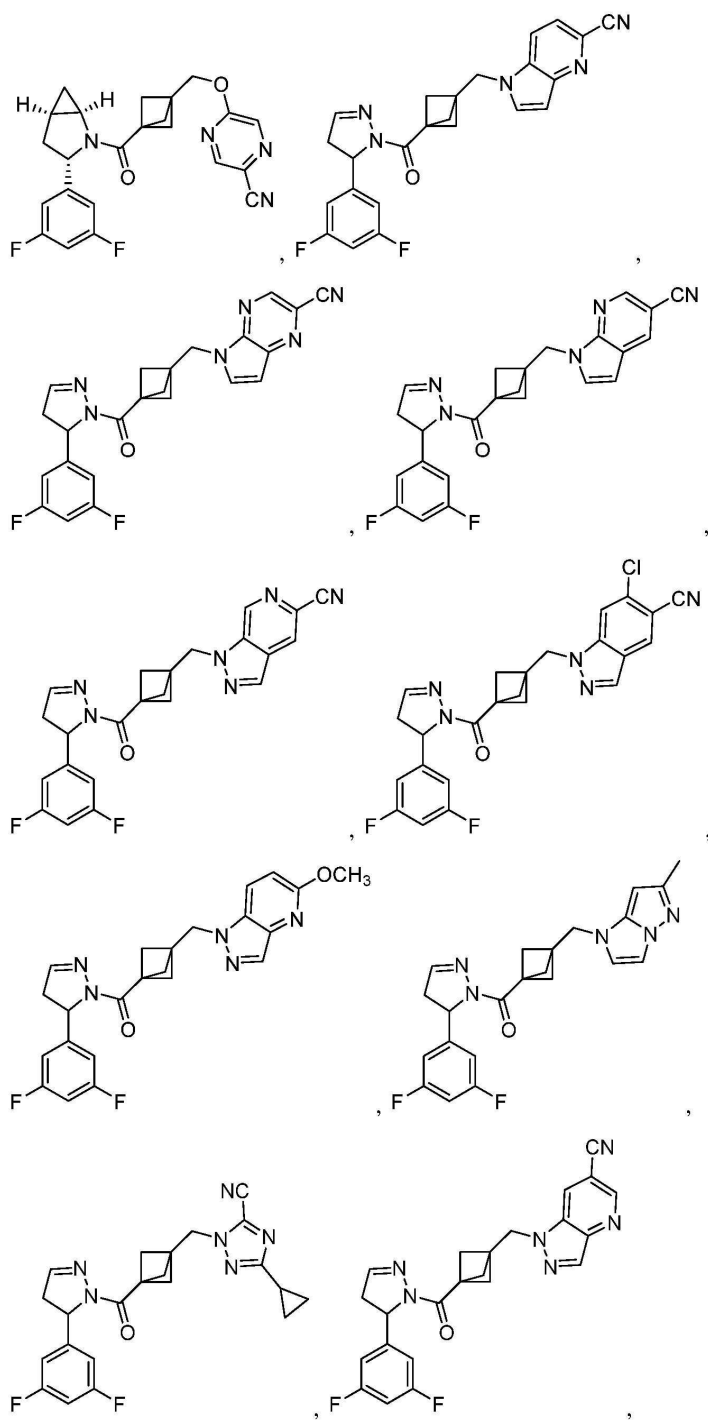


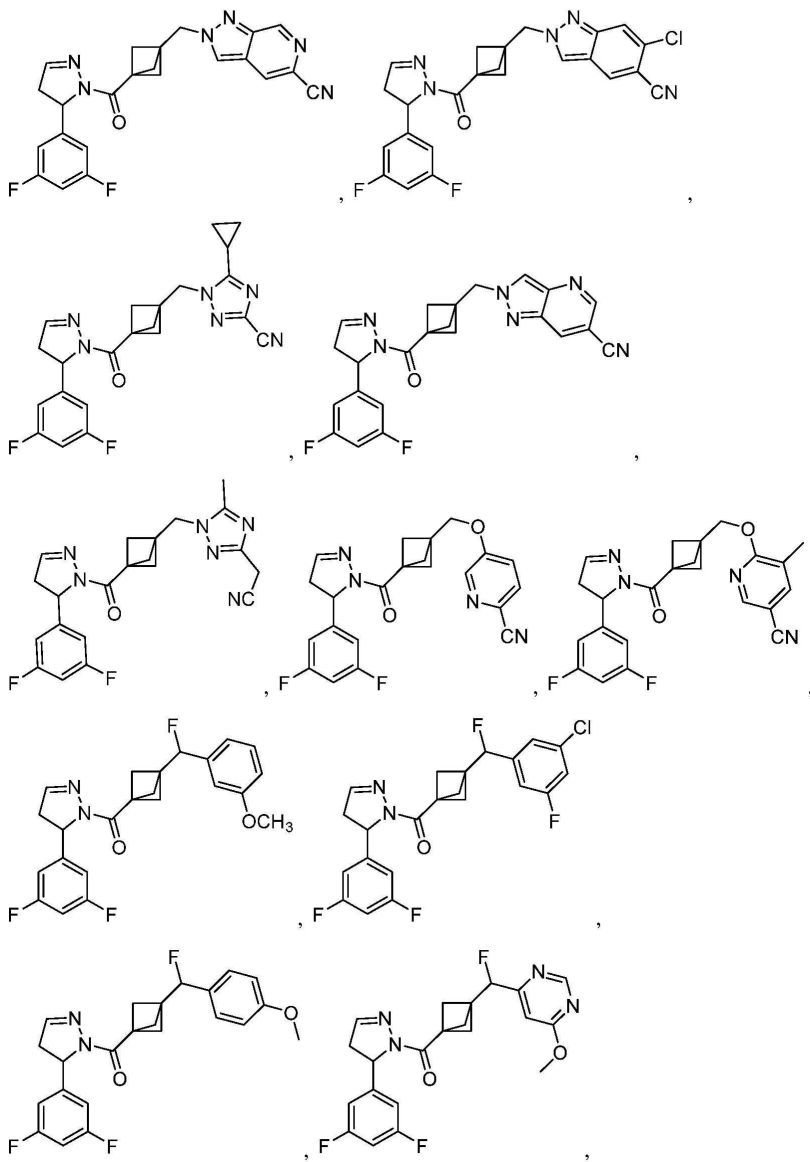


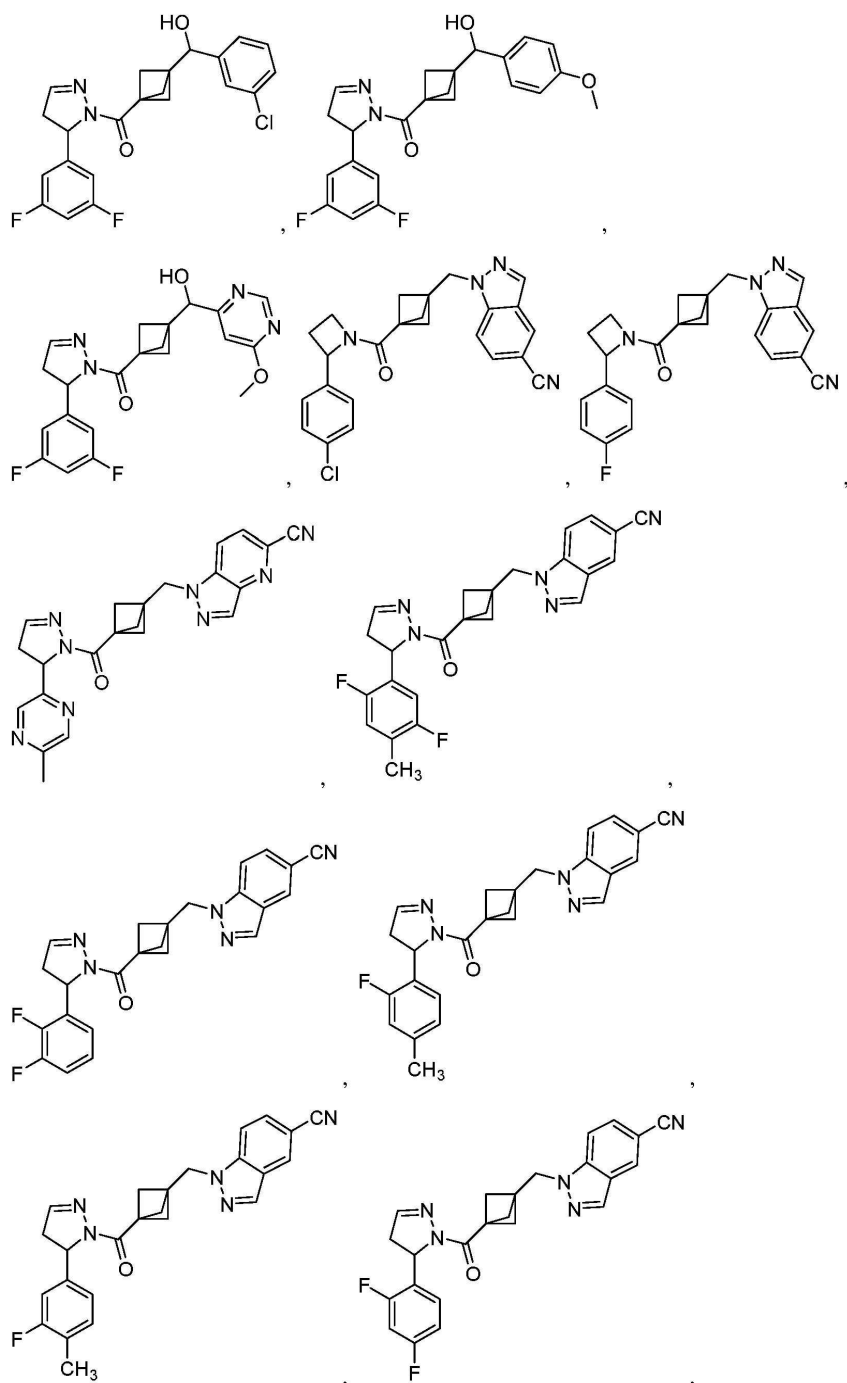


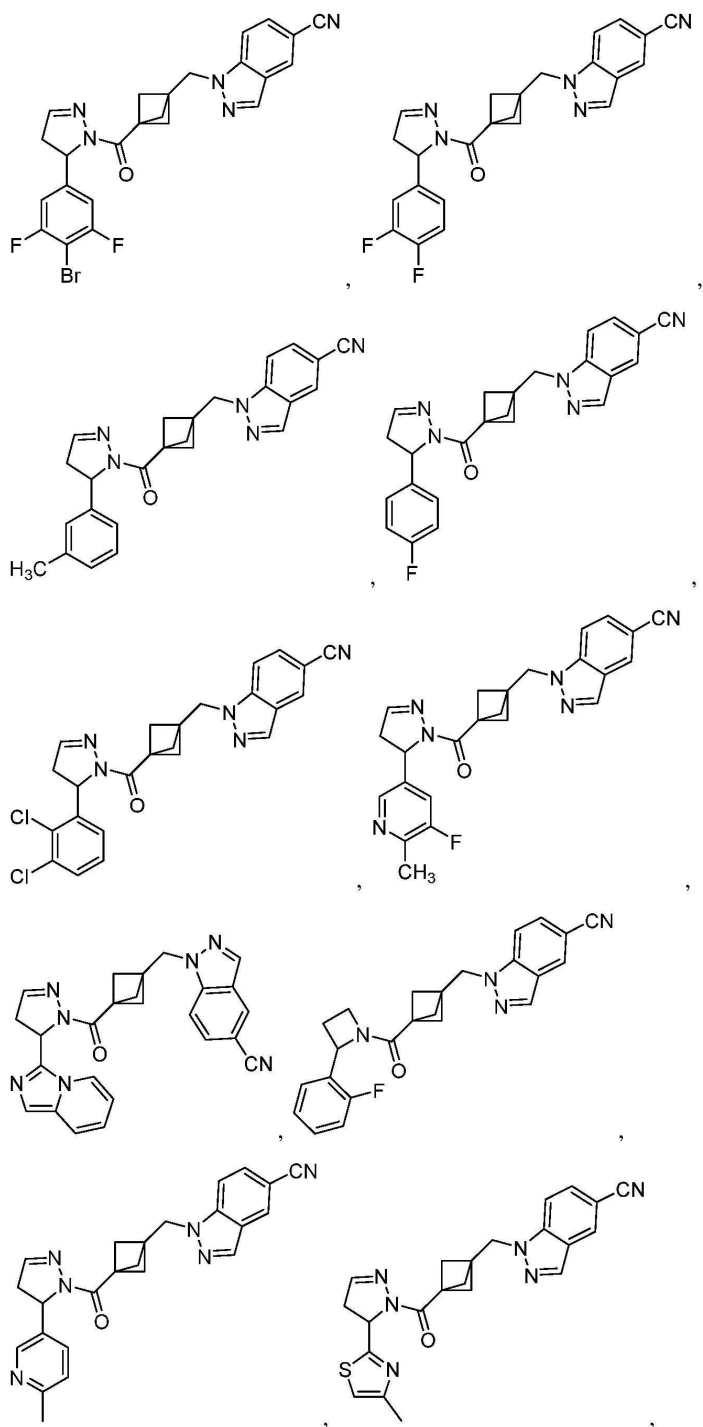


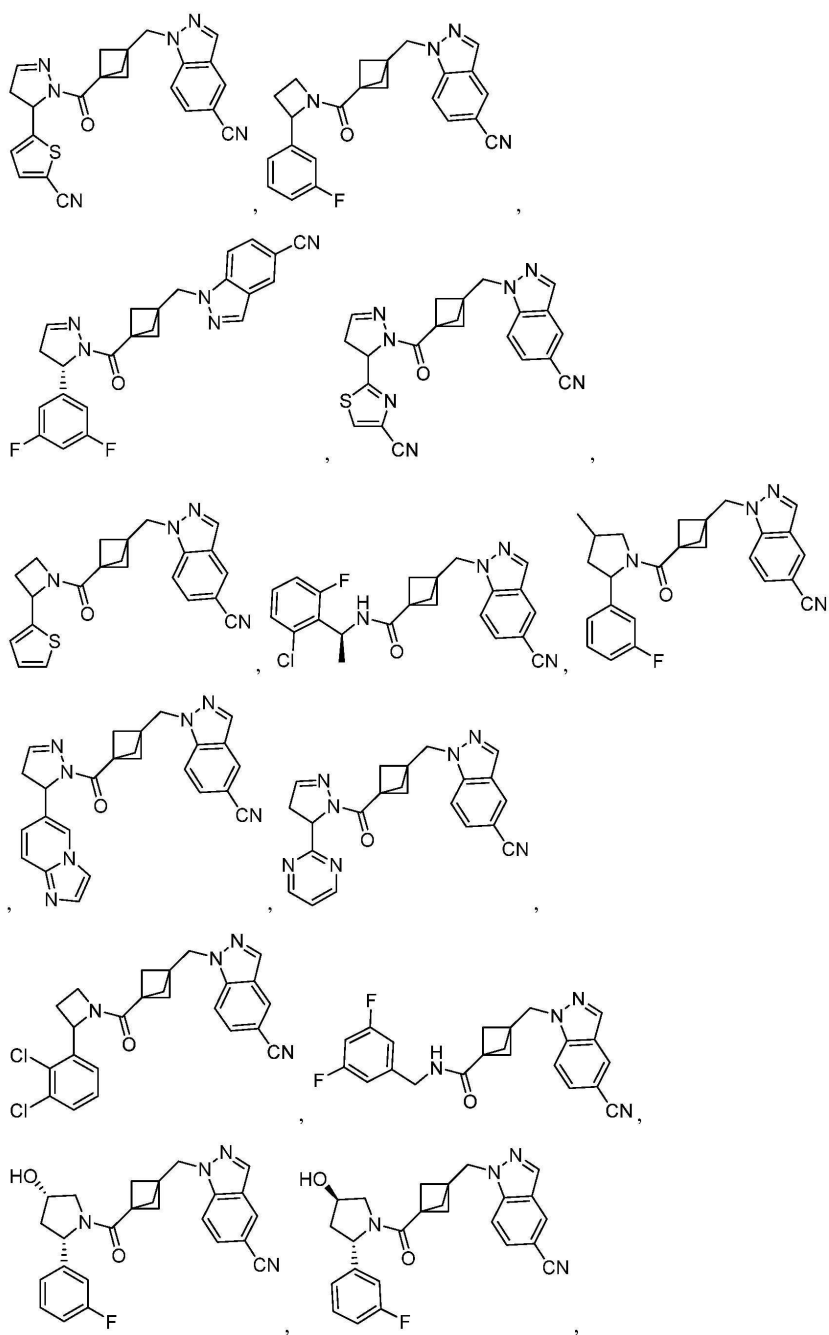


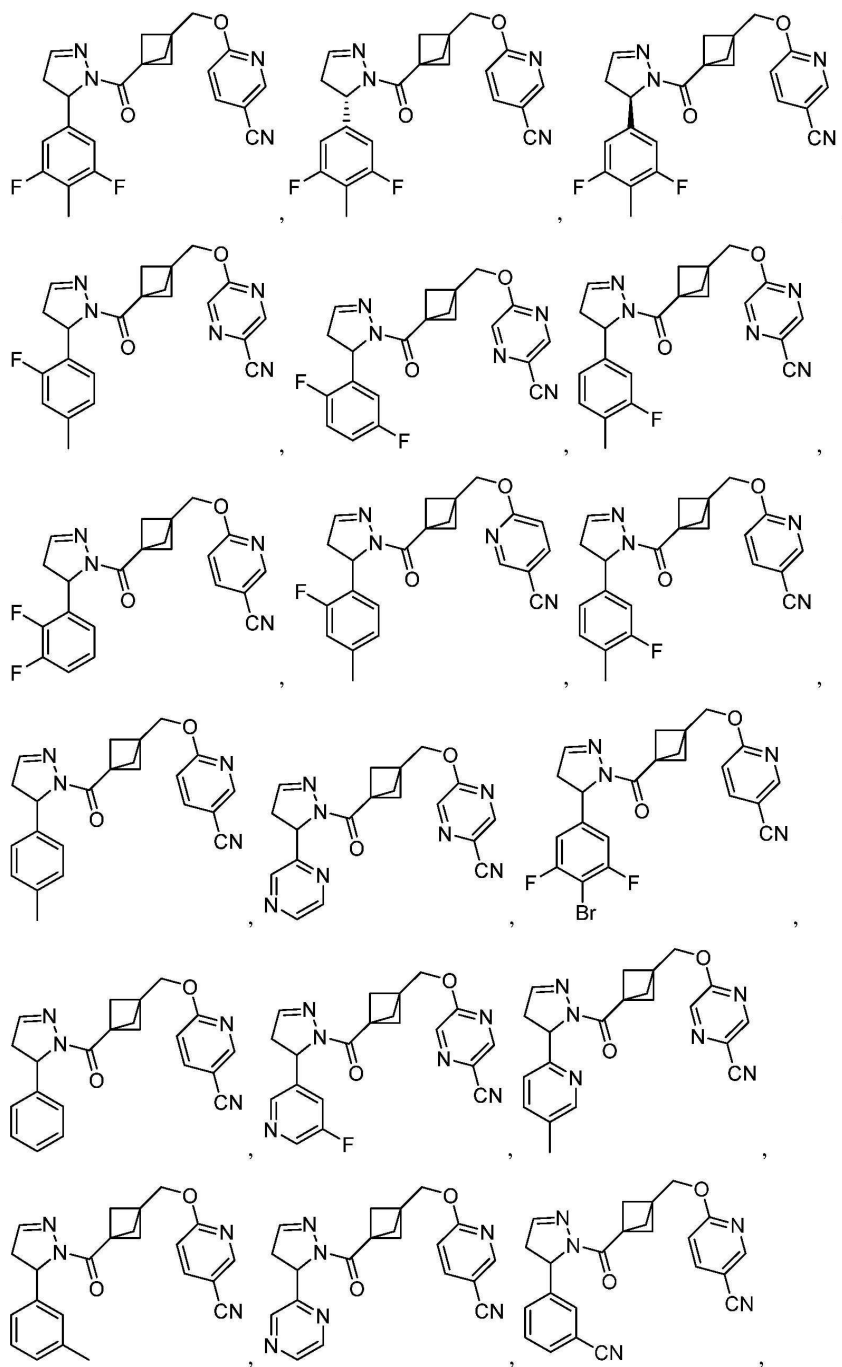


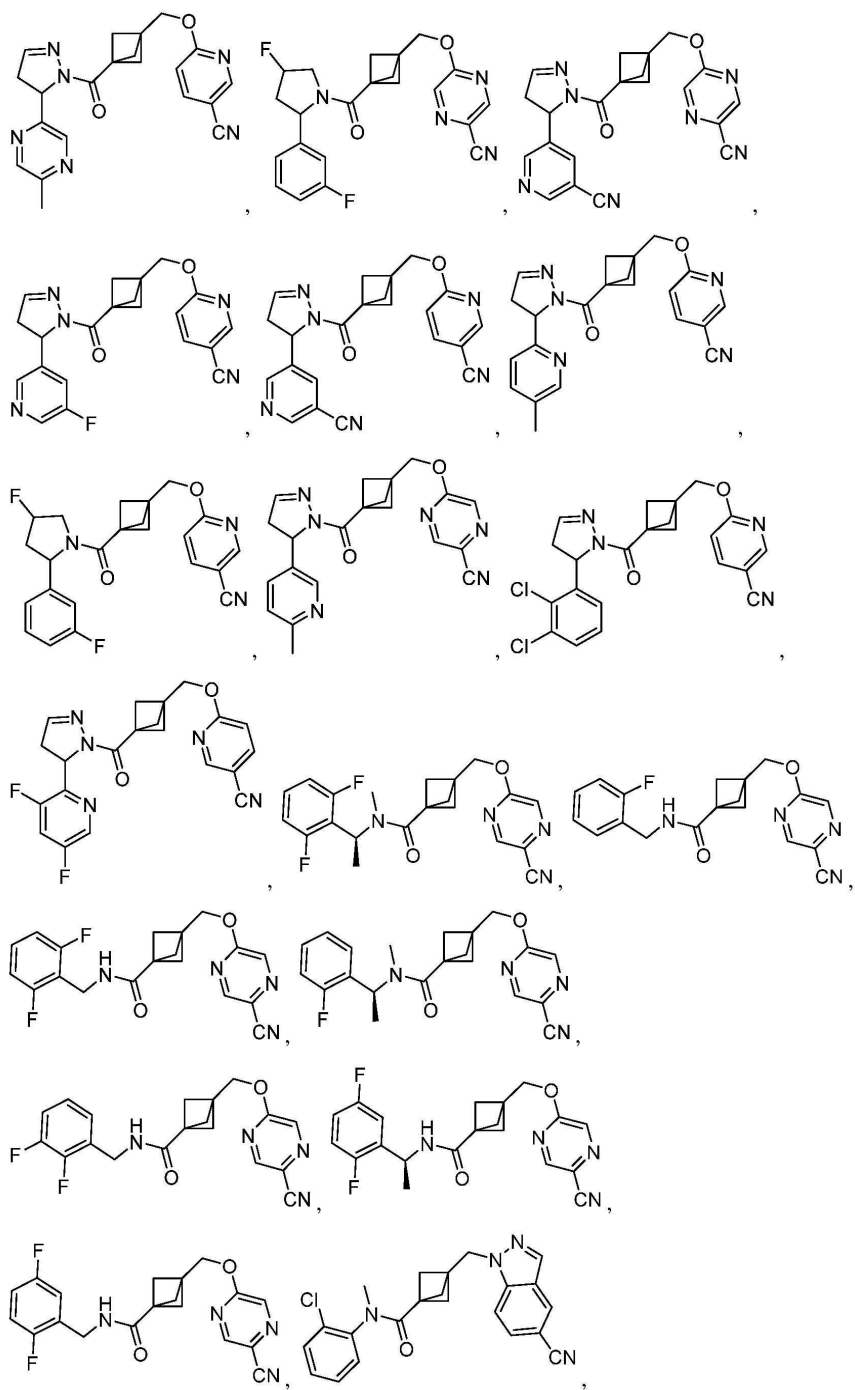


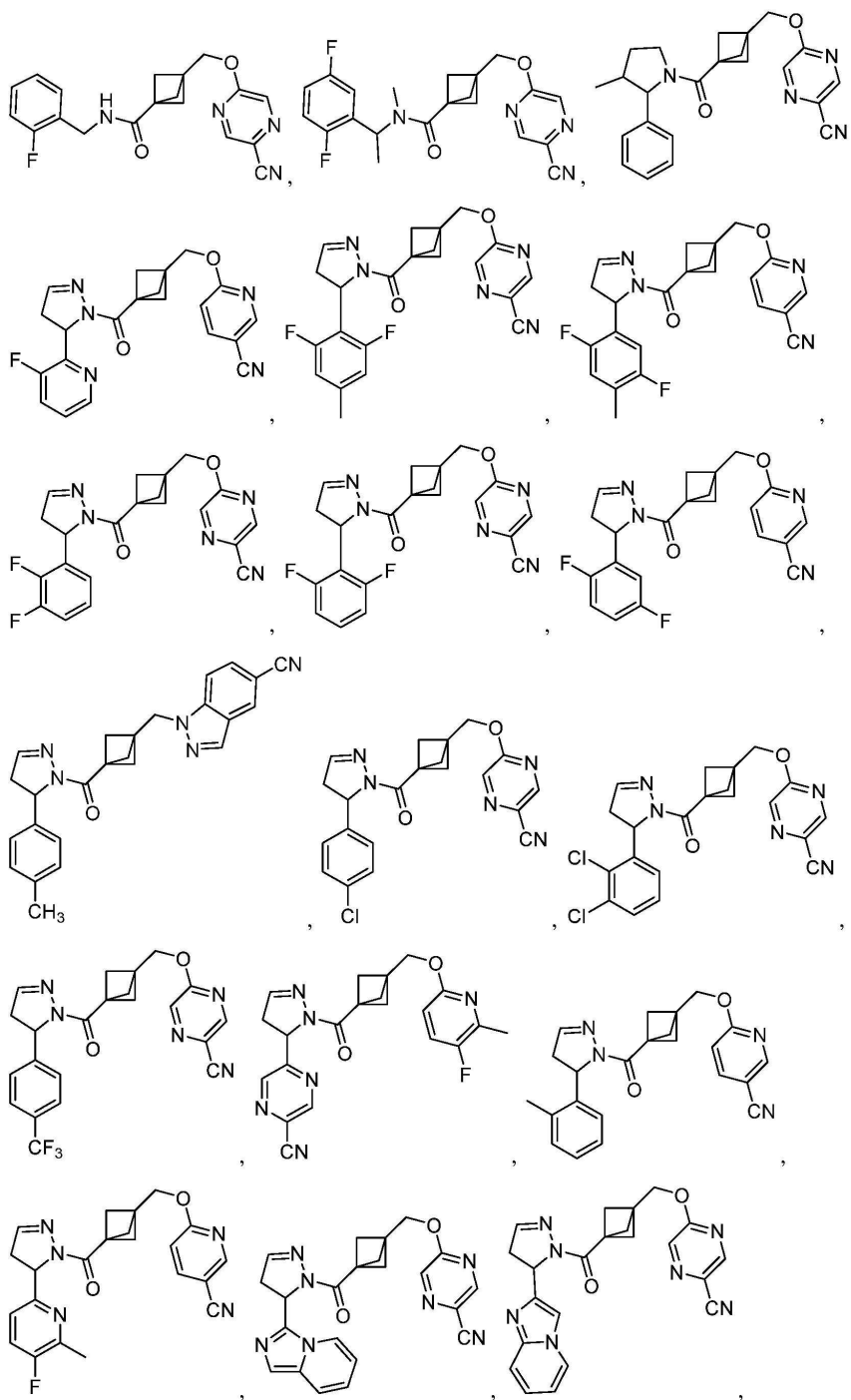


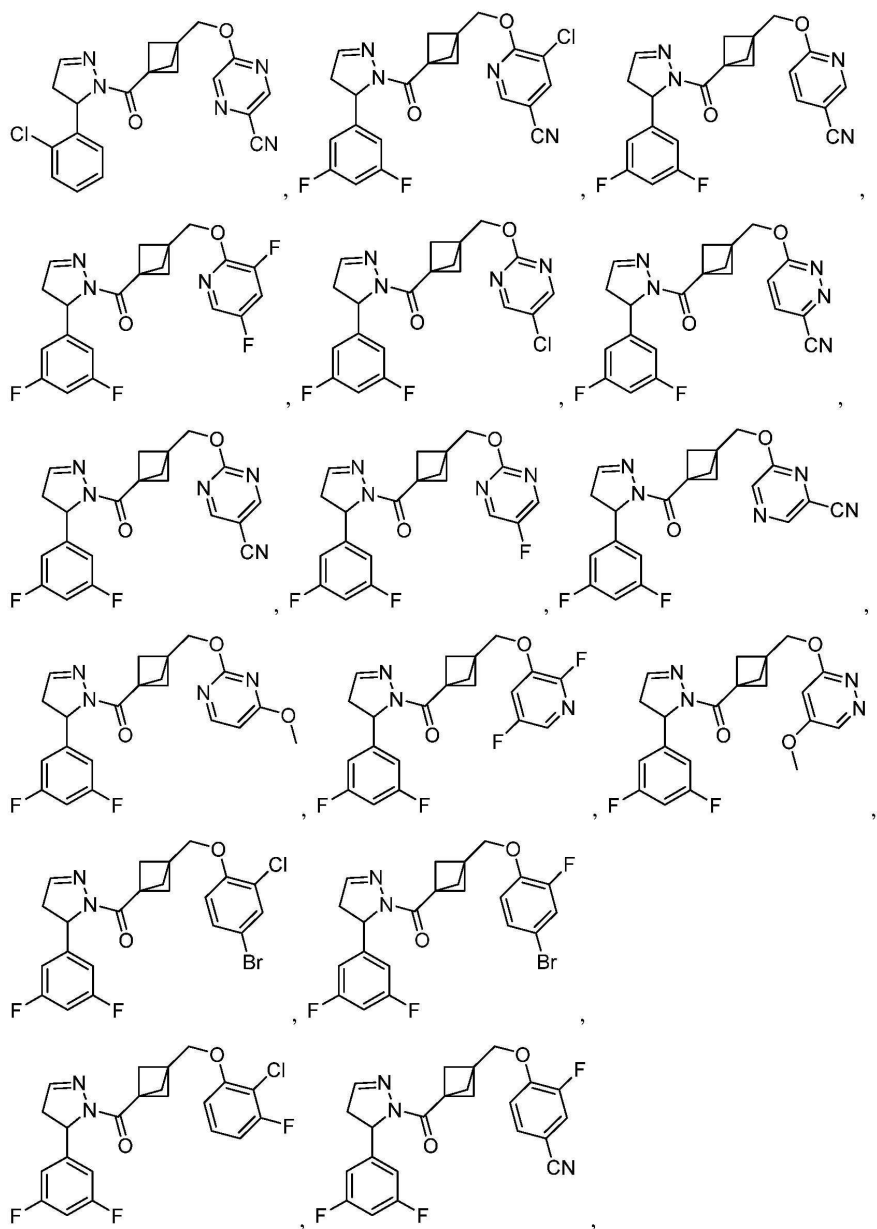


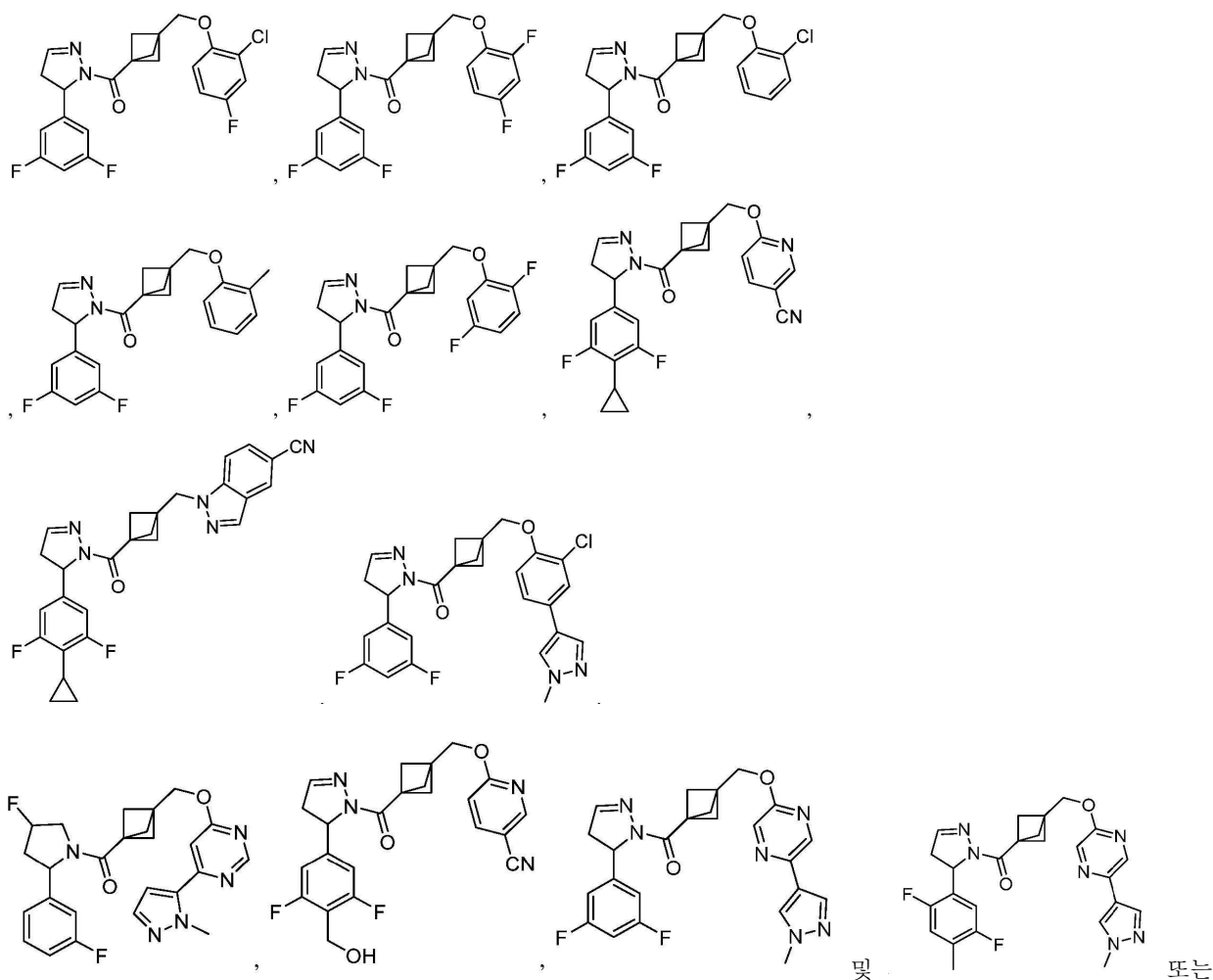












그의 열.

청구항 48

제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염.

청구항 49

제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, RIPK1 의 억제에 의해 개선되는 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조에서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염.

청구항 50

제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, RIPK1 에 의해 매개되는 질환의 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염.

청구항 51

제 50 항에 있어서, 상기 질환이 신경학적 질환인 화합물 또는 그의 염.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 상기 신경학적 질환이 세포 스트레스의 염증 성분을 동반하는 화합물 또는 그의 염.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 상기 신경학적 질환이 다발성 경화증, 네이만-픽 (Neimann-Pick) 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 루이 소체 치매, 전두측두 치매, 및 글루타민 팽창 질환, 예컨대 헌팅턴병, 케네디병, 및 척수뇌 운동실조증으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 54

제 50 항에 있어서, 상기 질환이 신경병증인 화합물 또는 그의 염.

청구항 55

제 54 항에 있어서, 상기 신경병증이 당뇨병성 신경병증 및 화학요법 유도 신경병증으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 56

제 50 항에 있어서, 상기 질환이 망막 질환인 화합물 또는 그의 염.

청구항 57

제 56 항에 있어서, 상기 망막 질환이 황반 변성 및 망막염으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 58

제 50 항에 있어서, 상기 질환이 자가-면역 장애인 화합물 또는 그의 염.

청구항 59

제 58 항에 있어서, 상기 자가-면역 장애가 췌양성 대장염, 류마티스 관절염, 건선, 루푸스, 및 염증성 장 질환으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 60

제 50 항에 있어서, 상기 질환이 염증성 질환인 화합물 또는 그의 염.

청구항 61

제 60 항에 있어서, 상기 염증성 질환이 폐, 심장, 신장, 및 간으로부터 선택되는 하나 이상의 장기에 있는 화합물 또는 그의 염.

청구항 62

제 50 항에 있어서, 상기 질환이 암인 화합물 또는 그의 염.

청구항 63

제 62 항에 있어서, 암이 종양에 대한 적절한 면역 반응을 촉진함으로써 치료되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 64

제 63 항에 있어서, 종양에 대한 적절한 면역 반응이 다음 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이를 초래하는 화합물 또는 그의 염:

- 세포독성 T-림프구 및/또는 자연 살해 세포의 수 또는 활성, 또는 종양 침윤 정도의 증가;
- 종양 미세환경에서 M1 대식세포의 수 또는 활성의 증가 및/또는 종양 미세환경에서 M2 대식세포의 수 또는 활성의 감소;
- 조절 T 세포의 수 또는 활성의 감소; 및
- 골수세포-유래 억제자 세포의 수 또는 활성의 감소.

청구항 65

제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, CNS 에 대한 손상의 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염.

청구항 66

제 65 항에 있어서, 상기 손상이 외상성 뇌 손상 및 뇌졸중으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 67

제 1 항에 따른 화합물을 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 68

RIPK1 과 제 1 항에 따른 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는 RIPK1 의 억제 방법.

청구항 69

제 1 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, RIPK1-매개된 질환의 치료 방법.

청구항 70

제 69 항에 있어서, 상기 질환이 신경학적 질환인 방법.

청구항 71

제 70 항에 있어서, 상기 신경학적 질환이 세포 스트레스의 염증 성분을 동반하는 방법.

청구항 72

제 71 항에 있어서, 상기 신경학적 질환이 다발성 경화증, 네이만-픽 (Neiman-Pick) 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 루이 소체 치매, 전두측두 치매, 및 글루타민 팽창 질환, 예컨대 헌팅턴병, 케네디병, 척수뇌 운동실조증으로부터 선택되는 방법.

청구항 73

제 69 항에 있어서, 상기 질환이 신경병증인 방법.

청구항 74

제 73 항에 있어서, 상기 신경병증이 당뇨병성 신경병증 및 화학요법 유도 신경병증으로부터 선택되는 방법.

청구항 75

제 69 항에 있어서, 상기 질환이 망막 질환인 방법.

청구항 76

제 75 항에 있어서, 상기 망막 질환이 황반 변성 및 망막염으로부터 선택되는 방법.

청구항 77

제 69 항에 있어서, 상기 질환이 자가면역 장애인 방법.

청구항 78

제 77 항에 있어서, 상기 자가면역 장애가 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 건선, 루푸스, 및 염증성 장 질환 으로부터 선택되는 방법.

청구항 79

제 69 항에 있어서, 상기 질환이 염증성 질환인 방법.

청구항 80

제 79 항에 있어서, 상기 염증성 질환이 폐, 심장, 신장, 및 간 으로부터 선택되는 하나 이상의 장기에 있는 방법.

청구항 81

제 69 항에 있어서, 상기 질환이 암인 방법.

청구항 82

제 81 항에 있어서, 암이 종양에 대한 적절한 면역 반응을 촉진함으로써 치료되는 방법.

청구항 83

제 82 항에 있어서, 종양에 대한 적절한 면역 반응이 다음 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이를 초래하는 방법:

- 세포독성 T-림프구 및/또는 자연 살해 세포의 수 또는 활성, 또는 종양 침윤 정도의 증가;
- 종양 미세환경에서 M1 대식세포의 수 또는 활성의 증가 및/또는 종양 미세환경에서 M2 대식세포의 수 또는 활성의 감소;
- 조절 T 세포의 수 또는 활성의 감소; 및
- 골수세포-유래 억제자 세포의 수 또는 활성의 감소.

청구항 84

제 1 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CNS 에 대한 손상의 치료 방법.

청구항 85

제 84 항에 있어서, 상기 손상이 외상성 뇌 손상 및 뇌졸중으로부터 선택되는 방법.

청구항 86

하기의 투여를 포함하는 RIPK1-매개 질환의 치료 방법:

- (a) 제 1 항에 따른 화합물의 치료적 유효량; 및
- (b) 또다른 치료제.

청구항 87

제 86 항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 88

제 87 항에 있어서, 다른 치료제가 체크포인트 억제제인 방법.

청구항 89

제 87 항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD1 억제제, 항-PDL1 억제제, 항-CTLA4 억제제, 항-OX50 억제제, 항-TIM3 억제제, 및 항-LAG3 억제제로부터 선택되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2019 년 9 월 27 일에 출원된 미국 가출원 제 62/907,146 호의 우선권을 주장하며, 이 문헌의 공개는 마치 본원에 그 전문이 기재된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 신규의 화합물 및 조성물, 및 질환의 치료를 위한 의약으로서의 이들의 용도가 본원에 개시된다. 신경변성 장애, 염증성 장애, 및 암과 같은 RIPK1 에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한, 인간 또는 동물 대상에서의 RIPK1 의 저해 방법이 또한 제공된다.

배경 기술

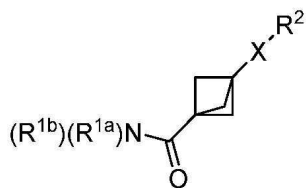
[0003] 세포사멸 또는 괴사 세포 사멸 경로의 조절에 있어서 수용체 상호작용 단백질 키나아제 1 (RIPK1)의 역할이 보고되었고, 다수의 세포 유형 및 상황에서의 전염증성 신호전달에 대한 반응을 조정하는 매개에서 이의 떠오르는 역할이 나타나고 있다. RIPK1은 N-말단 키나아제 도메인, RHIM (RIP 호모타입 상호작용 모티프) 도메인, 및 사멸 도메인으로 구성되며, 이들은 종양 괴사 인자 α 수용체 (TNFR), 톨-유사 수용체, NOD-유사 수용체 등과 같은 다양한 수용체를 통한 신호전달에 반응하여 광범위하게 번역후 변형을 겪는다. RIPK1은 단백질 TRADD (TNF 수용체 연관 사멸 도메인 단백질)를 통해 수용체의 C-말단 도메인으로의 이의 동원을 촉발하는 TNFR1 신호전달의 맥락에서 가장 광범위하게 연구되었다. RIPK1은 E3 유비퀴틴 리가제 TNF 수용체-관련 인자 2 (TRAF2) 또는 TRAF5 및 세포자멸사 단백질의 세포 억제제 (cIAP) cIAP1 및 cIAP2에 의해 유비퀴틴화된다. 이러한 분자 집합체는 복합체 1로 알려져 있다. 이어서, 실린더형중증 (Cylindromatosis: CYLD)은 RIPK1의 탈유비퀴틴화를 매개하여, 네크로좀이라고도 공지된 복합체 IIB의 조립을 가능하게 한다. 네크로좀은 RIPK1 동족체 RIPK3 및 슈도키나아제 MLKL로 구성된다. 네크로좀의 조립 및 기능은 카스파제 8에 의해 억제되어, 카스파제 8 활성이 차단된 경우에만 네크로좀 기능이 된다. 그러한 맥락에서, 네크로좀은 막 용해가 세포 내용물을 세포의 공간으로 방출시키는 프로그램된 세포 사멸의 염증성 형태인, 세포괴사를 야기한다.

[0004] RIPK1은 또한, 상이한 맥락에서, 세포자멸사 및 염증을 조절할 수 있다. RIPK1 유비퀴틴화가 일어나지 않도록 cIAP가 억제되는 경우, RIPK1은 세포자멸사에 참여한다. 유비퀴틴화된 RIPK1은 또한 NF-κB 필수 조절제 (NEMO) 및 TAK1 결합 단백질 2 또는 3 (TAB2/3)을 모집할 수 있고, 이는 카파 B (IKB) 키나아제 베타 (IKK) 및 형질전환 성장 인자 베타 (TGF)-활성화 키나아제 1 (TAK1)의 억제제의 활성화를 유도하고, 이는 NF-κB 전염증성 또는 전생존 유전자 발현 프로그램을 촉진한다. 염증에서 그의 역할을 고려하여, RIPK1은 바이러스 감염, 패혈증, 망막 변성, 외상성 뇌 손상, 허혈성 뇌졸중, 뇌내 출혈, 근위축성 측삭 경화증, 급성 신장 손상, 심근 재관류 손상, 알츠하이머병, 궤양성 대장염, 골관절염 등을 비롯한 만성 및 급성 염증성 신호전달을 특징으로 하는 많은 질환에 연루되어 왔다. 이들 질환의 동물 모델에서, 네크로스타틴-1과 같은 RIPK1 키나아제 억제제가 효과적인 것으로 나타났으며, 이는 다수의 징후에서 임상 시험을 위한 이러한 분자의 개발을 초대한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0005] 구현예 1인, 하기 구조식 (I)의 화합물이 제공된다:



(I)

[0006]

[0007] 또는 그의 염, 식 중:

[0008] X는 알킬렌이고, 하나 이상의 R⁷로 임의로 치환되고,

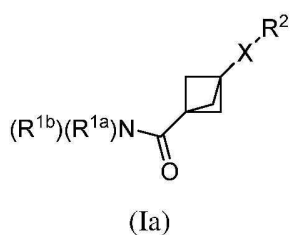
[0009] 또는 X는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

[0010] R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고, 이것은 하나의 R³으로 임의로 치환되고, 이것은 하나 이상의 R⁴로 임의로 치환되고,

[0011] 또는 R^{1a} 및 R^{1b}는 개재 질소와 함께, 조합되어 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들 중 어느 하나는 하나의 R³으로 임의로 치환되고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 R⁴로 임의로 치환되고;

[0012] R²는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

- [0013] 또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;
- [0014] R^3 은 아릴, (아릴)옥시, 헤테로아릴, (헤테로아릴)옥시, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^6 으로 임의로 치환되고;
- [0015] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;
- [0016] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0017] 2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0018] 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;
- [0019] 각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.
- [0020] 본원에 개시된 특정 화합물은 유용한 RIPK1 억제 활성을 가지며, RIPK1 가 적극적 역할을 하는 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 따라서, 넓은 양태에서, 특정 구현에는 또한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물 뿐만 아니라 화합물 및 조성물을 제조 및 사용하는 방법을 제공한다. 특정 구현에는 RIPK1 을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 구현에는 RIPK1-매개 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서의 RIPK1-매개 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 또한, RIPK1 의 억제에 의해 개선된 질환 또는 상태의 치료용 약제의 제조에서 사용하기 위한 본원에 개시된 특정 화합물의 용도를 제공한다.
- [0021] 또한 구현에 2 인, 하기 구조식 (Ia) 의 화합물이 제공된다:



- [0022] .
- [0023] 또는 그의 염, 식 중:
- [0024] X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,
- [0025] 또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;
- [0026] R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되고, 이것은 하나의 R^3 으로 임의로 치환되고, 이것은 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환되고,
- [0027] 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 개재 질소와 함께, 조합되어 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들 중 어느 하나는 하나의 R^3 으로 임의로 치환되고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환되고;

- [0028] R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,
- [0029] 또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;
- [0030] R^3 은 아릴, (아릴)옥시, 헤테로아릴, (헤테로아릴)옥시, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^6 으로 임의로 치환되고;
- [0031] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;
- [0032] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0033] 2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0034] 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택되고;
- [0035] 각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.
- [0036] 또한, 다음의 구현예가 제공된다:
- [0037] 구현예 3: 구현예 1 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 메틸, 할로 및 시아노로부터 선택된다.
- [0038] 구현예 4: 구현예 3 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로 및 시아노로부터 선택된다.
- [0039] 구현예 5: 구현예 4 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 플루오로 및 시아노로부터 선택된다.
- [0040] 구현예 6: 구현예 1 내지 5 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서:
- [0041] R^{1a} 는 알킬이고, 이것은 하나의 R^3 으로 임의로 치환되고, 이것은 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환되고;
- [0042] R^{1b} 는 H 이다.
- [0043] 구현예 7: 구현예 6 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 알킬이고, 이것은 1 개의 R^3 으로 치환되고, 이것은 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0044] 구현예 8: 구현예 6 내지 7 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 1, 2, 또는 3 개의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0045] 구현예 9: 구현예 8 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 1, 2, 또는 3 개의 R^4 로 치환된다.
- [0046] 구현예 10: 구현예 9 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 1 또는 2 개의 R^4 로 치환된다.
- [0047] 구현예 11: 구현예 9 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 2 개의 R^4 로 치환된다.
- [0048] 구현예 12: 구현예 9 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 2 또는 3 개의 R^4 로 치환된다.

- [0049] 구현예 13: 구현예 9 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 3 개의 R^4 로 치환된다.
- [0050] 구현예 14: 구현예 8 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 1 또는 2 개의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0051] 구현예 15: 구현예 14 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 1 개의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0052] 구현예 16: 구현예 14 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 1 개의 R^4 로 치환된다.
- [0053] 구현예 17: 구현예 1 내지 5 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 개재 질소와 함께, 조합되어 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들 중 어느 하나는 하나의 R^3 으로 임의로 치환되고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0054] 구현예 18: 구현예 17 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 개재 질소와 함께, 조합되어 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이것은 하나의 R^3 으로 임의로 치환되고, 이것은 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0055] 구현예 19: 구현예 18 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께 5 또는 6 개의 구성원을 갖는다.
- [0056] 구현예 20: 구현예 19 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 5 개의 구성원을 갖는다.
- [0057] 구현예 21: 구현예 20 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 피라졸린 및 피롤리딘으로부터 선택된다.
- [0058] 구현예 22: 구현예 18 내지 21 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 1 개의 R^3 으로 치환되고, 이것은 하나 이상의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0059] 구현예 23: 구현예 18 내지 22 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 1, 2 또는 3 개의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0060] 구현예 24: 구현예 23 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 1, 2 또는 3 개의 R^4 로 치환된다.
- [0061] 구현예 25: 구현예 24 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 1 또는 2 개의 R^4 로 치환된다.
- [0062] 구현예 26: 구현예 24 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 2 개의 R^4 로 치환된다.
- [0063] 구현예 27: 구현예 24 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 2 또는 3 개의 R^4 로 치환된다.
- [0064] 구현예 28: 구현예 24 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 3 개의 R^4 로 치환된다.
- [0065] 구현예 29: 구현예 23 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 1 또는 2 개의 R^4 로 임의로 치환된다.
- [0066] 구현예 30: 구현예 29 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재

질소와 함께, 1 개의 R^4 로 임의로 치환된다.

[0067] 구현예 31: 구현예 29 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 1 개의 R^4 로 치환된다.

[0068] 구현예 32: 구현예 9 내지 13 및 24 내지 28 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^4 는 할로이다.

[0069] 구현예 33: 구현예 12, 13, 27, 및 28 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 적어도 2 개의 R^4 는 할로이다.

[0070] 구현예 34: 구현예 1 내지 33 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^4 는 할로이다.

[0071] 구현예 35: 구현예 9 내지 13 및 24 내지 28 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^4 는 플루오로이다.

[0072] 구현예 36: 구현예 12, 13, 27, 및 28 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 적어도 2 개의 R^4 는 플루오로이다.

[0073] 구현예 37: 구현예 1 내지 36 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^4 는 플루오로이다.

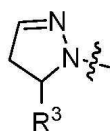
[0074] 구현예 38: 구현예 14 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 는 R^4 로 미치환된다.

[0075] 구현예 39: 구현예 29 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, R^4 로 미치환된다.

[0076] 구현예 40: 구현예 22 내지 39 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 피라졸린이다.

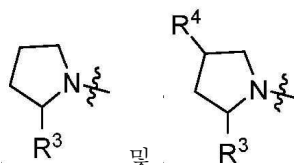
[0077] 구현예 41: 구현예 22 내지 39 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재 질소와 함께, 피롤리딘이다.

[0078] 구현예 42: 구현예 22 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재



질소와 함께, 이다.

[0079] 구현예 43: 구현예 22 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재

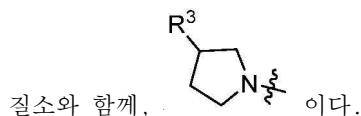


질소와 함께, 및 으로부터 선택된다.

[0080] 구현예 44: 구현예 43 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^4 는 할로이다.

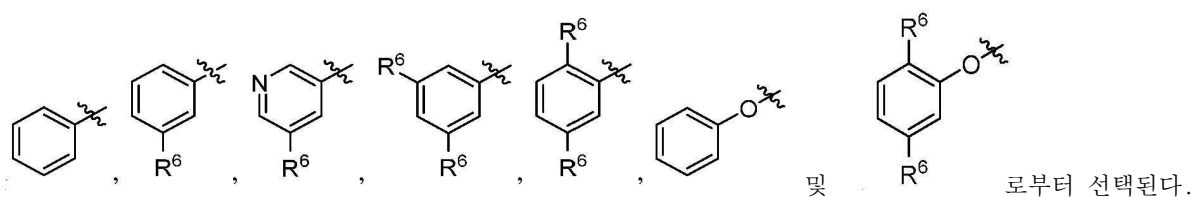
[0081] 구현예 45: 구현예 43 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^4 는 플루오로이다.

[0082] 구현예 46: 구현예 22 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 형성된 헤테로시클로알킬은 개재

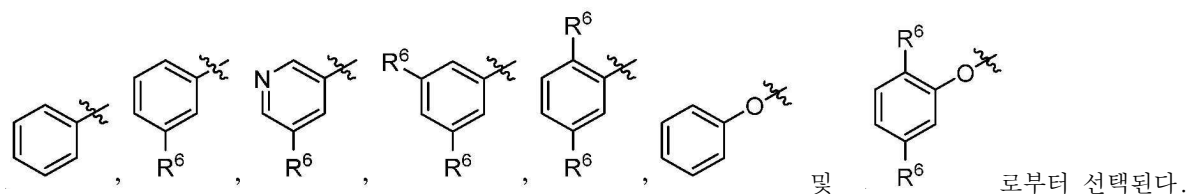


- [0083] 구현예 47: 구현예 1 내지 46 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0084] 구현예 48: 구현예 47의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 메틸, 시아노, 메톡시, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.
- [0085] 구현예 49: 구현예 48의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 메틸, 시아노 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0086] 구현예 50: 구현예 1 내지 46 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 시아노, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0087] 구현예 51: 구현예 50의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 메톡시, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.
- [0088] 구현예 52: 구현예 51의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 히드록시메틸, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0089] 구현예 53: 구현예 52의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 메틸 및 시아노로부터 선택된다.
- [0090] 구현예 54: 구현예 53의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로 및 시아노로부터 선택된다.
- [0091] 구현예 55: 구현예 1 내지 54 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 1, 2, 또는 3 개의 R^6 으로 임의로 치환된다.
- [0092] 구현예 56: 구현예 55의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 1, 2, 또는 3 개의 R^6 으로 치환된다.
- [0093] 구현예 57: 구현예 56의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 1 또는 2 개의 R^6 으로 치환된다.
- [0094] 구현예 58: 구현예 56의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 2 개의 R^6 으로 치환된다.
- [0095] 구현예 59: 구현예 56의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 2 또는 3 개의 R^6 으로 치환된다.
- [0096] 구현예 60: 구현예 56의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 3 개의 R^6 으로 치환된다.
- [0097] 구현예 61: 구현예 57 내지 60 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^6 은 할로이다.
- [0098] 구현예 62: 구현예 57 내지 60 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^6 은 플루오로이다.
- [0099] 구현예 63: 구현예 59 내지 60 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 적어도 2 개의 R^6 은 할로이다.
- [0100] 구현예 64: 구현예 59 내지 60 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 적어도 2 개의 R^6 은 플루오로이다.
- [0101] 구현예 65: 구현예 55의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 1 또는 2 개의 R^6 으로 임의로 치환된다.

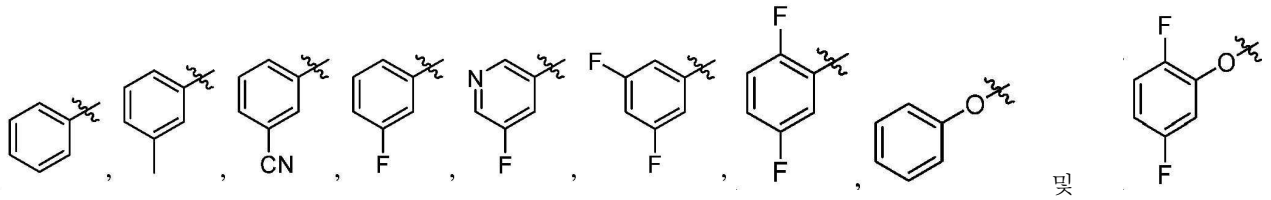
- [0102] 구현예 66: 구현예 65 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 1 개의 R^6 으로 임의로 치환된다.
- [0103] 구현예 67: 구현예 65 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 1 개의 R^6 으로 치환된다.
- [0104] 구현예 68: 구현예 1 내지 67 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^6 은 할로이다.
- [0105] 구현예 69: 구현예 1 내지 67 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^6 은 플루오로이다.
- [0106] 구현예 70: 구현예 1 내지 46 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 R^6 으로 미치환된다.
- [0107] 구현예 71: 구현예 1 내지 70 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 아릴, (아릴)옥시, 헤테로아릴, 및 (헤테로아릴)옥시로부터 선택된다.
- [0108] 구현예 72: 구현예 71 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 C_{6-10} 아릴, (C_{6-10} 아릴)옥시, 5-10-원 헤테로아릴, 및 (5-10-원 헤테로아릴)옥시로부터 선택된다.
- [0109] 구현예 73: 구현예 72 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 페닐, 페녹시, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, (피리디닐)옥시, (피리다지닐)옥시, (피리미디닐)옥시, (피라지닐)옥시, 티아졸릴, (티아졸릴)옥시, 피라졸릴, 및 (피라졸릴)옥시로부터 선택된다.
- [0110] 구현예 74: 구현예 72 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 C_{6-10} 아릴, (C_{6-10} 아릴)옥시, 6-10-원 헤테로아릴, 및 (6-10-원 헤테로아릴)옥시로부터 선택된다.
- [0111] 구현예 75: 구현예 74 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 페닐, 페녹시, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, (피리디닐)옥시, (피리다지닐)옥시, (피리미디닐)옥시, 및 (피라지닐)옥시로부터 선택된다.
- [0112] 구현예 76: 구현예 75 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 페닐, 페녹시, 피리디닐, 및 (피리디닐)옥시로부터 선택된다.
- [0113] 구현예 77: 구현예 76 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 페닐, 페녹시, 및 피리디닐로부터 선택된다.
- [0114] 구현예 78: 구현예 55 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은



- [0115] 구현예 79: 구현예 55 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은

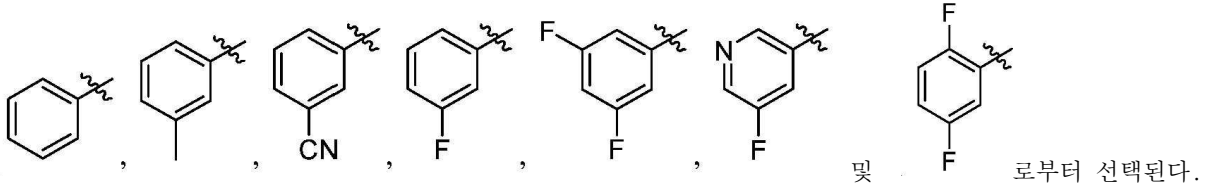


- [0116] 구현예 80: 구현예 50 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은



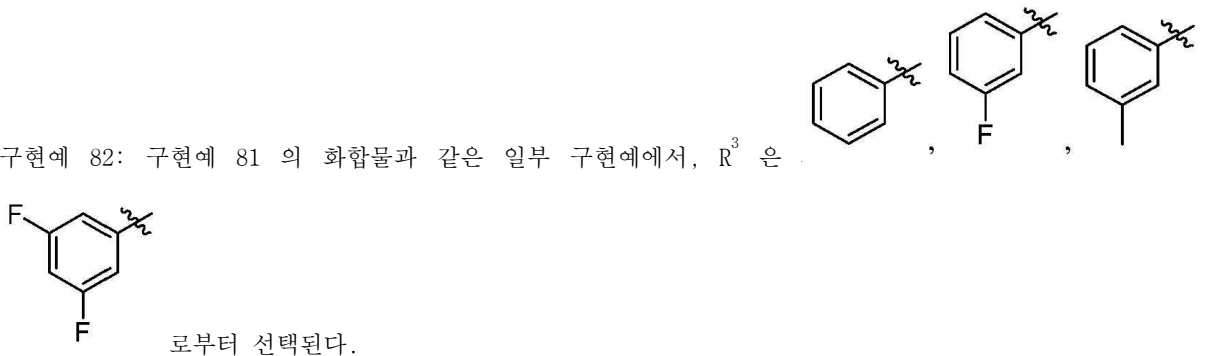
로부터 선택된다.

[0117] 구현예 81: 구현예 80의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은



로부터 선택된다.

[0118] 구현예 82: 구현예 81의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은



로부터 선택된다.

[0119] 구현예 83: 구현예 56의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0120] 구현예 84: 구현예 83의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 페닐 및 피리디닐로부터 선택된다.

[0121] 구현예 85: 구현예 84의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 페닐이다.

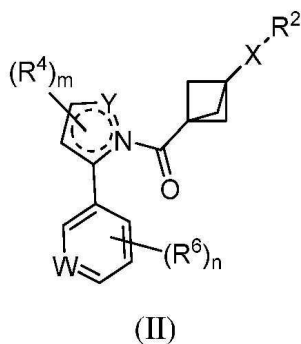
[0122] 구현예 86: 구현예 56의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 (아릴)옥시 및 (헤테로아릴)옥시로부터 선택된다.

[0123] 구현예 87: 구현예 86의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^3 은 페녹시이다.

[0124] 구현예 88: 구현예 83 내지 87 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^6 은 할로이다.

[0125] 구현예 89: 구현예 83 내지 87 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^6 은 플루오로이다.

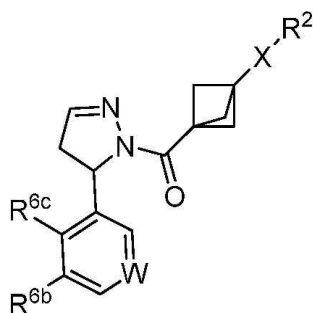
[0126] 또한 구현예 90인, 하기 구조식 (II)을 갖는 구현예 1의 화합물이 제공된다:



[0127]

- [0128] 또는 그의 염, 식 중:
- [0129] m 은 0, 1 및 2 로부터 선택되고;
- [0130] n 은 0, 1, 2 및 3 으로부터 선택되고;
- [0131] W 는 C(R^{6a}) 및 N 으로부터 선택되고;
- [0132] X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R⁷ 로 임의로 치환되고,
- [0133] 또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;
- [0134] Y 는 CH₂, CH, NH 및 N 으로부터 선택되고;
- [0135] Y 와 개재 탄소 및 질소는 조합하여 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0136] R² 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,
- [0137] 또는 R² 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R⁵ 로 임의로 치환되고;
- [0138] 각각의 R⁴ 는 독립적으로 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;
- [0139] 각각의 R⁵ 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, P(O)(CH₃)₂, SO₂CH₃, 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0140] 2 개의 R⁵ 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0141] 각각의 R⁶ 은 독립적으로 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;
- [0142] R^{6a} 는 H, 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬, 및 할로알콕시로부터 선택되고;
- [0143] 각각의 R⁷ 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.
- [0144] 구현예 91: 구현예 90 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, m 은 0 및 1 로부터 선택된다.
- [0145] 구현예 92: 구현예 91 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, m 은 1 이다.
- [0146] 구현예 93: 구현예 91 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, m 은 0 이다.
- [0147] 구현예 94: 구현예 90 내지 93 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, n 은 0, 1, 및 2 로부터 선택된다.
- [0148] 구현예 95: 구현예 94 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, n 은 0 및 1 로부터 선택된다.
- [0149] 구현예 96: 구현예 94 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, n 은 1 및 2 로부터 선택된다.
- [0150] 구현예 97: 구현예 95 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, n 은 1 이다.
- [0151] 구현예 98: 구현예 90 내지 97 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} 는 H, 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0152] 구현예 99: 구현예 98 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} 는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, 시아노, 메톡시, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.

- [0153] 구현예 100: 구현예 99 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} 는 H, 플루오로, 메틸, 시아노, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0154] 구현예 101: 구현예 100 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} 는 H 및 플루오로로부터 선택된다.
- [0155] 구현예 102: 구현예 100 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} 는 H 이다.
- [0156] 구현예 103: 구현예 90 내지 97 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} 는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 메톡시, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.
- [0157] 구현예 104: 구현예 103 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} 는 H, 플루오로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 히드록시메틸, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0158] 구현예 105: 구현예 90 내지 104 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, 알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 및 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0159] 구현예 106: 구현예 105 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 시아노, 메톡시, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.
- [0160] 구현예 107: 구현예 106 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로, 메틸, 시아노 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0161] 구현예 108: 구현예 90 내지 104 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 시아노, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0162] 구현예 109: 구현예 108 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 메톡시, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.
- [0163] 구현예 110: 구현예 109 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 히드록시메틸, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0164] 구현예 111: 구현예 95 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, n 은 0 이다.
- [0165] 또한 구현예 112 인, 하기 구조식 (III) 을 갖는 구현예 90 의 화합물이 제공된다:



(III)

- [0166] .
- [0167] 또는 그의 염, 식 중:
- [0168] W 는 $C(R^{6a})$ 및 N 으로부터 선택되고;
- [0169] X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,

[0170] 또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

[0171] R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

[0172] 또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;

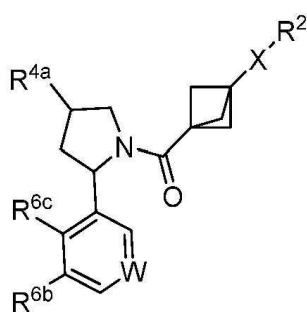
[0173] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0174] 2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0175] R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;

[0176] 각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.

[0177] 또한 구현예 113 인, 하기 구조식 (IV) 을 갖는 구현예 90 의 화합물이 제공된다:



(IV)

[0178]

[0179] 또는 그의 염, 식 중:

[0180] W 는 $C(R^{6a})$ 및 N 으로부터 선택되고;

[0181] X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,

[0182] 또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

[0183] R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

[0184] 또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;

[0185] R^{4a} 는 H, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;

[0186] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로

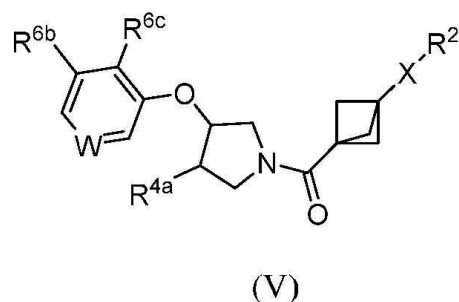
알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0187] 2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0188] R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;

[0189] 각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.

[0190] 또한 구현예 114 인, 하기 구조식 (V) 을 갖는 구현예 1 의 화합물이 제공된다:



[0191]

[0192] 또는 그의 염, 식 중:

[0193] W 는 $C(R^{6a})$ 및 N 으로부터 선택되고;

[0194] X 는 알킬렌이고, 하나 이상의 R^7 로 임의로 치환되고,

[0195] 또는 X 는 카르바모일, 카르보닐 및 결합으로부터 선택되고;

[0196] R^2 는 수소, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택되고,

[0197] 또는 R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 로 임의로 치환되고;

[0198] R^{4a} 는 H, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;

[0199] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0200] 2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0201] R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;

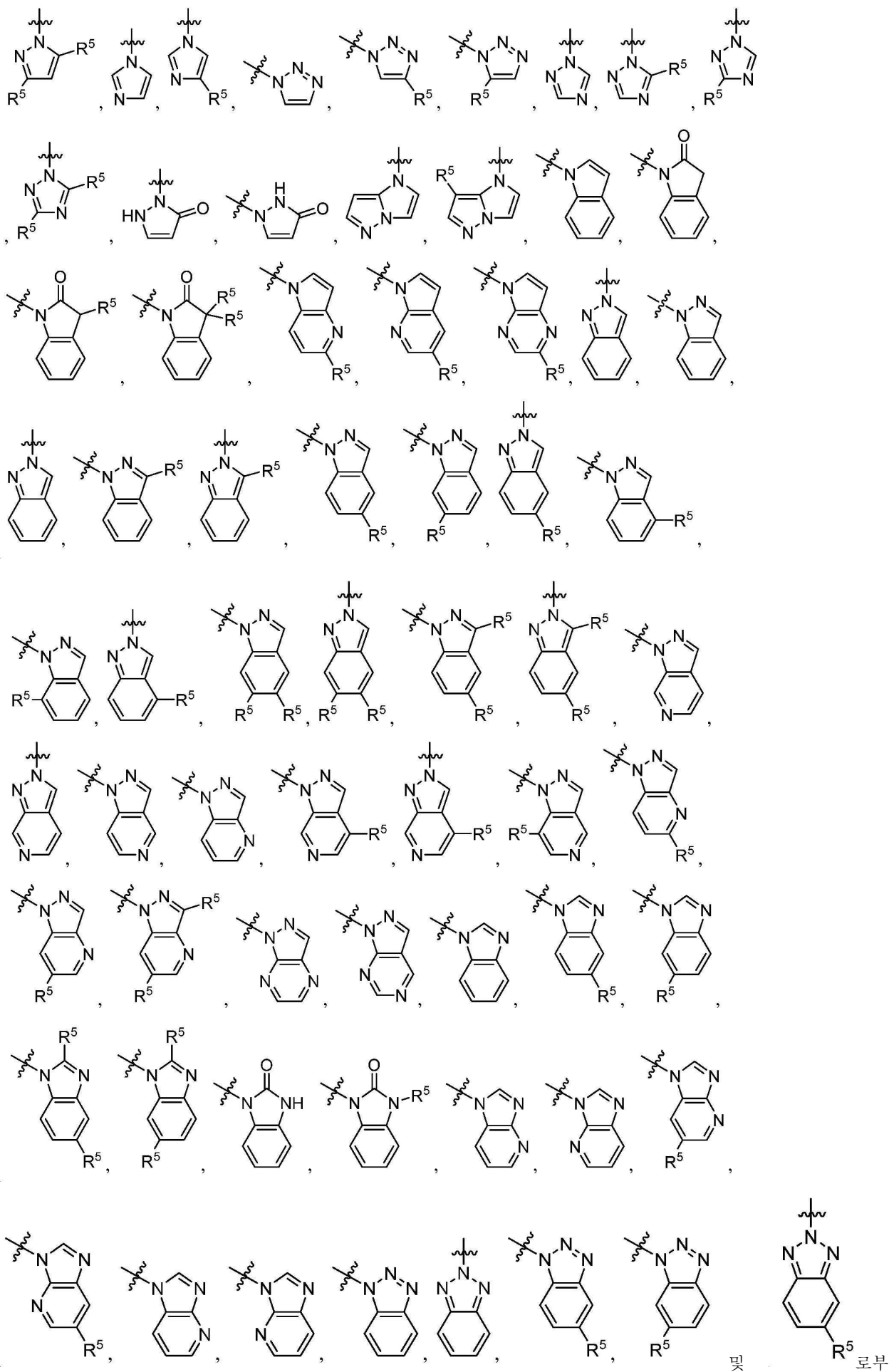
[0202] 각각의 R^7 은 독립적으로 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.

[0203] 구현예 115: 구현예 112 내지 114 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬, 시아노, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택된다.

- [0204] 구현예 116: 구현예 115 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 플루오로, 클로로, 메틸, 시아노, 메톡시, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.
- [0205] 구현예 117: 구현예 116 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 플루오로, 메틸, 시아노, 히드록시메틸, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0206] 구현예 118: 구현예 117 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 플루오로, 메틸, 시아노, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0207] 구현예 119: 구현예 118 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H 및 플루오로로부터 선택된다.
- [0208] 구현예 120: 구현예 112 내지 119 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 정확하게 하나는 H 이다.
- [0209] 구현예 121: 구현예 120 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6b} 는 H 이다.
- [0210] 구현예 122: 구현예 120 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6c} 는 H 이다.
- [0211] 구현예 123: 구현예 112 내지 119 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 정확하게 2 개는 H 이다.
- [0212] 구현예 124: 구현예 112 내지 119 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, W 는 $C(R^{6a})$ 이다.
- [0213] 구현예 125: 구현예 124 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} 는 H 이다.
- [0214] 구현예 126: 구현예 112 내지 119 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, W 는 N 이다.
- [0215] 구현예 127: 구현예 125 내지 126 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6b} 및 R^{6c} 중 정확하게 하나는 H 이다.
- [0216] 구현예 128: 구현예 125 내지 126 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6b} 및 R^{6c} 는 H 이다.
- [0217] 구현예 129: 구현예 112 내지 128 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{4a} 는 H, 할로, 및 시아노로부터 선택된다.
- [0218] 구현예 130: 구현예 129 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{4a} 는 H 및 플루오로로부터 선택된다.
- [0219] 구현예 131: 구현예 130 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{4a} 는 플루오로이다.
- [0220] 구현예 132: 구현예 129 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{4a} 는 H 이다.
- [0221] 구현예 133: 구현예 1 내지 132 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (시클로알킬)옥시, (헤테로시클로알킬)옥시, (아릴)옥시, (헤테로아릴)옥시, (알킬)카르보닐, (시클로알킬)카르보닐, (헤테로시클로알킬)카르보닐, (아릴)카르보닐, (알킬)아미노, (시클로알킬)아미노, (헤테로시클로알킬)아미노, (아릴)아미노, 및 (헤테로아릴)아미노로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1, 2, 또는 3 개의 R^5 로 임의로 치환된다.
- [0222] 구현예 134: 구현예 133 의 화합물과 같은 일부 구현예에서:
- [0223] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$ 및 SO_2CH_3 으로부터 선택되고;

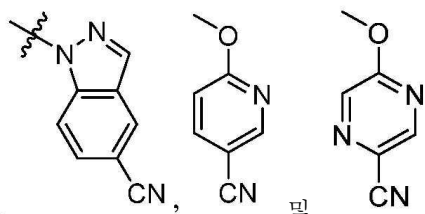
- [0224] 2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0225] 구현예 135: 구현예 134 의 화합물과 같은 일부 구현예에서:
- [0226] 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로, 클로로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;
- [0227] 2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0228] 구현예 136: 구현예 135 의 화합물과 같은 일부 구현예에서:
- [0229] 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로, 시아노, 메틸, 메톡시, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시클로프로필 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;
- [0230] 2 개의 R^5 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0231] 구현예 137: 구현예 133 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 할로, 시아노, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 옥소, $P(O)(CH_3)_2$ 및 SO_2CH_3 으로부터 선택된다.
- [0232] 구현예 138: 구현예 137 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로, 클로로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.
- [0233] 구현예 139: 구현예 138 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로, 시아노, 메틸, 메톡시, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시클로프로필, 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.
- [0234] 구현예 140: 구현예 137 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 F, Cl, Br, CN, $CONH_2$, 메틸, 메톡시, $P(O)(CH_3)_2$, 및 (메틸)피라졸릴로부터 선택된다.
- [0235] 구현예 141: 구현예 140 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 F, 메틸, CN, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0236] 구현예 142: 구현예 141 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 F, 메틸, 및 CN 으로부터 선택된다.
- [0237] 구현예 143: 구현예 142 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 CN 이다.
- [0238] 구현예 144: 구현예 133 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^5 는 1 또는 2 개의 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0239] 구현예 145: 구현예 144 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^5 는 피롤, 피라졸, 및 이미다졸로부터 선택되고, 이 중 임의의 것은 1 개의 알킬로 임의로 치환된다.
- [0240] 구현예 146: 구현예 144 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^5 는 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 및 피라진으로부터 선택되고, 이 중 임의의 것은 1 개의 알킬로 임의로 치환된다.
- [0241] 구현예 147: 구현예 144 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^5 는 1 개의 메틸로 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0242] 구현예 148: 구현예 133 내지 147 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 아릴, 헤테로아릴, (아릴)옥시, 및 (헤테로아릴)옥시로부터 선택된다.

- [0243] 구현예 149: 구현예 148 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다.
- [0244] 구현예 150: 구현예 148 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 (아릴)옥시 및 (헤테로아릴)옥시로부터 선택된다.
- [0245] 구현예 151: 구현예 133 내지 147 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-6} 알킬, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ 알킬), $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{3-7} 시클로알킬, 3-7 원 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-10 원 헤테로아릴, C_{1-6} 알콕시, $(C_{3-7}$ 시클로알킬)옥시, (3-7 원 헤테로시클로알킬)옥시, $(C_{6-10}$ 아릴)옥시, (5-10 원 헤테로아릴)옥시, $(C_{1-6}$ 알킬)카르보닐, $(C_{3-7}$ 시클로알킬)카르보닐, (3-7 원 헤테로시클로알킬)카르보닐, $(C_{6-10}$ 아릴)카르보닐, $NH(C_{1-6}$ 알킬), $NH(C_{3-7}$ 시클로알킬), $NH(3-7$ 원 헤테로시클로알킬), $NH(C_{6-10}$ 아릴), 및 $NH(5-10$ 원 헤테로아릴)로부터 선택된다.
- [0246] 구현예 152: 구현예 151 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 NH_2 , $NH(C_{1-6}$ 알킬), $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $NH(C_{3-7}$ 시클로알킬), $NH(3-7$ 원 헤테로시클로알킬), $NH(C_{6-10}$ 아릴), 및 $NH(5-10$ 원 헤테로아릴)로부터 선택된다.
- [0247] 구현예 153: 구현예 152 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 NH_2 , $NH(C_{1-6}$ 알킬), $NH(C_{6-10}$ 아릴), 및 $NH(5-10$ 원 헤테로아릴)로부터 선택된다.
- [0248] 구현예 154: 구현예 152 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 NH_2 , $NHCH_3$, $NH(페닐)$, $NH(피리미딘-2-일)$, 및 $NH(피리미딘-4-일)$ 로부터 선택된다.
- [0249] 구현예 155: 구현예 151 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 5-10 원 헤테로아릴이다.
- [0250] 구현예 156: 구현예 151 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 피라졸-1-일, 1H-인다졸-1-일, 2H-인다졸-2-일, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일, 이미다졸-1-일, 벤조[d]이미다졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일, 및 2H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-2-일로부터 선택된다.
- [0251] 구현예 157: 구현예 151 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-6} 알콕시, $(C_{3-7}$ 시클로알킬)옥시, (3-7 원 헤테로시클로알킬)옥시, $(C_{6-10}$ 아릴)옥시, 및 (5-10 원 헤테로아릴)옥시로부터 선택된다.
- [0252] 구현예 158: 구현예 157 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-6} 알콕시, $(C_{3-7}$ 시클로알킬)옥시, 및 (3-7 원 헤테로시클로알킬)옥시로부터 선택된다.
- [0253] 구현예 159: 구현예 157 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 $(C_{6-10}$ 아릴)옥시, 및 (5-10 원 헤테로아릴)옥시로부터 선택된다.
- [0254] 구현예 160: 구현예 133 내지 159 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 1 또는 2 개의 R^5 로 임의로 치환된다.
- [0255] 구현예 161: 구현예 160 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 1 개의 R^5 로 임의로 치환된다.
- [0256] 구현예 162: 구현예 161 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 1 개의 R^5 로 치환된다.
- [0257] 구현예 163: 구현예 161 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 R^5 로 미치환된다.



터 선택된다.

[0260] 구현예 166: 구현예 1 내지 132 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는



로부터 선택된다.

[0261] 구현예 167: 구현예 1 내지 132 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 H, 히드록시, 시아노, 및 할로로부터 선택된다.

[0262] 구현예 168: 구현예 167 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^2 는 플루오로 및 클로로부터 선택된다.

[0263] 구현예 169: 구현예 133 내지 168 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^7 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.

[0264] 구현예 170: 구현예 169 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^7 은 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, 시아노, 플루오로, 클로로, 및 히드록시로부터 선택된다.

[0265] 구현예 171: 구현예 170 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^7 은 독립적으로 CH_3 , 시아노, 플루오로, 클로로, 및 히드록시로부터 선택된다.

[0266] 구현예 172: 구현예 133 내지 171 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, X 는 알킬렌이고 1 개의 R^7 로 임의로 치환된다.

[0267] 구현예 173: 구현예 172 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, X 는 C_{1-6} 알킬렌이고 1 개의 R^7 로 임의로 치환된다.

[0268] 구현예 174: 구현예 172 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, X 는 알킬렌이고 R^7 로 미치환된다.

[0269] 구현예 175: 구현예 173 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, X 는 $-CH_2-$ 및 $-CHR^7-$ 로부터 선택된다.

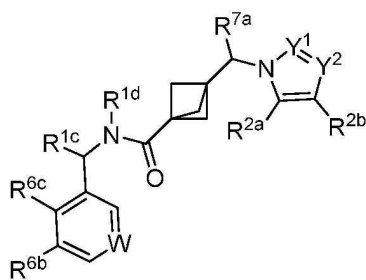
[0270] 구현예 176: 구현예 172 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, X 는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CHOH-$, 및 $-CHF-$ 로부터 선택된다.

[0271] 구현예 177: 구현예 176 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, X 는 $-CH_2-$ 이다.

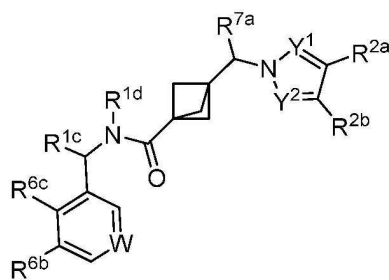
[0272] 구현예 178: 구현예 133 내지 168 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, X 는 카르바모일이다.

[0273] 구현예 179: 구현예 133 내지 168 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, X 는 카르보닐이다.

[0274] 또한 구현예 180 인, 하기 구조식 (VIa) 또는 하기 구조식 (VIb) 을 갖는 구현예 90 의 화합물이 제공된다:



(VIa)



(VIb)

[0275]

[0276] 또는 그의 염, 식 중:

[0277] W 는 C(R^{6a}) 및 N 으로부터 선택되고;

[0278] Y¹ 및 Y² 는 독립적으로 CH, C(R₅) 및 N 으로부터 선택되고;

[0279] R^{1c} 및 R^{1d} 는 개재 탄소 및 질소와 함께 조합되어 하나의 R⁴ 로 임의로 치환된 5-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0280] R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H, 히드록시, 시아노, 할로, 및 알킬로부터 선택되고,

[0281] 또는 R^{2a} 및 R^{2b} 는 조합되어 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 이들 중 어느 하나는 1 또는 2 개의 R⁵ 로 임의로 치환되고;

[0282] R⁴ 는 할로, 시아노, 및 히드록시로부터 선택되고;

[0283] 각각의 R⁵ 는 독립적으로 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 옥소, P(O)(CH₃)₂, SO₂CH₃, 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0284] 2 개의 R⁵ 는 개재 원자와 함께, 임의로 조합되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0285] R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;

[0286] R^{7a} 는 H, 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.

[0287] 구현예 181: 구현예 180 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y² 는 독립적으로 CH, C(CH₃), 및 N 으로부터 선택된다.

[0288] 구현예 182: 구현예 180 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y² 는 독립적으로 CH 및 N 으로부터 선택된다.

[0289] 구현예 183: 구현예 180 내지 182 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 조합하여 -CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, 및 -CH=CH-CH=N- 로부터 선택된 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R⁵ 로 임의로 치환된다.

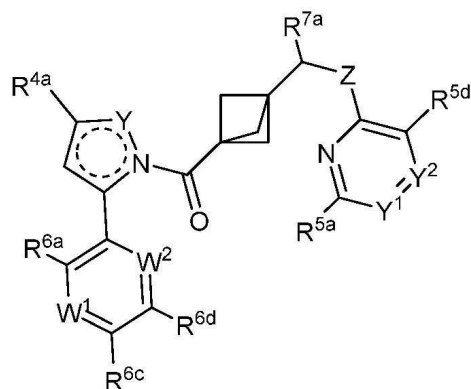
[0290] 구현예 184: 구현예 183 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 조합되어 -CH=CH-CH=CH- 를 형성하고, 이것은 1 또는 2 개의 R⁵ 로 임의로 치환된다.

- [0291] 구현예 185: 구현예 180 내지 184 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로, 클로로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.
- [0292] 구현예 186: 구현예 185 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 플루오로, 시아노, 메틸, 메톡시, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시클로프로필, 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.
- [0293] 구현예 187: 구현예 180 내지 186 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 시아노, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택된다.
- [0294] 구현예 188: 구현예 187 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 플루오로, 클로로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 메톡시, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다.
- [0295] 구현예 189: 구현예 188 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 플루오로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 히드록시메틸, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0296] 구현예 190: 구현예 189 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H, 플루오로, 메틸, 시아노, 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0297] 구현예 191: 구현예 190 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 는 독립적으로 H 및 플루오로로부터 선택된다.
- [0298] 구현예 192: 구현예 180 내지 191 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 정확하게 하나는 H 이다.
- [0299] 구현예 193: 구현예 120 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6b} 는 H 이다.
- [0300] 구현예 194: 구현예 120 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6c} 는 H 이다.
- [0301] 구현예 195: 구현예 112 내지 119 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 정확하게 2 개는 H 이다.
- [0302] 구현예 196: 구현예 180 내지 186 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{7a} 는 H, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.
- [0303] 구현예 197: 구현예 196 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{7a} 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2H_3$, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.
- [0304] 구현예 198: 구현예 197 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{7a} 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2H_3$, 시아노, 플루오로, 클로로, 및 히드록시로부터 선택된다.
- [0305] 구현예 199: 구현예 198 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{7a} 는 H 로부터 선택, CH_3 , 시아노, 플루오로, 클로로, 및 히드록시로부터 선택된다.
- [0306] 구현예 200: 구현예 199 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{7a} 는 H, CH_3 , 플루오로 및 히드록시로부터 선택된다.
- [0307] 구현예 201: 구현예 200 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{7a} 는 H 로부터 선택, 플루오로 및 히드록시로부터 선택된다.

[0308] 구현예 202: 구현예 201 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{7a} 는 H 및 플루오로로부터 선택된다.

[0309] 구현예 203: 구현예 202 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{7a} 는 H 이다.

[0310] 또한 구현예 204 인, 하기 구조식 (VII) 을 갖는 구현예 90 의 화합물이 제공된다:



(VII)

[0311]

[0312] 또는 그의 염, 식 중:

[0313] W^1 은 $C(R^{6b})$ 및 N 으로부터 선택되고;

[0314] W^2 는 $C(R^{6e})$ 및 N 으로부터 선택되고;

[0315] Y 는 CH_2 , CH, NH 및 N 으로부터 선택되고;

[0316] Y 와 개재 탄소 및 질소는 조합하여 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0317] Y^1 은 $C(R^{5b})$ 및 N 으로부터 선택되고;

[0318] Y^2 는 $C(R^{5c})$ 및 N 으로부터 선택되고;

[0319] Z 는 O, NH, 및 $N(CH_3)$ 으로부터 선택되고;

[0320] R^{1c} 및 R^{1d} 는 개재 탄소 및 질소와 함께 조합되어 하나의 R^4 로 임의로 치환된 5-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0321] R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H, 히드록시, 시아노, 할로, 및 알킬로부터 선택되고,

[0322] 또는 R^{2a} 및 R^{2b} 는 조합되어 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 이들 중 어느 하나는 1 또는 2 개의 R^5 로 임의로 치환되고;

[0323] R^{4a} 는 H, 할로, 시아노 및 히드록시로부터 선택되고;

[0324] R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 독립적으로 H, 할로, 시아노, 아미도, 알킬, 알콕시, 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 할로알킬, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 하나 이상의 알킬로 임의로 치환된 아릴, 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0325] R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , 및 R^{6e} 는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 시클로알킬, 시아노, 알콕시, 히드록시, 할로알킬, 히드록시알킬 및 할로알콕시로부터 선택되고;

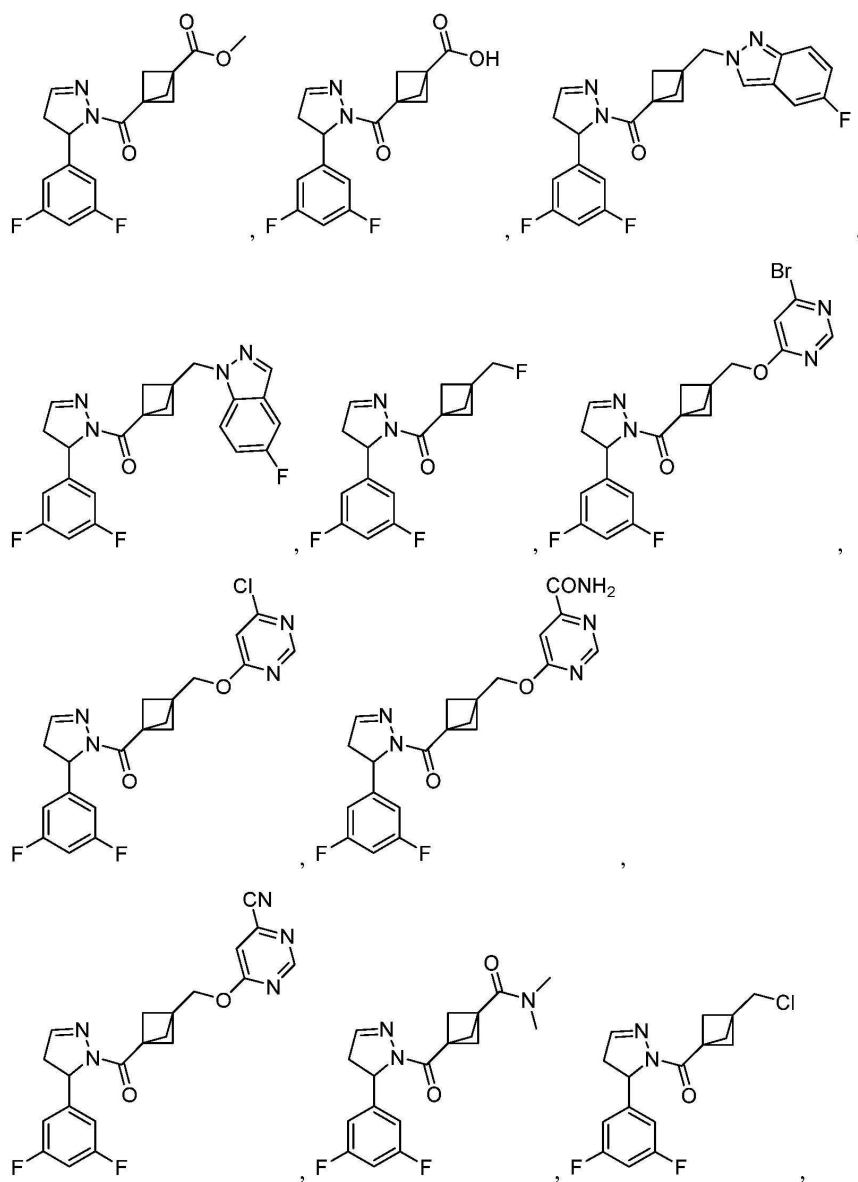
[0326] R^{7a} 는 H, 알킬, 시아노, 할로, 및 히드록시로부터 선택된다.

[0327] 구현예 205: 구현예 204 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, Y 와 개재 탄소 및 질소에 의해 형성된 헤테로시클

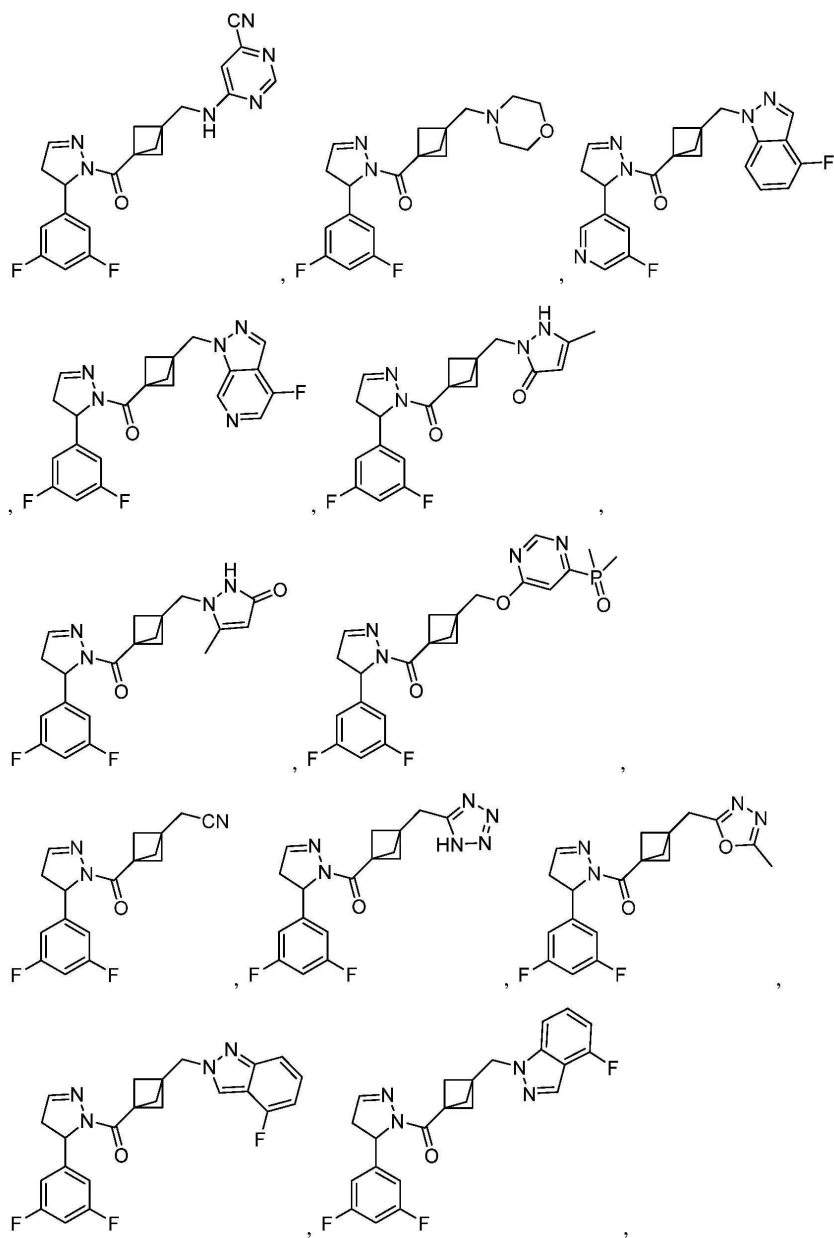
로알킬은 피라졸린 및 피롤리딘으로부터 선택된다.

- [0328] 구현예 206: 구현예 204 및 205 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 독립적으로 H, 할로, 시아노, $CONH_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , 및 메틸로 임의로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로아릴로부터 선택된다.
- [0329] 구현예 207: 구현예 206 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , 및 R^{5d} 는 독립적으로 H, 할로, 시아노, $CONH_2$, 메틸, 메톡시, 및 (메틸)피라졸릴로부터 선택된다.
- [0330] 구현예 208: 구현예 204 내지 207 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{5a} 및 R^{5d} 중 적어도 하나는 H 이다.
- [0331] 구현예 209: 구현예 208 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{5a} 및 R^{5d} 는 H 이다.
- [0332] 구현예 210: 구현예 204 내지 209 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 중 최대 하나는 N 이다.
- [0333] 구현예 211: 구현예 204 내지 210 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, Y^1 은 $C(R^{5b})$ 이다.
- [0334] 구현예 212: 구현예 204 내지 211 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, Y^2 는 $C(R^{5c})$ 이다.
- [0335] 구현예 213: 구현예 204 내지 212 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , 및 R^{6e} 는 독립적으로 H, 할로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 메톡시, 히드록시, 할로메틸, 히드록시메틸 및 할로메톡시로부터 선택된다.
- [0336] 구현예 214: 구현예 213 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , 및 R^{6e} 는 독립적으로 H, 할로, 메틸, 시클로프로필, 시아노, 및 히드록시메틸로부터 선택된다.
- [0337] 구현예 215: 구현예 214 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , 및 R^{6e} 는 독립적으로 H, 플루오로, 및 메틸로부터 선택된다.
- [0338] 구현예 216: 구현예 204 내지 215 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6c} , 및 R^{6d} 중 적어도 하나는 H 이다.
- [0339] 구현예 217: 구현예 216 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6c} , 및 R^{6d} 중 적어도 2 개는 H 이다.
- [0340] 구현예 218: 구현예 217 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, R^{6a} , R^{6c} , 및 R^{6d} 는 H 이다.
- [0341] 구현예 219: 구현예 204 내지 218 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 중 최대 하나는 N 이다.
- [0342] 구현예 220: 구현예 204 내지 219 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, W^1 은 $C(R^{6b})$ 이다.
- [0343] 구현예 221: 구현예 220 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, W^1 은 CH 및 CF 로부터 선택된다.
- [0344] 구현예 222: 구현예 204 내지 221 중 어느 하나의 화합물과 같은 일부 구현예에서, W^2 는 $C(R^{6e})$ 이다.
- [0345] 구현예 223: 구현예 222 의 화합물과 같은 일부 구현예에서, W^2 는 CH 및 CF 로부터 선택된다.

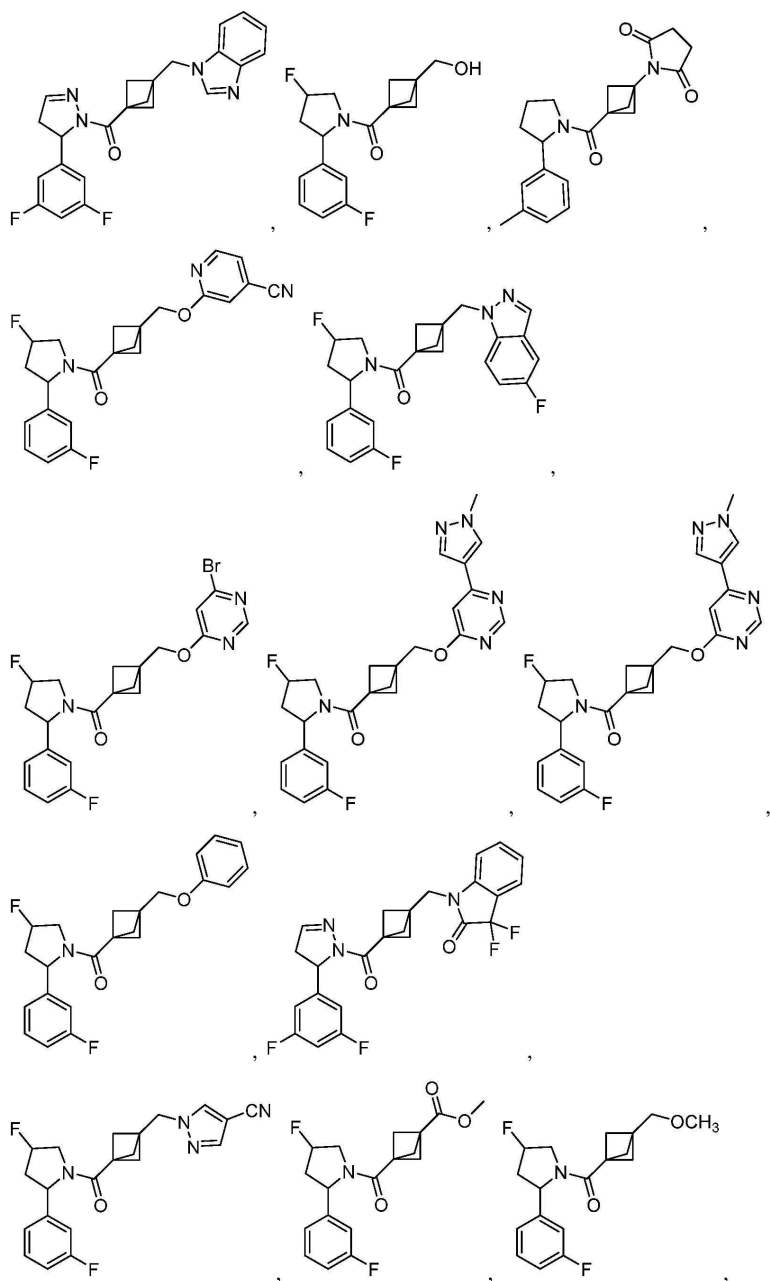
[0346] 구현예 224: 일부 구현예에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



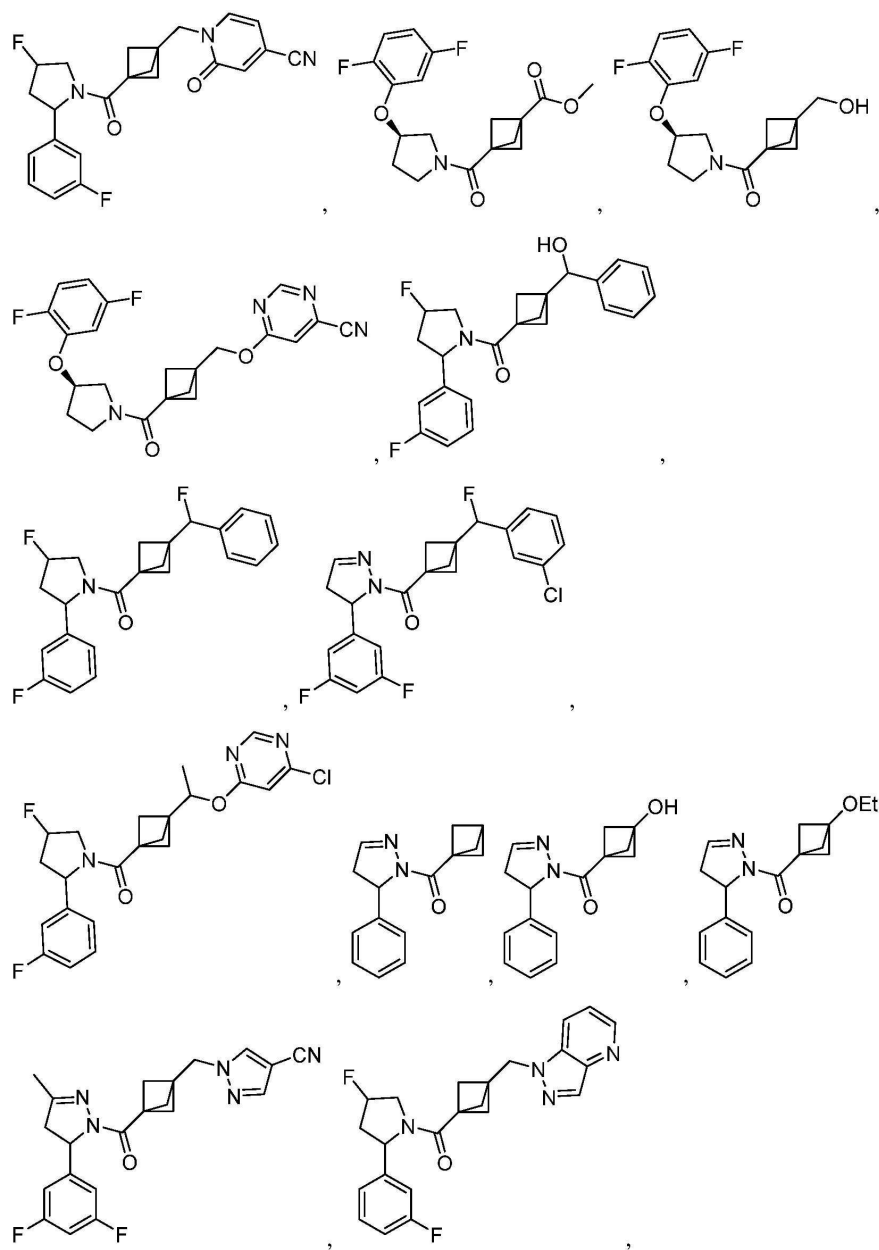
[0347]



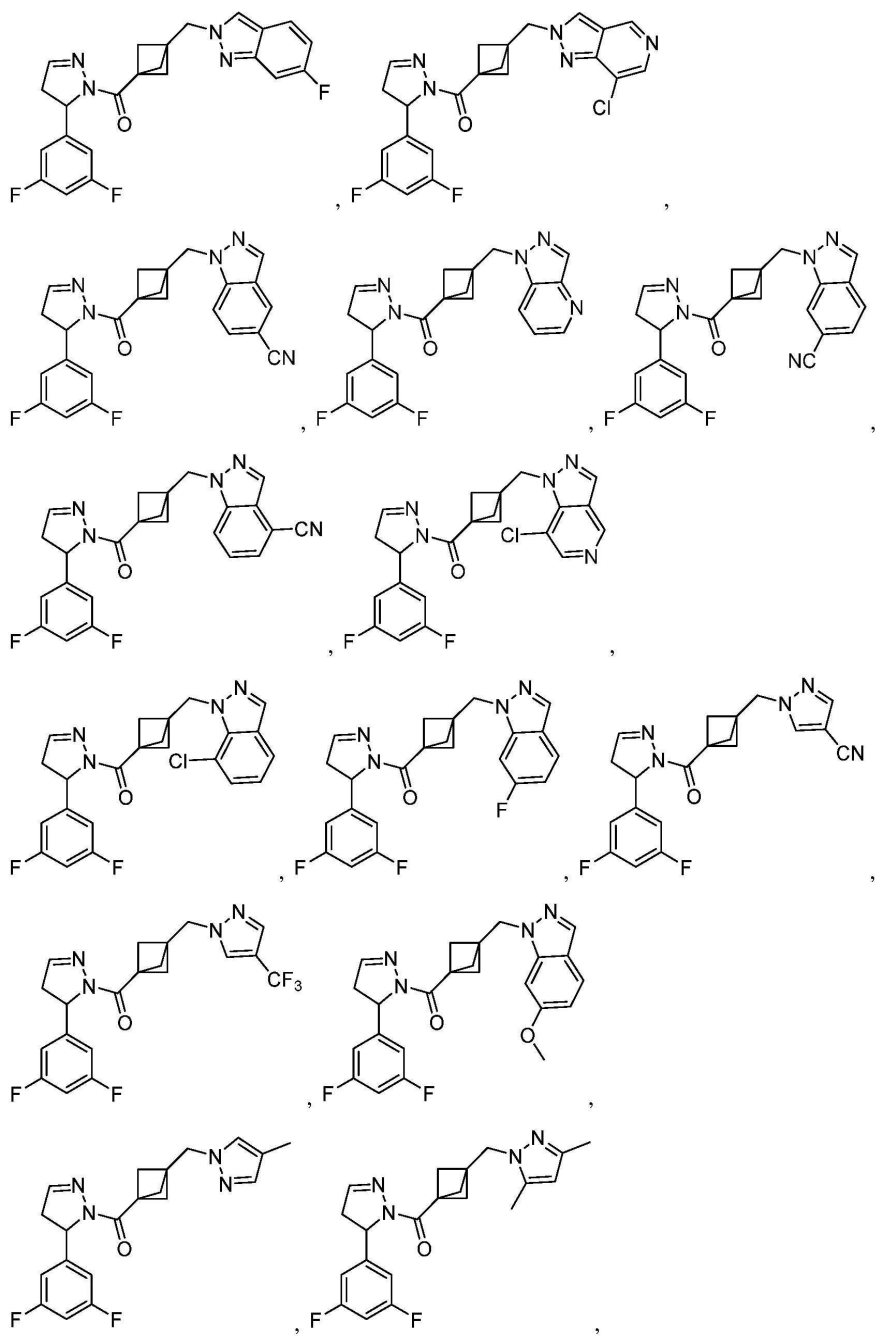
[0348]



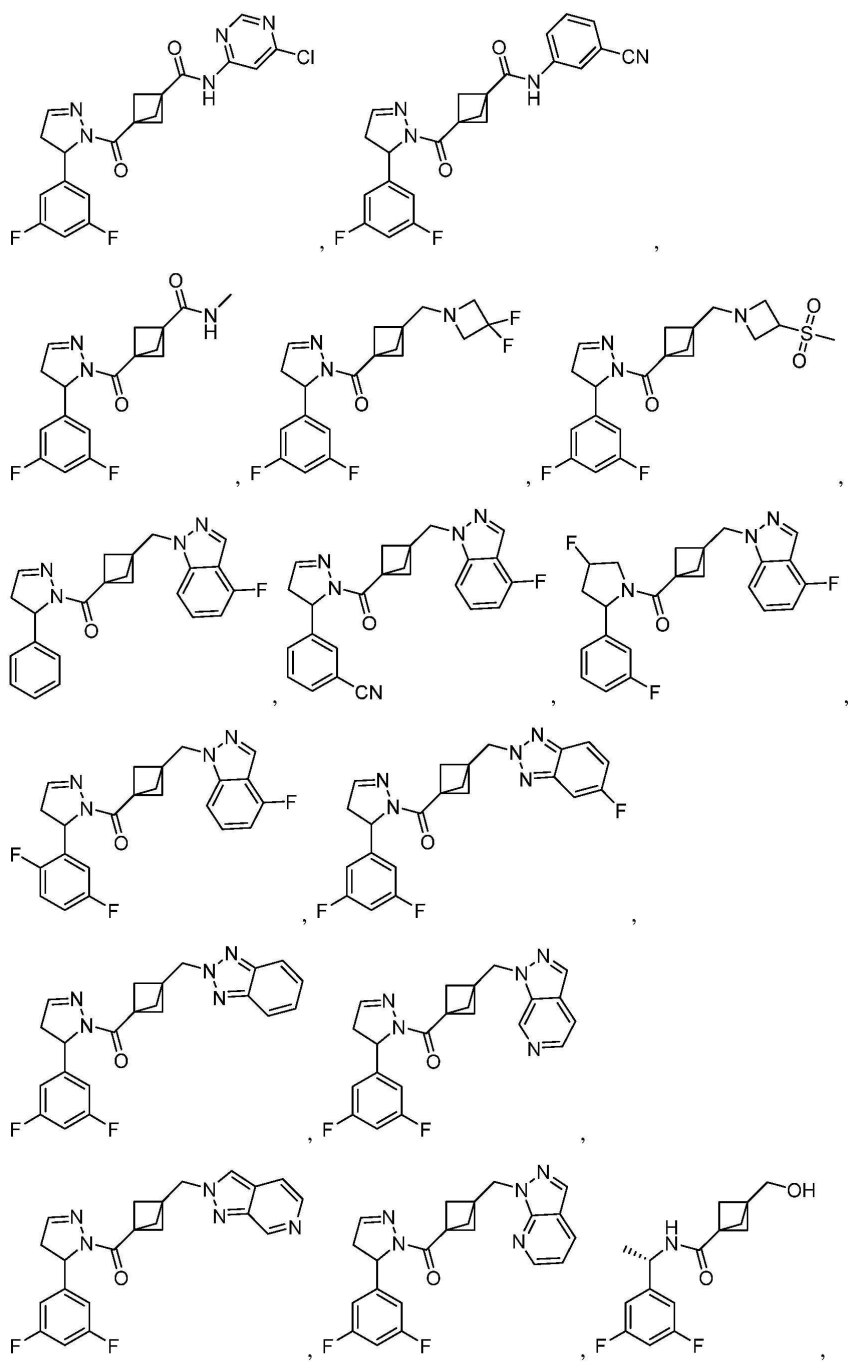
[0349]



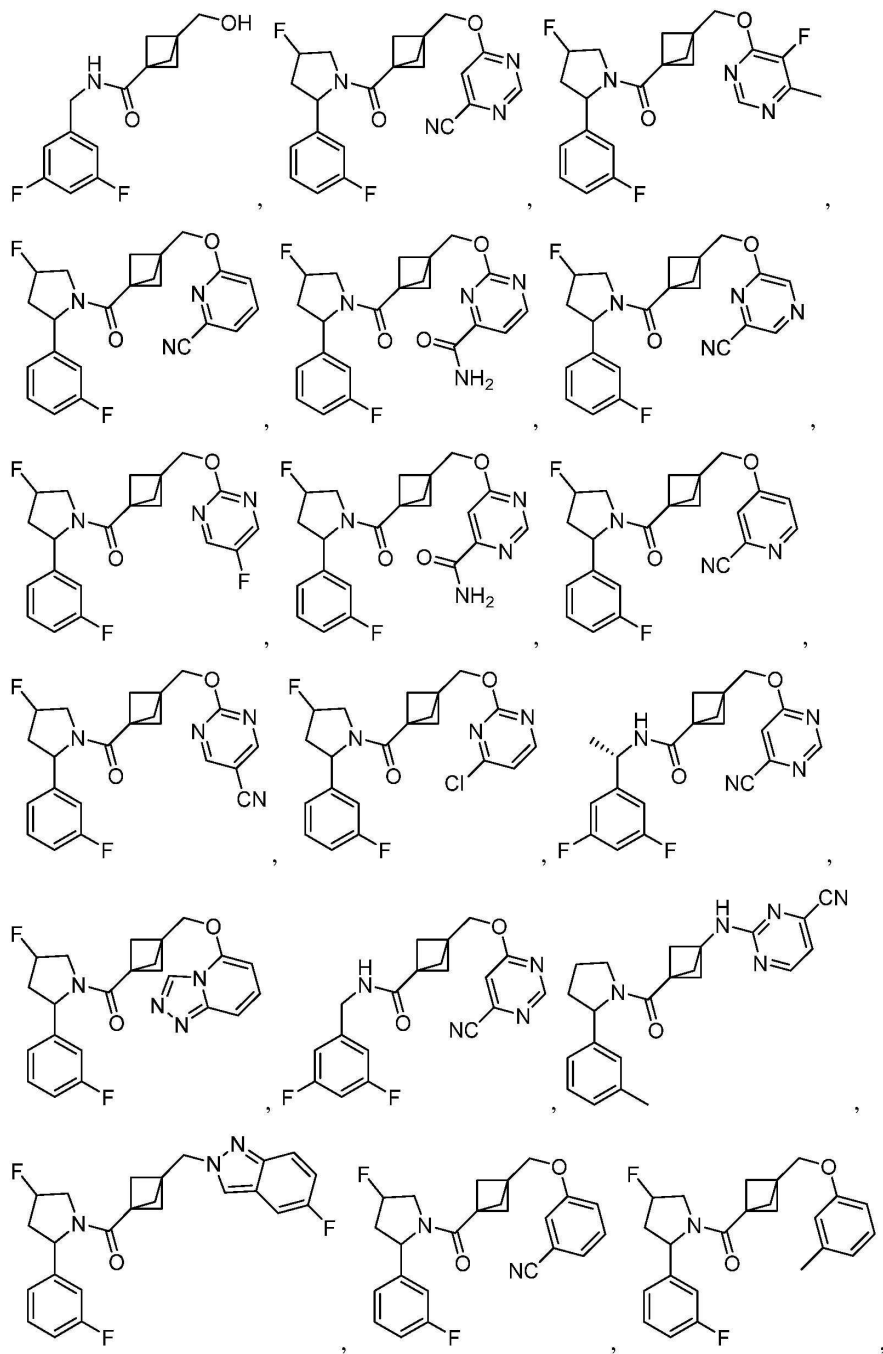
[0350]



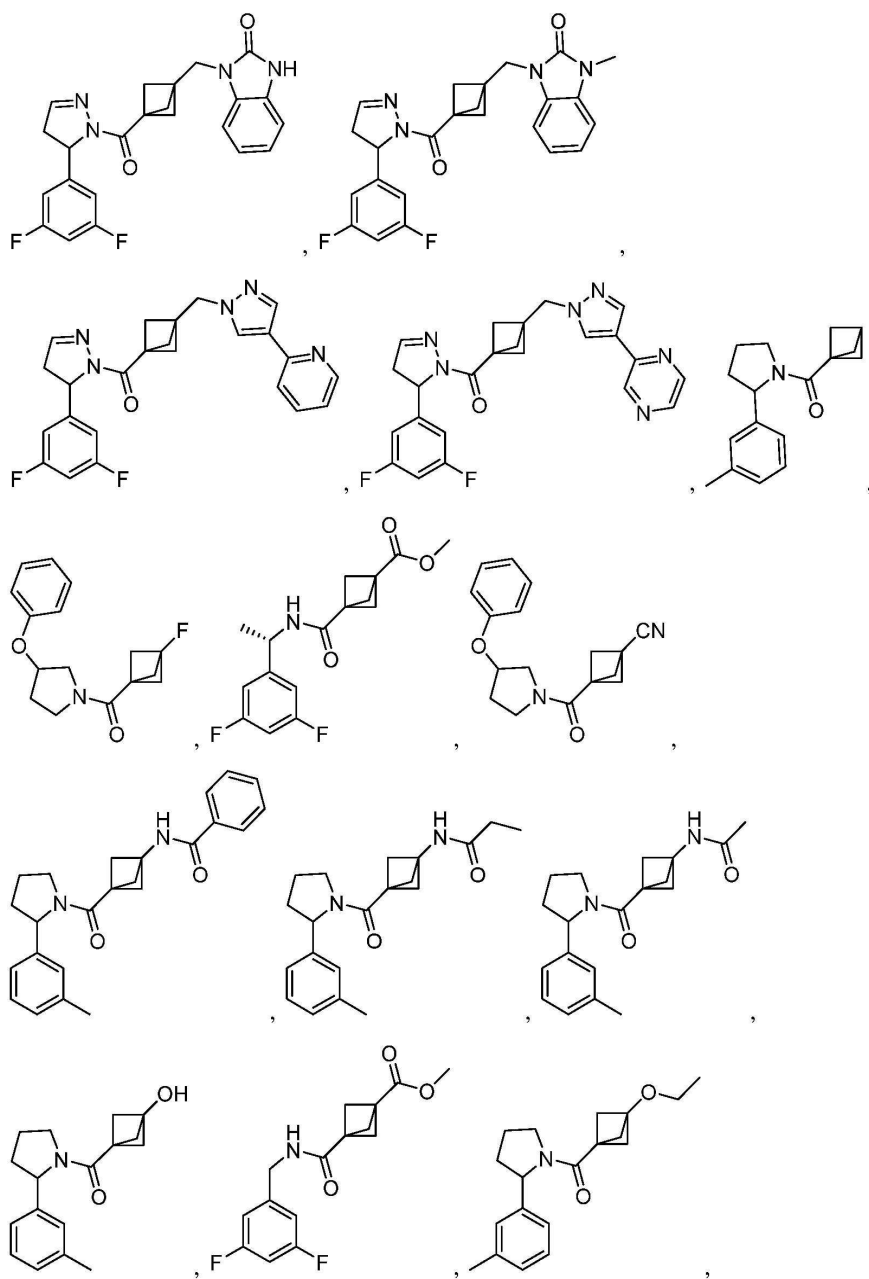
[0352]



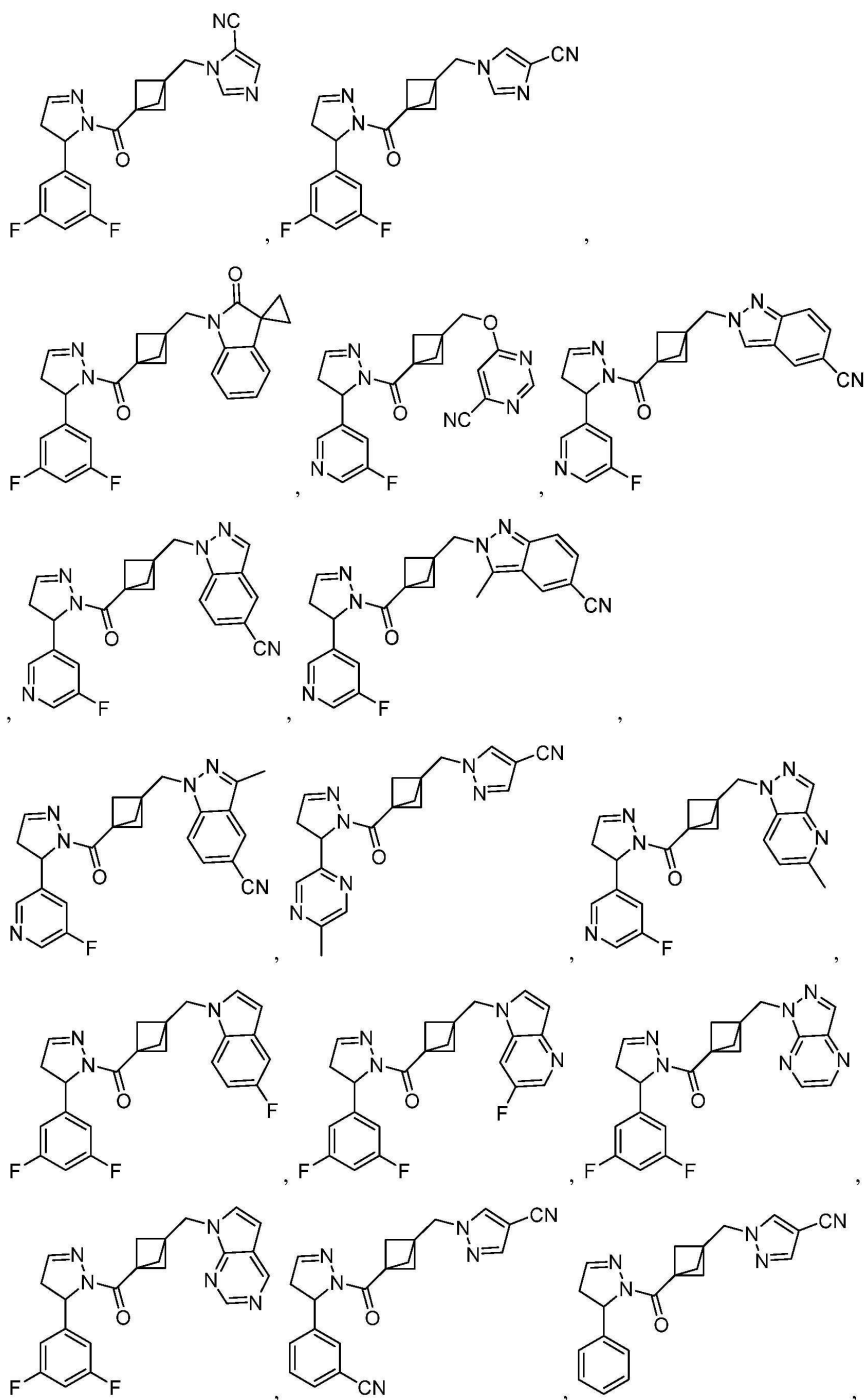
[0353]



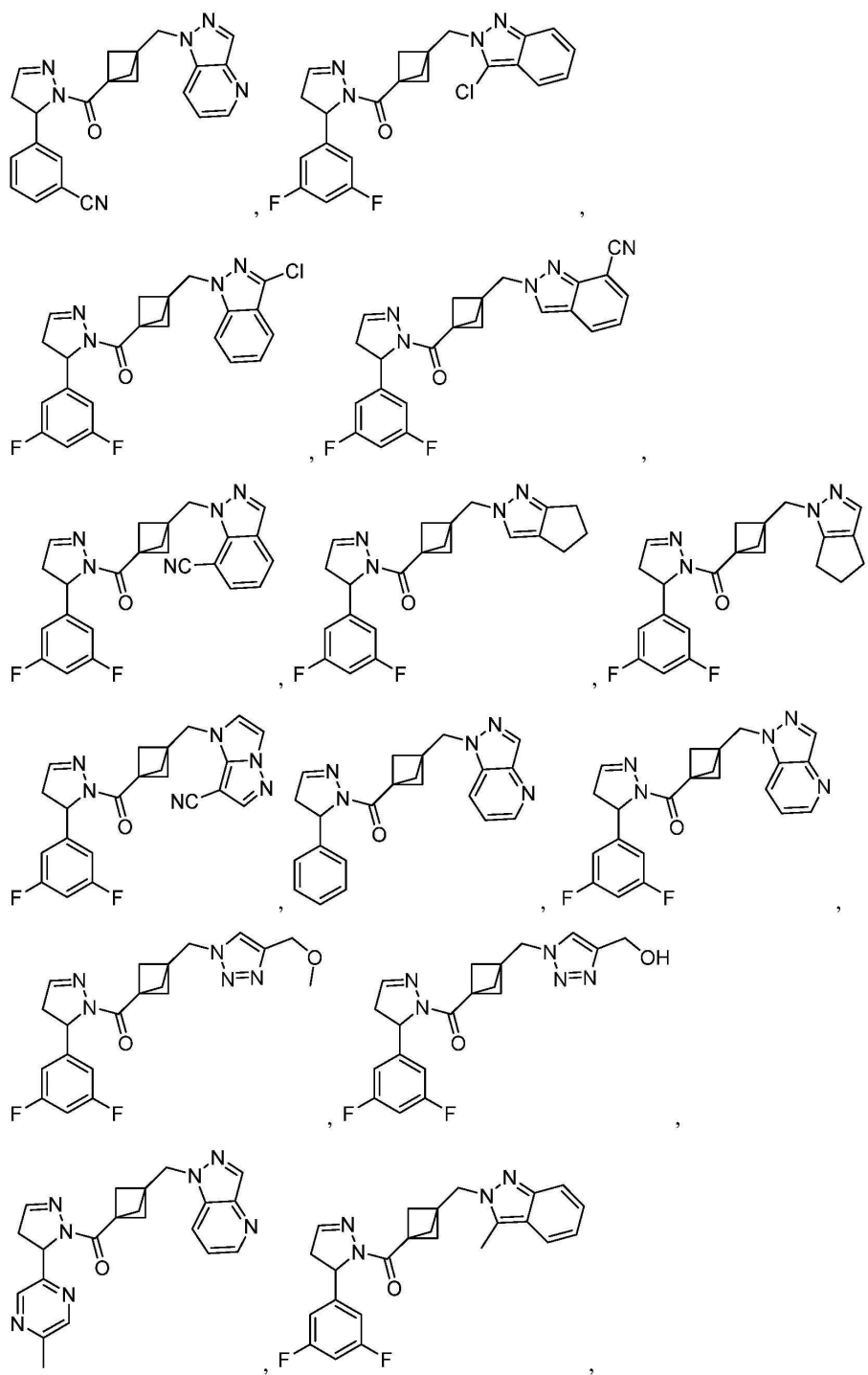
[0354]



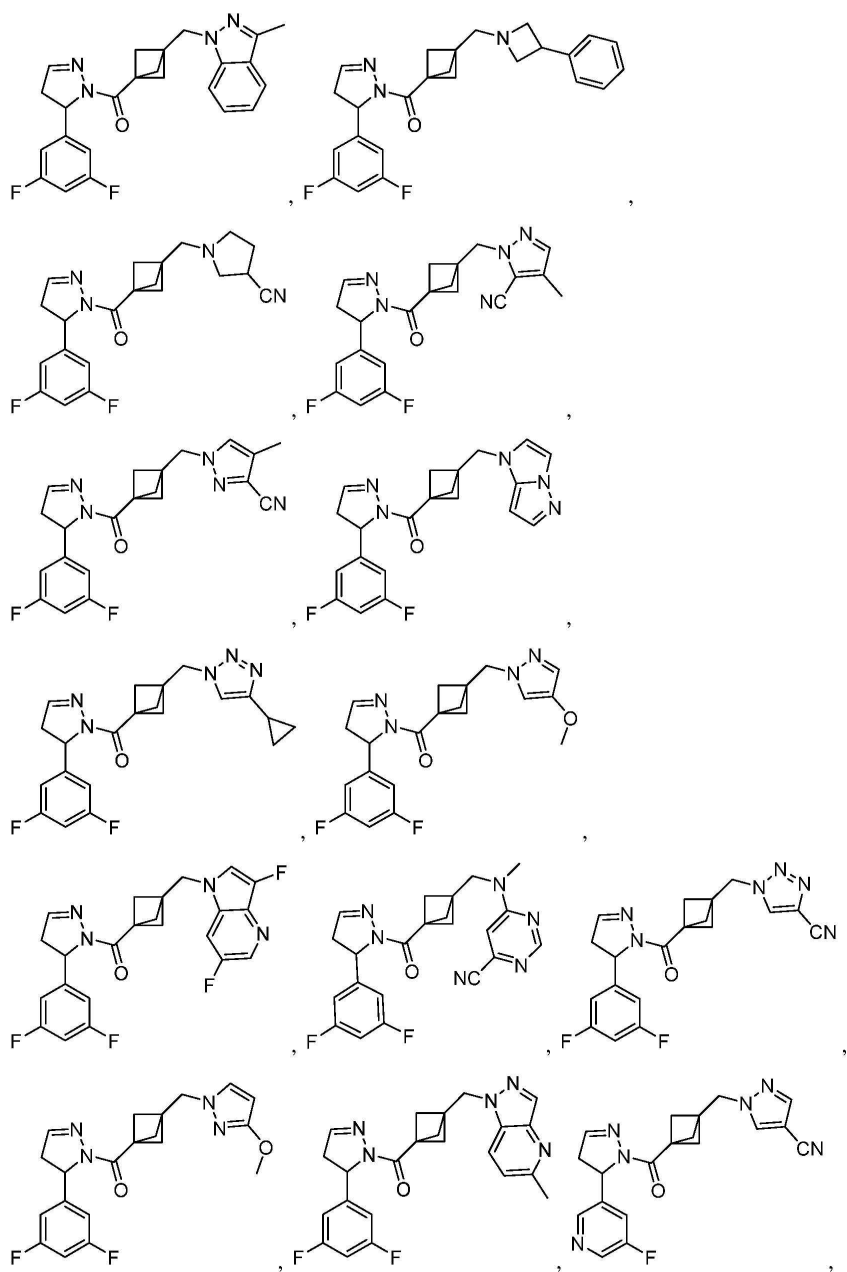
[0355]



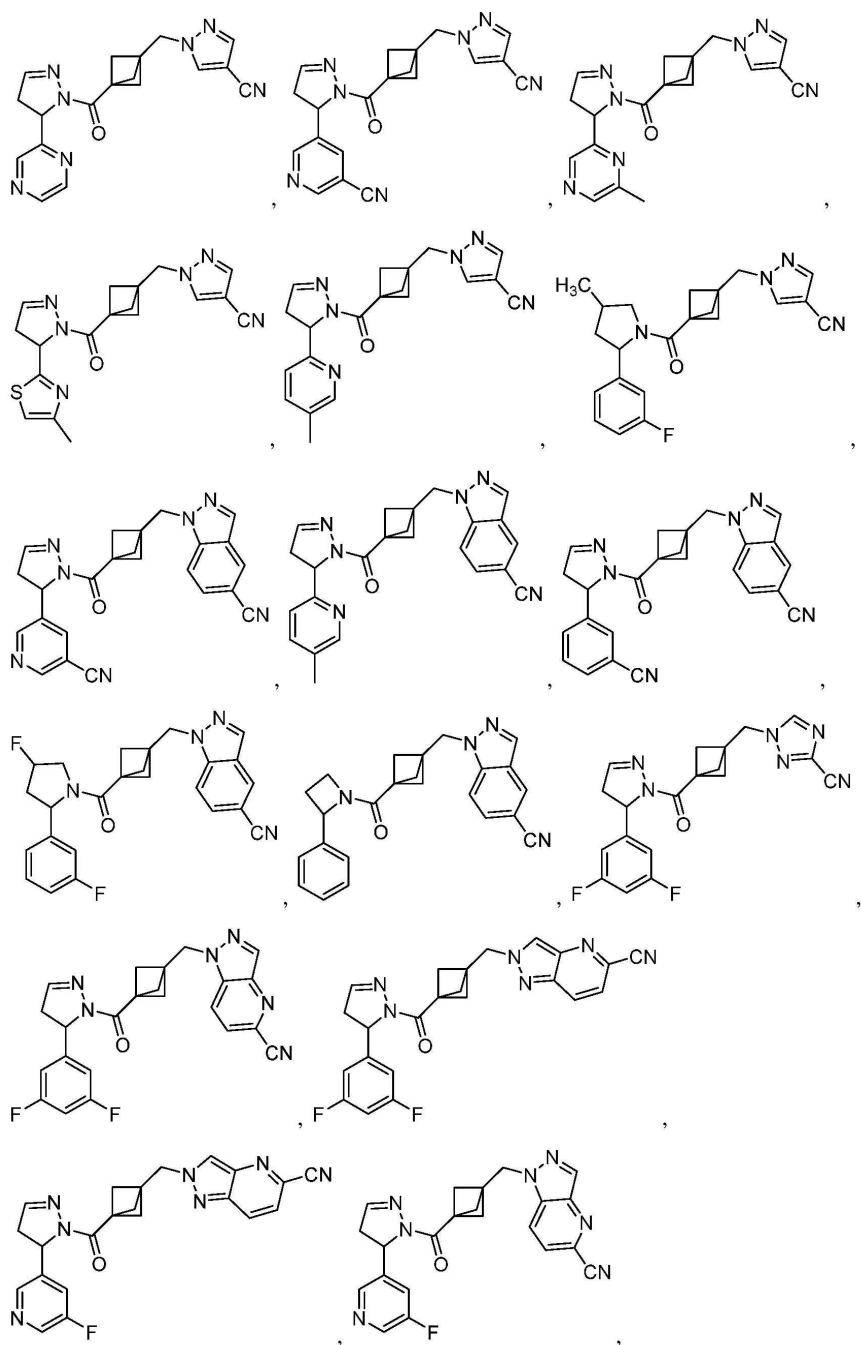
[0356]



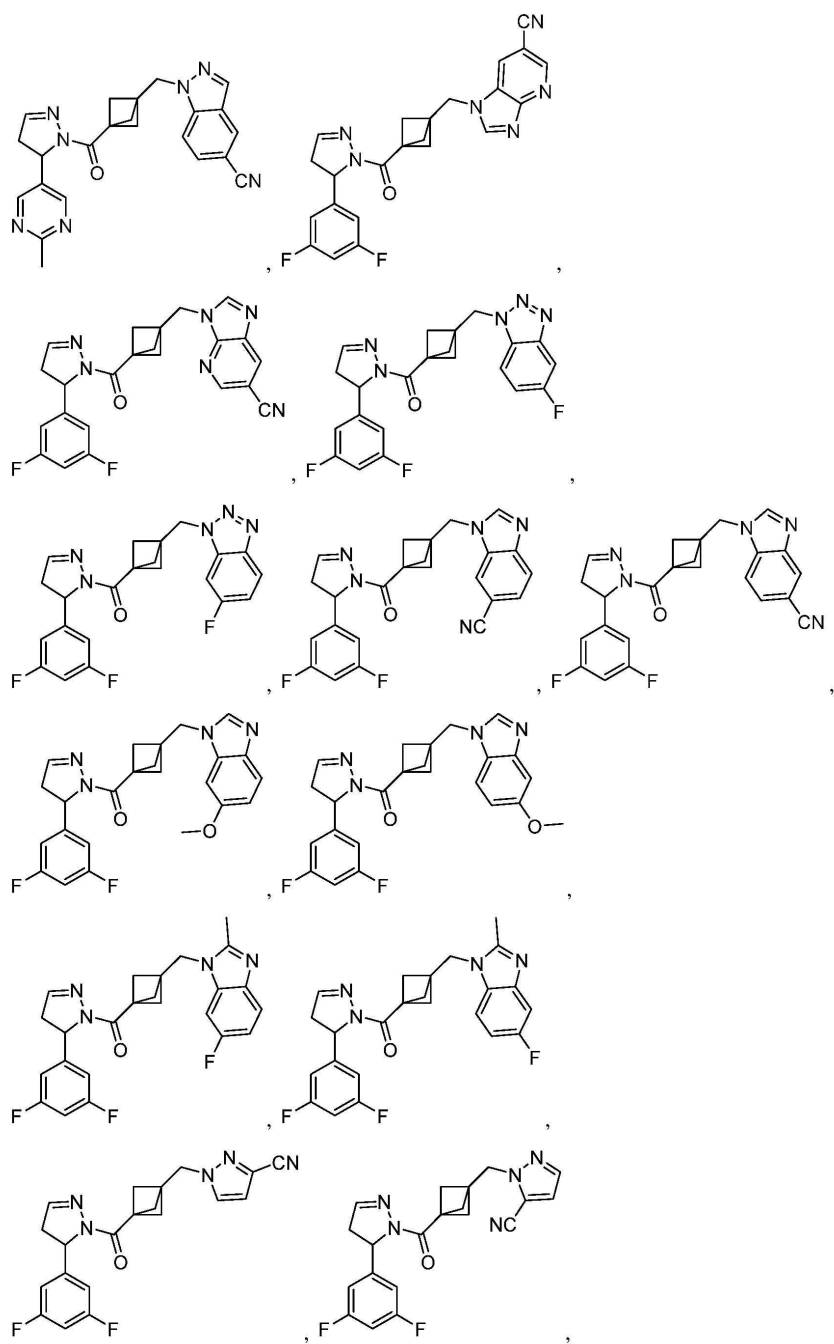
[0357]



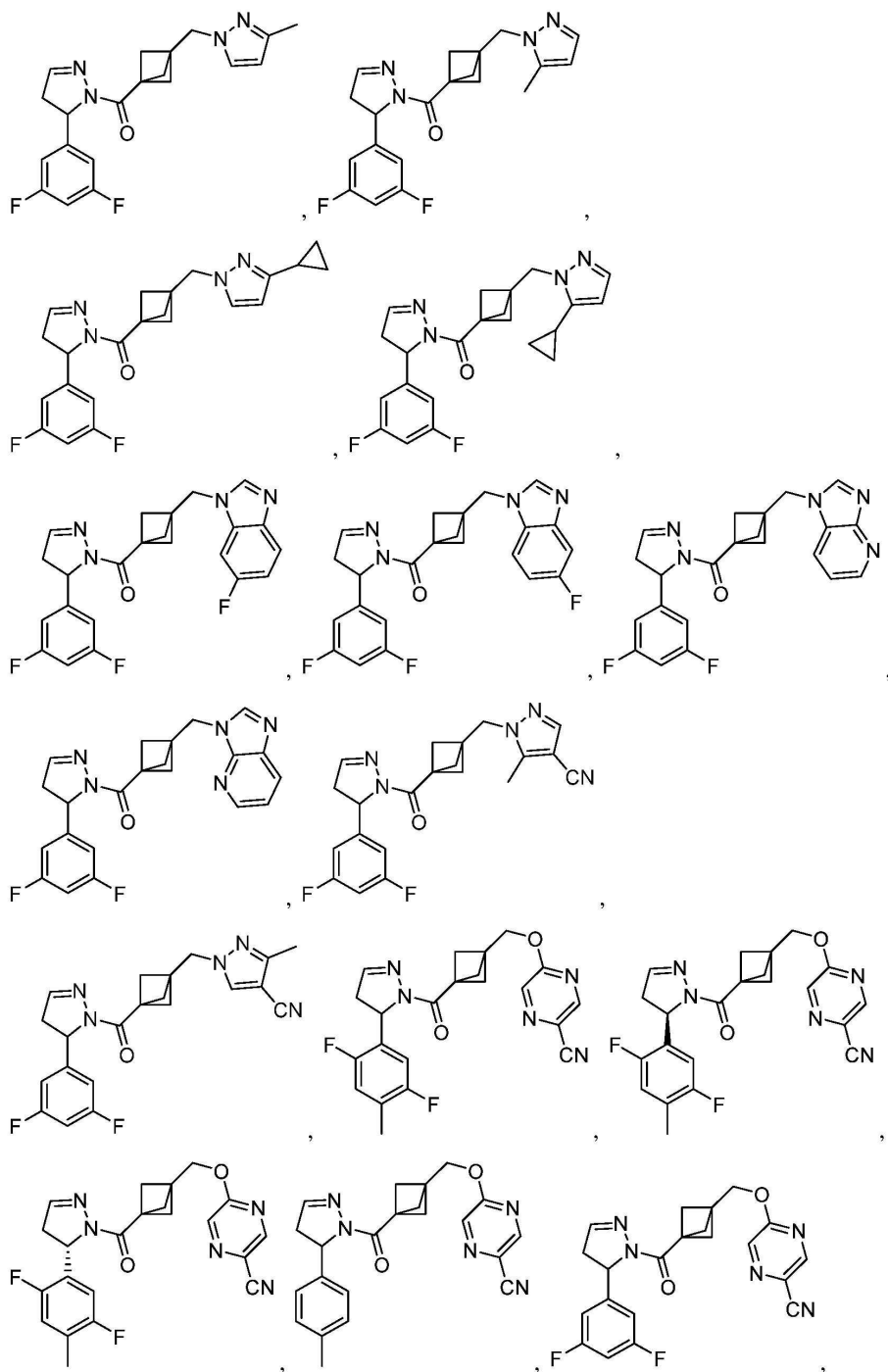
[0358]



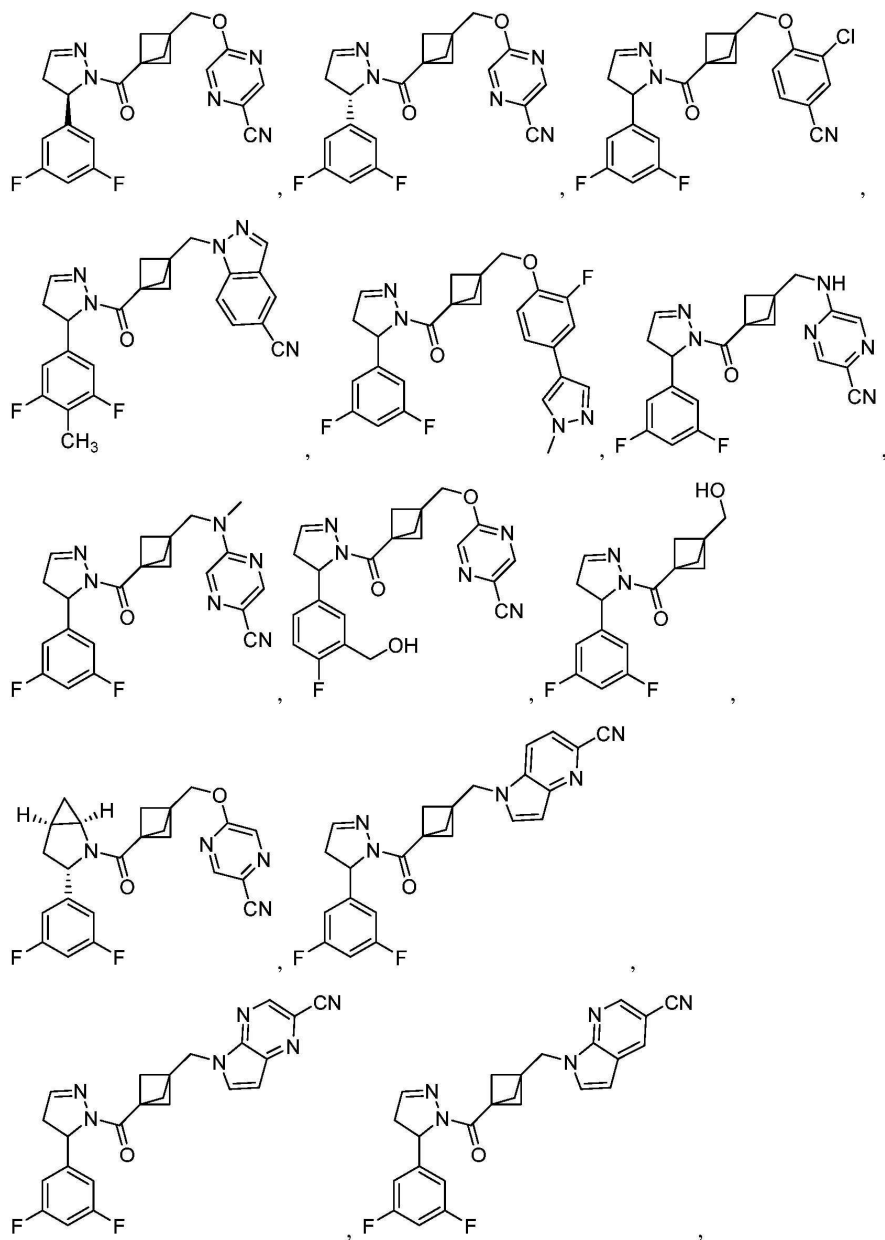
[0359]



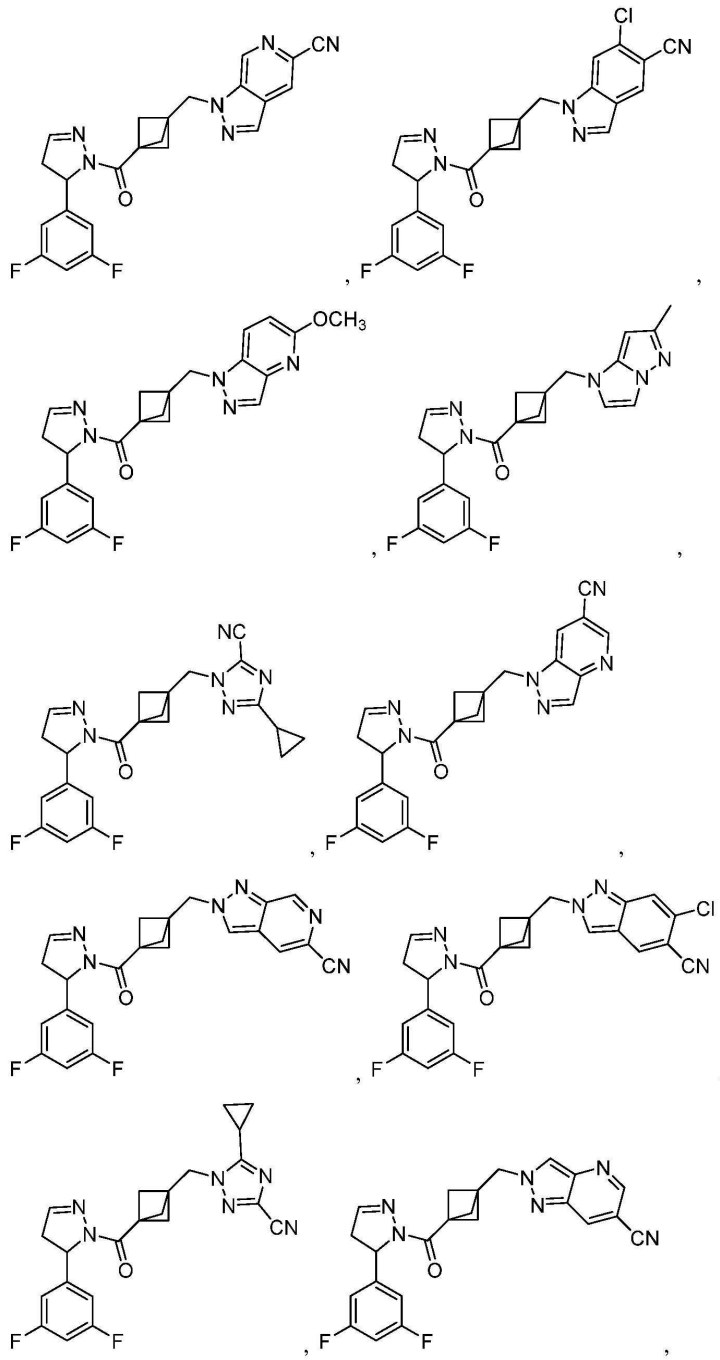
[0360]



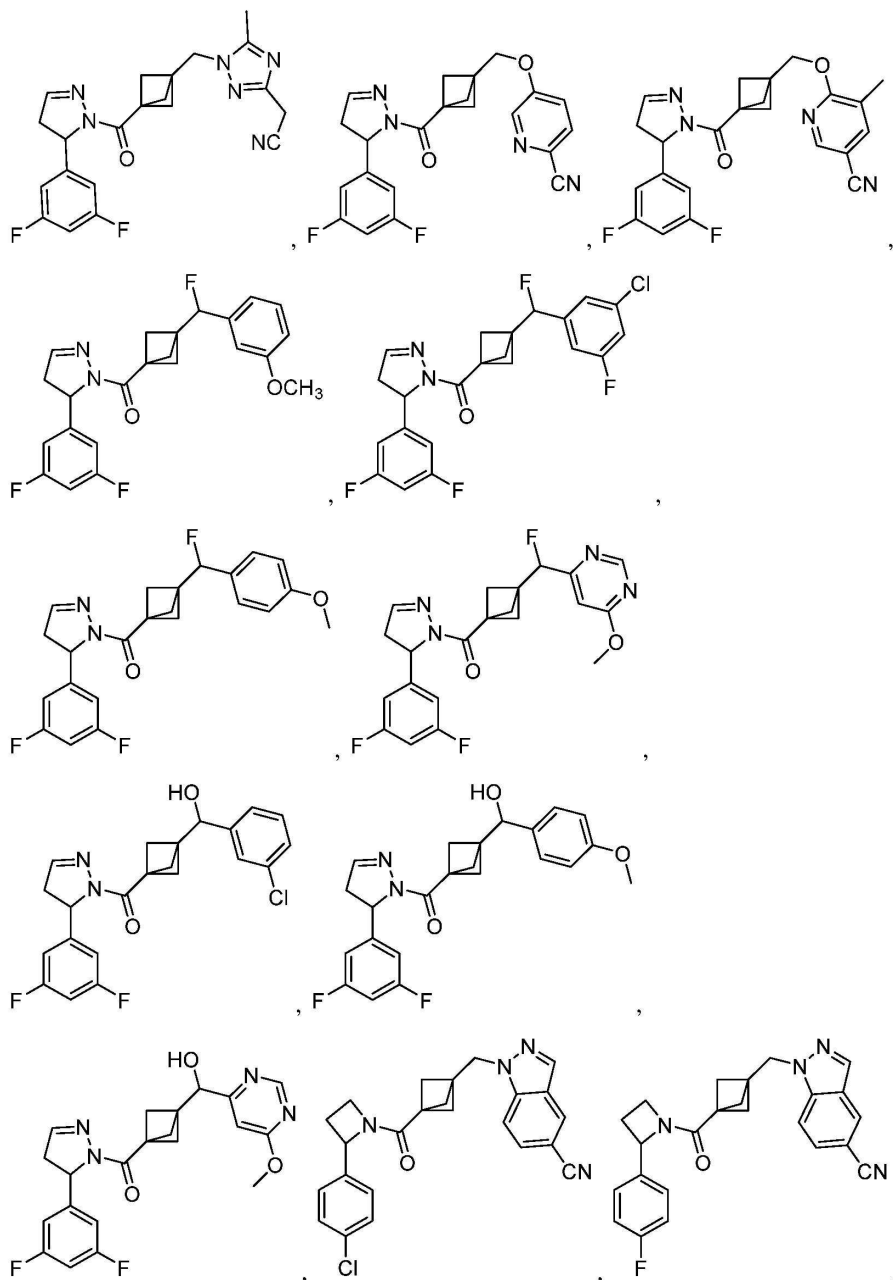
[0361]



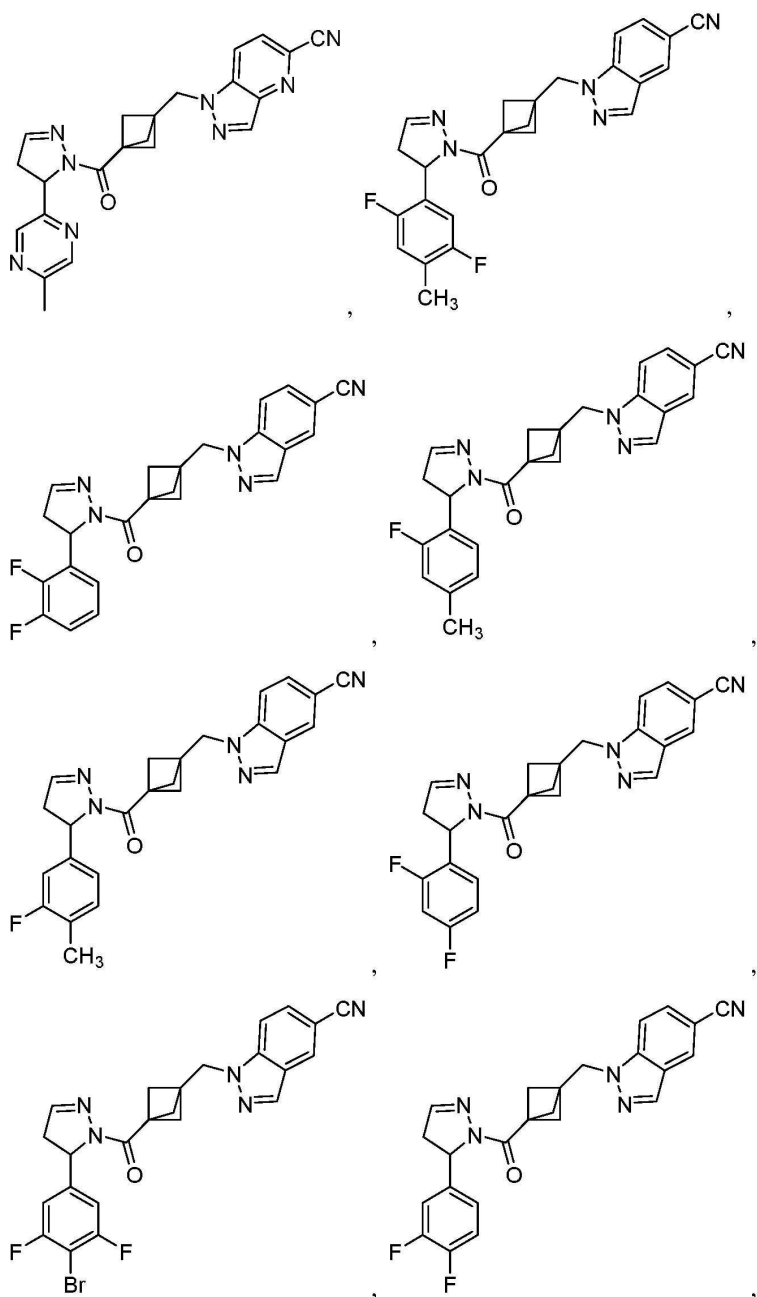
[0362]



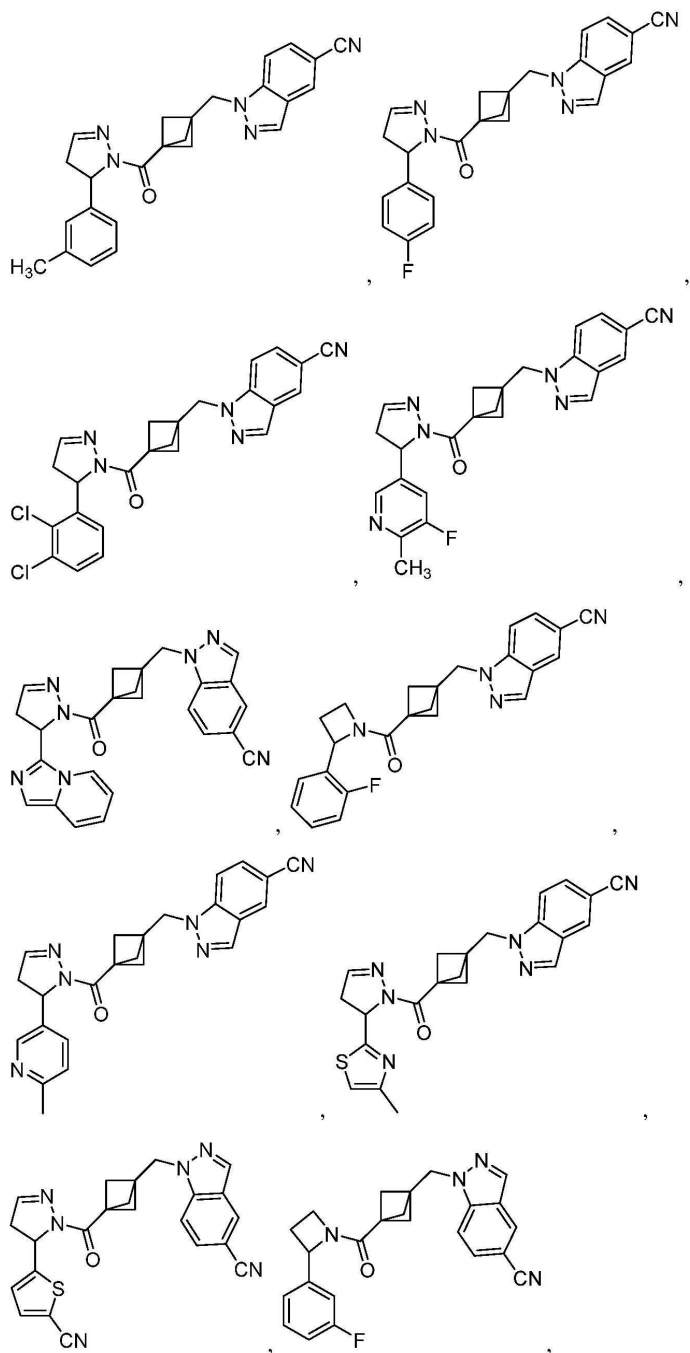
[0363]



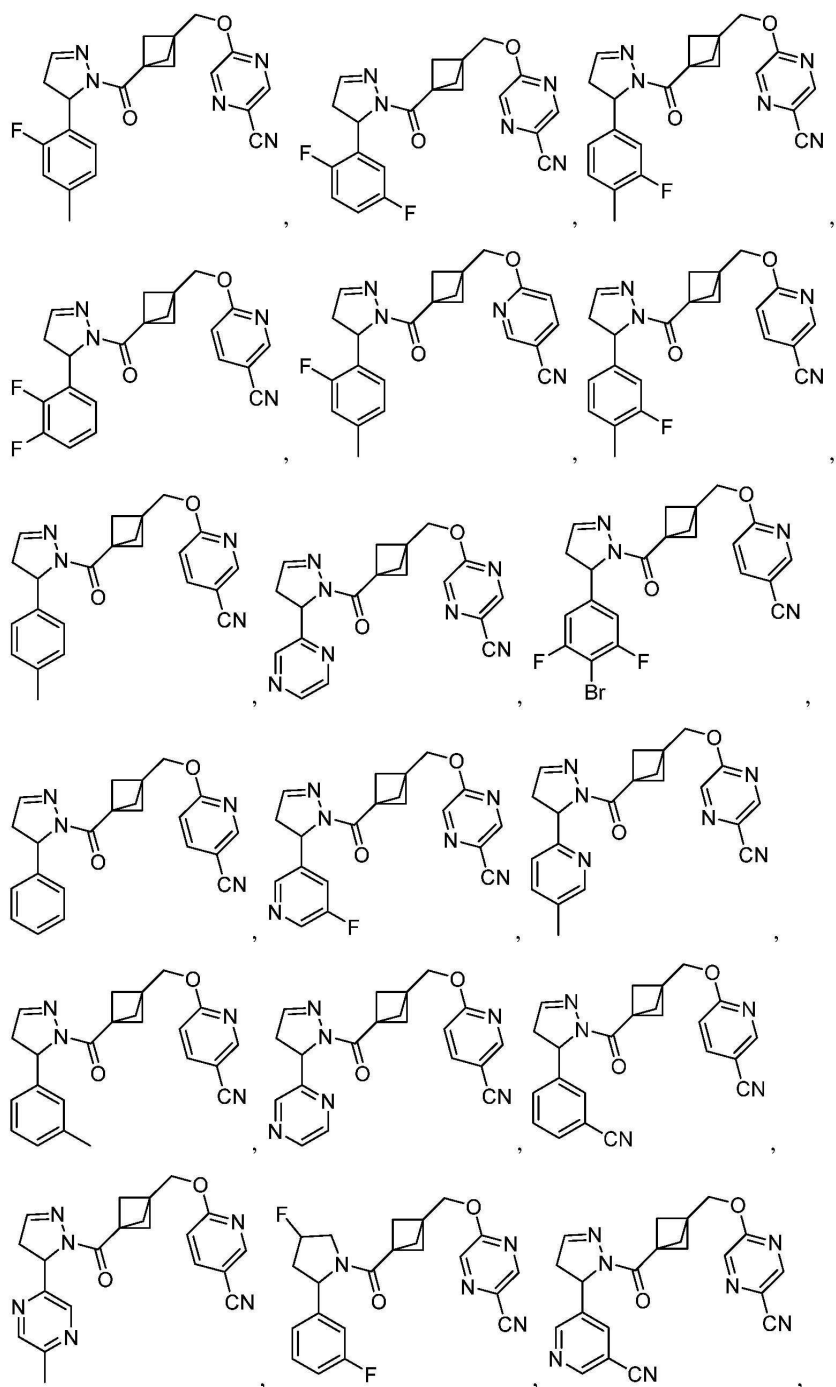
[0364]



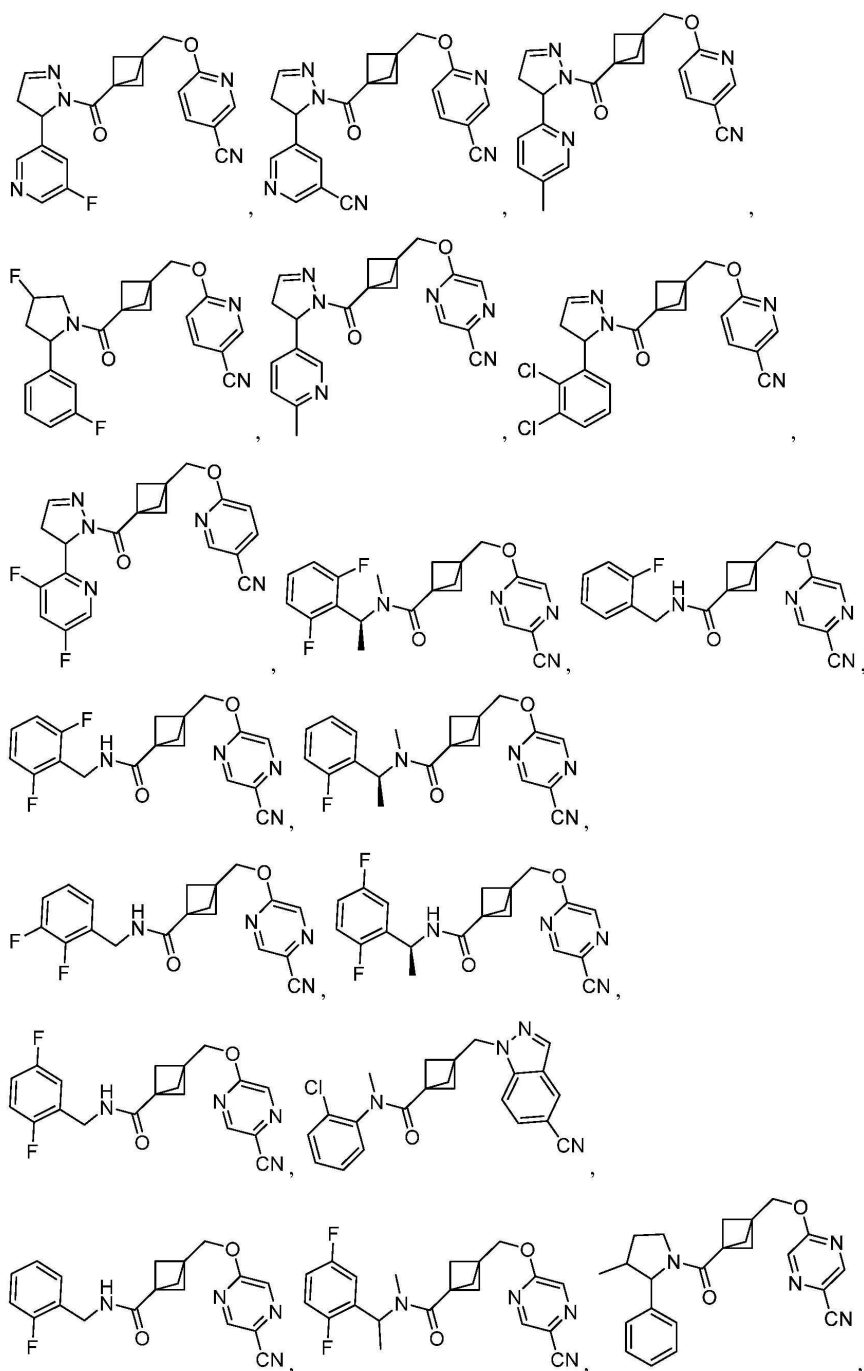
[0365]



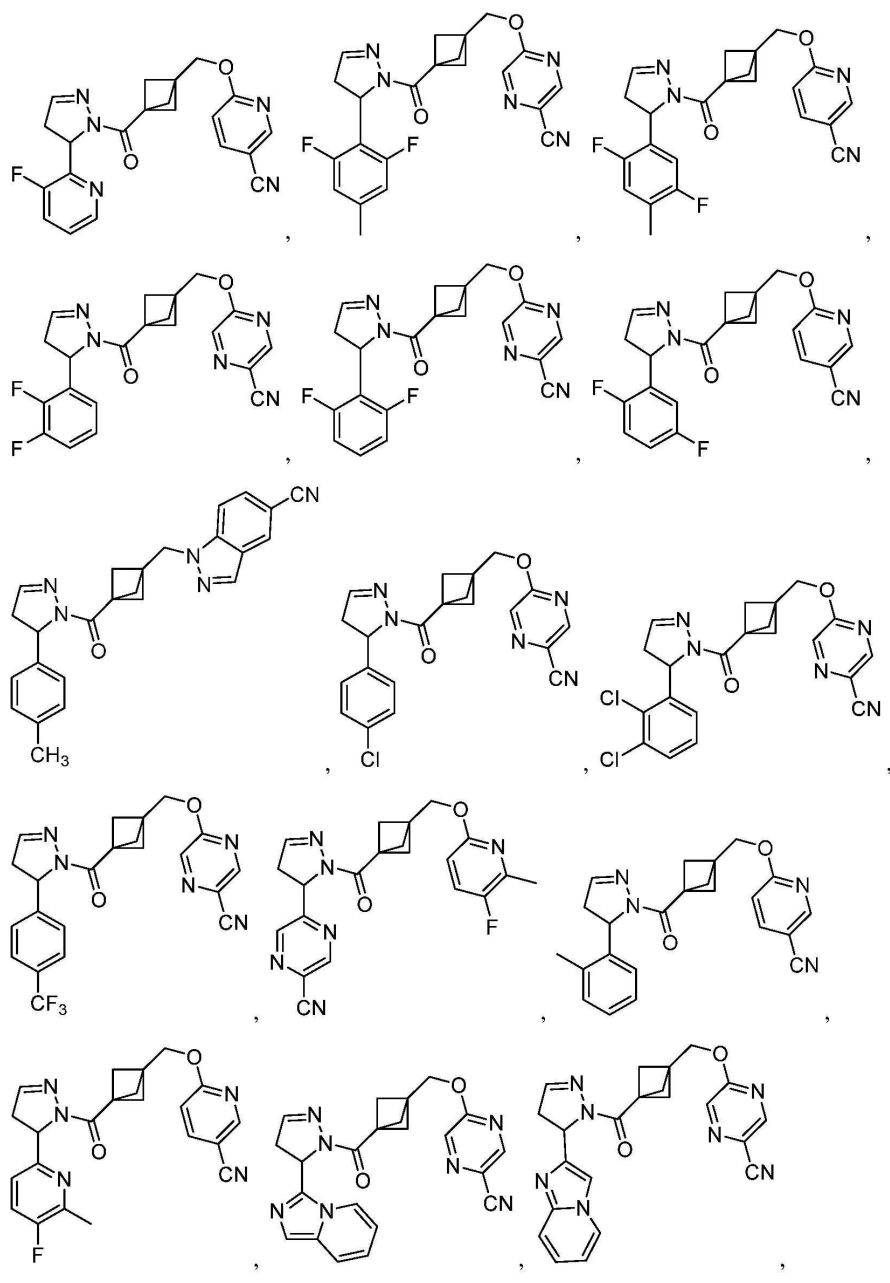
[0366]



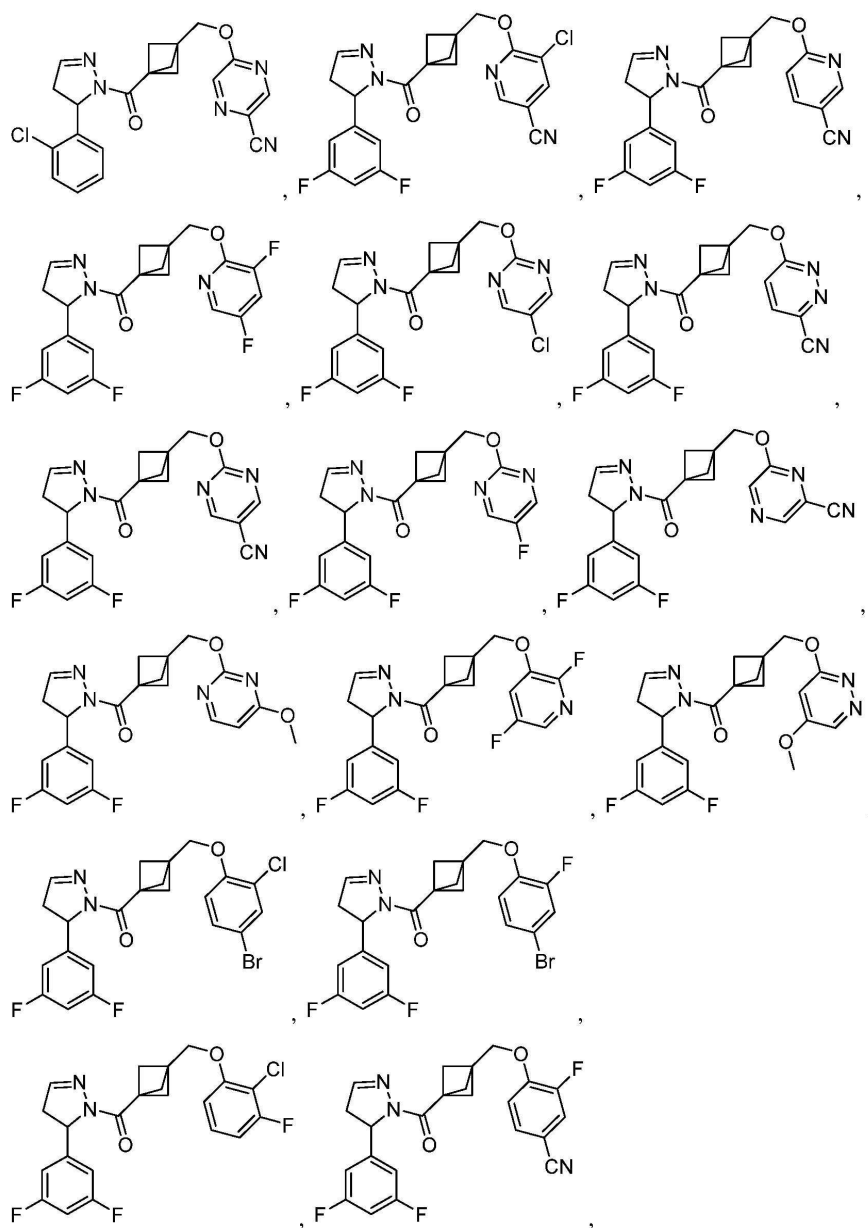
[0368]



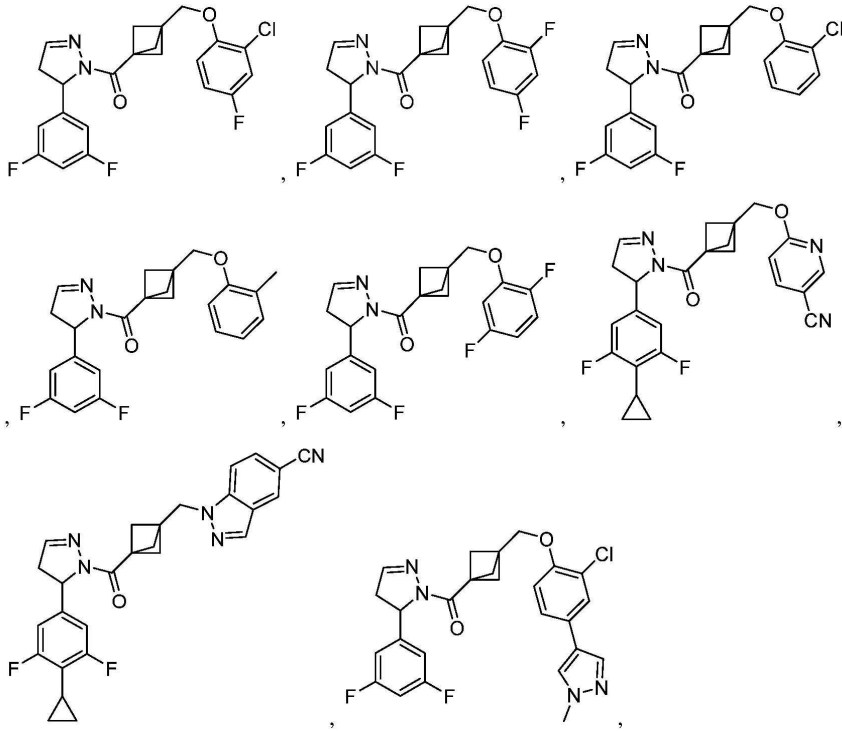
[0369]



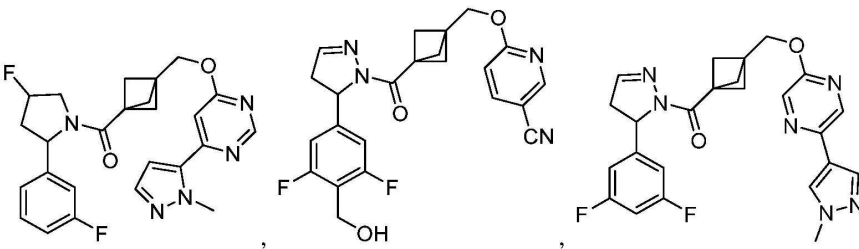
[0370]



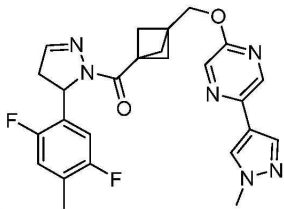
[0371]



[0372]



[0373]



[0374]

및 또는 이의 염.

[0375]

또한, 상기 임의의 구현예가 이들 구현예 중 어느 하나 이상과 조합될 수 있는 구현예가 제공되는데, 단, 조합은 상호 배타적이지 않다.

[0376]

본원에서 사용된 바와 같이, 2 개의 구현예는, 하나가 다른 것과 상이한 어떤 것으로 정의되는 경우, "상호 배타적"이다. 예를 들어, 2 개의 기가 조합되어 시클로알킬을 형성하는 구현예는, 1 개의 기가 에틸이고 다른 기가 수소인 구현예와 상호 배타적이다. 유사하게, 1 개의 기가 CH₂ 인 구현예는, 동일한 기가 NH 인 구현예와 상호 배타적이다.

[0377]

본원에 개시된 실시예로부터 선택된 화합물이 또한 제공된다.

[0378]

RIPK1 과 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 접촉시키는 단계를 포함하는 적어도 하나의 RIPK1 기능을 억제하는 방법이 또한 제공된다. 세포 표현형, 세포 증식, RIPK1 의 활성, 활성 RIPK1 에 의해 생성된 생화학적 산출량의 변화, RIPK1 의 발현, 또는 RIPK1 과 자연적 결합 파트너의 결합이 모니터링될 수 있다. 이러한 방법은 질환 치료 방식, 생물학적 어세이, 세포 어세이, 생화학적 어세이 등일 수 있다.

[0379]

본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 이의 염의 치료적 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, RIPK1-매개 질환의 치료 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0380]

특정 구현예에서, 질환은 신경퇴행성 장애, 염증성 장애, 및 암으로부터 선택된다.

- [0381] 특정 구현예에서, 질환은 암이다. 특정 구현예에서, 암은 종양에 대한 적절한 면역 반응을 촉진함으로써 치료된다. 특정 구현예에서, 종양에 대한 적절한 면역 반응은 다음 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이를 초래한다:
- [0382] - 세포독성 T-림프구 및/또는 자연 살해 세포의 수 또는 활성, 또는 종양 침윤 정도의 증가;
- [0383] - 종양 미세환경에서 M1 대식세포의 수 또는 활성의 증가 및/또는 종양 미세환경에서 M2 대식세포의 수 또는 활성의 감소;
- [0384] - 조절 T 세포의 수 또는 활성의 감소; 및
- [0385] - 골수세포-유래 억제자 세포의 수 또는 활성의 감소.
- [0386] 또한 의약으로서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물이 본원에 제공된다.
- [0387] RIPK1-매개 질환의 치료용 의약으로서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물이 또한 본원에 제공된다.
- [0388] 의약으로서의 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 또한 제공된다.
- [0389] RIPK1-매개 질환의 치료용 의약으로서의 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 또한 제공된다.
- [0390] RIPK1-매개 질환의 치료용 의약의 제조에서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물이 또한 제공된다.
- [0391] RIPK1-매개 질환의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 또한 제공된다.
- [0392] RIPK1 과 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 이의 염을 접촉시키는 것을 포함하는, RIPK1 의 억제 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0393] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 그의 염의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 효과를 달성하기 위한 방법이 또한 본원에 제공되며, 여기서 효과는 인지 향상에서 선택된다.
- [0394] 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 RIPK1-매개 기능의 조절 방법이 또한 제공된다.
- [0395] 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다.
- [0396] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0397] 특정 구현예에서, 경구 약학 조성물은 정제 및 캡슐에서 선택된다.
- [0398] 정의
- [0399] 본원에서 사용되는 바와 같은 하기 용어는 나타낸 의미를 갖는다.
- [0400] 값 범위가 개시되고 표기 " n_1 ... 내지 n_2 " 또는 " n_1 ... 과 n_2 사이" 가 사용되는 경우 (n_1 및 n_2 는 수임), 달리 명시되지 않는 한, 이러한 표기는 수 그 자체 및 그들 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 범위는 말단 값 사이에서 및 말단 값을 포함하여 적분 또는 연속적일 수 있다. 예를 들어, 범위 "2 내지 6 개 탄소" 는, 탄소가 정수 단위로 존재하므로, 2, 3, 4, 5 및 6 개 탄소 원자를 포함하는 것으로 의도된다. 비교하여, 예를 들어 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)" 은 1 μM , 3 μM , 및 유효 숫자의 임의의 수 사이의 모든 것 (예를 들어, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM 등) 을 포함하는 것을 의도된다.
- [0401] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "약" 은 오차 범위 내에서 변수와 같은 값을 나타내도록 수식하는 수치를 한정하는 것으로 의도된다. 데이터의 표 또는 차트에서 주어진 평균 값에 대한 표준 편차와 같은 특정한 오차 범위가 인용되지 않는 경우, 용어 "약" 은 유효 숫자를 고려하여, 인용된 값을 포함하는 범위 및 숫자를 반올림하거나 내림하여 포함될 수 있는 범위도 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0402] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아실" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알케닐, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 임의의 다른 모이어티에 부착된 카르보닐에 있어서, 카르보닐에 부착된 원자가 탄소인 것을 의미한다. "아세틸" 기는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 기를 의미한다. "알킬카르보닐" 또는 "알카노일" 기는 카르보닐기를 통해 모체 (parent) 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 의미한다. 이러한 기의 예는 메틸카르보닐 및 에틸카르보닐을 포함한다. 아실기의 예는 포르밀, 알카노일 및 아로일을 포함한다.
- [0403] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알케닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 이중 결합을 갖고 2 내

지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 상기 알케닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 용어 "알케닐렌" 은 에테닐렌 $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$ 과 같은 둘 이상의 위치에서 부착된 탄소-탄소 이중 결합계를 의미한다. 적합한 알케닐 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 2-메틸프로페닐, 1,4-부타디에닐 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알케닐" 은 "알케닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0404] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알킬 에테르 라디칼을 의미하며 여기서 용어 알킬은 하기 정의된 바와 같다. 적합한 알킬 에테르 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0405] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 1 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 추가 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 8 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 알킬 기는 본 명세서에 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다.

[0406] 본 명세서에서 용어 "알킬렌"은, 단독으로 또는 조합하여, 메틸렌 $(-CH_2-)$, 에틸렌 $(-CH_2CH_2-)$, 및 프로필렌 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 과 같은 두 위치에 부착된 직쇄 포화 또는 불포화 탄화수소를 의미한다. 따라서, "알킬렌" 은 $-CH_2-$ 및 $-CH=$ 로부터 선택된 단위로 구성된다. 대표적인 알킬렌은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$,

[0407] $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CH-$, 및 $-CH=CH-CH=CH-$ 를 포함한다. 알킬렌은 사슬 내의 원자의 수를 특징으로 할 수 있고; 따라서, 대표적인 알킬렌은 각각 1, 2, 2, 3, 3 및 4 개의 원자를 갖는다.

[0408] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, 아미노기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 의미한다. 적합한 알킬아미노기는 모노- 또는 디알킬화된, 형성 기, 예를 들어 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-에틸메틸아미노 등일 수 있다.

[0409] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬리덴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 탄소-탄소 이중 결합의 1 개 탄소 원자가 알케닐기가 부착되는 모이어티에 속하는 알케닐기를 의미한다.

[0410] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬티오" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알킬 티오에테르 $(R-S-)$ 라디칼을 의미하며 여기서 용어 알킬은 상기 정의된 바와 같고 황은 단일하게 또는 이중으로 산화될 수 있다. 적합한 알킬 티오에테르 라디칼의 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소-부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 메탄술폰닐, 에탄술폰닐 등을 포함한다.

[0411] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알키닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 삼중 결합을 갖고 2 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 상기 알키닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다. 추가 구현예에서, 상기 알키닐은 2 내지 4 개의 탄소 원자를 포함한다. 용어 "알키닐렌" 은 에티닐렌 $(-C::C-, -C\equiv C-)$ 과 같은 2 개 위치에서 부착된 탄소-탄소 삼중 결합을 의미한다. 알키닐 라디칼의 예는 에티닐, 프로피닐, 히드록시프로피닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 3-메틸부틴-1-일, 헥신-2-일 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알키닐" 은 "알키닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0412] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아미도" 및 "카르바모일" 은, 단독일 때, 카르보닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 하기 기재된 바와 같은 아미노기를 의미한다 (반대의 경우도 마찬가지임). 본 명세서에서 사용되는 용어 "아미도" 및 "카르바모일" 은, 조합될 때, $-C(O)NH-$ 및 $-NHC(O)-$ 중 하나를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "C-아미도" 는, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같거나 지정된 구체적으로 열거된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은, $-C(O)N(RR')$ 기를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "N-아미도" 는, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같거나 지정된 구체적으로 열거된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은, $RC(O)N(R')$ 기를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아실아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, 아미노기를 통해 모체 모이어티에 부착된 아실기를 포함한다. "아실아미노" 기의 예는 아세틸아미노 $(CH_3C(O)NH-)$ 이다.

[0413] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, $-NRR'$ 를 의미하며 여기서 R 및 R' 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬 (그중 임의의 것은 그 자체가 임의 치환될 수 있음) 에서 선택된다. 추가적으로, R 및 R' 는 조합되어 헤테로시클로알

킬 (그중 어느 하나는 임의 치환됨) 을 형성할 수 있다.

- [0414] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 폴리시클릭 고리계가 함께 융합되는, 1, 2 또는 3 개의 고리를 함유하는 카르보시클릭 방향족계를 의미한다. 용어 "아릴" 은 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트릴과 같은 방향족 기를 포함한다.
- [0415] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알케닐" 또는 "아르알케닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알케닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0416] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알콕시" 또는 "아르알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알콕시기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0417] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알킬기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0418] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알키닐" 또는 "아르알키닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알키닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0419] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알카노일" 또는 "아르알카노일" 또는 "아로일" 은, 단독으로 또는 조합하여, 아릴-치환된 알칸카르복실산에서 유래하는 아실 라디칼, 예컨대 벤조일, 나프토일, 페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐 (히드로신나모일), 4-페닐부티릴, (2-나프틸)아세틸, 4-클로로히드로신나모일 등을 의미한다.
- [0420] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 아릴옥시는, 단독으로 또는 조합하여, 옥시를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0421] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "벤조" 및 "벤즈" 는, 단독으로 또는 조합하여, 벤젠에서 유래하는 이가 라디칼 $C_6H_4=$ 를 의미한다. 예는 벤조티오펜 및 벤즈이미다졸을 포함한다.
- [0422] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르바메이트" 는, 단독으로 또는 조합하여, 질소 또는 산 말단으로부터 모체 분자 모이어티에 부착될 수 있으며 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환되는 카르바산 ($-NHC(=O)-$) 의 에스테르를 의미한다.
- [0423] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "O-카르바밀" 은, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같은 $-OC(O)NRR'$ 기를 의미한다.
- [0424] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "N-카르바밀" 은, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같은 $ROC(O)NR'$ 기를 의미한다.
- [0425] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르보닐" 은, 단독으로인 경우 포르밀 [$-C(O)H$] 을 포함하며 조합으로인 경우는 $-C(O)-$ 기를 포함한다.
- [0426] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르복실" 또는 "카르복시" 는, $-C(O)OH$ 또는 상응하는 "카르복실레이트" 음이온 (카르복실산 염에서와 같음) 을 의미한다. "O-카르복시" 기는 R 이 본원에서 정의된 바와 같은 $RC(O)O-$ 기를 의미한다. "C-카르복시" 기는 R 이 본원에서 정의된 바와 같은 $-C(O)OR$ 기를 의미한다.
- [0427] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "시아노" 는, 단독으로 또는 조합하여, $-CN$ 을 의미한다.
- [0428] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "시클로알킬" 또는, 대안적으로는, "카르보사이클" 은, 단독으로 또는 조합하여, 포화 또는 부분 포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 알킬기를 의미하며 여기서 각각의 시클릭 모이어티는 3 내지 12 개의 탄소 원자 고리원을 함유하며 이는 임의로는 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환되는 벤조 융합 고리계일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 시클로알킬은 5 내지 7 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 시클로알킬은 스피로사이클 고리계를 포함할 것이다. 이러한 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 옥타히드로나프틸, 2,3-디히드로-1H-인덴일, 아다만틸 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "바이시클릭" 및 "트리시클릭" 은 융합 고리계 모두, 예컨대 데카히드로나프탈렌, 옥타히드로나프탈렌 뿐만 아니라 멀티시클릭 (멀티센터화) 포화 또는 부분 불포화 유형을 포함하는 것으로 의도된다. 후자 유형의 이성질체는 일반적으로 바이시클로[1.1.1]헵탄, 캄포르, 아다만탄 및 바이시클로[3.2.1]옥탄에 의해 예시된다.
- [0429] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "에스테르" 는, 단독으로 또는 조합하여, 탄소 원자에서 연결된 2 개의 모이어티를 가교하는 카르복시기를 의미한다.

- [0430] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "에테르" 는, 단독으로 또는 조합하여, 탄소 원자에서 연결된 2 개의 모이 어티를 가교하는 옥시기를 의미한다.
- [0431] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로" 또는 "할로겐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0432] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 산소 원자를 통해 모체 분자 모 이어티에 부착된 할로알킬기를 의미한다.
- [0433] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 수소가 할로겐으로 대체된, 상기에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 의미한다. 구체적으로는, 모노할로알킬, 디 할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이 포함된다. 모노할로알킬 라디칼은, 한 예로서, 라디칼 내에 요오드, 브 로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 2 개 이상의 동일한 할로 원자, 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플 루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헥사플루오로프로 필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클 로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌" 은, 2 개 이상의 위치에서 부착된 할로알킬기를 의미한다. 그 예 는 플루오로메틸렌 (-CFH-), 디플루오로메틸렌 (-CF₂-), 클로로메틸렌 (-CHCl-) 등을 포함한다.
- [0434] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 언급된 수의 탄소 원자 및 N, O 및 S 에서 선택되는 1, 2, 또는 3 개의 헤테로원자로 이루어지고, N 및 S 원자는 임의로 산화될 수 있으며, N 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있는, 완전 포화된 또는 1 내지 3 의 불포화도를 함유하는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이의 조합을 의미한다. 헤테로원자(들)은 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에서 놓일 수 있다. 2 개 이하의 헤테로원자는, 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 와 같이, 연속적일 수 있다.
- [0435] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로알킬렌" 은 단독으로 또는 조합하여, 하기 중 하나 또는 둘 모두가 보유되는 알킬렌을 의미한다: (a) 하나 이상의 -CH₂- 기는 -NH- 기로 치환되고, 및/또는 (b) 하나 이상의 -CH= 기는 -N= 기로 치환된다. 대표적인 헤테로알킬렌은 -CH₂NH-, -CH=NH-, -NHCH₂CH₂-, -CH₂NHCH₂-, -NHCH=CH-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-N=CH, 및 -CH=CH-CH=N- 를 포함한다. 알킬렌으로는, 헤테로알킬렌은 사슬 내의 원자 의 수를 특징으로 할 수 있고; 따라서, 대표적인 알킬렌은 각각 2, 2, 3, 3, 3, 4, 4 및 4 개의 원자를 갖는다.
- [0436] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 15-원 불포화 헤테로모 노시클릭 고리, 또는 융합 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 의미하며, 여기서 융합 고리 중 적어도 하나는 N, O 및 S 에서 선택되는 적어도 하나의 원자를 함유하는 방향족이다. 특정 구현예에서, 상 기 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 또 다른 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 헤테 로아릴은 5 내지 7 개의 원자를 포함할 것이다. 상기 용어는 또한 헤테로시클릭 고리가 아릴 고리와 융합되 고, 헤테로아릴 고리가 다른 헤테로아릴 고리와 융합되며, 헤테로아릴 고리가 헤테로시클로알킬 고리와 융합되 거나, 또는 헤테로아릴 고리가 시클로알킬 고리와 융합되는, 융합 폴리시클릭기를 포함한다. 헤테로아릴기 의 예는 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 피라닐, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤지미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 벤조트리아졸 릴, 벤조디옥솔릴, 벤조피라닐, 벤족사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조푸릴, 벤조 티에닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸로피리다지닐, 테트라히드로이소퀴놀 리닐, 티에노피리디닐, 푸로피리디닐, 피롤로피리디닐 등을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로시클릭기 는 카르바졸릴, 벤지돌릴, 페난트롤리닐, 디벤조푸라닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 잔테닐 등을 포함한다.
- [0437] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로시클로알킬" 및, 상호 교환적으로, "헤테로사이클" 은, 단독으로 또 는 조합하여, 고리 구성원으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 각각의 상기 헤테로원자는 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택될 수 있는, 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 (그러나 비(非)-방향족) 모노시클 릿, 바이시클릭 또는 트리시클릭 헤테로시클릭기를 각각 의미한다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알 킬은 스피로사이클 고리계를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 고리 구성원으로서 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 또 다른 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 고리 구성원으

로서 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 3 내지 8 개의 고리 구성원을 포함할 것이다. 또 다른 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 3 내지 7 개의 고리 구성원을 포함할 것이다. 보다 또 다른 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 5 내지 6 개의 고리 구성원을 포함할 것이다. "헤테로시클로알킬" 및 "헤테로사이클"은 술폰, 술폭시드, 3 차 질소 고리 구성원의 N-산화물, 및 카르보시클릭 융합 및 벤조 융합 고리 시스템을 포함하는 것으로 의도되며; 또한, 두 용어는 또한 헤테로사이클 고리가 본원에 정의된 바와 같은 아릴기 또는 추가의 헤테로사이클기에 융합된 시스템을 포함한다. 헤테로사이클기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로이소퀴놀리닐, 디히드로신놀리닐, 디히드로벤조디옥시닐, 디히드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐 등을 포함한다. 헤테로사이클 기는 달리 금지하지 않는 한, 임의로 치환된다.

- [0438] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "히드라지닐"은, 단독으로 또는 조합하여, 단일 결합에 의해 연결된 2 개의 아미노기, 즉, -N-N- 을 의미한다.
- [0439] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "히드록시"는, 단독으로 또는 조합하여, -OH 를 의미한다.
- [0440] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "히드록시알킬"은, 단독으로 또는 조합하여, 알킬기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 히드록시기를 의미한다.
- [0441] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "이미노"는, 단독으로 또는 조합하여, =N- 을 의미한다.
- [0442] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "이미노히드록시"는, 단독으로 또는 조합하여, =N(OH) 및 =N-O- 를 의미한다.
- [0443] 문구 "주쇄에서"는, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물에 대한 기의 부착점에서 시작하는 탄소 원자의 가장 긴 연속 또는 인접 사슬을 의미한다.
- [0444] 용어 "이소시아네이트"는 -NCO 기를 의미한다.
- [0445] 용어 "이소티오시아네이트"는 -NCS 기를 의미한다.
- [0446] 문구 "원자의 직쇄"는, 탄소, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 원자의 가장 긴 직쇄를 의미한다.
- [0447] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급"은, 단독으로 또는 조합하여, 달리 특별히 정의하지 않는 한, 1 내지 6 개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 함유하는 것을 의미한다.
- [0448] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 아릴"은, 단독으로 또는 조합하여, 페닐 또는 나프틸을 의미하며, 그중 어느 하나는 제공되는 바와 같이 임의 치환된다.
- [0449] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 헤테로아릴"은, 단독으로 또는 조합하여, 1) 5 또는 6 개의 고리 구성원을 포함하고, 그중, 1 내지 4 개의 상기 구성원은 N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로원자일 수 있는 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 2) 각각의 융합된 고리가 N, O 및 S 에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는, 5 또는 6 개의 고리 구성원을 포함하는 바이시클릭 헤테로아릴을 의미한다.
- [0450] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 시클로알킬"은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 6 개의 고리 구성원을 갖는 모노시클릭 시클로알킬 (즉, C₃-C₆ 시클로알킬)을 의미한다. 저급 시클로알킬은 불포화일 수 있다. 저급 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0451] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 헤테로시클로알킬"은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 6 개의 고리 구성원을 가지며, 그중, 1 내지 4 개는 N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로원자일 수 있는 모노시클릭 헤테로시클로알킬 (즉, C₃-C₆ 헤테로시클로알킬)을 의미한다. 저급 헤테로시클로알킬의 예는 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐을 포함한다. 저급 헤테로시클로알킬은 불포화일 수 있다.
- [0452] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 아미노"는, 단독으로 또는 조합하여, -NRR' (R 및 R'는 수소 및 저급 알킬에서 독립적으로 선택되며, 그중 어느 하나는 임의 치환됨)를 의미한다.
- [0453] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "머캡틸"은, 단독으로 또는 조합하여, RS- 기 (R은 본원에서 정의한 바와

같음)를 의미한다.

- [0454] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "니트로"는, 단독으로 또는 조합하여, -NO₂를 의미한다.
- [0455] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "옥시" 또는 "옥사"는, 단독으로 또는 조합하여, -O-를 의미한다.
- [0456] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "옥소"는, 단독으로 또는 조합하여, =O를 의미한다.
- [0457] 용어 "퍼할로알콕시"는, 모든 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 알콕시기를 의미한다.
- [0458] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "퍼할로알킬"은, 단독으로 또는 조합하여, 모든 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 알킬기를 의미한다.
- [0459] 용어 "스피로사이클 고리계"는, 단일 원자가 두 고리에 공통이 되도록 2개의 고리를 포함하는 폴리시클릭 고리계를 의미한다.
- [0460] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술포네이트", "술포산" 및 "술포"는, 단독으로 또는 조합하여, -SO₃H기를 의미하며, 술포산으로서의 이의 음이온은 염 형성에 사용된다.
- [0461] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술포닐"은, 단독으로 또는 조합하여, -S-를 의미한다.
- [0462] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술포닐"은, 단독으로 또는 조합하여, -S(O)-를 의미한다.
- [0463] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술포닐"은, 단독으로 또는 조합하여, -S(O)₂-를 의미한다.
- [0464] 용어 "N-술포아미도"는 RS(=O)₂NR'-기 (R 및 R'는 본원에서 정의한 바와 같은)를 의미한다.
- [0465] 용어 "S-술포아미도"는 -S(=O)₂NRR'-기 (R 및 R'는 본원에서 정의한 바와 같은)를 의미한다.
- [0466] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티아" 및 "티오"는, 단독으로 또는 조합하여, -S-기 또는 산소가 황으로 대체된 에테르를 의미한다. 티오기의 산화된 유도체, 즉, 술포닐 및 술포닐은 티아 및 티오의 정의에 포함된다.
- [0467] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티올"은, 단독으로 또는 조합하여, -SH기를 의미한다.
- [0468] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티오카르보닐"은, 단독으로인 경우 티오포르밀 -C(S)H를 포함하고, 조합으로인 경우 -C(S)-기를 포함한다.
- [0469] 용어 "N-티오카르바밀"은 ROC(S)NR'-기 (R 및 R'는 본원에서 정의한 바와 같은)를 의미한다.
- [0470] 용어 "O-티오카르바밀"은 -OC(S)NRR'기 (R 및 R'는 본원에서 정의한 바와 같은)를 의미한다.
- [0471] 용어 "티오시아네이트"는 -CNS기를 의미한다.
- [0472] 용어 "트리할로메탄술포아미도"는 X₃CS(O)₂NR-기 (X는 할로젠이고, R은 본원에서 정의한 바와 같은)를 의미한다.
- [0473] 용어 "트리할로메탄술포닐"은 X₃CS(O)₂-기 (X는 할로젠임)를 의미한다.
- [0474] 용어 "트리할로메톡시"는 X₃CO-기 (X는 할로젠임)를 의미한다.
- [0475] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "삼치환된 실릴"은, 단독으로 또는 조합하여, 이의 3개의 자유 원자에서, 치환된 아미노의 정의 하에 본원에 열거된 바와 같은 기로 치환된 실리콘기를 나타낸다. 그 예는 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 트리페닐실릴 등을 포함한다.
- [0476] 본원에서의 임의의 정의는 복합 구조기를 설명하기 위해서, 임의의 다른 정의와 조합하여 사용될 수 있다. 관례에 의하면, 임의의 이러한 정의의 마지막 요소는 모체 모이어티에 부착되는 것이다. 예를 들어, 복합기 알킬아미도는 아미도기를 통해 모체 분자에 부착된 알킬기를 나타낼 것이며, 용어 알콕시알킬은 알킬기를 통해 모체 분자에 부착된 알콕시기를 나타낼 것이다.
- [0477] 기가 "없음 (null)"인 것으로 정의되는 경우, 상기 기가 부재한다는 것을 의미한다.
- [0478] 용어 "임의 치환되는"은, 상기 기가 치환될 수 있거나 또는 미치환될 수 있다는 것을 의미한다. 치환되는

경우, "임의 치환되는" 기의 치환기는, 비제한적으로, 하기의 기 또는 특별히 지정된 기의 세트에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로시클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알케닐, 저급 할로알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 퍼할로알콕시, 저급 시클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카르보닐, 카르복실, 저급 알킬카르보닐, 저급 카르복시에스테르, 저급 카르복스아미도, 시아노, 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 니트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 퍼할로알킬티오, 아릴티오, 술포네이트, 술폰산, 삼치환된 실릴, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , 피리디닐, 티오펜, 푸라닐, 저급 카르바메이트 및 저급 우레아. 구조적으로 실현 가능한 경우, 2 개의 치환기는 함께 결합하여, 0 내지 3 개의 헤테로원자로 이루어지는 융합 5-, 6- 또는 7-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며, 예를 들어 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성할 수 있다. 임의 치환되는 기는 미치환 (예를 들어, $-CH_2CH_3$), 완전 치환 (예를 들어, $-CF_2CF_3$), 일치환 (예를 들어, $-CH_2CH_2F$) 될 수 있거나, 또는 완전 치환과 일치환 사이의 어딘가의 수준으로 치환 (예를 들어, $-CH_2CF_3$) 될 수 있다. 치환기가 치환에 대한 제한없이 인용되는 경우, 치환된 형태 및 미치환된 형태가 모두 포함된다. 치환기가 "치환되는" 으로서 한정되는 경우, 치환된 형태가 특별히 의도된다. 또한, 특정 부분에 대한 선택적인 치환기의 상이한 세트가 필요에 따라 정의 될 수 있으며; 이러한 경우에, 선택적인 치환은 종종 "선택적으로 치환된" 이라는 문구 바로 뒤에 정의된 바와 같다.

[0479] 그 자체로 및 번호 지정없이 나타나는 용어 R 또는 용어 R' 는, 달리 정의하지 않는 한, 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬에서 선택되는 모이어티를 의미하며, 그중 임의의 것은 임의 치환된다. 이러한 R 및 R' 기는 본원에서 정의한 바와 같이, 임의 치환되는 것으로 이해해야 한다. R 기가 번호 지정을 갖는 지의 여부와 관계없이, R, R' 및 R_n ($n = 1, 2, 3, \dots n$) 을 포함하는 모든 R 기, 모든 치환기 및 모든 용어는 군으로부터의 선택의 측면에서, 서로 독립적인 것으로 이해해야 한다. 임의의 변수, 치환기 또는 용어 (예를 들어, 아릴, 헤테로사이클, R 등) 가 화학식 또는 일반적인 구조에서 1 회 초과 나타나는 경우, 각 경우에서의 이의 정의는 모든 다른 경우에서의 정의와 독립적이다. 당업자는 또한 특정한 기가 모체 분자에 부착될 수 있거나, 기재된 바와 같은 양 말단으로부터의 원소의 사슬 내의 위치를 차지할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, $-C(O)N(R)-$ 과 같은 비대칭 기는 탄소 또는 질소에서 모체 모이어티에 부착될 수 있다.

[0480] 본원에 개시된 화합물에는 비대칭 중심이 존재한다. 이들 중심은 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 구성에 따라, 기호 "R" 또는 "S" 로 표시된다. 본 발명은 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐 아니라, d-이성질체 및 l-이성질체, 및 이들의 혼합물을 비롯한, 모든 입체화학 이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체 이성질체는, 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터의 합성적으로, 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물의 제조 후, 부분 입체 이성질체의 혼합물로의 전환과 같은 분리, 이어서 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서의 거울상이성질체의 직접 분리, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정한 입체 화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 당업계에 공지된 기술에 의해 제조 및 분리될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명에는, 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)(E) 및 주삼멘(zusammen)(Z) 이성질체 뿐 아니라, 이들의 적절한 혼합물이 포함된다. 부가적으로, 화합물은 호변 이성질체로서 존재할 수 있으며; 모든 호변 이성질체는 본 발명에 의해 제공된다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 비-용매화된 형태 뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비-용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0481] 용어 "결합" 은, 결합에 의해 접합된 원자가 보다 커다란 구조의 일부인 것으로 간주될 때, 2 개의 원자, 또는 2 개의 모이어티 사이의 공유적 연결을 의미한다. 결합은 달리 명시하지 않는 한, 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있다. 분자의 그림에서 2 개의 원자 사이의 점선은, 이 위치에서 추가의 결합이 존재할 수 있거나 또는 부재할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0482] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "질환" 은, 정상적인 기능을 손상시키고, 전형적으로 징후 및 증상을 식별함으로써 나타나며, 인간 또는 동물의 수명 또는 삶의 질을 떨어뜨리는 인간 또는 동물 신체 또는 이의 부분 중 하나의 비정상적인 상태를 모두가 반영한다는 점에서, 일반적으로 용어 "장애", "증후군" 및 "병상" (의학적 병상에서와 같음) 과 동의어이고, 상호 교환적으로 사용되는 것으로 의도된다.

- [0483] 본원에서 사용되는 바와 같은, "인지 장애" 는, 인지 기능의 상실이 주요 증상이고, 학습, 기억, 지각 및/또는 문제 해결에 주로 영향을 미치는 정신 건강 장애를 의미한다. 인지 장애는 기억 상실, 치매 및 섬망을 포함한다. 원인은 외상 또는 화학요법으로 인한 뇌의 기억 부분에 대한 손상을 포함할 수 있다.
- [0484] 용어 "병용 치료요법" 은, 본 개시에서 기재된 치료적 병상 또는 장애를 치료하기 위한 2 종 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 이러한 투여는 고정 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐, 또는 각 활성 성분에 대한 다수의 개별 캡슐에서와 같이, 실질적으로 동일한 방식으로 이들 치료제를 함께 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 각각의 유형의 치료제를 순차적인 방식으로 사용하는 것을 또한 포함한다. 어느 경우이든, 치료 계획은 본원에서 기재된 병상 또는 장애의 치료에서 약물 조합의 유의한 효과를 제공할 것이다.
- [0485] "RIPK1 결합제" 는, 본원에서 일반적으로 기재된 RIPK1 결합 어세이에서 측정되는 바와 같이, RIPK1 에 대해서 약 100 μM 이하 및 보다 전형적으로 약 50 μM 이하의 K_d 를 나타내는 화합물을 지칭하기 위해서 본원에서 사용된다. RIPK1 결합 어세이는 화합물과 RIPK1 의 활성 부위의 결합에 대한 K_d (해리 상수) 를 측정한다. 본원에 개시된 특정한 화합물은 RIPK1 에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 본원에 기술된 RIPK1 어세이에서 측정되는 바와 같이, 특정 구현예에서, 화합물은 RIPK1 에 대해서 약 10 μM 이하의 K_d 를 나타낼 것이고; 추가의 구현예에서, 화합물은 RIPK1 에 대해서 약 1 μM 이하의 K_d 를 나타낼 것이고; 또 추가의 구현예에서, 화합물은 RIPK1 에 대해서 약 0.1 μM 이하의 K_d 를 나타낼 것이고; 또 추가의 구현예에서, 화합물은 RIPK1 에 대해서 약 10 nM 이하의 K_d 를 나타낼 것이다.
- [0486] 구절 "치료적으로 효과적인" 은, 질환 또는 장애의 치료에서, 또는 임상적 종점의 영향에 대해 사용되는 활성 성분의 양을 한정하는 것으로 의도된다.
- [0487] 용어 "치료적으로 허용가능한" 은, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이, 환자의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고, 합리적인 이점/위험 비율에 상응하며, 이들의 의도하는 용도에 유효한 화합물 (또는 염, 전구약물, 호변이성질체, 쓰비터이온 형태 등) 을 지칭한다.
- [0488] 본원에서 사용되는 바와 같은, 환자의 "치료" 에 대한 언급은 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 치료는 또한 본질적으로 선제적일 수 있으며, 즉 이것은 질환의 방지를 포함할 수 있다. 질환의 방지는, 예를 들어 병원체에 의한 감염의 방지의 경우에서와 같이, 질환으로부터의 완전한 보호를 포함할 수 있거나, 질환 진행의 방지를 포함할 수 있다. 예를 들어, 질환의 방지는 임의의 수준의 질환과 관련된 임의의 효과의 완전한 배제를 의미할 수는 없지만, 대신에 질환의 증상을 임상적으로 유의한 또는 검출 가능한 수준으로 방지하는 것을 의미할 수 있다. 질환의 방지는 또한 질환의 후기 단계로의 질환 진행의 방지를 의미할 수 있다.
- [0489] 용어 "환자" 는 일반적으로 용어 "대상" 과 동의어이며, 인간을 포함하는 모든 포유류를 포함한다. 환자의 예는 인간, 소, 염소, 양, 돼지 및 토끼와 같은 가축, 및 개, 고양이, 토끼 및 말과 같은 반려 동물을 포함한다. 바람직하게는, 환자는 인간이다.
- [0490] 용어 "전구약물" 은 생체내 (in vivo) 에서 더욱 활성이 되는 화합물을 의미한다. 본원에 개시된 특정한 화합물은 또한 Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003) 에 기재된 바와 같은 전구약물로서 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은, 생리학적 조건 하에서 용이하게 화학적 변화를 일으켜 화합물을 제공하는, 구조적으로 변형된 형태의 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체외 (ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 놓일 때, 화합물로 서서히 전환될 수 있다. 전구약물은, 일부 상황에 있어서, 이들이 화합물 또는 모체 약물보다 용이하게 투여될 수 있기 때문에, 종종 유용하다. 이들은, 예를 들어, 경구 투여에 의해 생체 이용이 가능할 수 있는 반면, 모체 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모체 약물에 비해, 약학 조성물에서 향상된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물의 가수 분해적 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 것들과 같은, 매우 다양한 전구약물 유도체가 당업계에 공지되어 있다. 전구약물의 비제한적인 예는, 에스테르 ("전구약물") 로서 투여되지만, 이후 활성 개체 (entity) 인 카르복실산으로 대사적으로 가수 분해되는 화합물일 것이다. 추가의 예는 화합물의 펩티드 유도체를 포함한다.
- [0491] 염 및 다형체
- [0492] 본원에 개시된 화합물은 치료적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 산 부가 염을 포함하는 염 형태의, 상기에서 열거한 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기 산 및 무기 산 모두에 의해 형성된

것들을 포함한다. 이러한 산 부가 염은 통상적으로 약학적으로 허용가능한 것이다. 그러나, 약학적으로 허용가능하지 않은 염의 염이 당해 화합물의 제조 및 정제에 이용될 수 있다. 또한, 염기성 부가 염이 형성될 수 있으며, 약학적으로 허용가능하다. 염의 제조 및 선택에 대한 보다 자세한 설명은, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002) 를 참고한다.

[0493] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 은, 본원에서 정의한 바와 같이, 수용성 또는 유용성이거나 분산성이며 치료적으로 허용가능한, 본원에 개시된 화합물의 염 또는 켄비터이온 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에, 또는 유리 염기 형태의 적절한 화합물을 적합한 산과 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 바이술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌술포네이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, 파라-톨루엔술포네이트 (p-토실레이트) 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본원에 개시된 화합물에서 염기성 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드로 4 차화될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 부가 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기 산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기 산을 포함한다. 염은 또한 화합물을 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 이온과 배위시킴으로써 형성될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 본원에 개시된 화합물의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염 등을 고려한다.

[0494] 염기성 부가 염은, 카르복시기를 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기와, 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써, 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 제조될 수 있다. 치료적으로 허용 가능한 염의 양이온에는, 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 뿐 아니라, 비독성 4차 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-디벤질 에틸렌디아민이 포함된다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민에는, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진이 포함된다.

[0495] 본 발명의 화합물을 원료 화학 물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 이들을 약학 제형으로서 제공하는 것이 또한 가능하다. 따라서, 본원에 개시된 하나 이상의 특정한 화합물, 또는 하나 이상의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 아마이드 또는 용매화물을, 하나 이상의 이의 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약학 제형이 본원에서 제공된다. 담체(들)은 제형의 다른 성분과 상용성이며, 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서, "허용가능" 해야 한다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 의존한다. 충분히 공지된 기술, 담체 및 부형제 중 임의의 것이 당업계에서 적합하며 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본원에 개시된 약학 조성물은 당업계에 공지된 임의의 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라제 (dragee)-제조, 연화, 에멀전화, 캡슐화, 트래핑화 (entrapping) 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0496] 제형

[0497] 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 병상 및 장애에 따라 좌우될 수 있으나, 제형은 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 골수내를 포함), 복강내, 경점막, 경피, 직장 및 국소 (피부, 구강 (buccal), 설하 및 안내를 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 편리하게는 단위 투약 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에서 충분히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 방법은, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아마이드, 전구약물 또는 용매화물 ("활성 성분") 을, 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을, 액체 담체 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하게 및 세밀히 조합하고, 필요한 경

우, 생성물을 원하는 제형으로 성형함으로써 제조된다.

- [0498] 경구 투여에 적합한 본원에 기재된 조성물의 제형은 개별 단위로서, 예컨대 각각이 미리결정된 양의 활성 성분을 포함하는 캡슐, 사킷 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 존재할 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.
- [0499] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 제제는 정제, 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합되는, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 압축시킴으로써 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서, 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말과 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅될 수 있거나 분할될 수 있으며, 그 안에서 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 투약량이어야 한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을, 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및, 임의로 안정화제와 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐에 있어서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해될 수 있거나 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 드라제 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 임의로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화 티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인하기 위해 또는 특징분석하기 위해서, 염료 또는 안료를 정제 또는 드라제 코팅에 첨가할 수 있다.
- [0500] 화합물은 주사에 의한, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 방부제가 첨가된 단위 투약 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 식염수 또는 멸균 발열 물질-비함유수의 첨가만을 필요로 하는 분말 형태로, 또는 냉동 건조된 (동결 건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기에서 기술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0501] 비경구 투여용 제형은 산화 방지제, 완충제, 세균 발육 저지제 및 의도된 수용자의 혈액과의 등장성을 제형에 부여하는 용질을 함유할 수 있는, 활성 화합물의 수성 및 비-수성 (유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 참깨유와 같은 지방 오일, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제를 함유할 수 있다.
- [0502] 상기에서 기술한 제형 이외에, 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장시간 작용 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근육내) 에 의해, 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용가능한 오일 중의 에멀전) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.
- [0503] 구강 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화되는 정제, 로젠지제, 파스틸제 또는 젤제의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 향미 기재 중에 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0504] 화합물은 또한, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세리드와 같은 통상적인 좌제 기제를 함유하는, 좌제 또는 정제 관장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0505] 본원에 개시된 특정한 화합물은 국소적으로, 즉, 비-전신 투여에 의해 투여될 수 있다. 이것은, 본원에 개시된 화합물의 표피 또는 구강에의 외부적 적용, 및 귀, 눈 및 코에의 이러한 화합물의 점적 주입을 포함하여, 화합물은 혈류에 유의하게 유입되지 않는다. 대조적으로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투

여를 의미한다.

- [0506] 국소 투여에 적합한 제형은 피부를 통해 염증 부위로 침투하는데 적합한 액체 또는 반-액체 제제, 예컨대 겔, 도찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에의 투여에 적합한 점적제를 포함한다. 국소 투여용 활성 성분은, 예를 들어, 제형의 0.001% 내지 10% w/w (중량에 의함) 를 구성할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 10% w/w 만큼 구성할 수 있다. 다른 구현예에서, 이것은 5% w/w 미만을 구성할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w 를 구성할 수 있다. 다른 구현예에서, 이것은 제형의 0.1% 내지 1% w/w 를 구성할 수 있다.
- [0507] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 취입기, 네블라이저 가압 팩, 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 기타 편리한 수단으로부터 편리하게 전달될 수 있다. 가압 팩은 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 통기 (insufflation) 에 의한 투여의 경우, 본 발명에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토오스 또는 전분의 분말 믹스 (mix) 의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은, 분말이 흡입기 또는 주입기의 도움으로 투여될 수 있는 단위 투약 형태, 예를 들어, 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있다.
- [0508] 바람직한 단위 투약 제형은, 본원에서 하기에 언급하는 바와 같은 유효한 용량 또는 이의 적절한 분율의 활성 성분을 함유하는 것들이다.
- [0509] 상기에서 특별히 언급한 성분 이외에, 상기에서 기재된 제형은 당해 제형의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있는 것으로 이해해야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0510] 투여 및 치료
- [0511] 화합물은 1 일당 0.1 내지 500 mg/kg 의 투여량으로 경구적으로 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인에 대한 용량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일이다. 정제 또는 별개의 단위로 제공되는 다른 제시 형태는 편리하게는, 상기 투약량에서 또는 이의 배수로서, 예를 들어, 5 mg 내지 500 mg, 통상적으로 약 10 mg 내지 200 mg 을 함유하는 단위에서 유효한 소정량의 하나 이상의 화합물을 함유할 수 있다.
- [0512] 단일 투약 형태를 제조하기 위해서 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은, 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다.
- [0513] 화합물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구적으로, 국소적으로, 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 용량 수준은, 사용되는 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료되는 정확한 장애, 및 치료되는 징후 또는 병상의 중증도를 포함하는, 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 또한, 투여 경로는 병상 및 이의 중증도에 따라 다를 수 있다.
- [0514] 특정한 경우에 있어서, 본원에 기재된 화합물 (또는 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 이의 전구약물) 중 하나 이상을, 또다른 치료제와 함께 투여하는 것이 적절할 수 있다. 단지 예로서, 본원에서 화합물 중 하나를 투여받은 환자가 경험하는 부작용 중 하나가 고혈압인 경우, 항-고혈압제를 초기 치료제와 함께 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료 효과는 아췌반트의 투여에 의해 향상될 수 있다 (즉, 아췌반트 자체는 최소한의 치료 이점을 가질 수 있을 뿐만 아니라, 또 다른 치료제와 조합시, 환자에 대한 전반적인 치료 이점이 향상된다). 또는, 단지 예로서, 환자가 경험하는 이점은 본원에 기재된 화합물 중 하나를, 치료 이점을 또한 갖는 또 다른 치료제 (또한 치료 계획을 포함) 와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 투여를 포함하는 당뇨병의 치료에 있어서, 증가된 치료 이점은 또한 환자에게 당뇨병에 대한 또 다른 치료제를 제공함으로써 나타날 수 있다. 임의의 경우에 있어서, 치료되는 질환, 장애 또는 병상에 관계없이, 환자가 경험하는 전반적인 이점은 단순히 2 개의 치료제의 첨가물일 수 있거나, 환자는 상조적 이점을 경험할 수 있다.
- [0515] 가능한 병용 치료요법의 특정한, 비제한적인 예는, 본 발명의 특정한 화합물을 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민 및 메만틴과 함께 사용하는 것을 포함한다. 또 다른 예는 항-아밀로이드 항체 및 백신, 항-Ab 항체 및 백신, 항-tau 항체 및 백신, β -세크레타아제 억제제, 5-HT4 아고니스트, 5-HT6 안타고니스트, 5-HT1a 안타고니스트, $\alpha 7$ 니코틴 수용체 아고니스트, 5-HT3 수용체 안타고니스트, PDE4 억제제, O-글리카나아제 억제제, 및 알

츠하이머병의 치료를 위해 승인된 다른 의약품을 포함한다. 또 다른 예는 메트포르민, 미노시클린, 조직 플라스미노겐 활성화제, 및 뉴런의 생존을 향상시키는 다른 치료제를 포함한다.

- [0516] 임의의 경우, 다중 치료제 (이 중 하나는 본원에 기재된 바와 같은 화합물임) 는 임의의 순서로, 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시인 경우, 다중 치료제는 단일의 통일된 형태, 또는 다중 형태로 제공될 수 있다 (단지 예로서, 단일 환제로서 또는 2 개의 별도의 환제로서). 치료제 중 하나는 다중 용량으로 제공될 수 있거나, 또는 둘 모두는 다중 용량으로서 제공될 수 있다. 동시가 아닌 경우, 다중 용량 사이의 간격은 수 분 내지 4 주의 범위의 임의의 기간일 수 있다.
- [0517] 따라서, 또다른 양상에서, 특정 구현예는 인간 또는 동물 대상에서의 RIPK1-매개 장애를 감소시키거나 또는 방지하는데 유효한 양의 본원에 개시된 화합물을, 단독으로 또는 당업계에 공지된 상기 장애의 적어도 하나의 추가의 치료제와 함께 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상에서의 RIPK1-매개 장애의 치료 방법을 제공한다. 관련 양상에서, 특정 구현예는 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물을, RIPK1-매개 장애의 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 포함하는 치료 조성물을 제공한다.
- [0518] 관련 양상에서, 특정 구현예는 또다른 치료제의 동시 투여를 포함하는 암의 치료를 위한 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 다른 치료제는 체크포인트 억제제이다. 일부 구현예에서, 다른 치료제는 항-PD1 억제제, 항-PDL1 억제제, 항-CTLA4 억제제, 항-OX50 억제제, 항-TIM3 억제제 및 항-LAG3 억제제로부터 선택된다.
- [0519] 암 및 신생물성 질환에서 사용되는 경우, RIPK1 억제제는 항암제의 하기 비제한적인 예 중 하나 이상과 함께 최종적으로 사용될 수 있다:
- [0520] 1) 하나 이상의 DNA 손상 복구 (DDR) 경로에 관여하는 단백질의 억제제 또는 조절제, 예컨대:
- [0521] a. PARP1/2, 하기를 제한 없이 포함: 올라파립, 니라파립, 루카파립;
- [0522] b. 체크포인트 키나아제 1 (CHK1), 하기를 제한 없이 포함: UCN-01, AZD7762, PF477736, SCH900776, MK-8776, LY2603618, V158411, 및 EXEL-9844;
- [0523] c. 체크포인트 키나아제 2 (CHK2), 하기를 제한 없이 포함: PV1019, NSC 109555, 및 VRX0466617;
- [0524] d. 이중 CHK1 / CHK2, 하기를 제한 없이 포함: XL-844, AZD7762, 및 PF-473336;
- [0525] e. WEE1, 하기를 제한 없이 포함: MK-1775 및 PD0166285;
- [0526] f. ATM, 하기를 제한 없이 포함: KU-55933,
- [0527] g. DNA-의존성 단백질 키나아제, 하기를 제한 없이 포함: NU7441 및 M3814; 및
- [0528] h. DDR 에 관련된 추가적인 단백질;
- [0529] 2) 하나 이상의 면역 체크포인트의 억제제 또는 조절제, 하기를 제한 없이 포함:
- [0530] a. PD-1 억제제, 예컨대 니볼루맵 (OPDIVO), 펌브롤리주맵 (KEYTRUDA), 피딜리주맵 (CT-011), 및 AMP-224 (AMPLIMUNE);
- [0531] b. PD-L1 억제제, 예컨대 아테졸리주맵 (TECENTRIQ), 아벨루맵 (Bavencio), 두르발루맵 (Imfinzi), MPDL3280A (Tecentriq), BMS-936559, 및 MEDI4736;
- [0532] c. 항-CTLA-4 항체, 예컨대 이필리무맵 (YERVOY) 및 CP-675,206 (TREMELIMUMAB);
- [0533] d. T-세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 3 (Tim-3) 의 억제제;
- [0534] e. T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제자 (Vista) 의 억제제;
- [0535] f. 밴드 T 림프구 감쇠기 (BTLA) 의 억제제;
- [0536] g. 림프구 활성화 유전자 3 (LAG3) 의 억제제; 및
- [0537] h. T 세포 면역글로불린 및 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프 도메인 (TIGIT) 의 억제제;
- [0538] 3) 텔로머라제 억제제 또는 텔로머성 DNA 결합 화합물;
- [0539] 4) 알킬화제, 하기를 제한 없이 포함: 클로람부실 (LEUKERAN), 옥살리플라틴 (ELOXATIN), 스트렙토조신 (ZANOSAR), 다카르바진, 이포스파미드, 로무스틴 (CCNU), 프로카르바진 (MATULAN), 테모졸로미드 (TEMODAR),

및 티오테파;

- [0540] 5) DNA 가교제, 하기를 제한 없이 포함: 카르무스틴, 클로람부실 (LEUKERAN), 카르보플라틴 (PARAPLATIN), 시스플라틴 (PLATIN), 부술판 (MYLERAN), 멜팔란 (ALKERAN), 미토마이신 (MITOSOL), 및 시클로포스파미드 (ENDOXAN);
- [0541] 6) 대사길항물질, 하기를 제한 없이 포함: 클라드리빈 (LEUSTATIN), 시타르빈, (ARA-C), 메르캅토포린 (PURINETHOL), 티오구아닌, 펜토스타틴 (NIPENT), 시토신 아라비노시드 (시타라빈, ARA-C), 겐시타빈 (GEMZAR), 플루오로우라실 (5-FU, CARAC), 카페시타빈 (XELODA), 류코보린 (FUSILEV), 메토티렉세이트 (RHEUMATREX), 및 랄티트렉세드;
- [0542] 7) 분열억제제 (antimitotic), 종종 식물 알칼로이드 및 테르페노이드, 또는 그의 유도체임, 하기를 제한 없이 포함: 탁산, 예컨대 도세탁셀 (TAXITERE), 파클리탁셀 (ABRAXANE, TAXOL), 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴 (ONCOVIN), 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 (NAVELBINE);
- [0543] 8) 토포이소머라제 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 아마크린, 캄프토테신 (CTP), 제니스테인, 이리노테칸 (CAMPOTOSAR), 토포테칸 (HYCAMTIN), 독소루비신 (ADRIAMYCIN), 다우노루비신 (CERUBIDINE), 에피루비신 (ELLENC), ICRF-193, 테니포시드 (VUMON), 미톡산트론 (NOVANTRONE), 및 에토포시드 (EPOSIN);
- [0544] 9) DNA 복제 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 플루다라빈 (FLUDARA), 아피디콜린, 간시클로비르, 및 시도포비르;
- [0545] 10) 리보뉴클레오시드 디포스페이트 리덕타제 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 히드록시우레아;
- [0546] 11) 전사 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 액티노마이신 D (닥티노마이신, COSMEGEN) 및 폴리카마이신 (미트라마이신);
- [0547] 12) DNA 분할제, 하기를 제한 없이 포함: 블레오마이신 (BLENOXANE), 이다루비신,
- [0548] 13) 세포독성 항생제, 하기를 제한 없이 포함: 액티노마이신 D (닥티노마이신, COSMEGEN),
- [0549] 14) 아로마타아제 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 아미노글루테티미드, 아나스트로졸 (ARIMIDEX), 레트로졸 (FEMARA), 보로졸 (RIVIZOR), 및 엑세메스탄 (AROMASIN);
- [0550] 15) 혈관형성 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 제니스테인, 수니티닙 (SUTENT) 및 베바시주맙 (AVASTIN);
- [0551] 16) 항스테로이드 및 항안드로젠, 하기를 제한 없이 포함: 아미노글루테티미드 (CYTADREN), 비칼루타미드 (CASODEX), 시프로테론, 플루타미드 (EULEXIN), 닐루타미드 (NILANDRON);
- [0552] 17) 티로신 키나아제 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 이마티닙 (GLEEVEC), 엘로티닙 (TARCEVA), 라파티닙 (TYKERB), 소라페닙 (NEXAVAR) 및 압시티닙 (INLYTA);
- [0553] 18) mTOR 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 에버롤리무스, 템시롤리무스 (TORISEL), 및 시롤리무스;
- [0554] 19) 모노클로날 항체, 하기를 제한 없이 포함: 트라스투주맙 (HERCEPTIN) 및 리툽시맙 (RITUXAN);
- [0555] 20) 세포자멸사 유도제, 예컨대 코디세핀;
- [0556] 21) 단백질 합성 억제제, 하기를 제한 없이 포함: 클린다마이신, 클로람페니콜, 스트렙토마이신, 아니소마이신, 및 시클로헥시미드;
- [0557] 22) 항당뇨병제, 하기를 제한 없이 포함: 메트포르민 및 펜포르민;
- [0558] 23) 항생제, 하기를 제한 없이 포함:
- [0559] a. 테트라사이클린, 하기를 제한 없이 포함: 독시사이클린;
- [0560] b. 에리트로마이신, 하기를 제한 없이 포함: 아지트로마이신;
- [0561] c. 글리실글리신, 하기를 제한 없이 포함: 티게사이클린;
- [0562] d. 구충제류 (antiphrastic), 하기를 제한 없이 포함: 피르비늄 파모에이트;
- [0563] e. 베타락탐, 하기를 제한 없이 포함: 페니실린 및 세팔로스포린;

- [0564] f. 안트라사이클린 항생제, 하기를 제한 없이 포함: 다우노루비신 및 독소루비신;
- [0565] g. 기타 항생제, 하기를 제한 없이 포함: 클로람페니콜, 미토마이신 C 및 악티노마이신;
- [0566] 24) 항체 치료제, 하기를 제한 없이 포함: 류로모나브-CD3, 인플렉시맵 (REMICADE), 아달리무맵 (HUMIRA), 오말리주맵 (XOLAIR), 다클리주맵 (ZENAPAX), 리툽시맵 (RITUXAN), 이브리투모맵 (ZEVALIN), 토시투모맵 (BEXXAR), 세투시맵 (ERBITUX), 트라스투주맵 (HERCEPTIN), ADCETRIS, 알렘투주맵 (CAMPATH-1H), Lym-1 (ONCOLYM), 이필리무맵 (YERVOY), 비타신, 베바시주맵 (AVASTIN), 및 아브시시맵 (REOPRO); 및
- [0567] 25) 기타 작용제, 예컨대 Bacillus Calmette-Guérin (B-C-G) 백신; 부세렐린 (ETILAMIDE); 클로로퀸 (ARALEN); 클로드로네이트, 파미드로네이트, 및 다른 비스포스포네이트; 콜히친; 데메톡시비리딘; 디클로로아세테이트; 에스트라무스틴; 필그라스티م (NEUPOGEN); 플루드로코르티손 (FLORINEF); 고세렐린 (ZOLADEX); 인터페론; 류코보린; 류프롤리드 (LUPRON); 레마비술; 로니다민; 메스나; 메트포르민; 미토탄 (o,p'-DDD, Lysodren); 노코다졸; 옥트레오티드 (SANDOSTATIN); 페리포신; 포르피메르 (특히, 광 및 방사선요법과 조합됨); 수라민; 타목시펜; 티타노센 디클로라이드; 트레티노인; 아나볼릭 스테로이드, 예컨대 플루옥시메스테론 (HALOTESTIN); 에스트로겐, 예컨대 에스트라디올, 디에틸stil베스트롤 (DES), 및 디엔스트롤; 프로게스틴, 예컨대 메드록시프로게스테론 아세테이트 (MPA) 및 메게스트롤; 및 테스토스테론.
- [0568] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 세포 스트레스의 염증 성분과 연관된 장애의 치료에 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 장애는 다발성 경화증, 네이만-픽 (Neimanm-Pick) 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 루이 소체 치매, 전두측두 치매, 글루타민 팽창 질환, 예컨대 헌팅턴병, 케네디병, 및 척수뇌 운동실조증으로부터 선택된다
- [0569] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 신경병증의 치료에 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 신경병증은 당뇨병성 신경병증 및 화학요법 유도 신경병증으로부터 선택된다.
- [0570] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 망막 질환의 치료에 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 망막 질환은 황반 변성 및 망막염으로부터 선택된다.
- [0571] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 CNS 에 대한 손상의 치료에 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 손상은 외상성 뇌 손상 및 뇌졸중으로부터 선택된다.
- [0572] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 자가면역 장애의 치료에 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 자가면역 장애는 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 건선, 루푸스, 염증성 장 질환으로부터 선택된다.
- [0573] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 바이러스 감염의 치료에 유용할 수 있다.
- [0574] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 패혈증의 치료에 유용할 수 있다.
- [0575] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 망막 변성의 치료에 유용할 수 있다.
- [0576] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 허혈성 뇌졸중의 치료에 유용할 수 있다.
- [0577] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 뇌출혈의 치료에 유용할 수 있다.
- [0578] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 근위축성 측삭 경화증의 치료에 유용할 수 있다.
- [0579] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 급성 신장 손상의 치료에 유용할 수 있다.
- [0580] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 심근 재관류 손상의 치료에 유용할 수 있다.
- [0581] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 알츠하이머 질환의 치료에 유용할 수 있다.
- [0582] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 궤양성 대장염의 치료에 유용할 수 있다.
- [0583] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 골관절염의 치료에 유용할 수 있다.
- [0584] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 또 다른 치료제와 함께 공동투여될 수 있다.
- [0585] 인간 치료에 유용한 것 외에도, 본원에 개시된 특정한 화합물 및 제형은 또한 포유류, 설치류 등을 포함하는, 반려 동물, 외래 동물 및 가축의 수의학적 치료에 유용할 수 있다. 보다 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다.

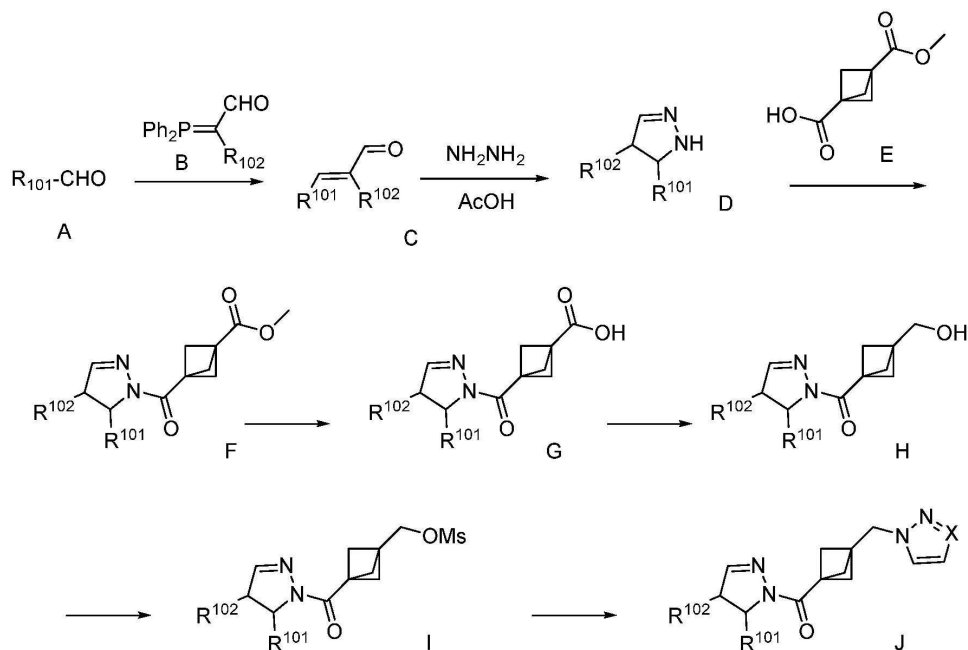
[0586] 약어 목록

[0587] Ac_2O = 아세트산 무수물; AcCl = 아세틸 클로라이드; AcOH = 아세트산; AIBN = 아조비스이소부티로니트릴; aq. = 수성; BAST = 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드; Bu = 부틸; Bu_3SnH = 트리부틸틴 하이드라이드; CD_3OD = 중수소화 메탄올; CDCl_3 = 중수소화 클로로포름; CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸; DAST = (디에틸아미노)황 트리플루오라이드; dba = 디벤질리덴아세톤 DBU = 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔; DCM = 디클로로메탄; DEAD = 디에틸 아조디카르복실레이트; DtBAD = 디-t-부틸 아조디카르복실레이트; DIBAL-H = 디-이소-부틸 알루미늄 하이드라이드; DIEA = DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO-d_6 = 중수소화 디메틸 술폰; DMSO = 디메틸 술폰; DPPA = 디페닐포스포릴 아지드; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ = $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드; Et = 에틸; Et_2O = 디에틸 에테르; EtOAc = 에틸 아세테이트; EtOH = 에탄올; h = 시간; HATU = 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄; HMDS = 헥사메틸디실라잔; HOBT = 1-히드록시벤조트리아졸; $i\text{Pr}$ = $i\text{-Pr}$ = 이소프로필 = 2-프로필; $i\text{PrOH}$ = $i\text{-PrOH}$ = 이소프로판올; LAH = 리튬 알루미늄하이드라이드; LDA = 리튬 디이소프로필 아미드; LiHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; MeCN = 아세토니트릴; MeI = 메틸 아이오다이드; MeOH = 메탄올; MP-카보네이트 수지 = 거대다공성 트리에틸암모늄 메틸폴리스티렌 카보네이트 수지; MsCl = 메실 클로라이드; MTBE = 메틸 tert-부틸 에테르; $n\text{-BuLi}$ = n-부틸리튬; NaHMDS = 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드; NaOEt = 소듐 에톡시드; NaOMe = 소듐 메톡시드; NaOtBu = 소듐 t-부톡시드; NBS = N-브로모숙신아미드; NCS = N-클로로숙신아미드; NIS = N-아이오도숙신아미드; NMP = N-메틸-2-피롤리돈; $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ = 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ = 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드; PG = 보호기; Ph = 페닐; prep-HPLC = 분취용 고성능 액상 크로마토그래피; PMBCl = 파라-메톡시벤질; PMBCl = 파라-메톡시벤질 클로라이드; PMBOH = 파라-메톡시벤질 알콜; PyBop = (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트; Pyr = 피리딘; RT = 실온; RuPhos = 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시바이페닐; sat. = 포화; ss = 포화 용액; $t\text{Bu}$ = $t\text{-Bu}$ = tert-부틸 = 1,1-디메틸에틸; TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드; TBDS = t-부틸디페닐실릴; $t\text{-BuOH}$ = $t\text{BuOH}$ = tert-부탄올; T_3P = 프로필포스포산 무수물; TEA = Et_3N = 트리에틸아민; TFA = 트리플루오로아세트산; TFAA = 트리플루오로아세트산 무수물; THF = 테트라히드로퓨란; TIPS = 트리이소프로필실릴; Tol = 톨루엔; TsCl = 토실 클로라이드; Trt = 트리틸 = (트리페닐)메틸; Xantphos = 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐; XPhos = 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐.

[0588] 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 방법

[0589] 하기 반응식을 사용하여 본 발명을 실시할 수 있다.

[0590] 반응식 I



[0591]

[0592] 본원에 개시된 특정한 예는 반응식 I 에 기재된 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성할 수 있다.

[0593] 출발 알데히드 (A) 는 2-(트리페닐-λ⁵-포스파닐리덴)아세트알데히드 (B) 와 같은 포스포란 시약과의 위티그 유형의 반응을 통해 아크롤레인 유도체 (C) 로 작용기화될 수 있다. 대안적으로, 불포화 카르보닐 화합물은 또한 아세트알 알데히드 (도시되지 않음) 와의 알돌 축합에 의해 (A) 로부터 합성될 수 있다. 또한, (C) 와 같은 화합물은, 스즈키 유형 반응을 통한 알켄 보란 중 또는 헤크 유형 반응을 통한 알켄 중으로 아릴 할라이드의 변형을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 당업자에게 잘 알려지고 문헌에 널리 공지되어 있는 다양한 변형을 통해 제조될 수 있으며, 이들 중 어느 것이든 필요한 경우 후속 변형이 뒤따를 수 있다.

[0594] 불포화 카르보닐 중간체 (C) 는 양성자성 또는 비양성자성 용매 중에서 아세트산과 같은 산의 존재 또는 부재, 및 열 또는 냉각의 존재 또는 부재 하에 히드라진 (순수, 수화물, 또는 용액) 으로 고리화되어, 디히드로피라졸로도 지칭되는 피라졸린 화합물 (D) 를 형성할 수 있다.

[0595] 피라졸린 (D) 은 HATU 또는 T₃P 와 같은 다양한 커플링 조건을 사용하여, 또는 상응하는 산 클로라이드 (도시되지 않음, 예를 들어, (COCl)₂ 또는 SOCl₂ 와의 반응을 통해 입수가능함) 를 통해 3-(메톡시카르보닐)바이시클로 [1.1.1]헵탄-1-카르복실산 (E) 과 같은 카르복실산과의 커플링 반응을 겪어 아마이드 (F) 를 형성할 수 있다.

[0596] 화합물 (F) 는 최종 화합물일 수 있거나, 또는 추가의 변형을 위해 직교적으로 보호된 또는 작용화된 부분을 함유할 수 있다. 예를 들어, 가수분해는 LiOH 에 의한 염기성 가수분해 및 THF-보란에 의한 환원 각각과 같은 표준 조건을 사용하여 알코올 (H) 로 환원될 수 있는 카르복실산 (G) 을 제공한다.

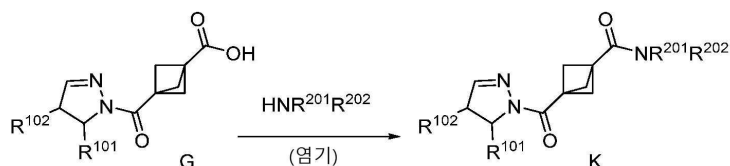
[0597] 화합물 (H) 는 최종 화합물일 수 있거나, 또는 추가의 변형을 위해 직교적으로 보호된 또는 작용화된 부분을 함유할 수 있다. 예를 들어, (H) 의 1 차 알코올은 메실 또는 토실 클로라이드와 같은 술포닐 클로라이드를 사용하여 이탈기로 전환될 수 있다. 반응식 1 에 도시되지 않았지만, 매우 유사하게, 화합물 (H) 의 알코올은 또한 트리페닐 포스핀 (유리 또는 수지 결합된) 및 테트라브로모메탄과 같은 브롬 공급원을 사용하는 Appel 유사 반응 조건으로 직접 브로마이드와 같은 할라이드로 전환될 수 있고, 이러한 알킬 브로마이드는 메실레이트 (I) 또는 토실레이트 (도시되지 않음) 와 유사하게 반응할 것으로 예상된다. 또한, 화합물 (H) 의 알코올은 당업자에게 공지된 수단을 사용하여 클로라이드 또는 플루오라이드로 전환될 수 있다.

[0598] 화합물 (I) 은 Cs₂CO₃ 와 같은 염기의 존재하에 DMF 와 같은 용매 중에서 친핵성 치환 조건에 적용되어 N-치환된 피라졸 (J) 과 같은 생성물을 형성할 수 있고, 또한 다른 치환 생성물은 아민, 시아나이드, 아지드, 히드라진, 히드라존, 아마이드, 알코올 및 이미다졸, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤조트리아졸을 배제하거나 이에 제한되지 않는 다른 헤테로사이클로부터 제조될 수 있다. 아지드 및 니트릴과 같은 이들 생성물의 후속 반응에 의해, 피라

졸, 피리미딘, 트리아졸 및 옥사디아졸을 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가의 화합물이 수득될 수 있다.

화합물 (I) 은 또한 THF 또는 NMP 와 같은 용매 중에서 NaH 및 LiHMDS 와 같은 다른 염기와 친핵성 치환을 통해 화합물 (J) 와 유사한 화합물로 전환될 수 있다.

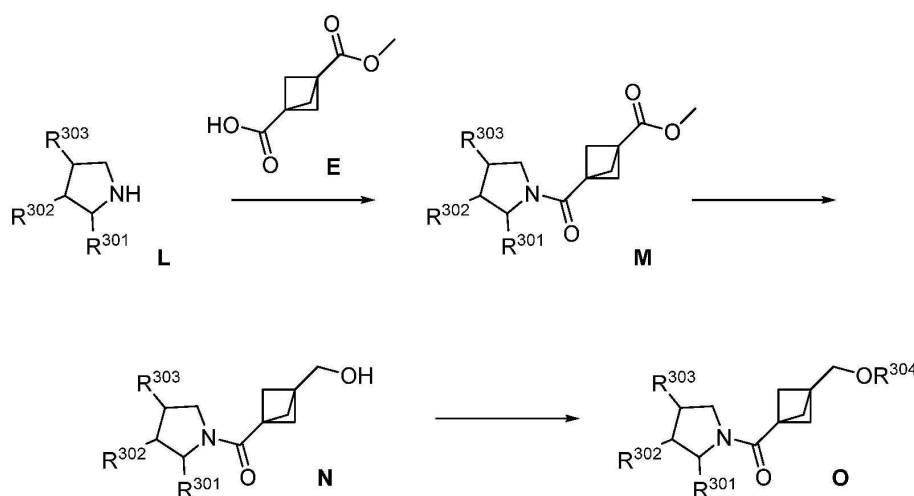
[0599] 반응식 II



[0600]

[0601] 반응식 II 에 나타난 바와 같이, 화합물 (G) 는 화합물 (D) 를 (F) 로 전환시키기 위해 반응식 I 에 개시된 절차를 통해, 또는 당업계에 공지된 유사한 절차를 통해 아민과 커플링되어 아마이드 (K) 를 제공할 수 있다.

[0602] 반응식 III

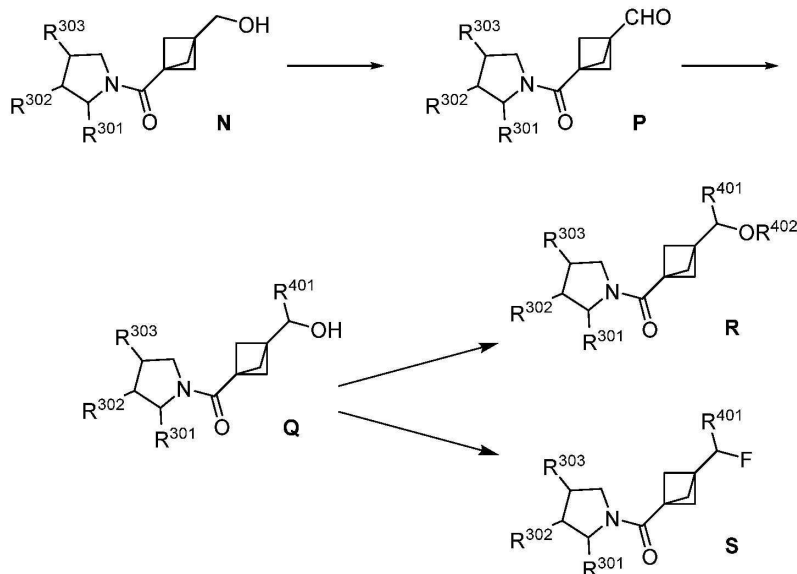


[0603]

[0604] 반응식 III 에 나타난 바와 같이, 피롤리딘 화합물은 반응식 I 에 개시된 것과 유사한 반응 순서를 통해 수득될 수 있다. 피롤리딘 (L) 은 화합물 (D) 를 (F) 로 전환시키기 위해 반응식 I 에 개시된 절차를 통해, 또는 당업계에 공지된 유사한 절차를 통해 (E) 와 같은 카르복실산과 커플링되어 아마이드 (M) 를 제공할 수 있다.

(M) 의 에스테르 작용기는 LiBH_4 와 같은 시약을 사용하여, 직접적으로 또는 카르복실산 (도시되지 않음) 을 통해 알코올 (N) 로 환원될 수 있다. 마지막으로, 1 차 알코올 (N) 은 치환 반응을 통해 전환되어 커플링된 생성물 (O) 을 수득할 수 있다. 가능한 조작은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 미즈노부 커플링, 알코올의 친핵성 지방족 치환 및 친핵성 방향족 치환, 및 예를 들어 알코올의 상응하는 할라이드 또는 설포네이트 에스테르의 친핵성 지방족 치환.

[0605] 반응식 IV



[0606]

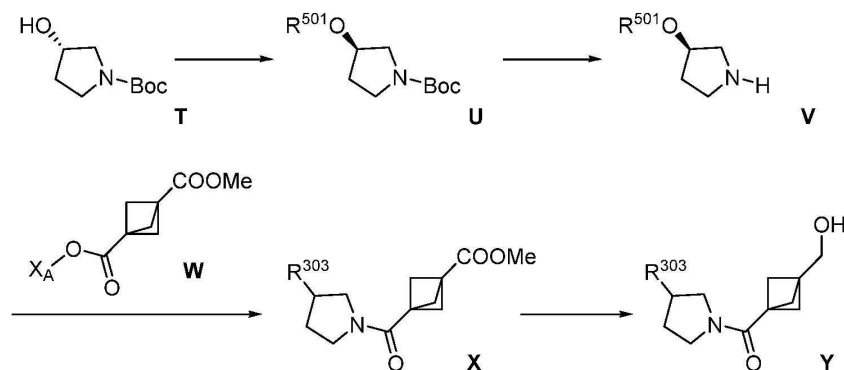
[0607] 화합물 (N) 은 반응식 IV 에 개시된 바와 같이 추가로 변형될 수 있다. 이 경우에, 일차 알코올은 Swern 산화와 같은, 당해 분야에 통상적인 반응 및 시약과 알데히드 (P) 를 제공하도록 산화될 수 있다.

[0608] 화합물 (O) 은 분자 내의 직교 작용기에 따라 추가로 변형될 수 있다. 예를 들어, 이 반응식에 개시된 바와 같이, 알데히드는 CH₃MgBr 또는 PhMgBr 과 같은 그리냐드 시약과의 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 당해 분야의 공지된 반응을 통해 알코올 (Q) 로 변환될 수 있다.

[0609] 화합물 (Q) 는 최종 화합물일 수 있거나, 분자 내의 직교 작용기에 따라 추가로 변형될 수 있고, 이 반응식에서와 같이, 반응식 I, II 및 III 에 기재된 바와 같이 당해 분야 및 문헌에 공지된 반응을 통해 에테르 화합물 (R) 로 변형될 수 있다.

[0610] 대안적으로, 화합물 (Q) 는 당업계 및 문헌에 공지된 시약을 사용하여 플루오라이드로 전환될 수 있고, DAST 는 여러 예 중 하나이다. (Q) 의 2 차 알코올의 다른 조작은 당업계에 잘 확립되어 있다.

[0611] 반응식 V



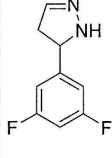
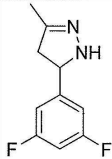
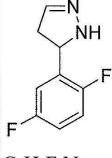
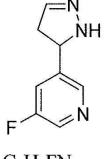
[0612]

[0613] 본원에 개시된 특정한 화합물은 반응식 V 에 기재된 일반적인 합성 절차를 사용하여 합성할 수 있다. 보호된 히드록시피롤리딘 T 는 미즈노부 화학을 사용하여 치환되어 에테르 U 를 수득할 수 있다. 탈보호는 2 차 아민 V 를 제공하고, 이는 활성화된 에스테르 W (X_A = 활성화기, 예컨대 숙신이미드) 와 커플링되어 아미드 X 를 제공할 수 있다. 상기 반응식에 개시된 절차를 사용하는 추가의 기능화는 당업계에 공지된 기술을 사용하며, 일차 알코올 Y 또는 다른 화합물을 생성할 것이다.

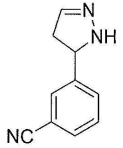
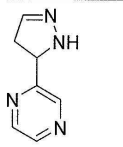
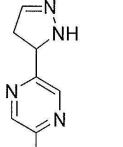
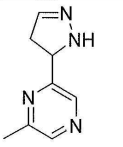
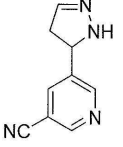
[0614] 대표적인 피라졸린은 언급된 예외를 제외하고 실시예 1 과 유사하게 합성하였다. 피라졸린을 제조하는데 사용된 상응하는 페닐아크릴알데히드를 또한 실시예 1 에 기재된 바와 또는 실시예 207 에 기재된 바와 유사하

게 합성하였다.

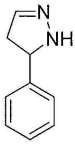
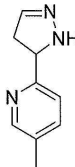
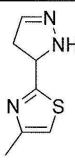
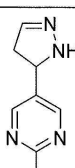
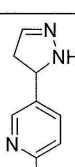
[0615] 표 1. 대표적인 피라졸린 (4,5-디히드로-1H-피라졸) 중간체.

구조 / 화학식	^1H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
 <chem>C1=CN[C@H](c2cc(F)cc(F)c2)C1</chem>	(600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.73 (br-s, 1H), 4.64 (td, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H)			1
 <chem>C1=CN[C@H](C)c2cc(F)cc(F)c2C1</chem> <chem>C10H10F2N2</chem>	(300 MHz, CDCl_3) δ 6.95 – 6.85 (m, 1H), 6.81 – 6.64 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 18.3, 11.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)			47
 <chem>C1=CN[C@H](c2cc(F)ccc2)C1</chem> <chem>C9H8F2N2</chem>	(500 MHz, CD_3OD) δ 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 4.95 – 4.89 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H).			53
 <chem>C1=CN[C@H](C)c2cc(F)ccn2C1</chem> <chem>C8H8FN3</chem>	(500 MHz, CD_3OD) δ 8.40 – 8.39 (m, 1H), 8.37 – 8.36 (m, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 3.23 (ddd, J = 17.3, 10.8, 1.7 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 17.3, 10.5, 1.6 Hz, 1H).			14

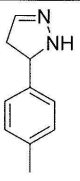
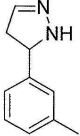
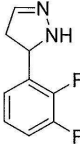
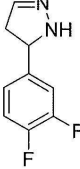
[0616]

구조 / 화학식	^1H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3$	(500 MHz, CD_3OD) δ 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 3.20 (ddd, J = 17.3, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 17.3, 10.4, 1.7 Hz, 1H).			82
 $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4$	(600 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.56 – 8.47 (m, 2H), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 17.2, 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.2, 8.1, 1.6 Hz, 1H).			51
 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4$	(300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 4.87 (dd, J = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 17.2, 11.0, 1.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 8.1, 1.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).			49
 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4$	(600 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 17.2, 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H).			50
 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3$	(600 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.86 – 4.80 (m, 1H), 3.25 (ddd, J = 17.1, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J =			168

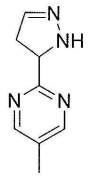
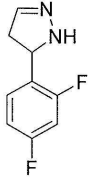
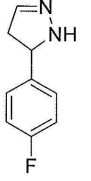
[0617]

구조 / 화학식	¹ H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
	17.1, 10.4, 1.6 Hz, 1H).			
 C ₉ H ₁₀ N ₂	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.77 – 7.53 (m, 5H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 3.09 (ddd, J = 17.0, 10.8, 1.7 Hz, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 1H).			44
 C ₉ H ₁₁ N ₃	(600 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 2.86 (ddd, J = 17.2, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).			171
 C ₇ H ₉ N ₃ S	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.84 (td, J = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J = 17.1, 11.3, 1.7 Hz, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.32 (s, 3H).			170
 C ₈ H ₁₀ N ₄	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 2H), 7.31 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 4.62 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.08 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 4H).			183
 C ₉ H ₁₁ N ₃	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.43	AcOH - 1.7 eq, H ₄ N ₂ - 1.5 eq, EtOH, 80 °C		249

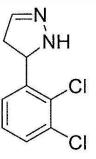
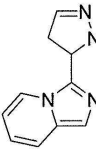
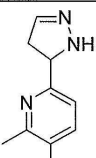
[0618]

구조 / 화학식	¹ H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
	(s, 3H).			
 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=CNCC2</chem> $C_{10}H_{12}N_2$	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 3H), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 16.8, 10.6, 1.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).	AcOH - 1.7 eq, H4N2 - 1.5 eq, EtOH, 80 °C	0-60% iPrOH / EtOAc soln	198
 <chem>Cc1cccc(c1)C2=CNCC2</chem> $C_{10}H_{12}N_2$	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 10.7, 3.4 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).	AcOH - 1.7 eq, H4N2 - 1.5 eq, EtOH, 80 °C		243
 <chem>Fc1cc(F)ccc1C2=CNCC2</chem> $C_9H_8F_2N_2$	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.81 (td, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H).		0-40% EtOAc / iPrOH (5:1)	237
 <chem>Fc1ccc(F)cc1C2=CNCC2</chem> $C_9H_8F_2N_2$	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.55 – 7.41 (m, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 10.7, 3.7 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H).	AcOH - 1.7 eq, H4N2 - 1.5 eq, EtOH, 80 °C	0-40% EtOAc / iPrOH (5:1)	242

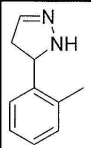
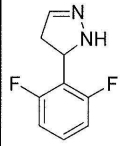
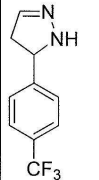
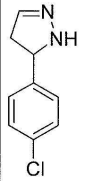
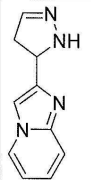
[0619]

구조 / 화학식	¹ H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
 <chem>C7H8N4</chem>	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.73 (ddd, J = 11.2, 6.4, 2.6 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 17.1, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 17.2, 11.1 Hz, 1H).	AcOH - 1.7 eq, H ₄ N ₂ - 1.5 eq, EtOH, 80 °C	0-100% DCM / MeOH (10:1)	259
 <chem>C9H7BrF2N2</chem>	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.32 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.08 (ddd, J = 17.0, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 1H).	AcOH - 1.7 eq, H ₄ N ₂ - 1.5 eq, EtOH, 80 °C	0-40% EtOAc / iPrOH (5:1)	203
 <chem>C9H8F2N2</chem>	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.06 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H).	AcOH - 1.7 eq, H ₄ N ₂ - 1.5 eq, EtOH, 80 °C	0-40% EtOAc / iPrOH (5:1)	240
 <chem>C10H10F2N2</chem>	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 17.0, 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 1.9 Hz, 3H).	AcOH - 1.7 eq, H ₄ N ₂ - 1.5 eq, EtOH, 80 °C	0-40% EtOAc / iPrOH (5:1)	236
 <chem>C10H10F2N2</chem>	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.88 – 7.74 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.60 (td, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 16.6, 10.7, 1.6 Hz, 1H),	AcOH - 1.7 eq, H ₄ N ₂ - 1.5 eq, EtOH, 80 °C	0-40% EtOAc / iPrOH (5:1)	244

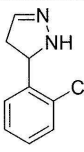
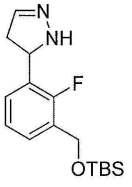
[0620]

구조 / 화학식	¹ H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
C ₉ H ₉ FN ₂	2.44 (dd, J = 17.0, 10.7 Hz, 1H).			
 C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₂	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.53 (ddd, J = 21.0, 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 17.1, 11.0, 1.7 Hz, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 1H).	AcOH - 1.7 eq, H ₄ N ₂ - 1.5 eq, EtOH, 80 °C	0-30% EtOAc / iPrOH (5:1)	245
 C ₁₀ H ₁₀ N ₄	(500 MHz, CDCl ₃) δ 8.03 – 7.93 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.03 – 6.89 (m, 1H), 6.76 – 6.69 (m, 1H), 6.61 – 6.52 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 10.3, 1.6 Hz, 2H).	AcOH - 1.7 eq, H ₄ N ₂ - 1.5 eq, EtOH, 80 °C		247
 C ₈ H ₇ F ₂ N ₃	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 2H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 5 eq, tBuOH, 80 °C		291
 C ₉ H ₁₀ FN ₃	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (td, 1H), 3.05 (ddd, J = 17.1, 11.1, 1.7 Hz, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.43 (d, J = 3.0 Hz, 3H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 5 eq, iPrOH, 80 °C		315

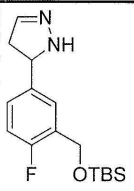
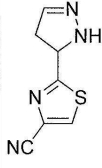
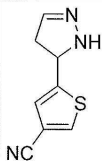
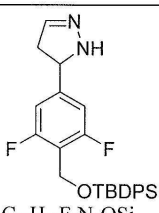
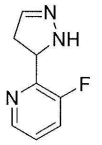
[0621]

구조 / 화학식	¹ H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
 C ₁₀ H ₁₂ N ₂	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.75 (td, J = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J = 16.8, 10.8, 1.7 Hz, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 5 eq, tBuOH, 80 °C		314
 C ₉ H ₈ F ₂ N ₂	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.41 – 7.30 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 5 eq, tBuOH, 80 °C		307
 C ₁₀ H ₉ F ₃ N ₂	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J = 16.9, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 5 eq, tBuOH, 80 °C		307
 C ₉ H ₉ ClN ₂	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.60 (td, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.6 Hz, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 5 eq, tBuOH, 80 °C		311
 C ₁₀ H ₁₀ N ₄	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 9.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.85 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 3.00 (ddd, J = 16.8,	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 5 eq, tBuOH, 80 °C		258

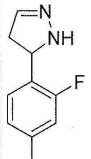
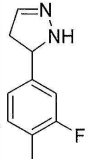
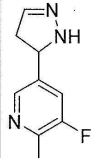
[0622]

구조 / 화학식	¹ H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
	10.7, 1.6 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 16.8, 8.6, 1.7 Hz, 1H).			
 C ₁₀ H ₁₀ F ₂ N ₂	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.90 – 4.79 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 17.1, 12.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 17.2, 10.1 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 5 eq, tBuOH, 80 °C		304
 C ₉ H ₉ ClN ₂	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.55 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 3H), 6.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.87 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J = 17.0, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H).	AcOH - 0.9 eq, H ₄ N ₂ - 2.5 eq, tBuOH, 80 °C		318
 C ₁₆ H ₂₄ F ₂ N ₂ OSi	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 1H), 4.65 (s, 3H), 4.59 – 4.57 (m, 1H), 0.80 (s, 6H), -0.01 (d, J = 7.6 Hz, 9H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 2.5 eq, tBuOH, 8080 °C	(0-40%) 헥산 중 EtOAc	
 C ₁₆ H ₂₅ FN ₂ O ₂ Si	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.72 – 4.69 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.00 (dd, J = 16.9, 10.9 Hz, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).	AcOH - 0.3 eq, H ₄ N ₂ - 2.5 eq, tBuOH, 8080 °C	(0-40%) 헥산 중 EtOAc	344

[0623]

구조 / 화학식	¹ H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
 <chem>C16H25FN2O2Si</chem>	(600 MHz, DMSO) δ 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.59 (td, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 17.0, 10.8, 1.7 Hz, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 0.93 – 0.85 (m, 9H), 0.12 – 0.04 (m, 6H).			207
 <chem>C7H6N4S</chem>	(500 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.94 (ddd, J = 11.6, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 17.5, 11.6, 1.7 Hz, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 1H).			254
 <chem>C8H7N3S</chem>	(600 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.98 – 4.89 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 17.0, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H).			251
 <chem>C26H28F2N2OSi</chem>	LCMS (ES+) C ₂₆ H ₂₈ N ₂ F ₂ OSi 요구치: 450, 관측치 451 [M+H] ⁺			343
 <chem>C8H8FN3</chem>	LCMS (ES+) C ₈ H ₈ FN ₃ 요구치: 165, 관측치 166 [M+H] ⁺ .			303

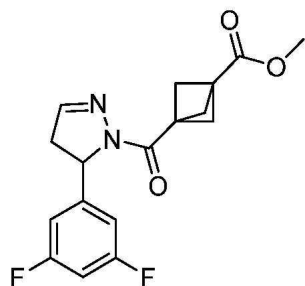
[0624]

구조 / 화학식	¹ H NMR	반응 조건에 대한 변화	정제 상세사항	예에서 처음 사용됨
 $C_{10}H_{11}FN_2$	(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 5.01 – 4.95 (m, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).			238
 $C_{10}H_{11}FN_2$	(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 2.73 – 2.54 (m, 1H), 2.27 – 2.24 (m, 3H).			239
 $C_9H_{10}FN_3$	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.79 – 4.73 (m, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.53 – 2.49 (m, 3H).			246

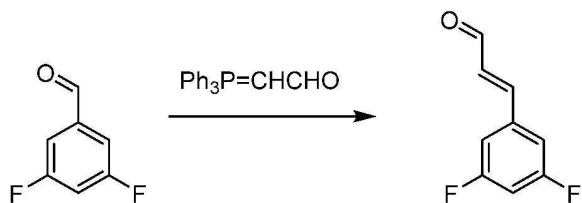
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명을 이하의 실시예에 의해 추가로 설명한다.

실시예 1

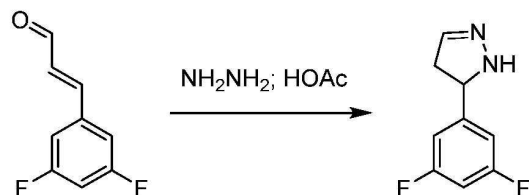


메틸 3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]헥탄-1-카르복실레이트



(E)-3-(3,5-디플루오로페닐)아크릴알데히드 THF (15 ml) 중 3,5-디플루오로벤즈알데히드 (4 g, 28 mmol) 및 2-(트리페닐- λ^5 -포스파닐리덴)아세트알데히드 (8.5 g, 28 mmol) 의 용액을 밤새 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (0-30%, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제

하여 표제 화합물 (3.2 g, 19 mmol, 68% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 16.0, 7.5 Hz, 1H).

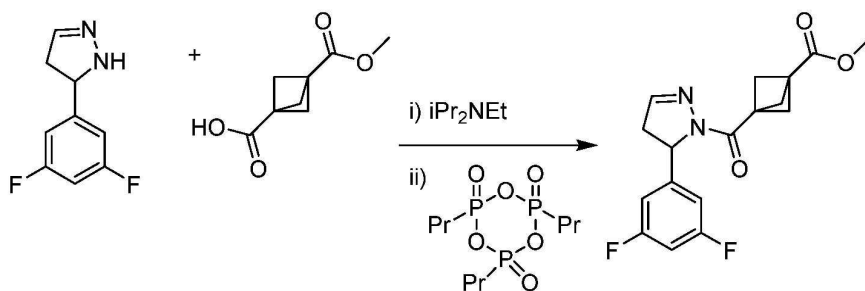


[0632]

5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸 0℃ 에서 교반된 에탄올 (19 ml) 중의 히드라진 히드레이트 (0.91 ml, 18 mmol) 의 용액에 HOAc (1.1 ml, 20 mmol) 를 첨가하였다. 이어서, 용액을 45℃ 로 가열하고, 이전 단계로부터의 생성물을 조금씩 첨가하였다. 용기를 밀봉하고 90℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (20-60 %, 헥산 중 EtOAc:MeOH (4:1)) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (2 g, 10 mmol, 71% 수율) 을 황색 오일로서 수득하였다.

[0634]

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.30 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.73 (br-s, 1H), 4.64 (td, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H).



[0635]

메틸 3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (실시예 1) DMF (20 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.1 g, 6.0 mmol) 및 3-(메톡시카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (1.1 g, 6.6 mmol) 의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.1 ml, 18 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 5 분 동안 교반하였다. 이어서, 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트릭옥사트리포스피란 2,4,6-트릭옥시드 (10 ml, 18 mmol, EtOAc 중 50%) 를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 에 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조, 농축 및 여과하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (20-65 %, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.8 g, 5.3 mmol, 88% 수율) 을 미색 고체로서 수득하였다.

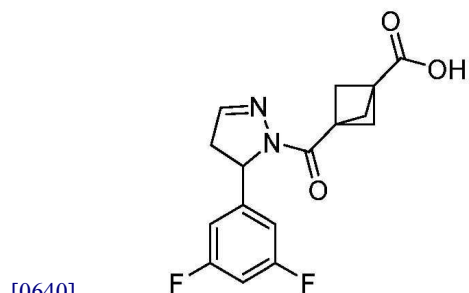
[0637]

MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 요구치: 334, 관측치: 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0638]

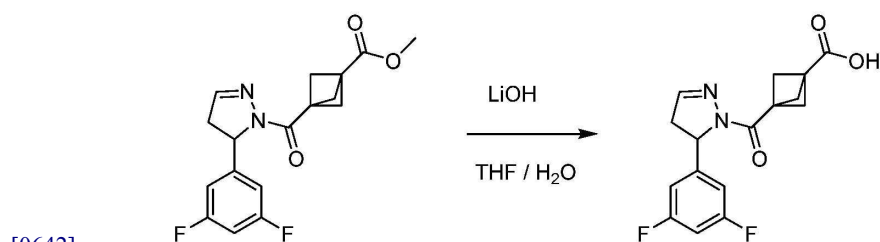
^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.25 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 5.33 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (ddd, J = 19.0, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 19.0, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H).

[0639] 실시예 2



[0640]

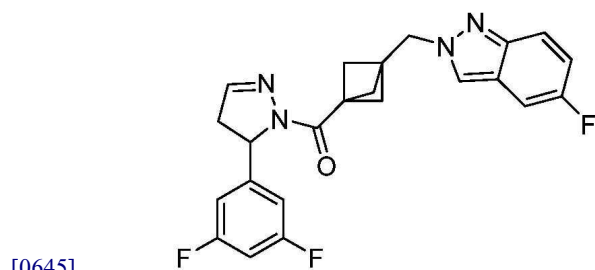
[0641] 3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산



[0642]

[0643] THF (6.5 ml) 및 H₂O (1.6 ml) 중 메틸 3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (실시예 1, 0.55 g, 1.6 mmol) 의 용액에 실온에서 LiOH (83 mg, 3.4 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 LCMS 에 의해 결정된 바와 같이 완료될 때까지 격렬하게 교반하였다. 반응물을 0℃ 로 냉각시키고, 반응물을 1M HCl (3.2 ml, 3.2 mmol, 1M) 로 켄칭하고, 적어도 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 및 H₂O 로 희석하고, EtOAc 로 2 회 추출하였다. 조합된 유기 층을 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (0.52 g, 1.6 mmol, 99% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₆H₁₄F₂N₂O₃ 요구치: 320, 관측치: 321 [M+H]⁺.

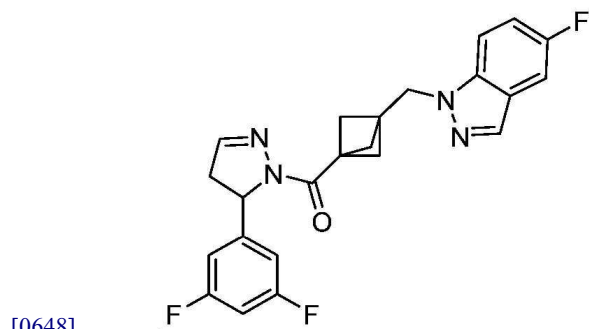
[0644] 실시예 3 및 4



[0645]

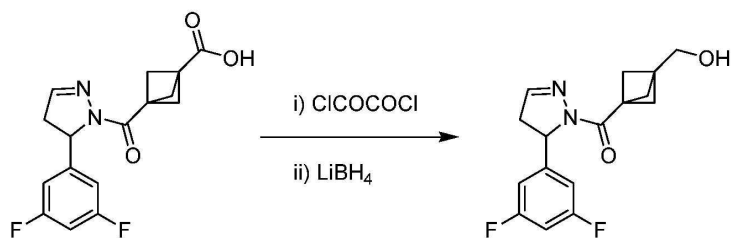
[0646] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-플루오로-2H-인다졸-2-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논 (3)

[0647] 및



[0648]

[0649] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄은 (4)

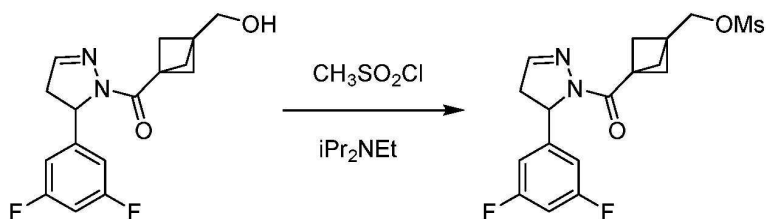


[0650]

[0651] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄 (중간체 I) THF (5.9 ml) 중 실시예 2 화합물 (0.57 mg, 1.7 mmol) 의 용액에 0℃ 에서 3 방울의 DMF 및 옥살릴 클로라이드 (0.16 ml, 1.9 mmol) 를 첨가하였다. 산의 완전한 소비에 대해 반응을 모니터링하였다. 혼합물을 농축시키고, THF (5.9 ml) 에 재용해시켰다. 이어서, LiBH₄ (86 mg, 3.9 mmol) 를 0℃ 에서 첨가하고, 용액을 15 분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 을 첨가하고, 잔류물을 EtOAc 와 H₂O 사이에 분배하고, 수성상을 EtOAc 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (20-100 %, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.24 g, 0.78 mmol, 43% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

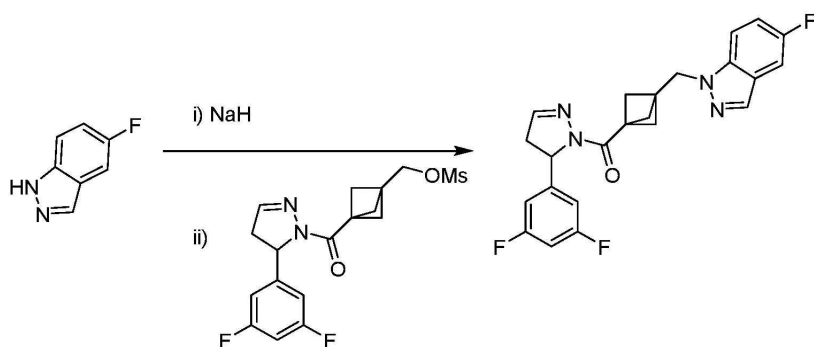
[0652] MS (ES⁺) C₁₆H₁₆F₂N₂O₂ 요구치: 306, 관측치: 307 [M+H]⁺.

[0653] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.12 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.45 (ddd, J = 19.0, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 18.9, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H).



[0654]

[0655] (3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸 메탄술포네이트 (중간체 II) DCM (5.8 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (0.36 g, 1.1 mmol) 의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.13 ml, 1.7 mmol) 및 iPr₂NEt (0.30 ml, 1.7 mmol) 를 0℃ 에서 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하고, DCM 으로 희석하고, NaHCO₃ 및 H₂O 로 2 회 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 황색 비정형 고체로서 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₇H₁₈F₂N₂O₄S 요구치: 384, 관측치: 385 [M+H]⁺.



[0656]

[0657] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-플루오로-2H-인다졸-2-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄은 (4)

1]펜탄-1-일)메타논 (실시예 3) 및 (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논 (실시예 4) DMF (0.15 ml) 중 5-플루오로-1H-인다졸 (14 mg, 0.10 mmol) 의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액, 4.1 mg, 0.10 mmol) 를 0℃ 에서 첨가하고, 반응물을 더 이상 버블링이 발생하지 않을 때까지 교반하였다. 이어서, DMF (0.15 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (20 mg, 0.05 mmol) 의 용액을 0℃ 에서 첨가하고, 반응물을 0℃ 에서 5 분 동안 교반하였다. 반응물을 rt 로 가온하고, 가열하고, 65℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH 에 희석하고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 2 개의 화합물을 수득하였다.

[0658] 제 1 용출 생성물, 실시예 3 (2.2 mg, 5.2 μmol, 9% 수율) 을 용출 순서에 기초하여, 나타낸 이성질체로서 지정하였다.

[0659] MS (ES⁺) C₂₃H₁₉F₃N₄O 요구치: 424, 관측치: 425 [M+H]⁺.

[0660] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 5.31 (dd, J = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.41 (ddd, J = 19.1, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 19.1, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H).

[0661] 제 2 용출 생성물, 실시예 4 (1.6 mg, 5.2 μmol, 7 % 수율) 을 용출 순서에 기초하여, 나타낸 이성질체로서 지정하였다.

[0662] MS (ES⁺) C₂₃H₁₉F₃N₄O 요구치: 424, 관측치: 425 [M+H]⁺.

[0663] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 5.29 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.40 (ddd, J = 19.1, 11.8, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 19.0, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H).

[0664] 실시예 5

[0665]

[0666] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(플루오로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논

[0667]

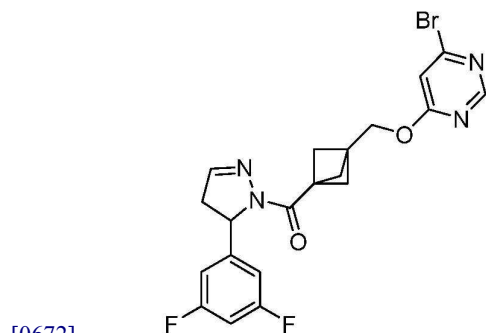
[0668] -78℃ 에서 DCM (0.20 ml) 중 중간체 I (38 mg, 0.12 mmol) 의 용액에 DAST (16 μl, 0.12 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 교반하고 밤새 실온으로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM 에 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1 mg, 3.2 μmol, 2% 수율) 을

비정형 고체로서 수득하였다.

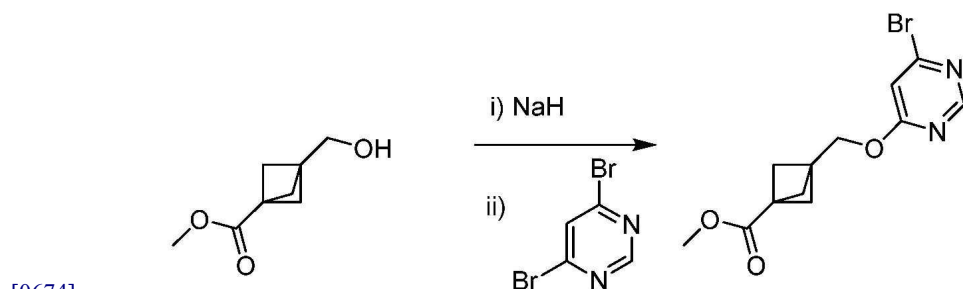
[0669] MS (ES^+) $C_{16}H_{15}F_3N_2O$ 요구치: 308, 관측치: 309 $[M+H]^+$.

[0670] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 3H), 5.31 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 47.6 Hz, 2H), 3.37 (ddd, J = 18.7, 12.0, 1.7 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 18.8, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H).

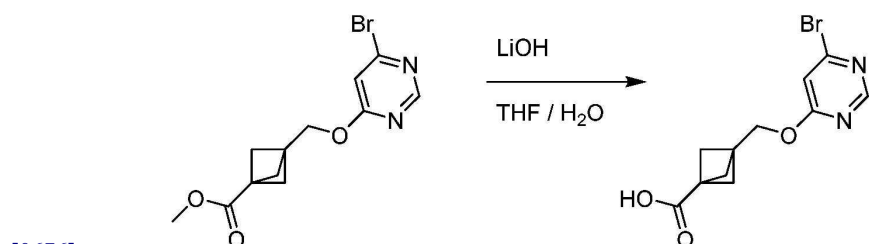
[0671] 실시예 6



[0673] 3-(((6-브로모피리미딘-4-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논

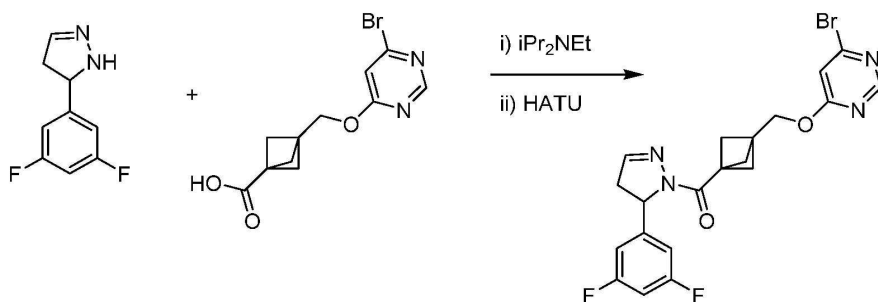


[0675] 메틸 3-(((6-브로모피리미딘-4-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 0℃ 에서 THF (4.4 ml) 중 메틸 3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (0.13 g, 0.89 mmol) 의 용액에 NaH 를 한번에 첨가하고, 혼합물을 0℃ 에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 4,6-디브로모피리미딘 (0.31 g, 1.3 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 0℃ 에서 5 분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. NaH 및 4,6-디브로모피리미딘을 좀더 0℃ 에서 첨가하고, 반응을 밤새 진행시켰다. 반응물을 0℃ 로 냉각시키고, H_2O 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 회석하고, EtOAc 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 건조시키고 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 0.19 mmol, 21% 수율) 을 무색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.60 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.99 (s, 6H).



[0677] 3-(((6-브로모피리미딘-4-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (중간체 III) THF (0.76 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (60 mg, 0.19 mmol) 의 용액에 H_2O (0.19 ml) 및 $LiOH \cdot H_2O$ (4.5 mg, 0.19 mmol) 를 첨

가하고, 용액을 0℃ 에서 10 분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 일단 모든 출발 물질이 소비되면 (TLC 에 의해 측정됨), 반응물을 0℃ 로 냉각시키고, pH 가 3 미만일 때까지 1M HCl (0.38 ml, 0.38 mmol) 을 첨가하였다. 이 용액을 농축하여 표제 화합물 (57 mg, 0.19 mmol, 100% 수율) 을 흰색 고체로서 얻었으며 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₁H₁₁BrN₂O₃ 요구치: 298, 관측치: 299 [M+H]⁺.



[0678]

[0679]

단계 3: (3-(((6-브로모피리미딘-4-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄은 (실시예 6) DMF (0.63 ml) 중의 중간체 III (57 mg, 0.19 mmol) 을 함유하는 플라스크에 iPr₂NEt (73 μl, 0.42 mmol) 및 5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸 (55 mg, 0.30 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 0℃ 에서 5 분 동안 교반하였다. 상기 용액에 HATU (95 mg, 0.24 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 EtOAc 및 H₂O 에 희석하고, 분배하고, 유기 상을 H₂O 및 염수로 세척하였다. 수성 상을 조합하고 EtOAc 로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (10-25 %, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (29 mg, 0.06 mmol, 32% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

[0680]

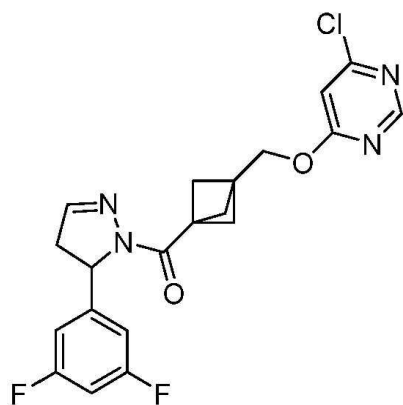
MS (ES⁺) C₂₀H₁₇BrF₂N₄O₂ 요구치: 462, 관측치: 463 [M+H]⁺.

[0681]

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.45 (ddd, J = 19.0, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 19.0, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 6H).

[0682]

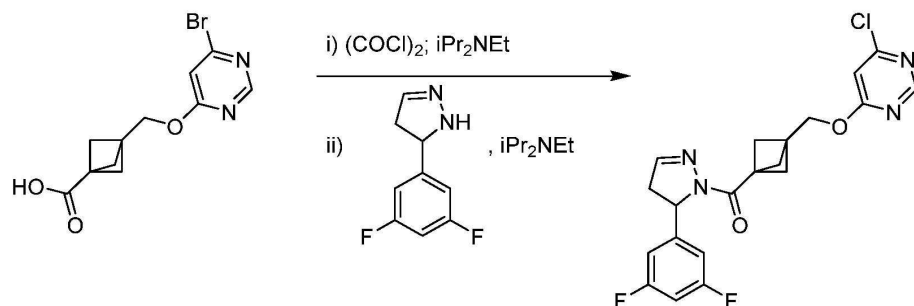
실시예 7



[0683]

[0684]

(3-(((6-클로로피리미딘-4-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄은



[0685]

[0686]

THF (0.66 ml) 중 중간체 III (40 mg, 0.13 mmol) 의 용액에 iPr_2NEt (82 μl , 0.46 mmol) 및 한 방울의 DMF 를 첨가하였다. 이어서 반응물을 0℃ 로 냉각시켰다. 이어서, 옥살릴 클로라이드 (50 mg, 0.40 mmol) 를 적가하고, 빙조에서 15 분 동안 교반하였다. 그 후, 플라스크를 RT 로 가온하고, 산의 소비에 대해 LCMS 에 의해 모니터링하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, THF (0.50 ml) 에 재용해시키고, 0℃ 로 냉각시키고, iPr_2NEt (1.0 eq), 및 이후 THF 중 5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸 (18 μl , 0.14 mmol) 의 용액을 이후에 적가하였다. 반응물을 72 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc 및 H_2O 에 희석하고, 5 분 동안 교반하였다. 유기층을 제거하고 수성 층을 EtOAc 로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (20-70%, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (52 mg, 0.12 mmol, 93% 수율) 을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0687]

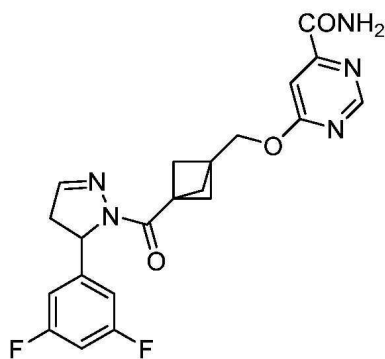
MS (ES^+) $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_2$ 요구치: 418, 관측치: 419 $[M+H]^+$.

[0688]

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 3H), 5.31 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.37 (ddd, J = 18.7, 11.9, 1.7 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 18.8, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H).

[0689]

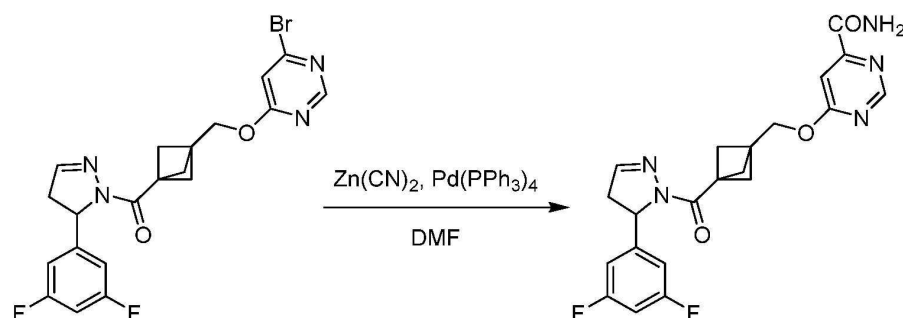
실시예 8



[0690]

[0691]

6-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피리미딘-4-카르복사미드



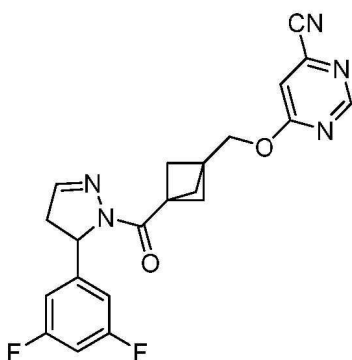
[0692]

[0693] 탈기된 DMF (0.25 ml) 중 실시예 6 화합물 (18 mg, 0.03 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (5.4 mg, 0.04 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.4 mg, 3.8 μmol) 의 용액을 밤새 90°C 로 가열하였다. 반응을 RT 로 냉각시켜 중단시킨 후, 분자체를 첨가하고, 0.2 eq. 의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 및 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 를 첨가하였다. 반응물을 90°C 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1 mg, 2.5 μmol , 6 % 수율) 을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0694] MS (ES⁺) C₂₁H₁₉F₂N₅O₃ 요구치: 427, 관측치: 428 [M+H]⁺.

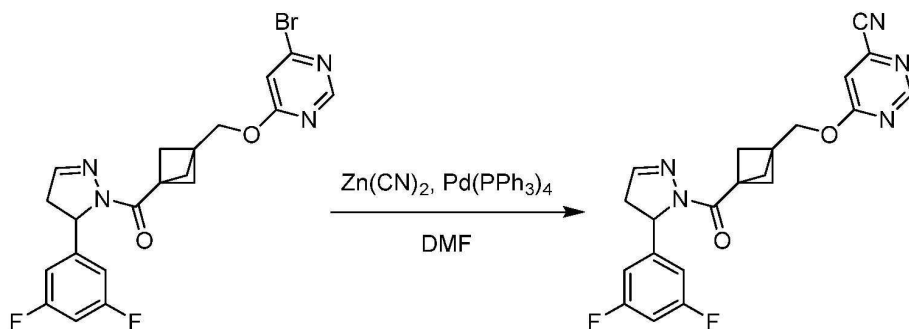
[0695] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 2H), 5.38 – 5.32 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.45 (ddd, J = 19.0, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 19.0, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H).

[0696] 실시예 9



[0697]

[0698] 6-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피리미딘-4-카르보닐트릴



[0699]

[0700] 실시예 6 화합물 (30 mg, 0.06 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (10 mg, 0.08 mmol), 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.4 mg, 6.4 μmol) 를 함유하는 플라스크에 DMF (0.32 ml) 를 첨가하고, 반응물을 탈기시키고 110°C 에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, H_2O 로 세척하고, 수성 층을 EtOAc 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (0-100 %, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (1 mg, 2.4 μmol , 3.7% 수율) 을 무색 고체로서 수득하였다.

[0701] MS (ES⁺) C₂₁H₁₇F₂N₅O₂ 요구치: 409, 관측치: 410 [M+H]⁺.

[0702] ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.45 (ddd, J = 19.0, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 19.0, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H).

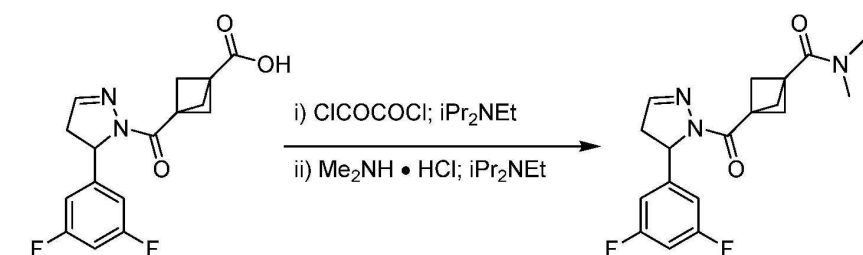
[0703] 실시예 10

[0704]

[0705] 3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-N,N-디메틸바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드

[0706]

[0707]



실온에서 THF (0.15 ml) 중 실시예 2 화합물 (12 mg, 0.03 mmol), iPr_2NEt (19 μl , 0.11 mmol) 및 한 방울의 DMF 를 함유하는 용액에 옥살릴 클로라이드 (9.6 μl , 0.11 mmol) 를 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, THF (0.15 ml) 에 재용해시켰다. 상기 용액에 디메틸아민 히드로클로라이드 (7.6 mg, 0.09 mmol) 및 iPr_2NEt (19 μl , 0.11 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.6 mg, 7.4 μmol , 19% 수율) 을 무색 비정질 물질로서 수득하였다.

[0708]

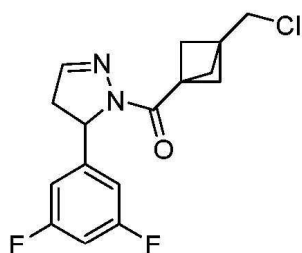
MS (ES^+) $C_{18}H_{19}F_2N_3O_2$ 요구치: 347, 관측치: 348 $[M+H]^+$.

[0709]

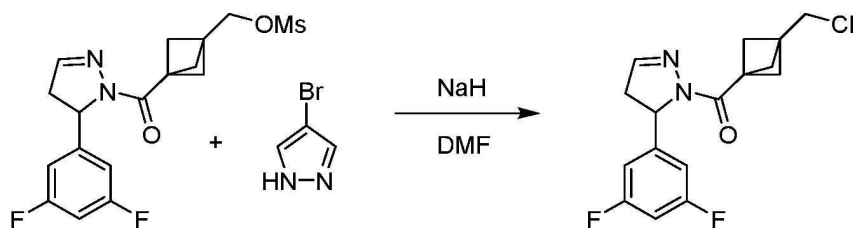
1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 5.42 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.57 (s, 6H).

[0710] 실시예 11

[0711]



[0712] (3-(클로로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄



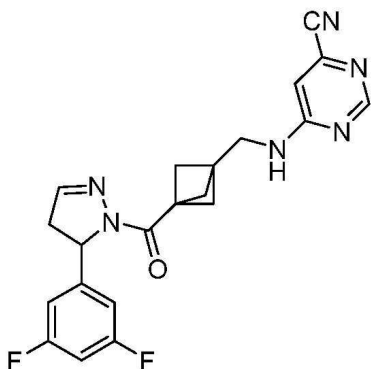
[0713]

[0714] DMF (0.65 mL) 중 4-브로모-1H-피라졸 (38 mg, 0.26 mmol) 및 중간체 II (50 mg, 0.13 mmol) 의 냉각된 0℃ 용액에 NaH (60% 미네랄 분산액, 10 mg, 0.26 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 서서히 실온으로 가온하였다. 그 다음 반응물을 65℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응물을 농축하고, 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (0-100 %, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 0.10 mmol, 83% 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0715] MS (ES⁺) C₁₆H₁₅ClF₂N₂O 요구치: 324, 관측치: 325 [M+H]⁺.

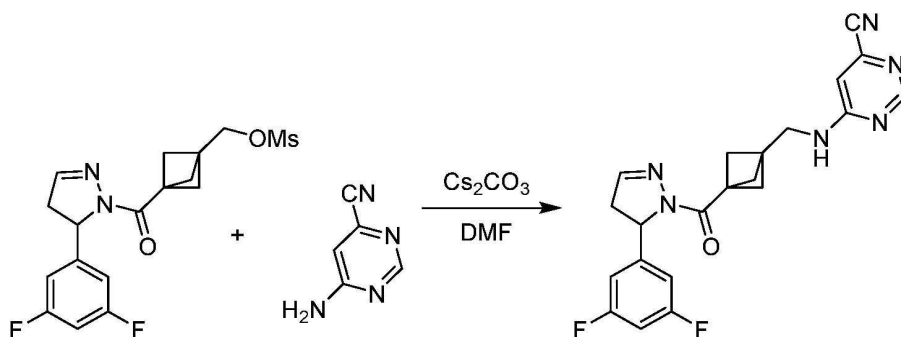
[0716] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.45 (ddd, J = 19.0, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 19.0, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H).

[0717] 실시예 12



[0718]

[0719] 6-(((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)피리미딘-4-카르보니트릴



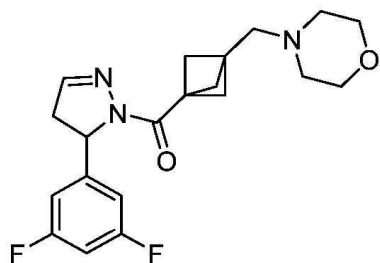
[0720]

[0721] DMF (0.40 ml) 중 중간체 II (31 mg, 0.081 mmol) 및 6-아미노피리미딘-4-카르보니트릴 (19 mg, 0.16 mmol) 의 용액에 Cs₂CO₃ (52 mg, 0.16 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 완료시까지 실온에서 교반하였다. 그 다음 반응물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.2 mg, 0.01 μmol, 15% 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0722] MS (ES^+) $C_{21}H_{18}F_2N_6O$ 요구치: 408, 관측치: 409 $[M+H]^+$.

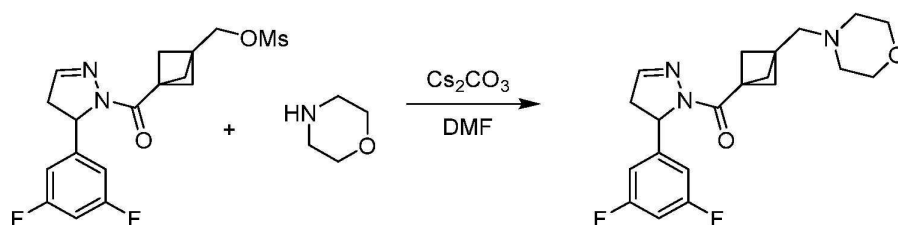
[0723] 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 - 8.38 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.09 (s, 6H).

[0724] 실시예 13



[0725]

[0726] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(모르폴리노메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논



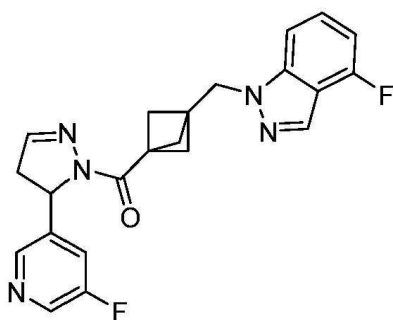
[0727]

[0728] DMF (0.26 ml) 중 중간체 II (20 mg, 0.05 mmol) 및 모르폴린 (5.4 μ l, 0.06 mmol) 의 용액에 Cs_2CO_3 (33 mg, 0.10 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 45°C 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.9 mg, 0.01 mmol, 25% 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0729] MS (ES^+) $C_{20}H_{23}F_2N_3O_2$ 요구치: 375, 관측치: 376 $[M+H]^+$.

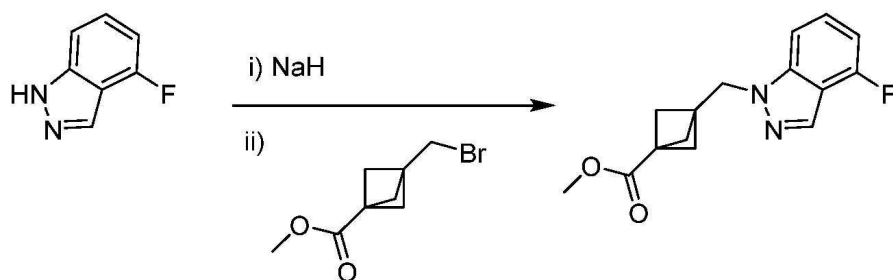
[0730] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.74 - 6.61 (m, 3H), 5.28 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.38 (ddd, J = 18.8, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.74 (ddd, J = 18.8, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H).

[0731] 실시예 14



[0732]

[0733] (3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논



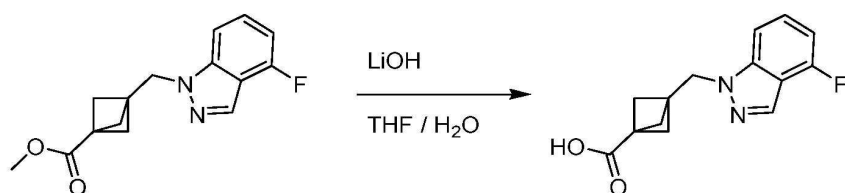
[0734]

[0735]

메틸 3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 DMF (3.2 ml) 중 4-플루오로-1H-인다졸 (0.26 g, 1.9 mmol) 의 용액에 0℃ 에서 NaH (84 mg, 2.1 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 더 이상 버블링이 발생하지 않을 때까지 교반하였다. 이어서, DMF (3.2 ml) 의 용액 중 메틸 3-(브로모메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (0.35 g, 1.6 mmol) 를 반응물에 적가하였다. 이어서 혼합물을 0℃ 에서 10 분 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl 용액으로 0℃ 에서 켄칭한 후, EtOAc 로 회석하였다. 유기 층을 H₂O 로 2 회 그 다음, 염수로 세척하였다. 조합된 유기 층을 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (0-100 %, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.12 g, 0.43 mmol, 26% 수율) 을 제 1 용리 화합물로서 수득하였다. 상기 나타낸 1-알킬화된 인다졸 이성질체로서의 할당은 실시예 22 와의 NMR 비교에 기초하였다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.9, 7.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).

[0736]

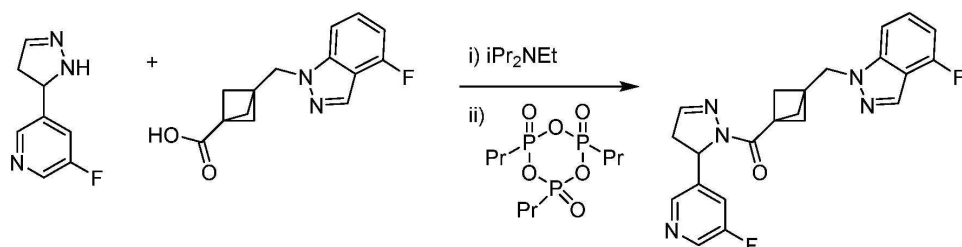
[0737]



3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 THF (1.0 ml) 및 H₂O (0.26 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (0.11 g, 0.40 mmol) 의 용액에 LiOH (20 mg, 0.84 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 0℃ 에서 2 시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 반응물을 1 M HCl (0.40 ml, 0.40 mmol) 로 켄칭한 후, 혼합물을 농축시키고, MeCN 과 공비혼합하여 표제 화합물 (0.14 g, 0.53 mmol, 134% 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₄H₁₃FN₂O₂ 요구치: 260, 관측치: 261 [M+H]⁺.

[0738]

[0739]

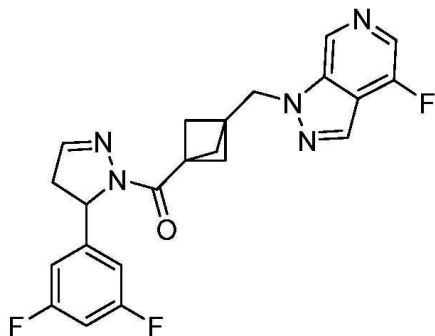


(3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논 (실시예 14) DMF (0.25 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (20 mg, 0.07 mmol) 및 3-(4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)-5-플루오로피리딘 (12 mg, 0.077 mmol) 의 용액에 iPr₂NEt (40 μl, 0.23 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 10 분 동안 교반하였다. 이어서, 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리프로피난 2,4,6-트리옥사이드 (0.13 ml, 0.23 mmol, EtOAc 중 50% 용액) 를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 0.03 mmol, 42% 수율) 을 황색 오일로서 수득하였다.

[0740] MS (ES^+) $C_{22}H_{19}F_2N_5O$ 요구치: 407, 관측치: 408 $[M+H]^+$.

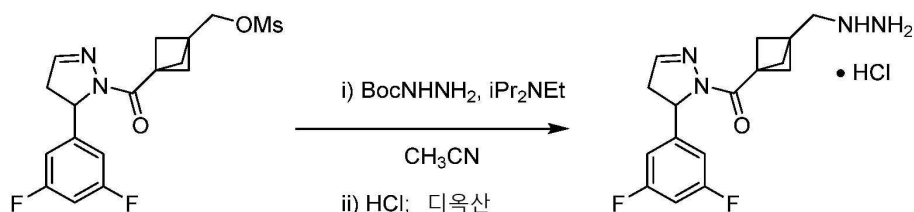
[0741] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.49 (ddd, J = 19.1, 12.0, 1.7 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 19.1, 5.4, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H).

[0742] 실시예 15



[0743]

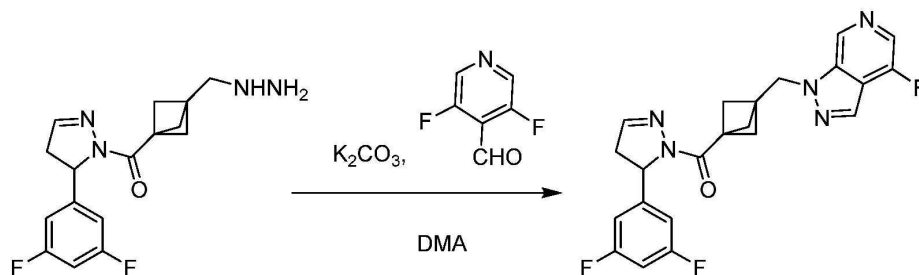
[0744] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((4-플루오로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논



[0745]

[0746] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(히드라진일메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논 히드록로라이드 (중간체 IV) CH_3CN (0.20 ml) 중 중간체 II (80 mg, 0.20 mmol) 의 용액에 tert-부틸 히드라진카복실레이트 (55 mg, 0.41 mmol) 및 iPr_2NEt (54 μ l, 0.31 mmol) 를 첨가하였다. 반응물을 65 $^{\circ}C$ 에서 밤새 교반하였다. 그 다음 반응물을 85 $^{\circ}C$ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM 으로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축하였다. 이어서, 조 오일을 디옥산 (0.41 ml) 중 4M HCl 에 용해시키고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물 (90 mg, 0.25 mmol, 121% 수율) 을 오렌지색 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ES^+) $C_{16}H_{18}F_2N_4O$ 요구치: 320, 관측치: 321 $[M+H]^+$.

[0747]



[0748]

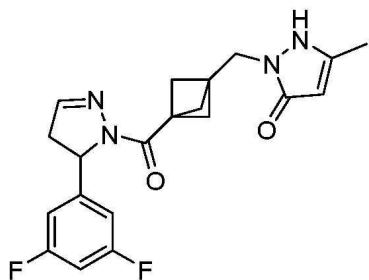
(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((4-플루오로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논 (실시예 15) DMA (0.22 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (40 mg, 0.12 mmol) 및 3,5-디플루오로이소니코틴알데히드 (16 mg, 0.11 mmol) 의 용액에 K_2CO_3 (39 mg, 0.28 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 120 $^{\circ}C$ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 질량-유발 분취용 HPLC

(이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.8 mg, 1.8 μ mol, 1.6% 수율) 을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

MS (ES⁺) C₂₂H₁₈F₃N₅O 요구치: 425, 관측치: 426 [M+H]⁺.

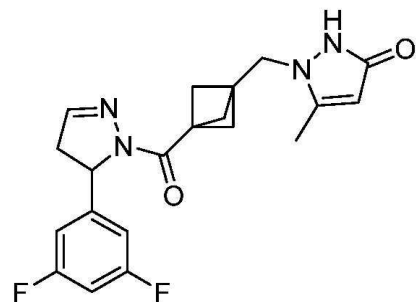
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 2H), 5.26 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.8, 11.9, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.3, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H).

실시예 16

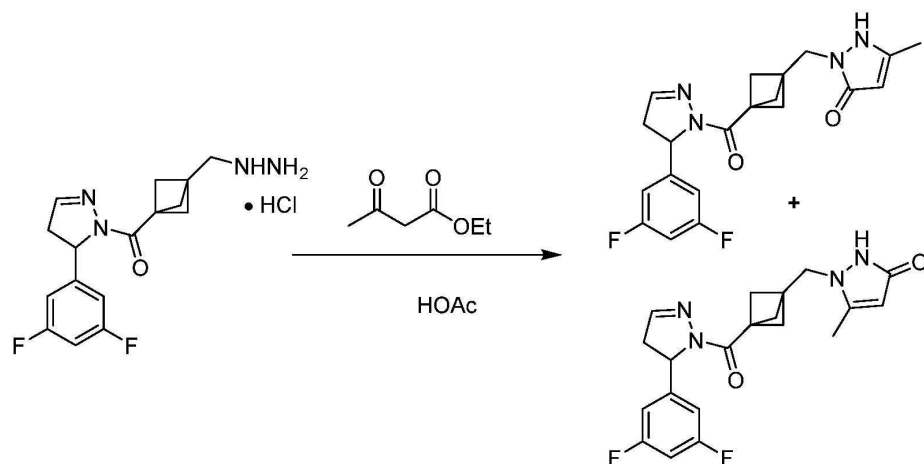


2-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-5-메틸-1,2-디히드로-3H-피라졸-3-온 (16a)

및



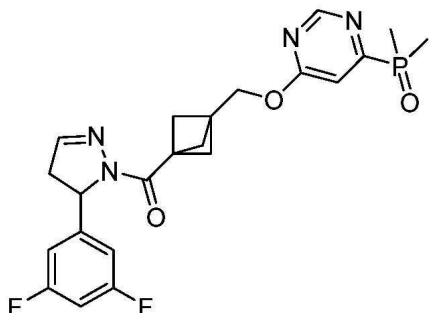
1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-5-메틸-1,2-디히드로-3H-피라졸-3-온 (16b)



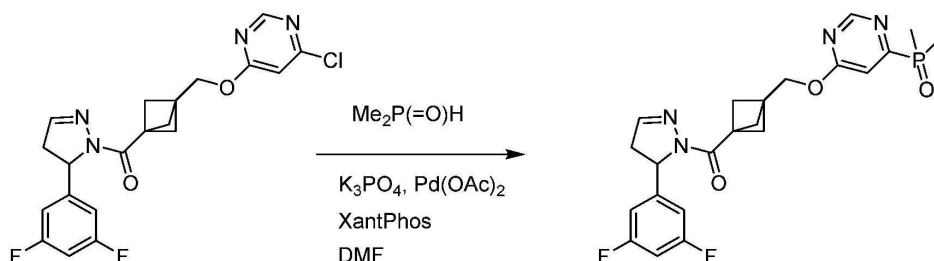
병초 AcOH (1.3 ml) 중 중간체 IV (93 mg, 0.26 mmol) 의 용액에 에틸 3-옥소부타노에이트 (33 μ l, 0.26 mmol) 를 첨가하고, 생성된 용액을 100 $^{\circ}$ C 에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 질량-유발

분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 미색 오일로서 (8.1 mg, 0.021 mmol, 8 % 수율) 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₀H₂₀F₂N₄O₂ 요구치: 386, 관측치: 387 [M+H]⁺.

실시예 17



(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((6-(디메틸포스포릴)피리미딘-4-일)옥시)메틸)바 이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논



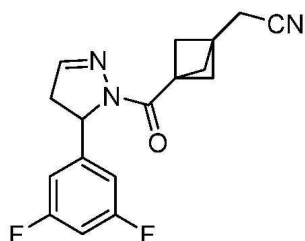
DMF (53 μ l) 중 실시예 7 화합물 (12 mg, 0.02 mmol) 및 디메틸포스핀 옥사드 (3.4 mg, 0.04 mmol) 의 용액에 K₃PO₄ (7.4 mg, 0.03 mmol), Pd(OAc)₂ (0.65 mg, 2.9 μ mol) 및 XantPhos (1.6 mg, 2.9 μ mol) 를 첨가하였다.

반응물을 N₂ 로 퍼지하고, 120℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 CELITE® 플러그를 통해 여과하고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.4 mg, 0.86 μ mol, 3.0% 수율) 을 비정형 고체로서 수득하였다.

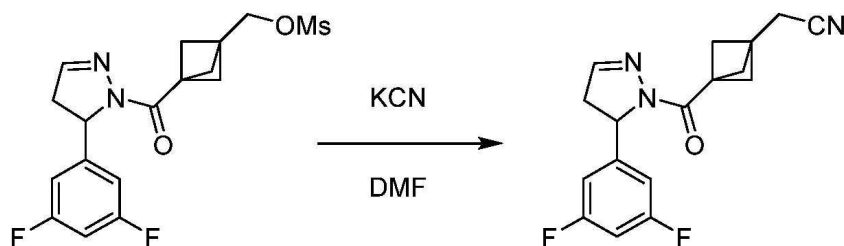
MS (ES⁺) C₂₂H₂₃F₂N₄O₃P 요구치: 460, 관측치: 461 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.74 (ddd, J = 19.0, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

실시예 18



[0768] 2-(3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)아세토니트릴



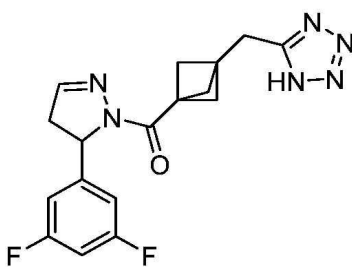
[0769]

[0770] DMF (0.39 ml) 중 중간체 II (60 mg, 0.16 mmol) 의 용액에 KCN (51 mg, 0.78 mmol) 를 첨가하고, 산출된 혼합물을 65°C 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM 으로 희석하고, H₂O (2 x) 및 염수로 세척하였다. 수성층을 DCM 으로 추출하였다. 조합된 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (40 mg, 0.12 mmol, 82% 수율) 을 연갈색 고체로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않았다.

[0771] MS (ES⁺) C₁₇H₁₅F₂N₃O 요구치: 315, 관측치: 316 [M+H]⁺.

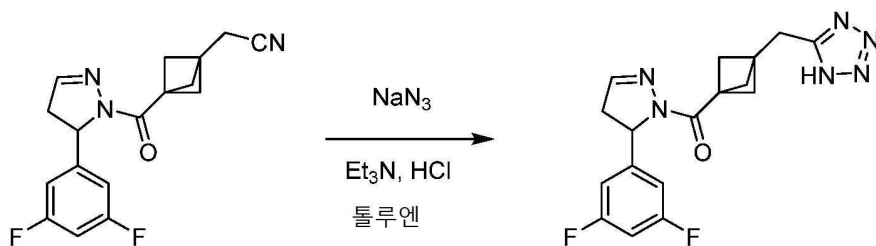
[0772] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 7.20-7.27 (m, 1H), 7.04-7.17 (m, 1H), 6.74-6.87 (m, 2H), 5.25-5.40 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.66-2.77 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 6H).

[0773] 실시예 19



[0774]

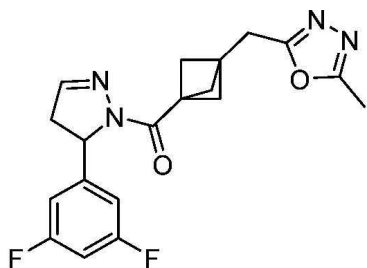
[0775] (3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논



[0776]

[0777] 톨루엔 (0.40 ml) 중 실시예 18 화합물 (36 mg, 0.11 mmol) 의 용액에 Et₃N (32 μl, 0.23 mmol), HCl (디옥산 중 4M, 57 μl, 0.23 mmol) 및 NaN₃ (15 mg, 0.23 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 120°C 에서 밤새 교반하였다. 반응물에 톨루엔 (0.40 ml), 및 NaN₃ (15 mg), Et₃N (32 μl) 및 HCl (디옥산 중 4M, 57 μl) 을 첨가하고, 혼합물을 120°C 에서 추가 7 시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc 로 희석하고, aq. HCl (0.25 M) 에 이어 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (34 mg, 0.10 mmol, 83% 수율) 을 미색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₇H₁₆F₂N₆O 요구치: 358, 관측치: 359 [M+H]⁺.

[0778] 실시예 20



[0779]

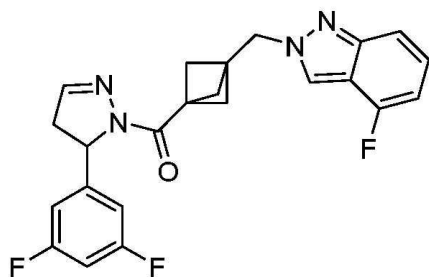
[0780] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논

[0781] Ac2O (0.60 ml, 6.4 mmol) 중 실시예 19 화합물 (34 mg, 0.095 mmol) 의 용액을 150℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc 로 추출하였다. 조합된 유기물을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.1 mg, 5.64 μmol, 4.94 % 수율) 을 황색 비정질 물질 반고체로서 수득하였다.

[0782] MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₄O₂ 요구치: 372, 관측치: 373 [M+H]⁺.

[0783] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 7.19-7.23 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.75-6.83 (m, 2H), 5.23-5.40 (m, 1H), 3.41 (ddd, J=18.9, 12.1, 1.4 Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.69 (ddd, J=18.9, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.43-2.48 (m, 3H), 2.02-2.07 (m, 6H).

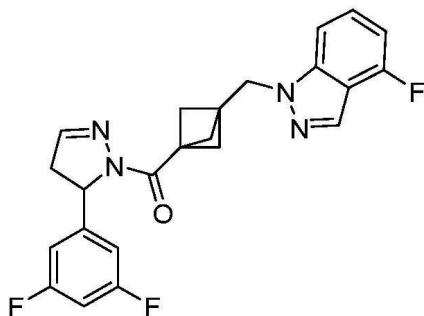
[0784] 실시예 21 및 22



[0785]

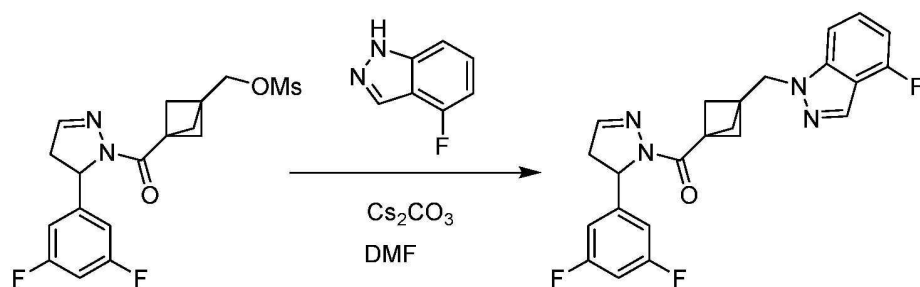
[0786] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((4-플루오로-2H-인다졸-2-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논 (실시예 21))

[0787] 및



[0788]

[0789] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논 (실시예 22))



[0790]

[0791]

DMF (0.26 ml) 중 중간체 II (20 mg, 0.052 mmol) 의 현탁액에 4-플루오로-1H-인다졸 (14 mg, 0.10 mmol) 및 Cs_2CO_3 (34 mg, 0.10 mmol) 를 첨가하고, 산출된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 TFA 로 산성화시키고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 여과액을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 50 - 90%; 12분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여, 2 개의 화합물을 수득하였다.

[0792]

제 1 용출 생성물, 실시예 21 은 용출 순서 및 ROESY NMR 분석에 기초하여 나타난 이성질체의 TFA 염으로서 할당된 갈색 고체 (4.4 mg, 8.17 μmol , 16% 수율) 였다.

[0793]

MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 요구치: 424, 관측치: 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0794]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 2H), 6.65 - 6.61 (m, 2H), 5.27 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.8, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.8, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H).

[0795]

제 2 용출 생성물, 실시예 22 는 용출 순서에 기초하여 나타난 이성질체의 TFA 염으로서 할당된 갈색 고체 (6.3 mg, 0.012 mmol, 22 % 수율) 였다.

[0796]

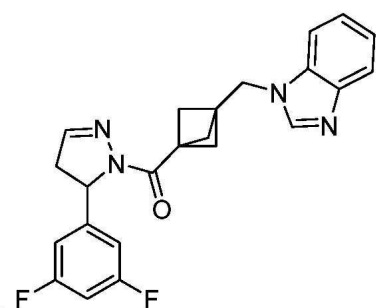
MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 요구치: 424, 관측치: 425 $[\text{M}+\text{H}]$

[0797]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 2H), 5.26 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.31 (ddd, J = 18.8, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 18.8, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H).

[0798]

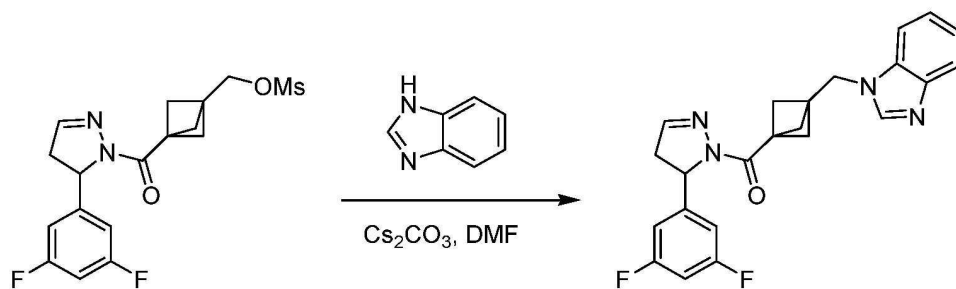
실시예 23



[0799]

[0800]

(3-((1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄은



[0801]

[0802]

DMF (0.26 ml) 중 중간체 II (20 mg, 0.052 mmol) 의 현탁액에 1H-벤조[d]이미다졸 (12 mg, 0.10 mmol) 및 Cs_2CO_3 (34 mg, 0.10 mmol) 를 첨가하고, 산출된 혼합물을 25℃ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과액을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 (17 mg, 0.032 mmol, 62 % 수율) 흰색 고체로서 수득하였다.

[0803]

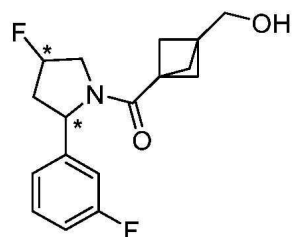
MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ 요구치: 406, 관측치: 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0804]

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), ~3.3 (1m, 1H, H_2O 피크 하, 함축됨) 2.72 - 2.61 (m, 1H), 1.99 (s, 6H).

[0805]

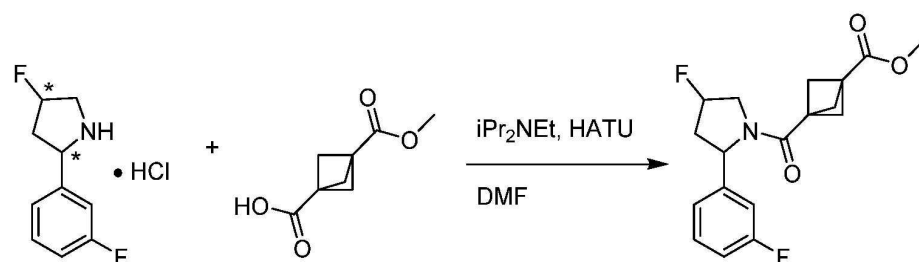
실시예 24



[0806]

[0807]

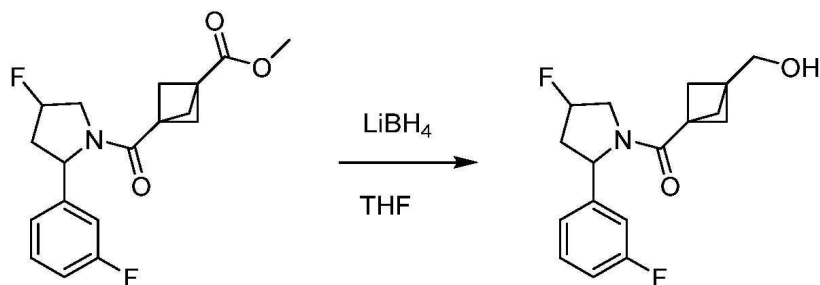
(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논



[0808]

[0809]

메틸 3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 DMF (34 ml) 중 4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘 히드록로라이드 (1.5 g, 6.8 mmol, 별모양 키랄 중심에서의 상대적 입체화학에 기인한 부분입체이성질체의 혼합물) 의 용액에 3-(메톡시카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (1.2 g, 6.8 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.6 ml, 20 mmol) 및 HATU (3.9 g, 10 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃ 에서 밤새 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, 포화 NaHCO_3 및 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (0-100 %, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 포말 고체로서 수득하였다. MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$ 요구치: 335, 관측치: 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0810]

[0811]

(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논 (실시예 24) THF (4.0 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (0.81 g, 2.4 mmol) 의 현탁액에 LiBH₄ (79 mg, 3.6 mmol) 를 첨가하고, 산출된 혼합물을 0℃ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 추가 1.5 eq. 의 LiBH₄ 를 0℃ 에서 첨가하고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl 을 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, H₂O 로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화 NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (10:1:0.1 DCM:MeOH:NH₄OH 중 0-100 % DCM) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.54 g, 1.8 mmol, 73 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0812]

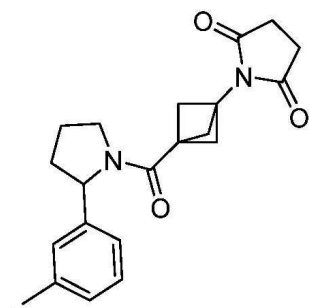
MS (ES⁺) C₁₇H₁₉F₂NO₂ 요구치: 307, 관측치: 308 [M+H]⁺.

[0813]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 - 7.24 (m, 1H), 7.09 - 6.81 (m, 3H), 5.48 - 5.08 (m, 2H), 4.63 - 4.34 (m, 1H), 4.15 - 3.65 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.77 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.70 - 1.49 (m, 3H).

[0814]

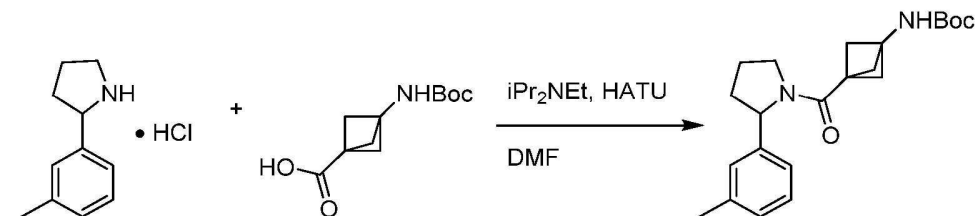
실시예 25



[0815]

[0816]

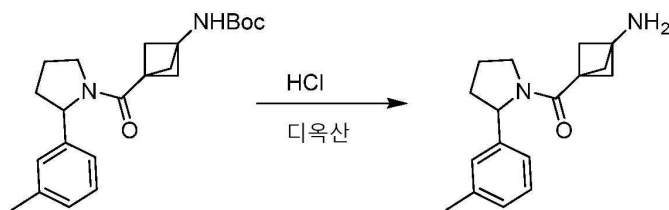
1-(3-(2-(*m*-톨릴)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)피롤리딘-2,5-디온



[0817]

[0818]

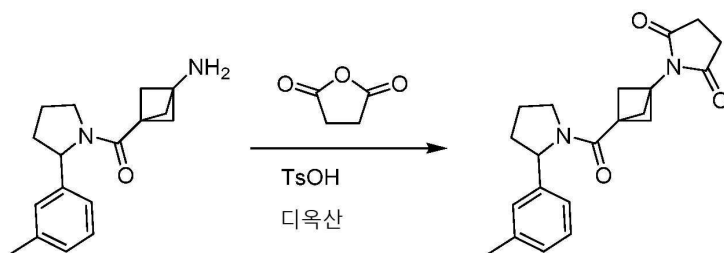
tert-부틸 (3-(2-(*m*-톨릴)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트 표제 화합물의 합성을 실시예 24 에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 및 2-(*m*-톨릴)피롤리딘으로부터 달성하였다.



[0819]

[0820]

(3-아미노바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(2-(*m*-톨릴)피롤리딘-1-일)메탄올 히드로클로라이드 MeOH (0.69 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (0.13 g, 0.34 mmol) 의 용액에 디옥산 (0.86 ml, 3.4 mmol) 중 4 M HCl 을 0℃ 에서 적가하고, 생성된 혼합물을 교반하고, 천천히 실온으로 가온하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₇H₂₂N₂O 요구치: 270, 관측치: 271 [M+H]⁺.



[0821]

[0822]

1-(3-(2-(*m*-톨릴)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)피롤리딘-2,5-디온 (실시예 25) 디옥산 (0.74 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (20 mg, 0.074 mmol) 의 용액에 숙신산 무수물 (8.1 mg, 0.081 mmol) 및 *p*-톨루엔술포산 (1.4 mg, 7.4 μmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃ 에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 20 - 60%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.4 mg, 6.8 μmol, 9 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0823]

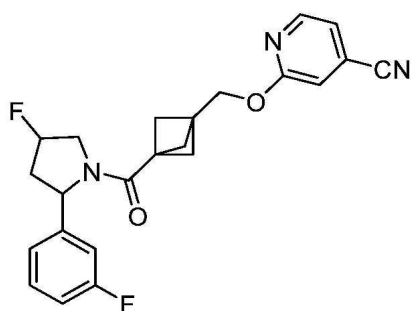
MS (ES⁺) C₂₁H₂₄N₂O₃ 요구치: 352, 관측치: 353 [M+H]⁺.

[0824]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (dt, J = 45.7, 7.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 38.8, 7.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 5.23 - 4.98 (m, 1H), 3.83 (td, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.36 - 2.07 (m, 7H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.69 - 1.52 (m, 1H).

[0825]

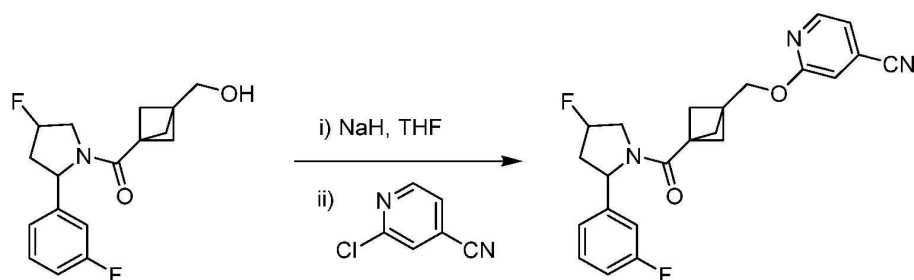
실시예 26



[0826]

[0827]

2-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)이소니코티노 니트릴



[0828]

[0829]

THF (1.301 ml) 중 실시예 24 화합물 (80 mg, 0.26 mmol) 의 냉각된 0℃ 용액에 NaH (60% 미네랄 오일 분산액, 11 mg, 0.29 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃ 에서 0.5 시간 동안 교반하고 2-클로로이소니코티노니트릴 (43.3 mg, 0.312 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, H₂O 로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화 NaCl 로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 ((9:1:0.1 DCM:MeOH:NH₄OH 중 0-100 % DCM) 를 통해 정제하였다. 생성물은 허공 용적 (void volume) 으로 용출되었고 불순하였다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 40 - 80%; 20 분; 컬럼: C18) 에 의해 재정제하여 표제 화합물 (29.8 mg, 0.073 mmol, 28.0 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0830]

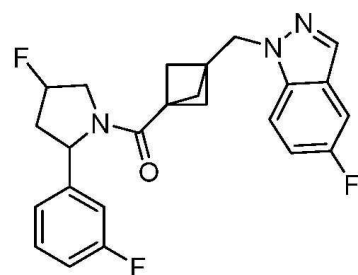
MS (ES⁺) C₂₃H₂₁F₂N₃O₂ 요구치: 409, 관측치: 410 [M+H]⁺.

[0831]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 - 8.12 (m, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 6.83 (m, 5H), 5.49 - 5.16 (m, 2H), 4.49 - 4.20 (m, 2H), 4.20 - 3.87 (m, 2H), 2.68 - 2.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 3H).

[0832]

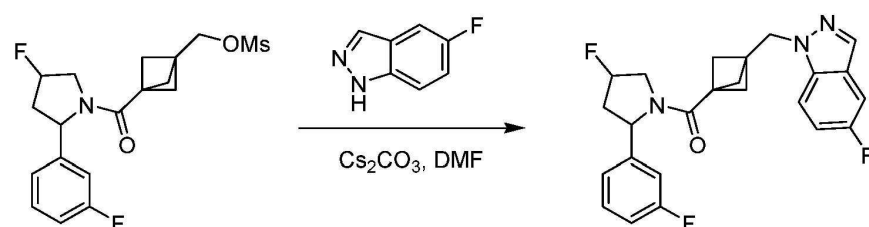
실시예 27



[0833]

[0834]

(3-((5-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]헨탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄올



[0835]

[0836]

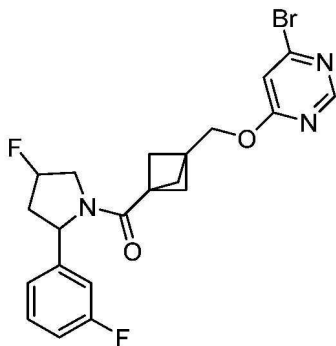
DMF (0.50 ml) 중 3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]헨탄-1-일)메틸 메탄술포네이트 (40 mg, 0.10 mmol) 의 현탁액에 5-플루오로-1H-인다졸 (15 mg, 0.11 mmol) 및 Cs₂CO₃ (67 mg, 0.21 mmol) 을 첨가하였다. 산출 혼합물을 25℃ 에서 4 h 동안 그 다음 40℃ 에서 밤새 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 30 - 70%; 20 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 (21 mg, 0.040 mmol, 38% 수율) 흰색 고체로서 수득하였다. 1-N 인다졸 이성질체 구조는 ROESY NMR 에 의해 확인되

있고 용출되는 제 2 생성물이었다.

[0837] MS (ES^+) $C_{24}H_{22}F_3N_3O$ 요구치: 425, 관측치: 426 $[M+H]^+$.

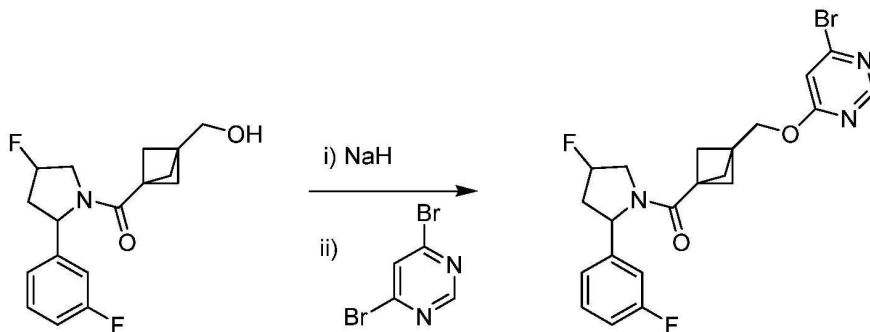
[0838] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 - 7.93 (m, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 2H), 7.04 - 6.82 (m, 3H), 5.41 - 5.12 (m, 2H), 4.64 - 4.37 (m, 2H), 4.08 - 3.64 (m, 2H), 2.69 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 3H).

[0839] 실시예 28



[0840]

[0841] (3-(((6-브로모피리미딘-4-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄올



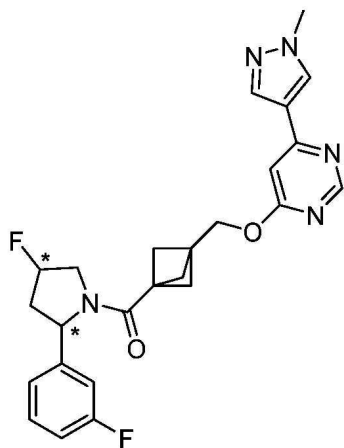
[0842]

[0843] THF (0.47 ml) 중 실시예 24 화합물 (29 mg, 0.095 mmol) 의 냉각된 0℃ 용액에 N_2 하에서 NaH (60% 미네랄 오일 분산액, 4.2 mg, 0.10 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃ 에서 0.5 시간 동안 교반하고, 4,6-디브로모피리미딘 (27 mg, 0.11 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 밤새 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 40℃ 에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃ 로 냉각하고, N_2 분위기 하에서 추가의 NaH (60% 미네랄 오일 분산액 4.2 mg, 0.10 mmol) 를 첨가하고, 0℃ 에서 15 분 동안 교반하고, 추가의 4,6-디브로모피리미딘 (27 mg, 0.11 mmol) 을 0℃ 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 40℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, H_2O 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc 로 추출하고, 조합된 유기 층을 H_2O 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (0 - 50 9:1:0.1) DCM 중 DCM:MeOH: NH_4OH) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 0.047 mmol, 50% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

[0844] MS (ES^+) $C_{21}H_{20}BrF_2N_3O_2$ 요구치: 463/465, 관측치: 464/466 $[M+H]^+$.

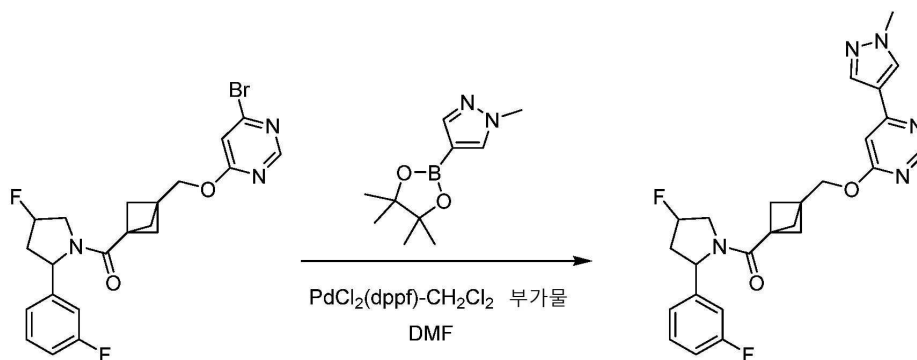
[0845] 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 - 8.51 (m, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 2H), 7.09 - 6.85 (m, 3H), 5.46 - 5.17 (m, 2H), 4.51 - 4.25 (m, 2H), 4.13 - 3.73 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 4H), 1.80 - 1.61 (m, 3H).

[0846] 실시예 29 및 30



[0847]

[0848] (4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄은



[0849]

[0850] DMF (0.4 ml) 중 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (11 mg, 0.053 mmol), Na_2CO_3 (40 μl , 0.081 mmol) 및 실시예 28 화합물 (19 mg, 0.040 mmol) 의 용액을 N_2 로 퍼징하고, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (3 mg, 4.0 μmol) 을 첨가하고, 혼합물을 다시 N_2 로 퍼징하고, 반응 혼합물을 70°C 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, 포화 NaHCO_3 로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (0 - 100 % 9:1:0.1 DCM 중 DCM:MeOH: NH_4OH) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.2 mg, 9.0 μmol , 22 % 수율) 을 2 개의 부분입체이성질체 생성물로서, 흰색 고체로서 수득하였다.

[0851] 실시예 29:

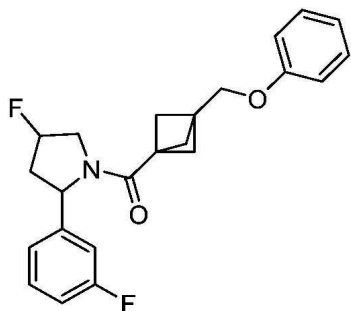
[0852] MS (ES^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 요구치: 465, 관측치: 466 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0853] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 - 8.08 (m, 2H), 7.68 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 6.85 (m, 4H), 5.52 - 5.13 (m, 2H), 4.13 - 3.69 (m, 7H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 1.86 - 1.46 (m, 2H), 1.29 - 1.05 (m, 3H).

[0854] 실시예 30:

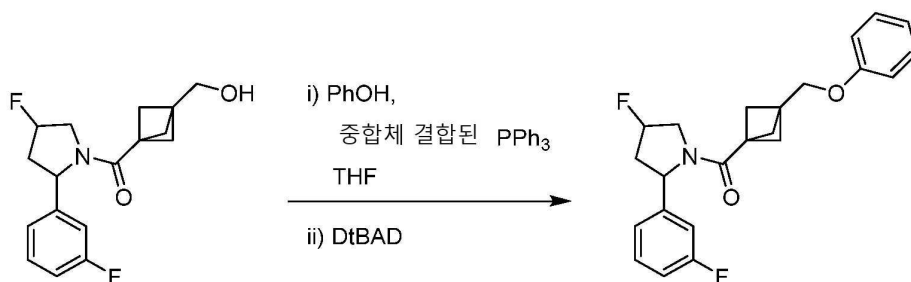
[0855] MS (ES^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 요구치: 465, 관측치: 465.

[0856] 실시예 31



[0857]

[0858] (4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(페녹시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논



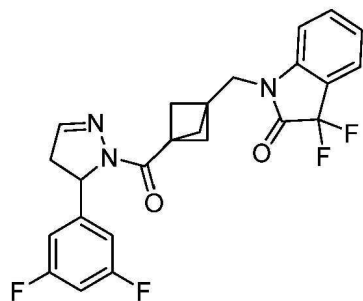
[0859]

[0860] THF (0.32 ml) 중 실시예 24 화합물 (20 mg, 0.065 mmol) 의 용액에 페놀 (8.0 mg, 0.085 mmol) 및 중합체 결합된 PPh₃ (3 mmol/g, 43 mg, 0.13 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃ 에서 10 분 동안 교반하였다. DtBAD (19 mg, 0.085 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CELITE® 를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0 - 100% 헥산 중 EtOAc) 에 의해 정제하였다. 조 생성물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 재정제하여 표제 화합물 (13 mg, 0.033 mmol, 51 % 수율) 을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0861] MS (ES⁺) C₂₃H₂₃F₂NO₂ 요구치: 383, 관측치: 384 [M+H]⁺.

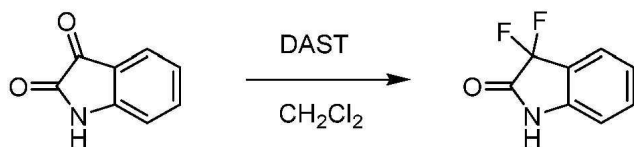
[0862] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.09 - 6.81 (m, 6H), 5.50 - 5.19 (m, 2H), 4.14 - 3.75 (m, 4H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.05 (m, 4H), 1.83 - 1.67 (m, 3H).

[0863] 실시예 32



[0864]

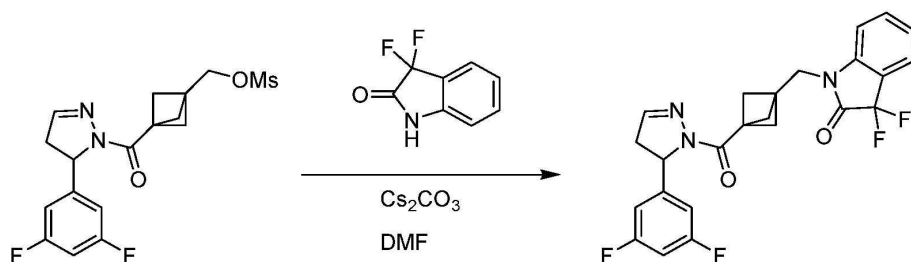
[0865] 1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3,3-디플루오로인돌린-2-온



[0866]

[0867]

3,3-디플루오로인돌린-2-온 DCM (1.3 ml) 중 인돌린-2,3-디온 (30 mg, 0.20 mmol) 의 냉각된 -78℃ 현탁액에 DAST (67 μ l, 0.51 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃ 에서 10 분 동안 교반한 후, 밤새 실온으로 가온 하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 로 킨칭하고, DCM 및 H₂O 로 희석하고, 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (0 - 50% 헥산 중 EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (24 mg, 0.14 mmol, 69% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H).



[0868]

[0869]

1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3,3-디플루오로인돌린-2-온 (실시예 32) DMF (0.26 ml) 중 중간체 II (20 mg, 0.052 mmol) 의 용액에 3,3-디플루오로인돌린-2-온 (9.7 mg, 0.057 mmol) 및 Cs₂CO₃ (17 mg, 0.052 mmol) 를 첨가하고, 산출된 혼합물을 25℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 TFA 로 산성화하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 40 - 80%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 0.028 mmol, 53 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0870]

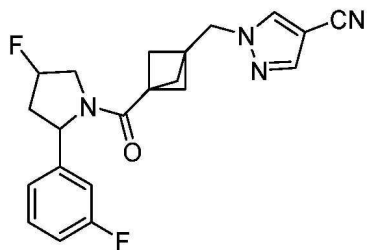
MS (ES⁺) C₂₄H₁₉F₄N₃O₂ 요구치: 457, 관측치: 458 [M+H]⁺.

[0871]

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 2H), 5.32 - 5.21 (m, 1H), 3.83 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.15 (s, 6H).

[0872]

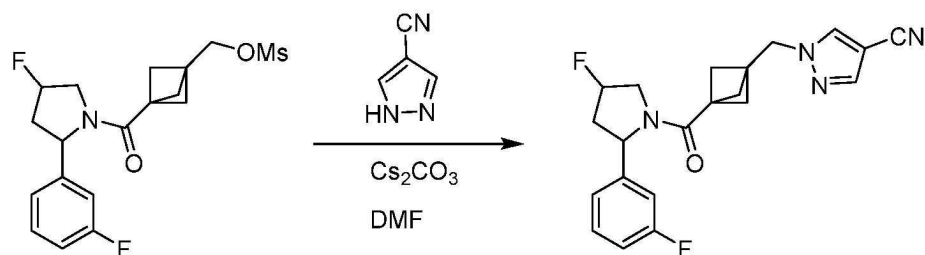
실시예 33



[0873]

[0874]

1-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐



[0875]

[0876]

DMF (0.50 ml) 중 3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸 메탄술포네이트 (20 mg, 0.052 mmol) 의 현탁액에 1H-피라졸-4-카르보니트릴 (9.6 mg, 0.10 mmol) 및 Cs_2CO_3 (34 mg, 0.10 mmol) 을 첨가하였다. 산출 혼합물을 25℃ 에서 4 시간 동안, 그 다음 40℃ 에서 밤새 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 30 - 70%; 20 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.1 mg, 0.024 mmol, 46 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0877]

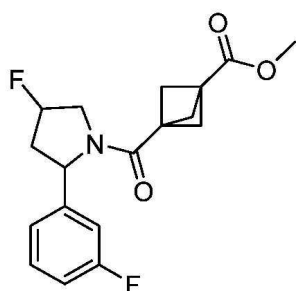
MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ 요구치: 382, 관측치: 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0878]

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 - 8.38 (m, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 1H), 7.08 - 6.85 (m, 3H), 5.45 - 5.14 (m, 2H), 4.39 - 4.13 (m, 2H), 4.07 - 3.70 (m, 2H), 2.78 - 2.53 (m, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 1.69 - 1.47 (m, 3H).

[0879]

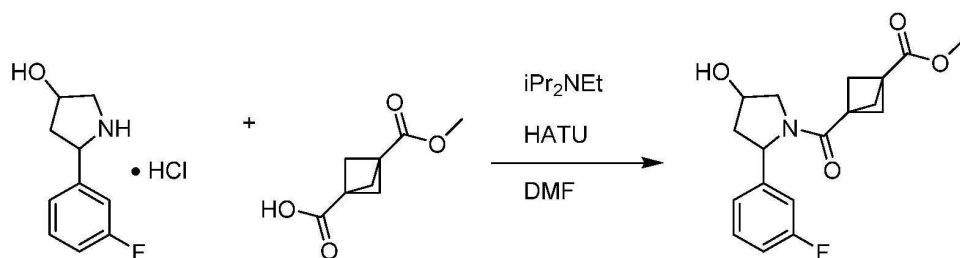
실시예 34



[0880]

[0881]

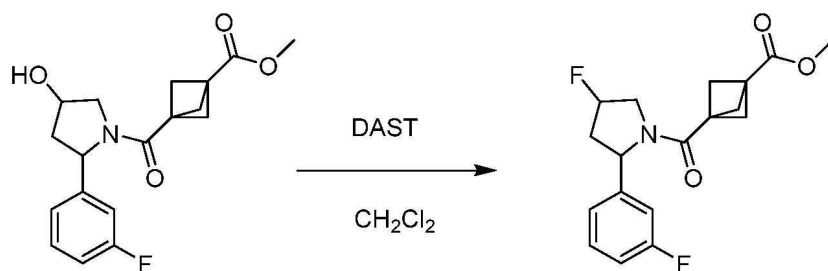
메틸 3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트



[0882]

[0883]

메틸 3-(2-(3-플루오로페닐)-4-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 DMF (11.5 ml) 중 3-(메톡시카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (0.50 g, 2.9 mmol) 의 바이알에 5-(3-플루오로페닐)피롤리딘-3-올 히드록로라이드 (0.70 g, 3.2 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.5 ml, 8.8 mmol), 및 HATU (1.7 g, 4.4 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, H_2O 및 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (0 - 100 %, 헥산 중 EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.58 g, 1.7 mmol, 59 % 수율) 을 오렌지색 포말 고체로서 수득하였다. MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$ 요구치: 333, 관측치: 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0884]

[0885]

메틸 3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (실시예 34) DCM (2.5 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (0.58 g, 1.7 mmol)의 용액에 78℃에서 DAST (0.46 ml, 3.5 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 0.5 시간 동안 교반한 후, RT에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 유지된 포화 NaHCO_3 의 용액에 적가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM (x2)으로 추출하고, 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-100 %, 헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.19 g, 0.57 mmol, 32 % 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다.

[0886]

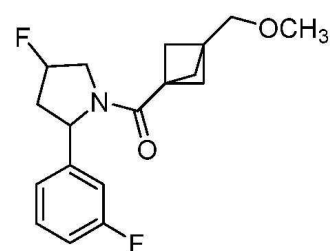
MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$ 요구치: 335, 관측치: 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0887]

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.48 - 7.25 (m, 1H), 7.16 - 6.88 (m, 3H), 5.49 - 5.15 (m, 2H), 4.17 - 3.75 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 3H), 2.76 - 2.52 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.03 - 1.84 (m, 3H).

[0888]

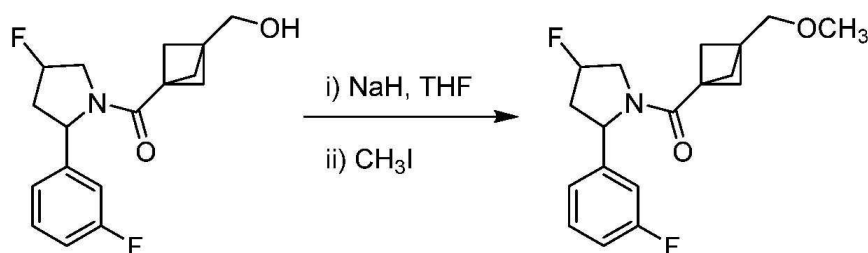
실시예 35



[0889]

[0890]

(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(메톡시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올



[0891]

[0892]

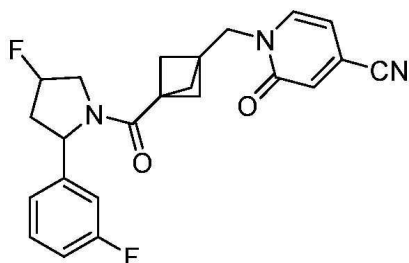
N_2 환경 하에서 THF (0.24 ml) 중 실시예 24 화합물 (15 mg, 0.049 mmol)의 냉각된 0℃ 용액에 NaH (60% 미네랄 오일 분산액, 2.1 mg, 0.054 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응물에 MeI ($3.7 \mu\text{l}$, 0.059 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 0.5 시간 동안 교반하고, 밤새 실온으로 가온시켰다. 반응물에 추가의 MeI ($3.7 \mu\text{l}$, 0.059 mmol)를 첨가하고, 교반을 40℃에서 3 시간 동안 계속하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 50 - 90%; 12 분; 컬럼: C18)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.6 mg, 0.017 mmol, 36 % 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0893]

MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_2$ 요구치: 321, 관측치: 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

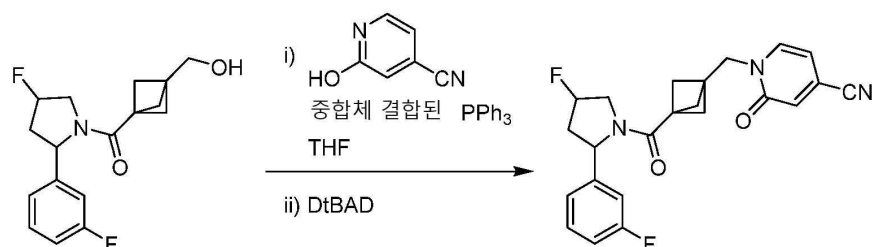
[0894] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 – 7.22 (m, 1H), 7.11 – 6.81 (m, 3H), 5.51 – 5.17 (m, 2H), 4.22 – 3.73 (m, 2H), 3.27 – 3.25 (m, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 3H), 2.76 – 2.54 (m, 1H), 2.32 – 2.06 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.71 – 1.56 (m, 3H).

[0895] 실시예 36



[0896]

[0897] 1-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]헵탄-1-일)메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-카르보닐트릴



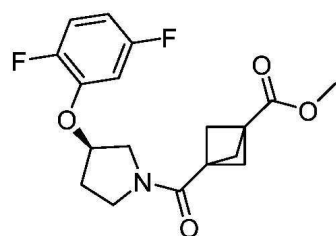
[0898]

[0899] THF (0.32 ml) 중 실시예 24 화합물 (20 mg, 0.065 mmol) 의 용액에 2-히드록시이소노코티노니트릴 (7.8 mg, 0.085 mmol) 및 중합체 결합된 PPh3 (3 mmol/g) L-08 (43 mg, 0.13 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃ 에서 10 분 동안 교반하였다. DtBAD (19 mg, 0.085 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CELITE® 를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 50 - 90%; 20 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (6 mg, 0.015 mmol, 22 % 수율) 을 미색 고체로서 수득하였다.

[0900] MS (ES⁺) C₂₃H₂₁F₂N₃O₂ 요구치: 409, 관측치: 410 [M+H]⁺.

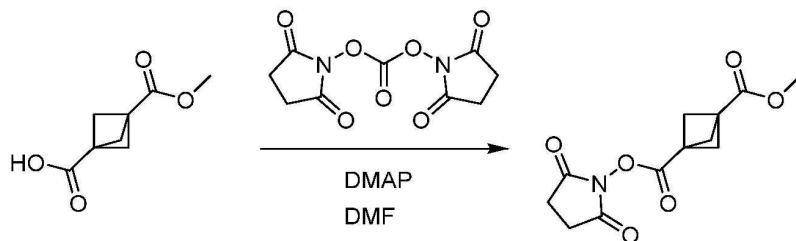
[0901] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.12 (m, 2H), 7.01 – 6.77 (m, 3H), 6.33 – 6.08 (m, 2H), 5.45 – 5.07 (m, 2H), 4.26 – 3.74 (m, 4H), 2.66 – 2.21 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.86 – 1.70 (m, 3H).

[0902] 실시예 37



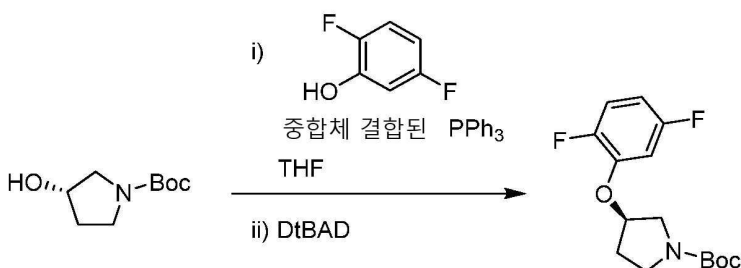
[0903]

[0904] 메틸 (R)-3-(3-(2,5-디플루오로페녹시)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트



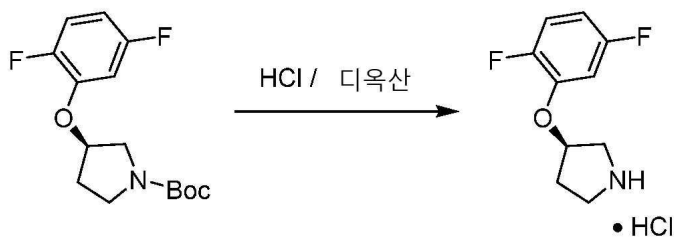
[0905]

[0906] 1-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 3-메틸 바이시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디카르복실레이트 DMF (26 ml) 중 3-(메톡시 카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (4.5 g, 26 mmol) 의 현탁액에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카보네이트 (8.1 g, 32 mmol) 및 DMAP (0.065 g, 0.53 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 100 mL 에 붓고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 제거하고, 0.1 M HCl (45 mL), 0.1 M NaOH (45 mL), H₂O (100 mL), 및 헥산 (100 mL) 으로 세척하였다. 고체를 동결건조기에서 추가로 건조시켜 표제 화합물 (6.0 g, 22 mmol, 85 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₂H₁₃NO₆ 요구치: 267, 관측치: 290 [M+Na]⁺.



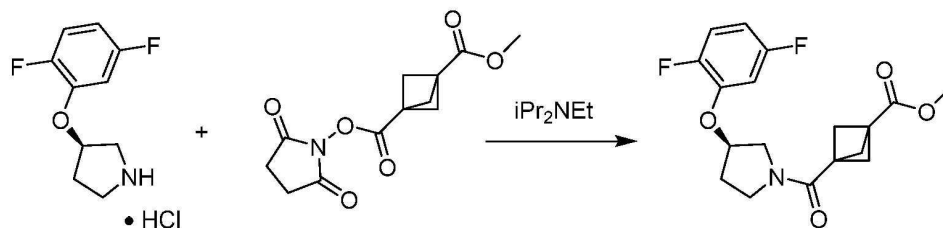
[0907]

[0908] tert-부틸 (R)-3-(2,5-디플루오로페녹시)피롤리딘-1-카르복실레이트 THF (4.0 ml) 중 tert-부틸 (S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.80 mmol) 의 용액에 2,5-디플루오로페놀 (0.13 mg, 1.0 mmol) 및 중합체 결합된 PPh₃ (3 mmol/g) L-08 (0.53 g, 1.6 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. DtBAD (0.24 g, 1.0 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CELITE® 을 통해 여과하고, 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (0-30 %, 헥산 중 EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.22 g, 0.72 mmol, 90 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₅H₁₉F₂NO₃ 요구치: 299, 관측치: 322 [M+Na]⁺.



[0909]

[0910] (R)-3-(2,5-디플루오로페녹시)피롤리딘 히드로클로라이드 디옥산 (3.6 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (210 mg, 0.72 mmol) 의 냉각된 0°C 용액에 디옥산 중 4M HCl (0.90 ml, 3.6 mmol) 을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C 에서 0.5 시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 가온하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하여 표제 화합물 (160 mg, 0.69 mmol, 96 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₀H₁₁F₂NO 요구치: 199, 관측치: 200 [M+H]⁺.



[0911]

[0912]

메틸 (R)-3-(3-(2,5-디플루오로페녹시)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]헵탄-1-카르복실레이트 (실시예 37) DMF (5 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (0.12 g, 0.51 mmol) 의 용액에 1-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 3-메틸 바이시클로[1.1.1]헵탄-1,3-디카르복실레이트 (0.15 g, 0.56 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.44 mL, 2.5 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, 포화 NaHCO_3 및 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (0 - 100 %, 헥산 중 EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.14 g, 0.40 mmol, 79 % 수율) 을 미색 고체로서 수득하였다.

[0913]

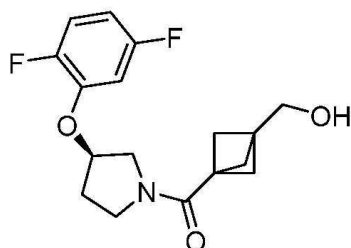
MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$ 요구치: 351, 관측치: 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0914]

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 - 7.16 (m, 2H), 6.87 - 6.75 (m, 1H), 5.19 - 5.02 (m, 1H), 3.89 - 3.68 (m, 1H), 3.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 6H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H).

[0915]

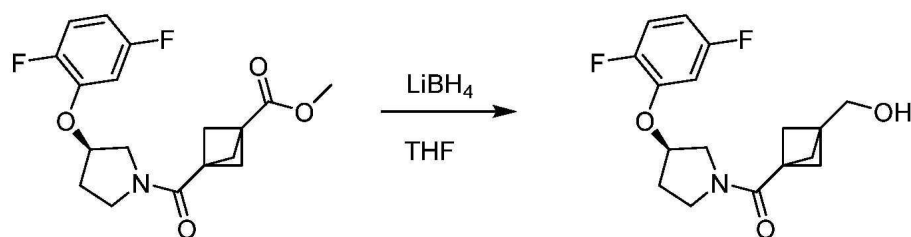
실시예 38



[0916]

[0917]

(R)-3-(2,5-디플루오로페녹시)피롤리딘-1-일(3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]헵탄-1-일)메탄논



[0918]

[0919]

THF (0.66 mL) 중 실시예 37 화합물 (0.14 g, 0.39 mmol) 의 냉각된 0°C 용액에 LiBH_4 (13 mg, 0.59 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물에 추가의 LiBH_4 (13 mg, 0.59 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 M HCl (2 mL) 을 첨가하여 킨칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, H_2O 에 이어 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (0 - 50 %, DCM 중 9:1:0.1 DCM:MeOH: NH_4OH) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (97 mg, 0.30 mmol, 75 % 수율) 을 미색 고체로서 수득하였다.

[0920]

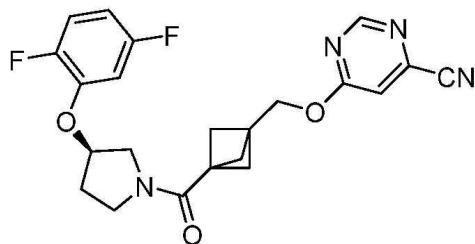
MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$ 요구치: 323, 관측치: 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0921]

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37 - 7.14 (m, 2H), 6.91 - 6.69 (m, 1H), 5.11 (d, J = 55.8 Hz, 1H), 4.67

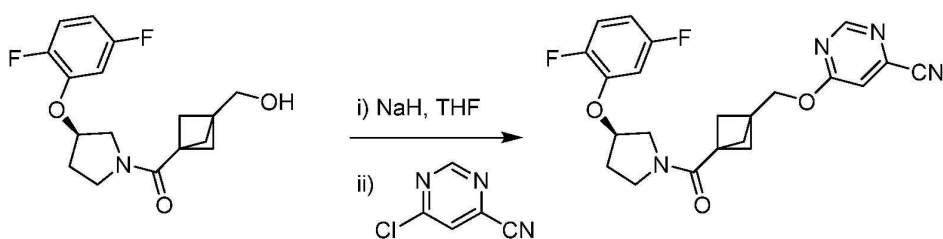
- 4.43 (m, 1H), 3.88 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.27 - 3.03 (m, 2H), 2.30 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.74 (m, 7H).

[0922] 실시예 39



[0923]

[0924] (R)-6-((3-((3-(2,5-디플루오로페녹시)피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피리미딘-4-카르보니트릴



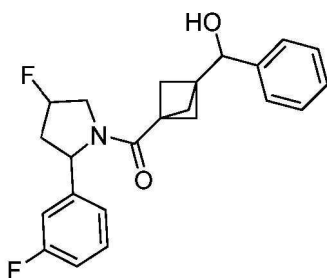
[0925]

[0926] THF (0.30 ml) 중 실시예 38 화합물 (20 mg, 0.062 mmol) 의 냉각된 0℃ 용액에 NaH (60% 미네랄 오일 분산액, 1.6 mg, 0.068 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃ 에서 15 분 동안 교반하였다. 반응물에 6-클로로피리미딘-4-카르보니트릴 (10 mg, 0.074 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 50 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.3 mg, 0.019 mmol, 31 % 수율) 을 미색 고체로서 수득하였다.

[0927] MS (ES⁺) C₂₂H₂₀F₂N₄O₃ 요구치: 426, 관측치: 427 [M+H]⁺.

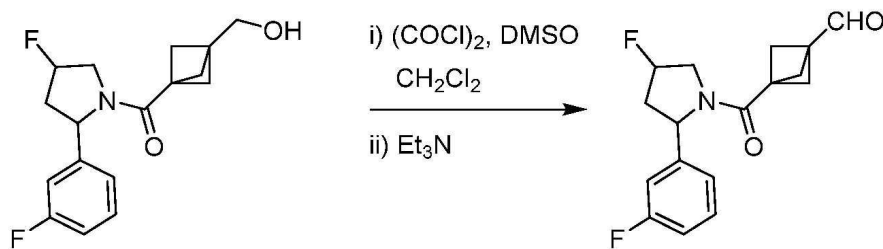
[0928] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 - 8.89 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 5.20 - 5.02 (m, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 3.89 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.34 (td, J = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 7H).

[0929] 실시예 40



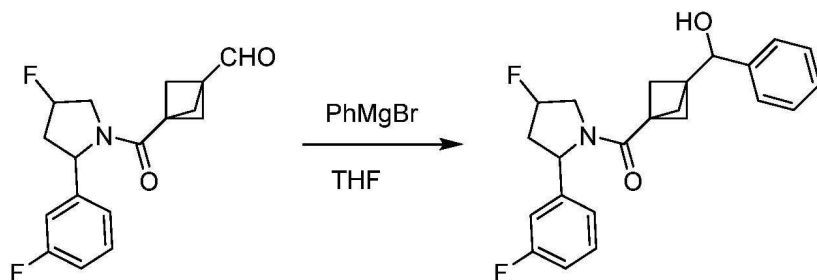
[0930]

[0931] (4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(히드록시(페닐)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논



[0932]

[0933] 3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-히드록시(페닐)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일 메탄논 DCM (4.5 ml) 중 옥살릴 클로라이드 (71 μ l, 0.81 mmol) 의 용액에 DMSO (0.11 ml, 1.6 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C 에서 10 분 동안 교반하였다. DCM (0.9 ml) 중 실시예 24 화합물 (50 mg, 0.16 mmol) 의 용액에 이어서 TEA (0.57 ml, 4.1 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C 에서 1 시간 동안 교반한 후, 실온에 도달하게 되었다. 용액을 포화 NaHCO_3 에 붓고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM (3 x) 으로 추출하고, 조합된 유기 층을 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 정제 없이 다음 단계로 넘겼다. MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$ 요구치: 305, 관측치: 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



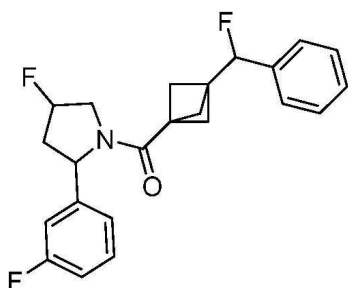
[0934]

[0935] (4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(히드록시(페닐)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논 (실시예 40) THF (0.5) 중 이전 단계로부터의 생성물 (25 mg, 0.082 mmol) 의 용액에 0 $^{\circ}$ C 에서 페닐마그네슘 브로마이드 (55 μ l 의, Et_2O 중 3.0 M 용액; 0.16 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0 $^{\circ}$ C 에서 30 분 동안 교반한 후, RT 에 도달하도록 하였다. 포화 NH_4Cl 을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x) 로 추출하고, 조합된 유기 층을 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 40 - 80%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.5 mg, 0.017 mmol, 21 % 수율) 을 흰색 분말로서 수득하였다.

[0936] MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2$ 요구치: 383, 관측치: 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

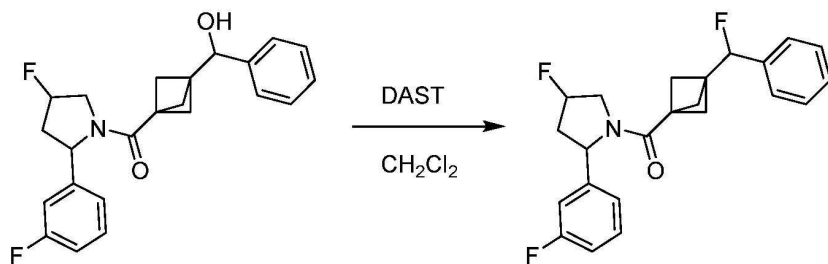
[0937] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47-7.14 (m, 5H), 7.13-7.81 (m, 4H), 5.42-5.12 (m, 2H), 4.62-4.36 (m, 1H), 4.0-3.85 (m, 3H), 2.41-2.15 (m, 2H), 2.13-1.93 (m, 1H), 1.89-1.58 (m, 3H), 1.56-1.37 (m, 2H).

[0938] 실시예 41



[0939]

[0940] (3-(플루오로(페닐)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄은



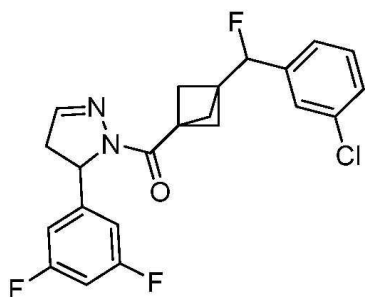
[0941]

[0942] DCM (0.5 ml) 중 실시예 40 화합물 (20 mg, 0.052 mmol) 의 용액에 0℃ 에서 DAST (8.27 μ l, 0.063 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, RT 에 도달하도록 하였다. 혼합물을 0℃ 로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM (3 x) 으로 추출하고, 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시키고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 40 - 80%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.0 mg, 5.5 μ mol, 10 % 수율) 을 연황색 비정질 물질로서 수득하였다.

[0943] MS (ES⁺) C₂₃H₂₂F₃NO 요구치: 385, 관측치: 386 [M+H]⁺.

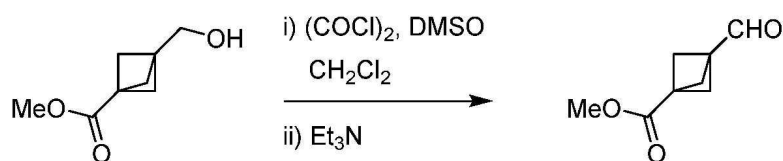
[0944] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.18 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.00-6.80 (m, 3H), 5.50-5.14 (m, 2H), 4.16-3.85 (m, 2H), 2.64-2.38 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 3H), 1.85-1.65 (m, 3H).

[0945] 실시예 42



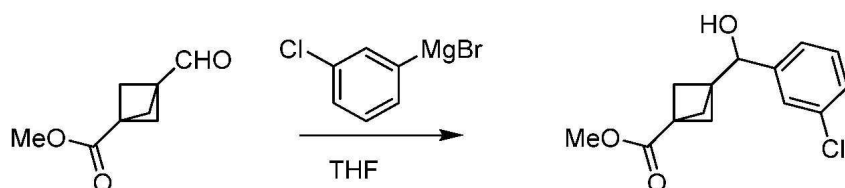
[0946]

[0947] (3-((3-클로로페닐)플루오로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄은



[0948]

[0949] 메틸 3-포르밀바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 메틸 3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (1 g, 6.4 mmol) 와 스웬 산화 조건을 이용하여, 실시예 40 합성의 제 1 단계와 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 수득하였다. 산출된 목적 생성물 (900 mg, 5.8 mmol, 91%) 을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

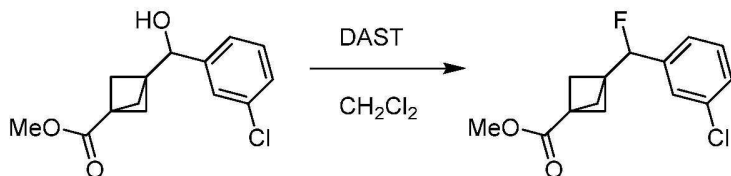


[0950]

[0951]

메틸 3-((3-클로로페닐)(히드록시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 메틸 3-포르밀바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.65 mmol) 와 (3-클로로페닐)마그네슘 브로마이드 (2.6 mL, 1.3 mmol) 를 사용하여, 실시예 40 합성의 제 2 단계와 유사한 절차로 표제 화합물을 수득하였고, 연황색 액체인 목적하는 생성물 (114 mg, 0.43 mmol, 66%) 을 다음 단계에서 그대로 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₄H₁₅ClO₃

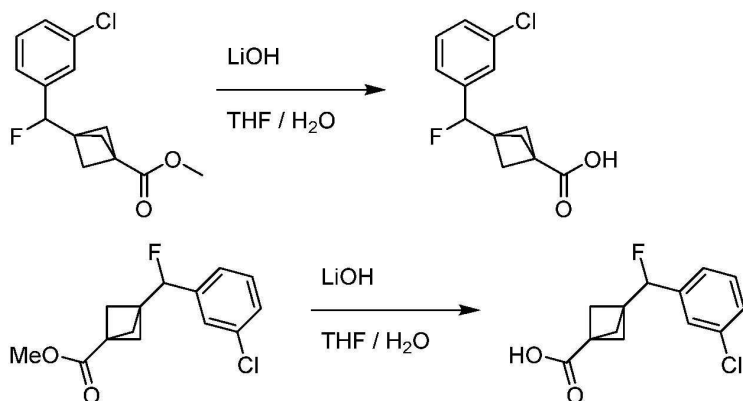
요구치: 266, 관측치: 267 [M+H]⁺



[0952]

[0953]

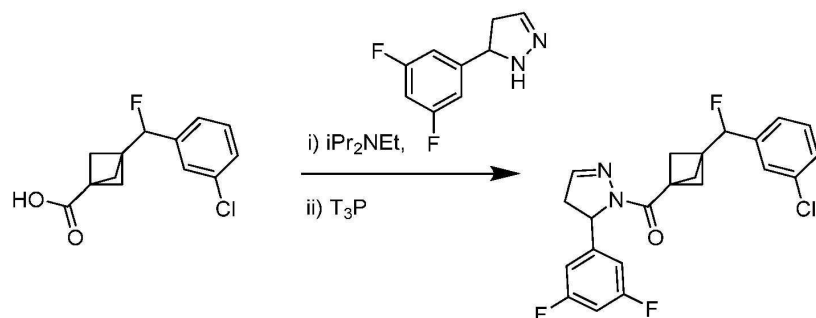
메틸 3-((3-클로로페닐)플루오로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 표제 화합물을 메틸 3-((3-클로로페닐)(히드록시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.36 mmol) 와 DAST 를 이용하여 실시예 40 으로부터 실시예 41 의 합성과 유사한 절차로 수득한 후 플래시 크로마토그래피로 목적 생성물 (80 mg, 0.30 mmol, 79%) 을 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₄H₁₄ClFO₂ 요구치: 268, 관측치: 269 [M+H]⁺.



[0954]

[0955]

3-((3-클로로페닐)플루오로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 메틸 3-((3-클로로페닐)플루오로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.30 mmol) 및 LiOH 로부터 실시예 14 와 유사하게 표제 화합물을 합성하고, 다음 단계에서 그대로 사용하였다. MS (ES⁺) C₁₃H₁₂ClFO₂ 요구치: 254, 관측치: 255 [M+H]⁺.

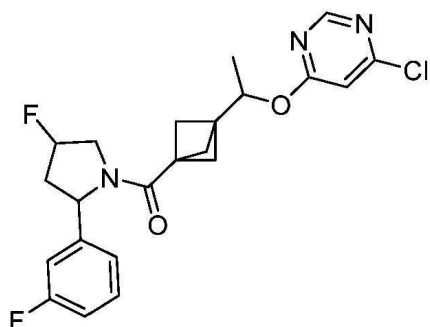


[0956]

[0957]

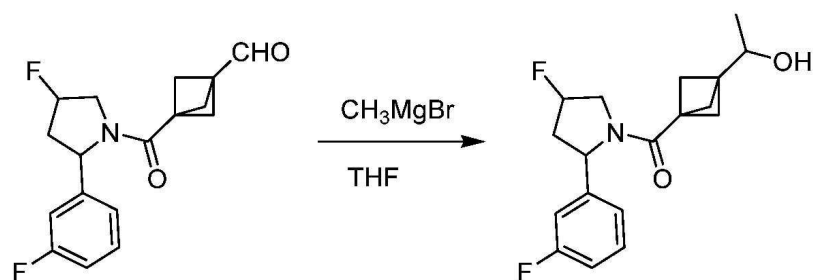
(3-((3-클로로페닐)플루오로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄 T₃P (EtOAc 중 50% wt) 및 DMF 중 iPr₂NEt 를 사용하여 5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸 (77 mg, 0.42 mmol) 및 3-((3-클로로페닐)플루오로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (90 mg, 0.35 mmol) 으로부터 실시예 14 와 유사하게 표제 화합물을 합성하여 목적 생성물 (6.7 mg, 0.02 mmol, 5%) 을 오렌지색 비정형 물질로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₂H₁₈ClF₃N₂O 요구치: 418, 관측치: 419 [M+H]⁺.

[0958] 실시예 43



[0959]

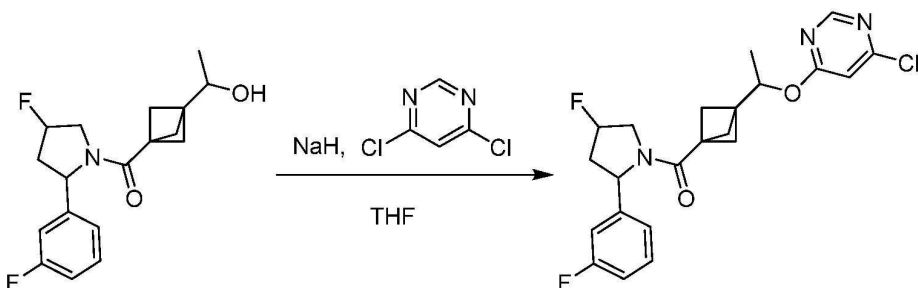
[0960] (3-(1-((6-클로로피리미딘-4-일)옥시)에틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄올



[0961]

[0962] (4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(1-히드록시에틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올 표제 화합물의 합성은 실시예 40 에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르보알데히드 및 메틸마그네슘 브로마이드로부터 달성되었다.

[0963]



[0964]

(3-(1-((6-클로로피리미딘-4-일)옥시)에틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄올 (실시예 43) THF (0.5 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (20 mg, 0.062 mmol) 의 용액에 0℃ 에서 4,6-디클로로피리딘 (9.55 mg, 0.068 mmol) 및 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액, 5.0 mg, 0.12 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃ 에서 1M HCl 로 킨칭하고, 실온으로 가온시키고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 40 - 80%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.0 mg, 5.0 μmol, 8 % 수율) 을 흰 색 고체로서 수득하였다.

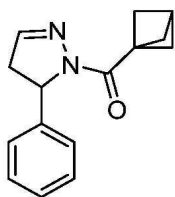
[0965]

MS (ES⁺) C₂₂H₂₂ClF₂N₃O₂ 요구치: 433, 관측치: 434 [M+H]⁺.

[0966]

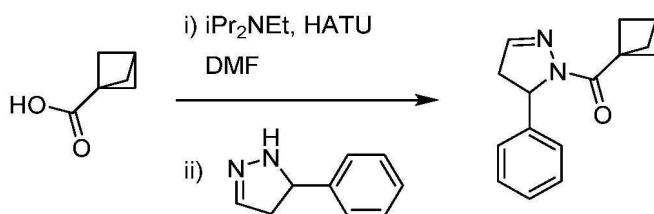
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70-8.54 (m, 1H), 7.45-6.8 (m, 5H), 5.45-5.15 (m, 3H), 4.11-3.71 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 2H), 2.16-1.91 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.30-1.03 (m, 3H).

[0967] 실시예 44



[0968]

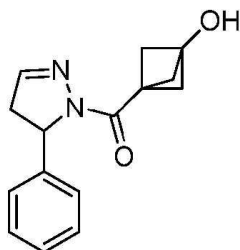
[0969] 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논



[0970]

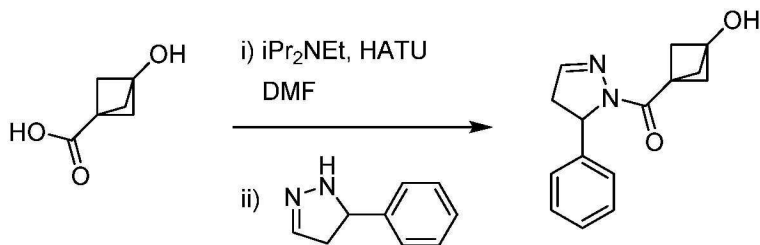
[0971] DMF (0.5 ml) 중 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (17 mg, 0.15 mmol) 의 교반 용액에 iPr₂NEt (0.048 ml, 0.27 mmol), 이어서 10 분 내에 HATU (78 mg, 0.205 mmol), 이어서 15 분 내에 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸 (20 mg, 0.137 mmol) 을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 포화 NaHCO₃ 을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x) 로 추출하고, 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 30 - 70%; 20 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 0.027 mmol, 20% 수율) 을 황색 비정질 물질로써 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₅H₁₆N₂O 요구치: 240, 관측치: 241 [M+H]⁺.

[0972] 실시예 45



[0973]

[0974] (3-히드록시바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논



[0975]

[0976] 실시예 44 화합물을 수득하기 위해 사용된 절차를 3-히드록시바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (48 mg, 0.38 mmol) 및 5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸 (50 mg, 0.34 mmol) 에 적용하여 표제 화합물 (32 mg, 0.13 mmol, 36% 수율) 을 미색 분말로서 얻었다.

[0977]

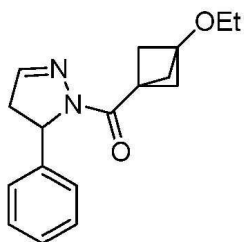
MS (ES⁺) C₁₅H₁₆N₂O₂ 요구치: 256, 관측치: 257 [M+H]⁺.

[0978]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.04

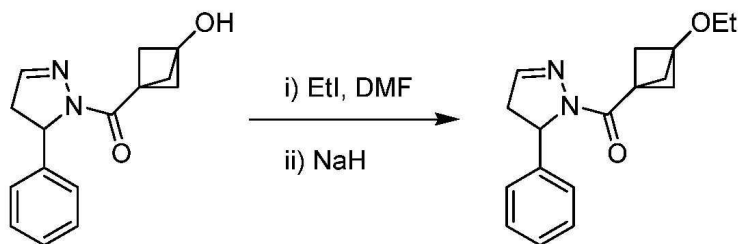
(m, 2H), 6.61 - 6.25 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 11.9, 4.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.10 (s, 6H).

[0979] 실시예 46



[0980]

[0981] (3-에톡시바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논



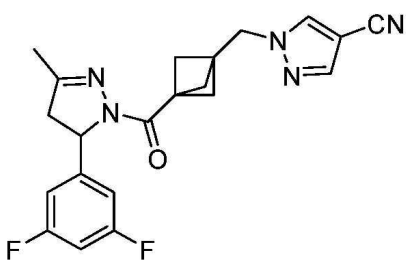
[0982]

[0983] DMF (0.3 ml) 중 실시예 45 화합물 (10 mg, 0.039 mmol) 의 용액에 요오도에탄 (6.7 mg, 0.043 mmol) 을 첨가하고, 용액을 -78℃ 로 냉각시켰다. 그 다음 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액, 1.7 mg, 0.043 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 -78℃ 에서 TFA 로 퀀칭하고, 실온으로 가온시키고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 30 - 70%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.8 mg, 6.3 μmol, 16 % 수율) 을 연황색 액체로서 수득하였다.

[0984] MS (ES⁺) C₁₇H₂₀N₂O₂ 요구치: 284, 관측치: 285 [M+H]⁺.

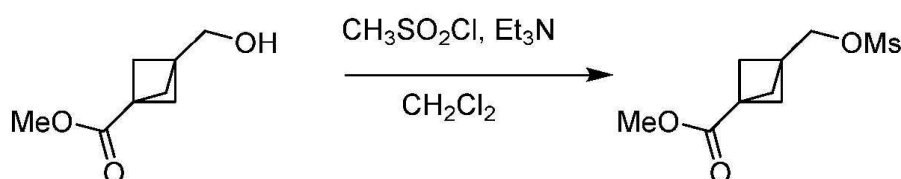
[0985] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 5.32 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0986] 실시예 47



[0987]

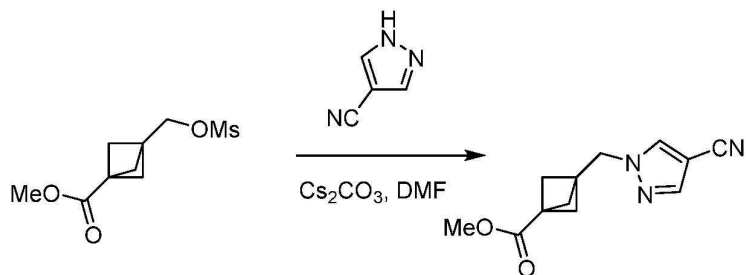
[0988] 1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-3-메틸-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐



[0989]

[0990]

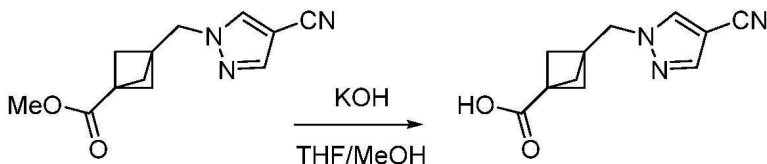
메틸 3-(((메틸sul포닐)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (중간체 V) DCM (21 ml) 중 메틸 3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (0.99 g, 6.3 mmol) 의 용액에 0℃ 에서 Et₃N (1.9 ml, 14 mmol) 을 첨가한 후, 메탄sul포닐 클로라이드 (0.59 ml, 7.6 mmol) 를 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃ 에서 5 분 동안, 이어서 실온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM 및 얼음 / 0.1M HCl 혼합물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 H₂O 및 염수로 세척하였다. 수성 층을 DCM 으로 역추출하고, 조합된 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (1.3 g, 5.1 mmol, 92% 수율) 을 투명한 오일 로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₉H₁₄O₅S 요구치: 234, 관측치: 235 [M+H]⁺.



[0991]

[0992]

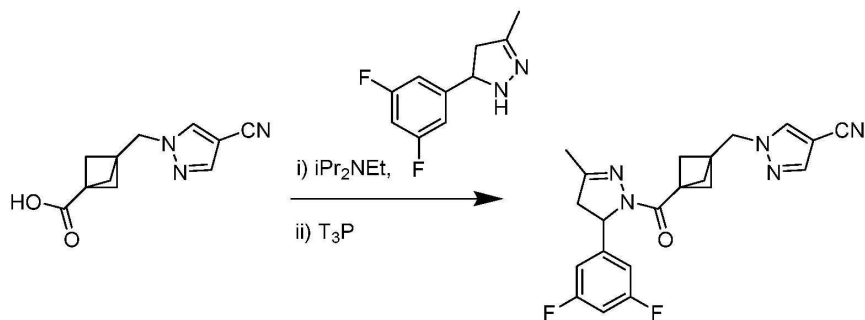
메틸 3-((4-시아노-1H-피라졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 DMF (2.5 ml) 중 중간체 V (120 mg, 0.51 mmol) 의 용액에 1H-피라졸-4-카르보니트릴 (52 mg, 0.56 mmol) 및 Cs₂CO₃ (250 mg, 0.77 mmol) 를 첨가하고, 산출된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 로 희석하고, H₂O 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 각각의 수성 층을 EtOAc (2x) 로 역추출하였다. 조합된 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (110 mg, 0.47 mmol, 93 % 수율) 을 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₂H₁₃N₃O₂ 요구치: 231, 관측치: 232 [M+H]⁺.



[0993]

[0994]

3-((4-시아노-1H-피라졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 THF (2 ml) 및 MeOH (2 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (103 mg, 0.45 mmol) 의 용액에 KOH (50.0 mg, 0.89 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액에 추가의 KOH (25.0 mg, 0.45 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 7 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O 로 희석하고, EtOAc 로 세척하였다. 수성 상을 1M HCl 로 산성화시키고, EtOAc (3x) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (70 mg, 0.32 mmol, 72 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₁H₁₁N₃O₂ 요구치: 217, 관측치: 218 [M+H]⁺.



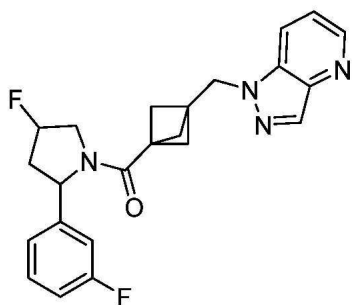
[0995]

[0996]

1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-3-메틸-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)

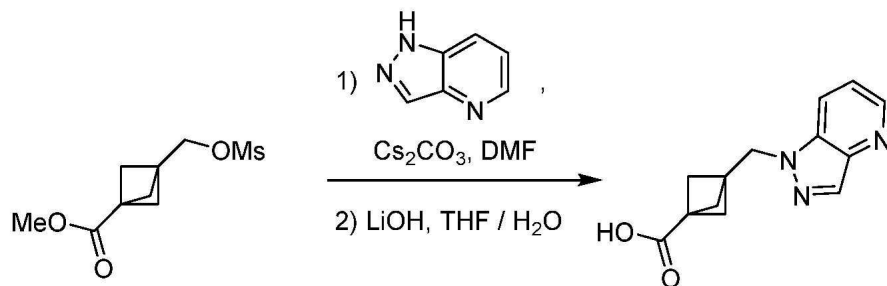
-1H-피라졸-4-카르보닐트릴 DMF (345 μ l) 중 이전 단계로부터의 생성물 (15 mg, 0.069 mmol) 및 5-(3,5-디플루오로페닐)-3-메틸-4,5-디히드로-1H-피라졸 (16 mg, 0.083 mmol) 의 용액에 iPr_2NEt (36 μ l, 0.21 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 10 분 동안 교반하였다. 이어서, T_3P (123 μ l, 0.21 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH 로 희석하고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.2 mg, 8.09 μ mol, 11 % 수율) 을 수득하였다. MS (ES^+) $C_{21}H_{19}F_2N_5O$ 요구치: 395, 관측치: 396 $[M+H]^+$.

[0997] 실시예 48



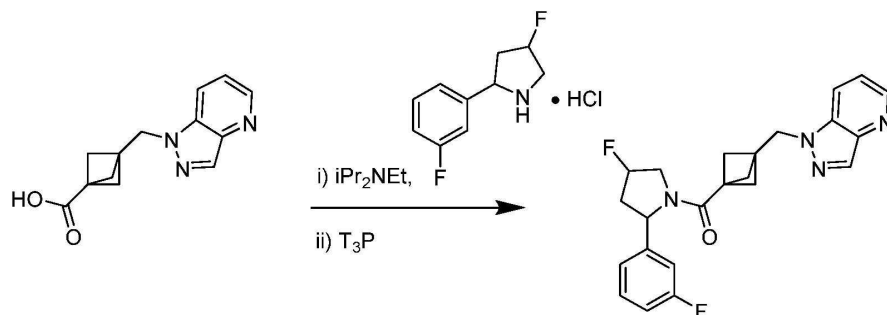
[0998]

[0999] 3-((1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄올



[1000]

[1001] 3-((1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄올 표제 화합물을 중간체 V (300 mg, 1.28 mmol) 및 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘 (168 mg, 1.4 mmol) 을 DMF 중 Cs_2CO_3 와 사용하여, 실시예 47 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 수득하고, 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제에 이어, THF/ H_2O 중 LiOH 로의 가수분해로 표제 화합물 (132 mg, 0.54 mmol, 42% 수율, 2 단계) 을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ES^+) $C_{13}H_{13}N_3O_2$ 요구치: 243, 관측치: 244 $[M+H]^+$.

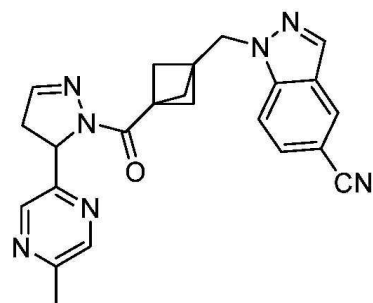


[1002]

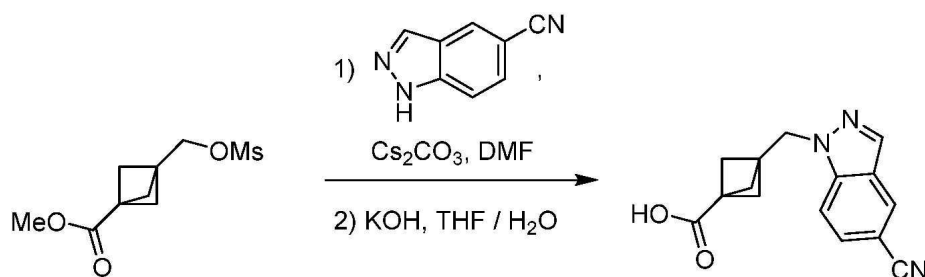
[1003] 3-((1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄올 EtOAc (411 μ l) 중 이전 단계로부터의 생성물 (20 mg, 0.082 mmol) 의 현탁액에 4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘 히드로클로라이드 (19.87 mg, 0.090 mmol), 피리딘 (20 μ l, 0.25 mmol) 및 T_3P (98 μ l, 0.16 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 $^{\circ}C$ 에서 밤새 교반하였다. H_2O 를 첨가하고, 층을 분리하

였다. 수성 상을 EtOAc (3 x) 로 추출하고, 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 (23 mg, 0.045 mmol, 54 % 수율) 미색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₂₃H₂₂F₂N₄O 요구치: 408, 관측치: 409 [M+H]⁺.

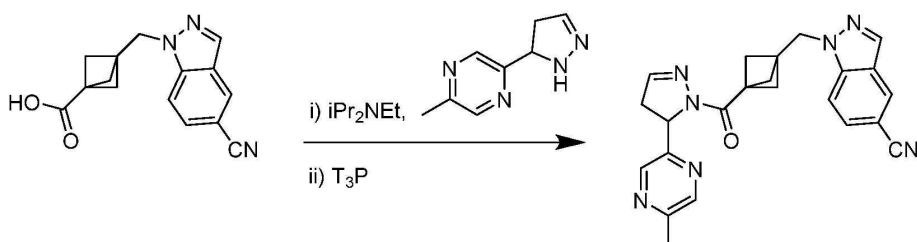
[1004] 실시예 49



[1005] 1-((3-(5-(5-메틸피라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인
다졸-5-카르보닐트릴



[1006] 3-((5-시아노-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 표제 화합물을 중간체 V (600 mg, 2.6 mmol) 및 1H-인다졸-5-카르보닐트릴 (403 mg, 2.8 mmol) 을 DMF 중 Cs₂CO₃ 와 사용하여, 실시예 47 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 수득하고, 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제, 그 다음 THF/ MeOH 중 KOH 로의 가수분해로 표제 화합물 (295 mg, 1.1 mmol, 42% 수율, 2 단계) 을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₅H₁₃N₃O₂ 요구치: 267, 관측치: 268 [M+H]⁺.

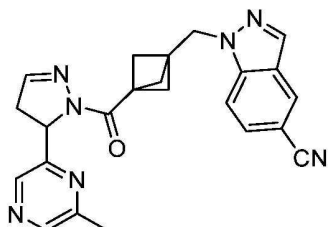


[1007] 1-((3-(5-(5-메틸피라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인
다졸-5-카르보닐트릴 DMF (0.10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (10 mg, 0.03 mmol) 및 2-(4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)-5-메틸피라진 (6.1 mg, 0.03 mmol) 의 용액에 iPr₂NEt (120 μL, 0.11 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 실온에서 3 분 동안 교반하였다. 이어서, T₃P (EtOAc 중 50 % wt, 22 μL, 0.03 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응물을 MeOH 중 1% TFA 에 희석하고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 30 - 70%; 20 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 TFA 염 (5.8 mg, 0.01 mmol, 38% 수율) 황색 점성 오일로서 수득하였다.

[1011] MS (ES^+) $C_{23}H_{21}N_7O$ 요구치: 411 관측치: 412 $[M+H]^+$.

[1012] 1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 – 8.48 (m, 1H), 8.45 – 8.41 (m, 1H), 8.15 – 8.13 (m, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 6.96 – 6.93 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.30 (ddd, J = 18.7, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 18.7, 5.6, 1.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.04 (s, 6H).

[1013] 실시예 50



[1014]

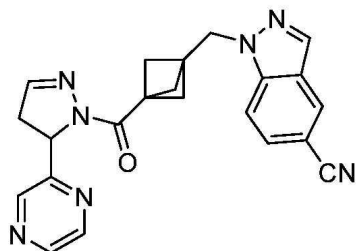
[1015] 1-((3-(5-(6-메틸피라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인
다졸-5-카르보니트릴

[1016] 표제 화합물은 실시예 49 에 사용된 것과 유사한 절차에 의해 수득하였다.

[1017] MS (ES^+) $C_{23}H_{21}N_7O$ 요구치: 411 관측치: 412 $[M+H]^+$.

[1018] 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 – 8.40 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 – 8.27 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.8, 12.0, 1.7 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 18.8, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).

[1019] 실시예 51



[1020]

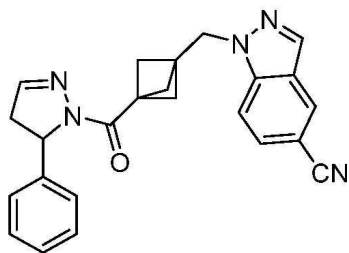
[1021] 1-((3-(5-(피라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-
5-카르보니트릴

[1022] 표제 화합물은 실시예 49 에 사용된 것과 유사한 절차에 의해 수득하였다.

[1023] MS (ES^+) $C_{22}H_{19}N_7O$ 요구치: 397 관측치: 398 $[M+H]^+$.

[1024] 1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.63 – 8.61 (m, 1H), 8.60 – 8.58 (m, 1H), 8.51 – 8.48 (m, 1H), 8.15 – 8.14 (m, 1H), 8.13 – 8.12 (m, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.7, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 18.7, 5.6, 1.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H).

[1025] 실시예 52



[1026]

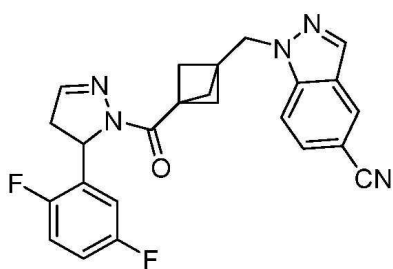
[1027] 1-((3-(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보닐트릴

[1028] 표제 화합물은 실시예 49 에 사용된 것과 유사한 절차에 의해 수득하였다.

[1029] MS (ES⁺) C₂₄H₂₁N₅O 요구치: 395 관측치: 396 [M+H]⁺.

[1030] ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.14 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.07 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.31 (ddd, J = 18.8, 11.8, 1.6 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 18.8, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H).

[1031] 실시예 53



[1032]

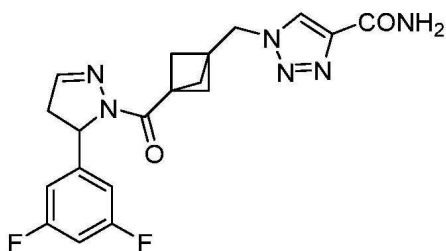
[1033] 1-((3-(5-(2,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보닐트릴

[1034] 표제 화합물은 실시예 49 에 사용된 것과 유사한 절차에 의해 수득하였다.

[1035] MS (ES⁺) C₂₄H₁₉F₂N₅O 요구치: 431 관측치: 432 [M+H]⁺.

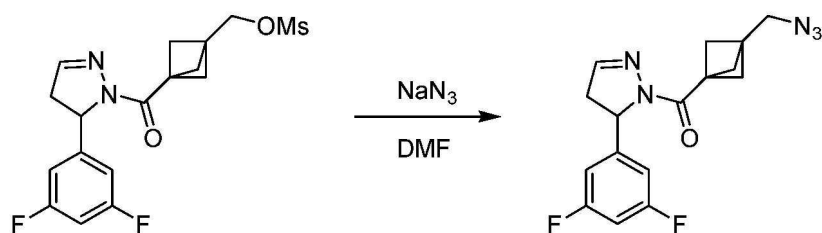
[1036] ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 8.11 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.68 - 6.62 (m, 1H), 5.47 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.8, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.70 (dddd, J = 18.8, 5.3, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H).

[1037] 실시예 54



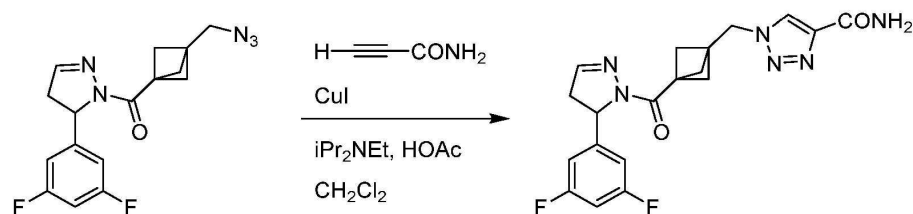
[1038]

[1039] 1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드



[1040]

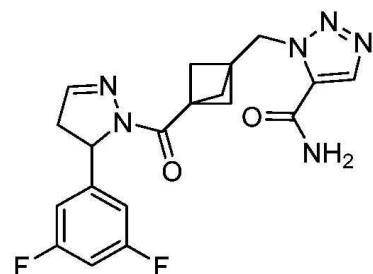
[1041] (3-(아지도메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄은 DMF (520 μ l) 중 중간체 II (40 mg, 0.10 mmol) 의 현탁액에 NaN₃ (20 mg, 0.31 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃ 에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, H₂O 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc 로 추출하고, 조합된 유기 층을 포화 NaCl 로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (36 mg, 0.11 mmol, 104 % 수율) 을 황색 오일로서 수득하였다. 잔류물을 추가의 정제 없이 다음으로 넘겼다. MS (ES⁺) C₁₆H₁₅F₂N₅O 요구치: 331, 관측치: 332 [M+H]⁺.



[1042]

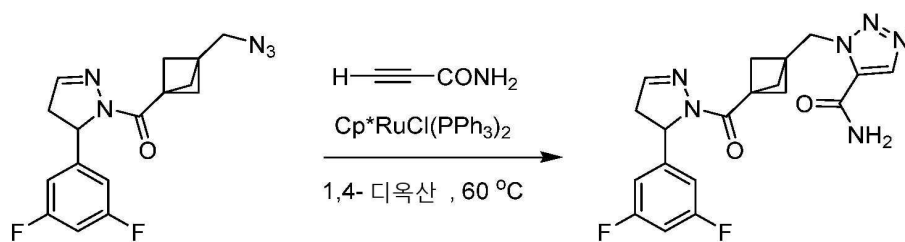
[1043] 1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드 DCM (150 μ l) 중 이전 단계로부터의 생성물 (9 mg, 0.027 mmol) 의 용액에 AcOH 및 iPr₂NEt (40 μ mol/ml) 의 DCM 용액, 프로피올아미드 (1.9 mg, 0.027 mmol) 및 요오드화구리(I) (0.26 mg, 1.4 μ mol) 로부터의 분취액 (100 μ l) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물은 밤새 황색으로 변하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.9 mg, 0.015 mmol, 54 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₆O₂ 요구치: 400, 관측치: 401 [M+H]⁺.

[1044] 실시예 55



[1045]

[1046] 1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복사미드

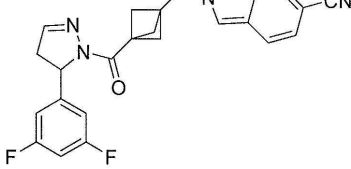
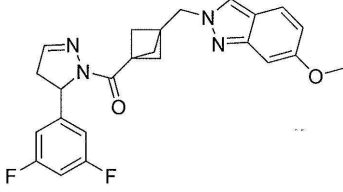
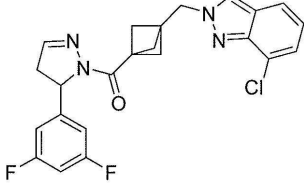
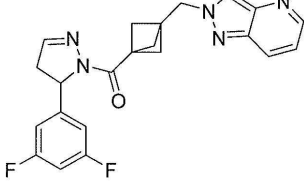


[1047]

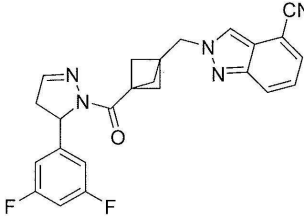
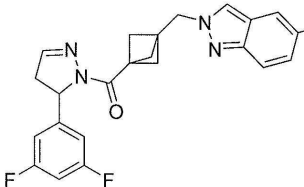
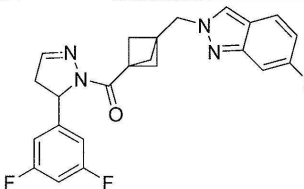
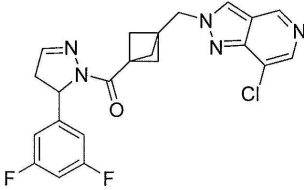
[1048]

1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복사미드 1,4-디옥산 (362 μ l) 중 프로피올아미드 (7.3 mg, 0.11 mmol) 및 (3-(아지도메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄올 (32 mg, 0.096 mmol) 의 용액에 Cp*RuCl(PPh₃)₂ (1.3 mg, 3.8 μ mol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃ 에서 48 시간 동안 교반하였다. 조합된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 20 - 60%; 20 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 생성물을 미색 고체로서 (9.0 mg, 0.015 mmol, 18.37 % 수율) 수득하였다. MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₆O₂ 요구치: 400, 관측치: 401 [M+H]⁺. 단리된 물질은 목적 헤드-투-헤드 시클로부가 생성물 55 및 헤드-투-테일 시클로부가 생성물 54 의 2:1 혼합물 (NMR 에 의해 측정됨) 이다. MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₆O₂ 요구치: 400, 관측치: 401 [M+H]⁺.

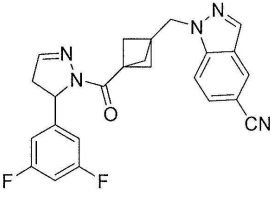
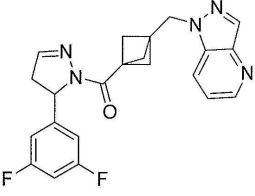
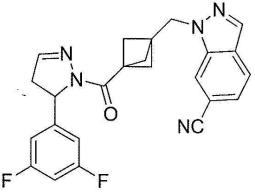
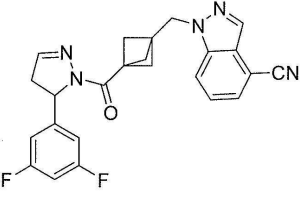
[1049] 표 2. 실시예 56 - 183.

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
56		2-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2H-인다졸-6-카르보닐트릴	431 / 432	3
57		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((6-메톡시-2H-인다졸-2-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논	436 / 437	3
58		(3-((7-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논	440 / 441	3
59		(3-((2H-피라졸로[4,3-b]-피리딘-2-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-	407 / 408	3

[1050]

		일)메타논		
60		2-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-2H-인다졸-4- 카르보니트릴	431 / 432	3
61		2-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-2H-인다졸-5- 카르보니트릴	431 / 432	3
62		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸- 1-일)(3-((6-플루오로-2H- 인다졸-2-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메타논	424 / 425	3
63		(3-((7-클로로-2H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-2- 일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 일)메타논	441 / 442	3

[1051]

64		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5- 카르보니트릴	431 / 432	4
65		(3-((1 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>b</i>]- 피리딘-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 일)메탄올	407 / 408	4
66		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-6- 카르보니트릴	431 / 432	4
67		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-4- 카르보니트릴	431 / 432	4

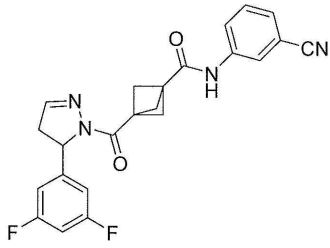
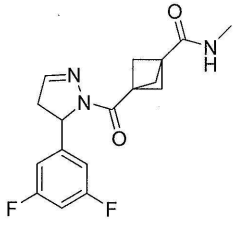
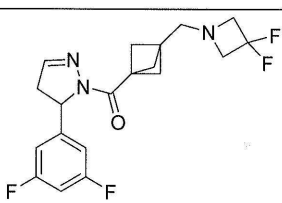
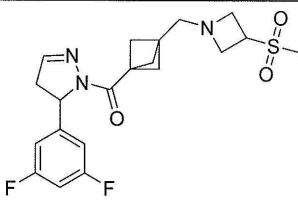
[1052]

68		(3-((7-클로로-1 <i>H</i> - 피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1- 일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 일)메타논	441 / 442	4
69		(3-((7-클로로-1 <i>H</i> -인다졸- 1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(3,5-디플루오로- 페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> - 피라졸-1-일)메타논	440 / 441	4
70		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-((6-플루오로-1 <i>H</i> - 인다졸-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메타논	424 / 425	4
71		1-(3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4- 카르보닐	381 / 382	4

[1053]

72		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	424 / 425	4
73		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((6-메톡시-1 <i>H</i> -인다졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	436 / 437	4
74		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((4-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	370 / 371	4
75		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((3,5-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	384 / 385	4
76		<i>N</i> -(6-클로로피리미딘-4-일)-3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일	431 / 432	10

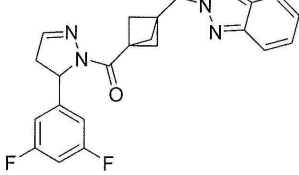
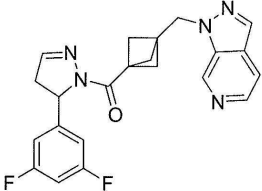
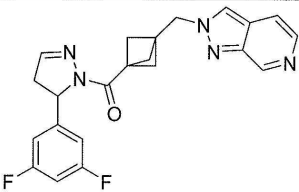
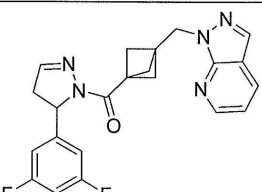
[1054]

		카르복사미드		
77		<i>N</i> -(3-시아노페닐)-3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드	420 / 421	10
78		3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)- <i>N</i> -메틸-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드	333 / 334	10
79		(3-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메타논	381 / 382	13
80		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((3-(메틸술포닐)아제티딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논	423 / 424	13

[1055]

81		(3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논	388 / 389	14
82		3-(1-(3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)벤조니트릴	413 / 414	14
83		(3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄논	425 / 426	14
84		(5-(2,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((4-플루오로-1H-인다졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	424 / 424	14
85		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-플루오로-2H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-2-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	425 / 426	22

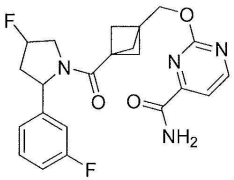
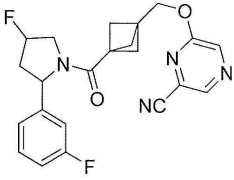
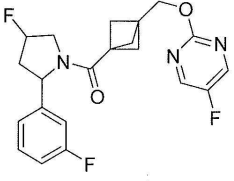
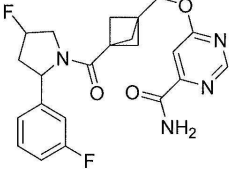
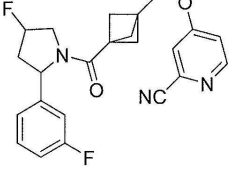
[1056]

86		(3-((2 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>][1,2,3]-트리아졸-2-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄논	407 / 408	22
87		(3-((1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i>]-피리딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄논	407 / 408	22
88		(3-((2 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i>]-피리딘-2-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄논	407 / 408	22
89		(3-((1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>b</i>]-피리딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄논	407 / 408	22

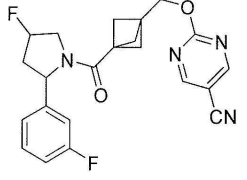
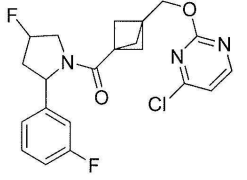
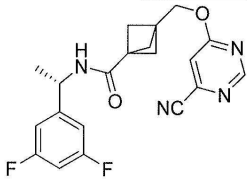
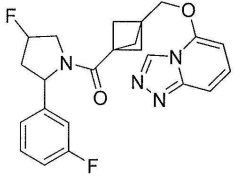
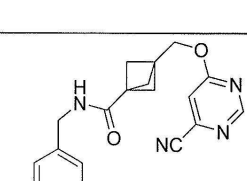
[1057]

90		(S)-N-(1-(3,5-디플루오로-페닐)에틸)-3-(히드록시메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드	281 / 282	24
91		N-(3,5-디플루오로벤질)-3-(히드록시메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드	267 / 268	24
92		6-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피리미딘-4-카르보니트릴	410 / 411	26
93		(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(((5-플루오로-6-메틸피리미딘-4-일)옥시)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	417 / 418	26
94		6-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피롤리노니트릴	409 / 410	26

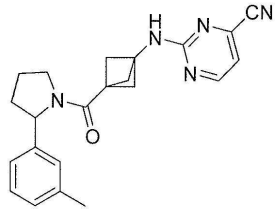
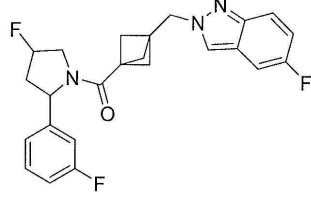
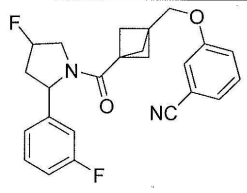
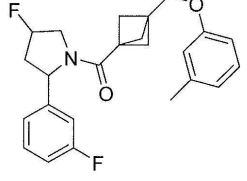
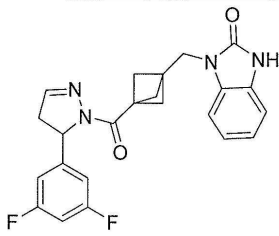
[1058]

95		2-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피리미딘-4-카르복사미드	428 / 429	26
96		6-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴	410 / 411	26
97		(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-(((5-플루오로-피리미딘-2-일)옥시)-메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	403 / 404	26
98		6-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피리미딘-4-카르복사미드	428 / 429	26
99		4-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피콜리노니트릴	409 / 410	26

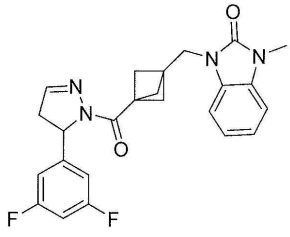
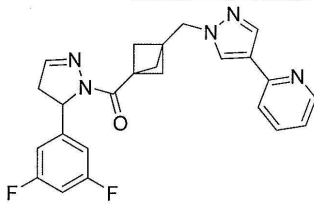
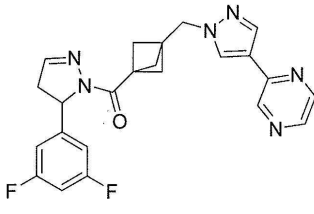
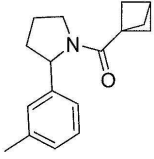
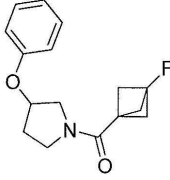
[1059]

100		2-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피리미딘-5-카르보니트릴	410 / 411	26
101		(3-(((4-클로로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄	419 / 420	26
102		(S)-3-(((6-시아노피리미딘-4-일)옥시)메틸)-N-(1-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드	384 / 385	26
103		(3-(((1,2,4-트리아졸로[4,3-a]-피리딘-5-일옥시)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)메탄	424 / 425	26
104		3-(((6-시아노피리미딘-4-일)옥시)메틸)-N-(3,5-디플루오로벤질)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드	370 / 371	26

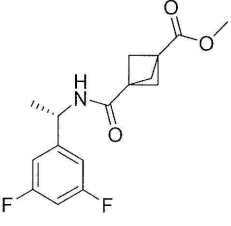
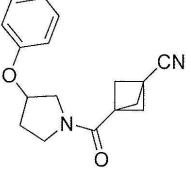
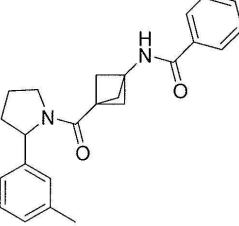
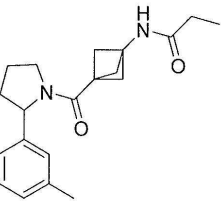
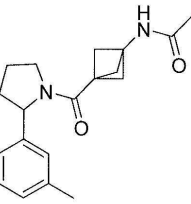
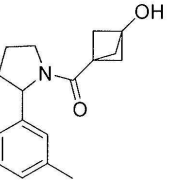
[1060]

105		2-((3-(2-(m-톨릴)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)피리미딘-4-카르보니트릴	373 / 374	26
106		(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-((5-플루오로-2H-인다졸-2-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	425 / 426	27
107		3-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)벤조니트릴	408 / 409	31
108		(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(3-((m-톨릴옥시)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	397 / 398	31
109		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온	422 / 423	32

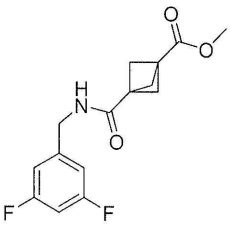
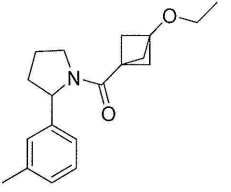
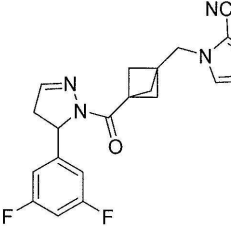
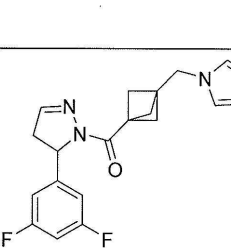
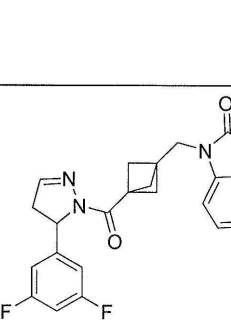
[1061]

110		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-3-메틸-1,3- 디히드로-2 <i>H</i> - 벤조[<i>d</i>]이미다졸-2-온	436 / 437	32
111		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-((4-(피리딘-2-일)- 1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메탄론	433 / 434	33
112		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-((4-(피라진-2-일)- 1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메탄론	434 / 435	33
113		바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일(2-(<i>m</i> -톨릴)피롤리딘-1- 일)메탄론	255 / 256	44
114		(3-플루오로- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(3-페녹시피롤리딘-1- 일)메탄론	275 / 276	44

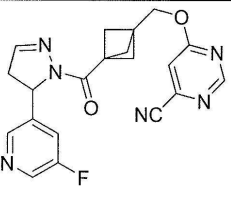
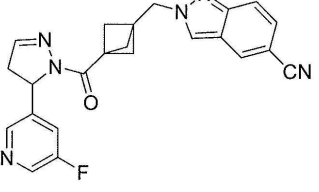
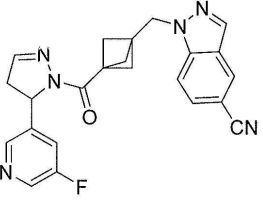
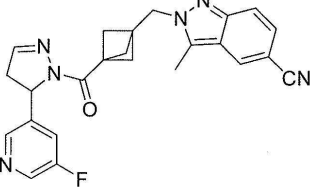
[1062]

115		메틸 (S)-3-((1-(3,5- 디플루오로페닐)에틸)- 카르바모일)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 카르복실레이트	309 / 310	44
116		3-(3-페녹시피롤리딘-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 카르보니트릴	282 / 283	44
117		N-(3-(2-(m- 톨릴)피롤리딘-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)벤즈아미드	374 / 375	44
118		N-(3-(2-(m- 톨릴)피롤리딘-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)프로피온아미드	326 / 327	44
119		N-(3-(2-(m- 톨릴)피롤리딘-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)아세트아미드	312 / 313	44
120		(3-히드록시- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(2-(m-톨릴)피롤리딘- 1-일)메타논	271 / 272	44

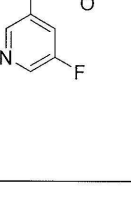
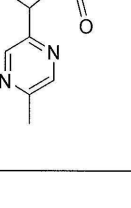
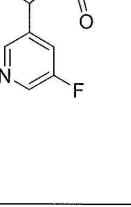
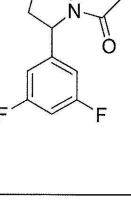
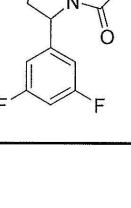
[1063]

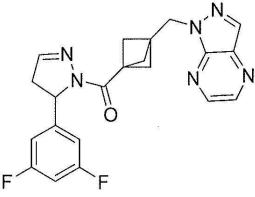
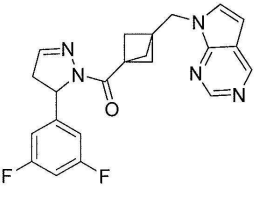
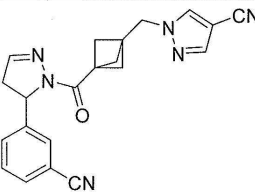
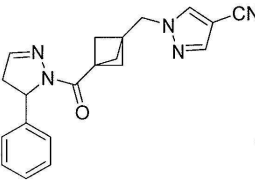
121		메틸 3-((3,5-디플루오로-벤질)카르바모일)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 카르복실레이트	295 / 296	44
122		(3-에톡시- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(2-(m-톨릴)피롤리딘- 1-일)메탄론	299 / 300	46
123		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1H-이미다졸-5- 카르보니트릴	381 / 382	23
124		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1H-이미다졸-4- 카르보니트릴	381 / 382	23
125		1'-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)- 스피로[시클로프로판-	447 / 448	32

[1064]

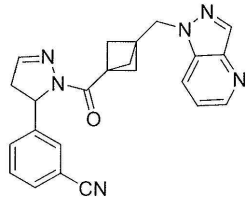
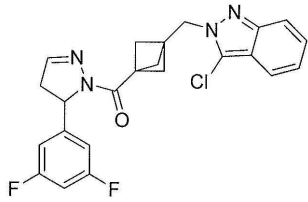
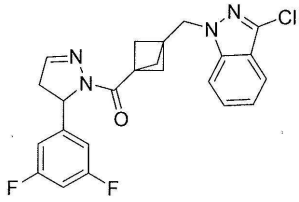
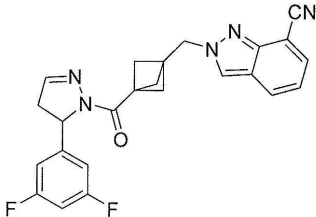
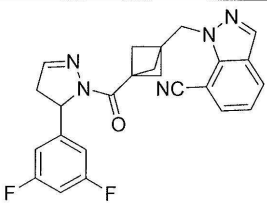
		1,3'-인돌린]-2'-온		
126		6-((3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피리미딘-4-카르보니트릴	392 / 393	39
127		2-((3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2H-인다졸-5-카르보니트릴	414 / 415	3
128		1-((3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	414 / 415	4
129		2-((3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3-메틸-2H-인다졸-5-카르보니트릴	428 / 429	3

[1065]

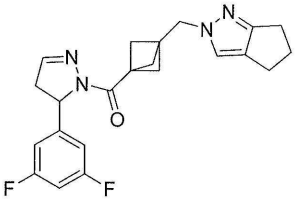
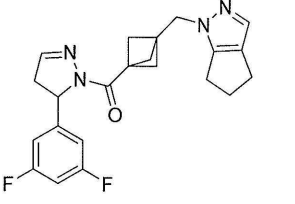
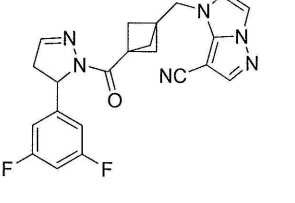
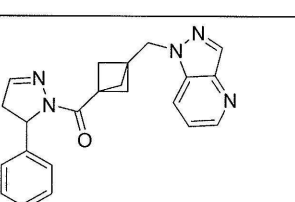
130		1-((3-(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3-메틸-1H-인다졸-5-카르보닐트릴	428 / 429	4
131		1-((3-(5-(5-메틸피라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐트릴	361 / 362	47
132		(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]-피리딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	404 / 405	4
133		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-플루오로-1H-인돌-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	423 / 424	4
134		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((6-플루오로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)메틸)-	424 / 425	4

		바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논		
135		(3-((1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>b</i>]-피라진-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메타논	408 / 409	4
136		(3-((1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]-피리미딘-7-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메타논	407 / 408	4
137		1-((3-(5-(3-시아노페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-카르보닐트릴	370 / 371	47
138		1-((3-(5-페닐-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-카르보닐트릴	345 / 346	47

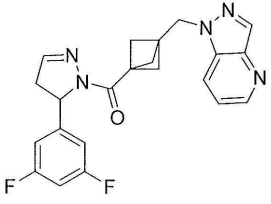
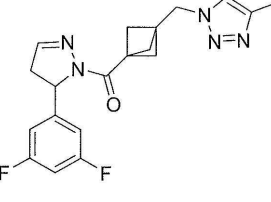
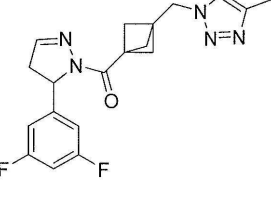
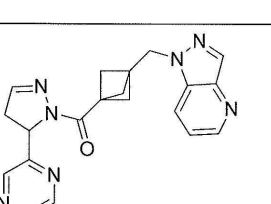
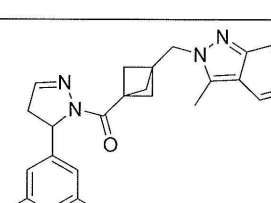
[1067]

139		3-(1-(3-((1 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)벤조니트릴	396 / 397	48
140		(3-((3-클로로-2 <i>H</i> -인다졸-2-일)-메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄	440 / 441	3
141		(3-((3-클로로-1 <i>H</i> -인다졸-1-일)-메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄	440 / 441	4
142		2-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2 <i>H</i> -인다졸-7-카르보니트릴	431 / 432	3
143		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-	431 / 432	4

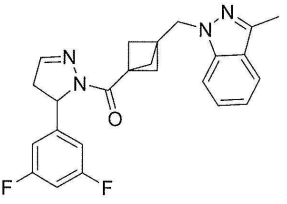
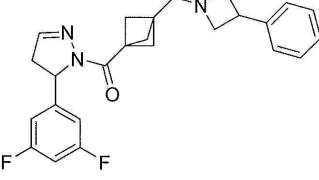
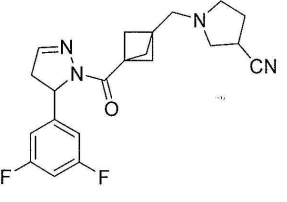
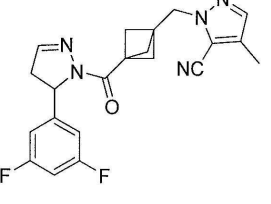
[1068]

		일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-7-카르보니트릴		
144		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((5,6-디히드로시클로펜타[<i>c</i>]-피라졸-2(4 <i>H</i>)-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	396 / 397	3
145		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((5,6-디히드로시클로펜타[<i>c</i>]-피라졸-1(4 <i>H</i>)-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	396 / 397	4
146		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>b</i>]피라졸-7-카르보니트릴	420 / 421	3
147		(3-((1 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>b</i>]-피리딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-페닐-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄논	371 / 372	48

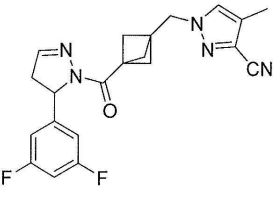
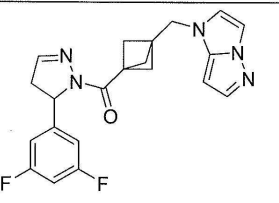
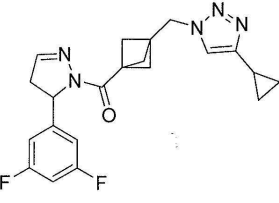
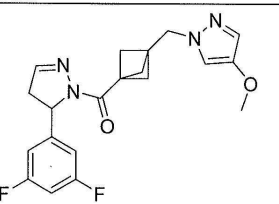
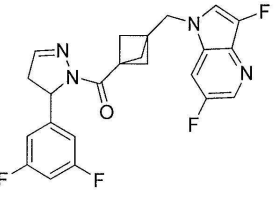
[1069]

148		(3-((1 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>b</i>]- 피리딘-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(3,5-디플루오로- 페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> - 피라졸-1-일)메탄논	421 / 422	48
149		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-((4-(메톡시메틸)- 1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-1- 일)메틸)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	401 / 402	54
150		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-((4- (히드록시메틸)-1 <i>H</i> -1,2,3- 트리아졸-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메탄논	387 / 388	54
151		(3-((1 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>b</i>]- 피리딘-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(5-메틸피라진-2- 일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> - 피라졸-1-일)메탄논	387 / 388	48
152		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-((3-메틸-2 <i>H</i> - 인다졸-2-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메탄논	420 / 421	3

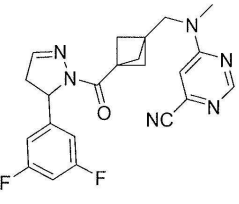
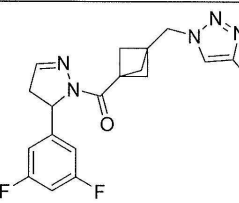
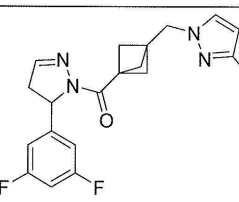
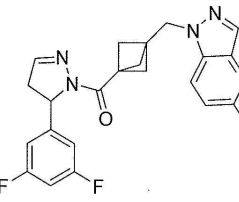
[1070]

153		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((3-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논	420 / 421	4
154		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((3-페닐아제티딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논	421 / 422	13
155		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)피롤리딘-3-카르보니트릴	384 / 385	13
156		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-4-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-카르보니트릴	395 / 396	3

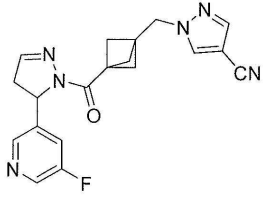
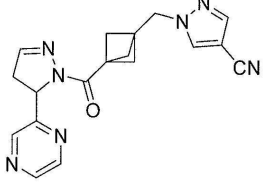
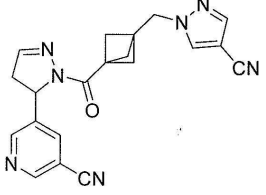
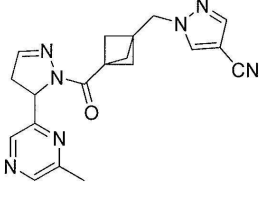
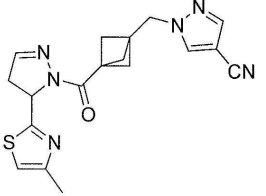
[1071]

157		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-4-메틸-1 <i>H</i> - 피라졸-3-카르보니트릴	395 / 396	4
158		(3-((1 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>b</i>]- 피라졸-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(3,5-디플루오로- 페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> - 피라졸-1-일)메타논	395 / 396	3
159		(3-((4-시클로프로필-1 <i>H</i> - 1,2,3-트리아졸-1- 일)메틸)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 일)메타논	397 / 398	54
160		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-((4-메톡시-1 <i>H</i> - 피라졸-1-일)- 메틸)바이시클로[1.1.1]- 펜탄-1-일)메타논	386 / 387	4
161		(3-((3,6-디플루오로-1 <i>H</i> - 피롤로[3,2- <i>b</i>]피리딘-1- 일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(3,5-	442 / 443	4

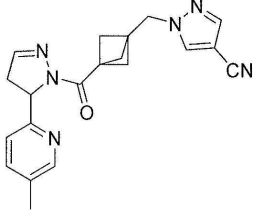
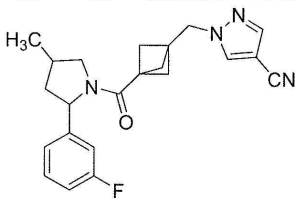
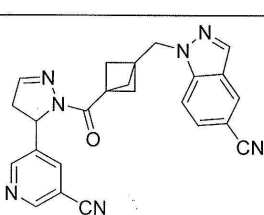
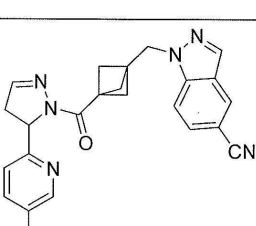
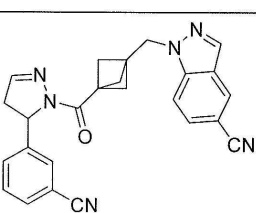
[1072]

		디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 일)메탄논		
162		6-(((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)(메틸)아미노)피 리미딘-4-카르보니트릴	422 / 423	26
163		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1 <i>H</i> -1,2,3- 트리아졸-4-카르보니트릴	382 / 383	54
164		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-(3-메톡시-1 <i>H</i> - 피라졸-1-일)- 메틸)바이시클로[1.1.1]- 펜탄-1-일)메탄논	386 / 387	4
165		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸- 1-일)(3-(5-메틸-1 <i>H</i> - 피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-1- 일)메틸)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	421 / 422	4

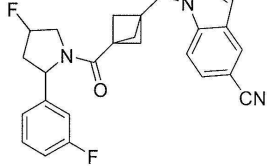
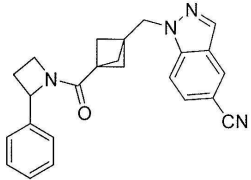
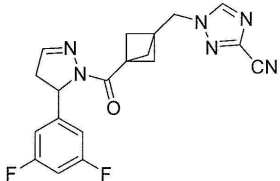
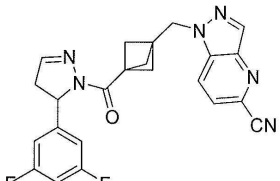
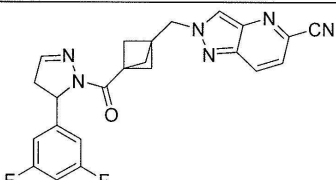
[1073]

166		1-((3-(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐트릴	364 / 365	47
167		1-((3-(5-(피라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐트릴	347 / 348	47
168		5-(1-(3-((4-시아노-1H-피라졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)니코티노닐트릴	371 / 372	47
169		1-((3-(5-(6-메틸피라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐트릴	361 / 362	47
170		1-((3-(5-(4-메틸티아졸-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐트릴	366 / 367	47

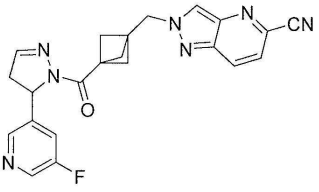
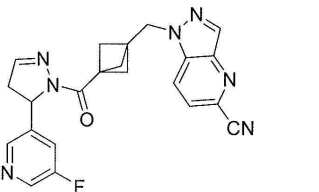
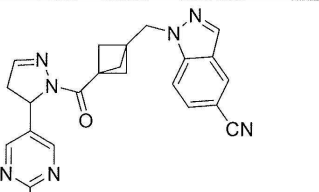
[1074]

171		1-((3-(5-(5-메틸피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-카르보니트릴	360 / 361	47
172		1-((3-(2-(3-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-카르보니트릴	378 / 379	49
173		1-((3-(5-(5-시아노피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	421 / 422	49
174		1-((3-(5-(5-메틸피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	410 / 411	49
175		1-((3-(5-(3-시아노페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	420 / 421	49

[1075]

176		1-((3-(4-플루오로-2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	432 / 433	49
177		1-((3-(2-페닐아제티딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	382 / 383	49
178		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴	382 / 383	3
179		1-((3-(5-(3-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-5-카르보니트릴	432 / 433	4
180		2-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2H-	432 / 433	3

[1076]

		피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-5-카르보니트릴		
181		2-((3-(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-5-카르보니트릴	415 / 416	3
182		1-((3-(5-(5-플루오로피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-5-카르보니트릴	415 / 416	4
183		1-((3-(5-(2-메틸피리미딘-5-일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	411 / 412	49

(a) MS 는 정확한 질량 / 관찰된 MS⁺ 로서 보고된다

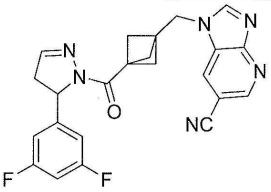
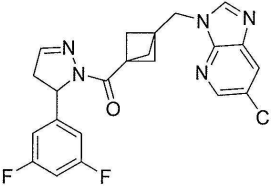
(b) 합성은 언급된 예에 대해 사용된 절차와 유사하다

[1077]

[1078]

표 3 에 개시된 화합물은 단일 위치이성질체적으로 순수한 화합물로서 형성되었고; 두 위치이성질체의 구조 중 하나로서의 지정되지 않았다.

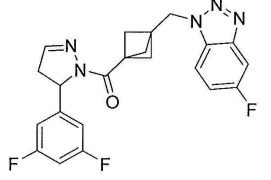
[1079] 표 3 실시예 184.

Ex. No	구조	명칭	MS	Proc. Ex. No.
184		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1H-이미다조[4,5- b]피리딘-6-카르보니트릴	432 / 433	23
		3-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로[1.1.1] 펜탄-1-일)메틸)-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-6- 카르보니트릴		

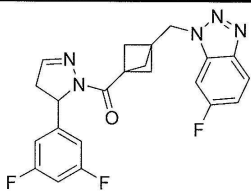
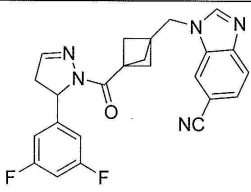
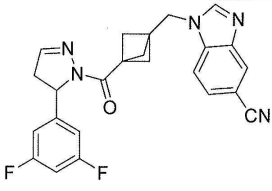
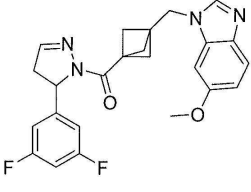
[1080]

[1081] 표 4 에 개시된 화합물은 위치이성질체 혼합물로서 형성되었다.

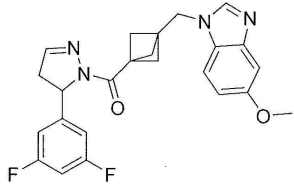
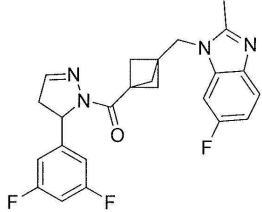
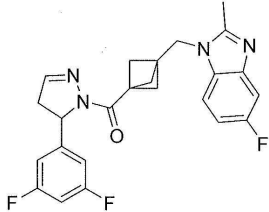
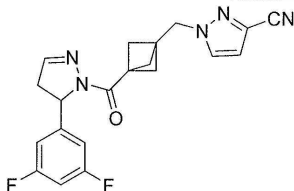
[1082] 표 4 실시예 185 - 194.

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
185		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 일)(3-((5-플루오로-1H- 벤조[d][1,2,3]트리아졸-1- 일)메틸)바이시클로[1.1.1]- 펜탄-1-일)메탄	425 / 426	22

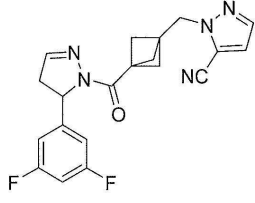
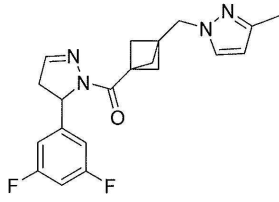
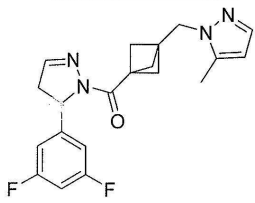
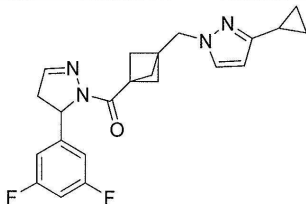
[1083]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((6-플루오로-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>][1,2,3]트리아졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논		
186		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]-이미다졸-6-카르보니트릴	431 / 432	23
		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-카르보니트릴		
187		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((6-메톡시-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)메타논	436 / 438	23

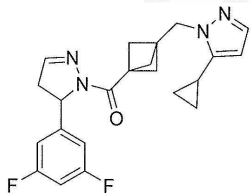
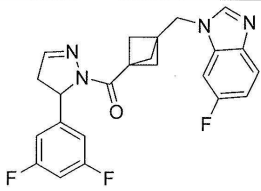
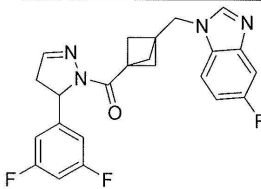
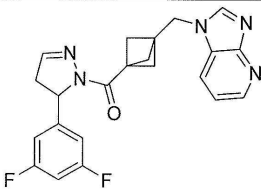
[1084]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-메톡시-1H-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논		
188		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)-메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)메타논	438 / 439	23
		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-플루오로-2-메틸-1H-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)-메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논		
189		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴	381 / 382	33

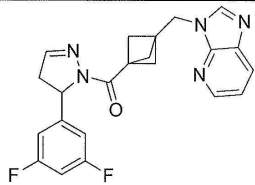
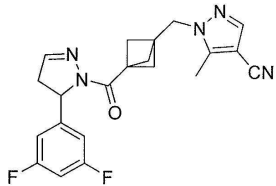
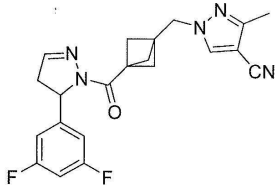
[1085]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로[1.1.1] 펜탄-1-일)메틸)-1H- 피라졸-5-카르보니트릴		
190		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 일)(3-((3-메틸-1H-피라졸- 1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메타논	370 / 371	33
		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 일)(3-((5-메틸-1H-피라졸- 1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메타논		
191		(3-((3-시클로프로필-1H- 피라졸-1-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 일)메타논	396 / 397	33

[1086]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		(3-((5-(3,5-시클로프로필-1H-피라졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논		
192		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((6-플루오로-1H-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)-메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)메탄논	424 / 425	4
		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((5-플루오로-1H-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논		
193		(3-((1H-이미다조[4,5- <i>b</i>]-피리딘-1-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논	408 / 409	23

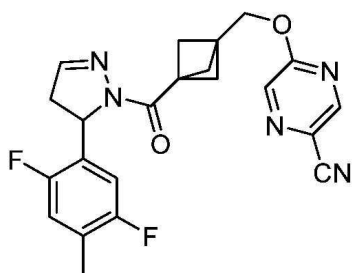
[1087]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		(3-((3H-이미다조[4,5- <i>b</i>]피리딘-3-일)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄		
194		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-카르보닐	395 / 396	3 / 4
		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-3-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-카르보닐		

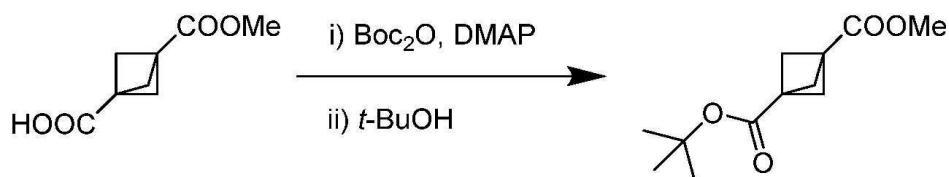
(a) MS 는 정확한 질량 / 관찰된 MS⁺ 로서 보고된다

(b) 합성은 언급된 예에 대해 사용된 절차와 유사하다

실시예 195



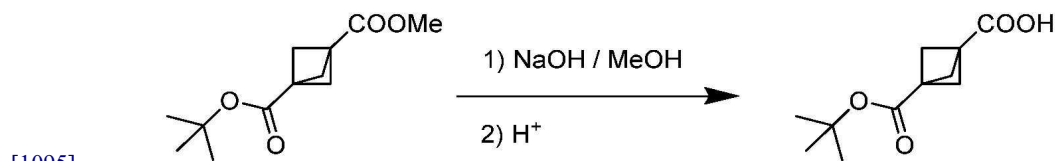
5-((3-(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보닐



1-(tert-부틸) 3-메틸 바이시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디카르복실레이트 3-(메톡시카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (24.7 g, 145 mmol), DMAP (5.32 g, 43.5 mmol) 및 Boc2O (67.4 ml, 290 mmol) 를 함유하는 플라스크에 tBuOH (97 ml) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 N₂ 의 스트림 하에 통기시키

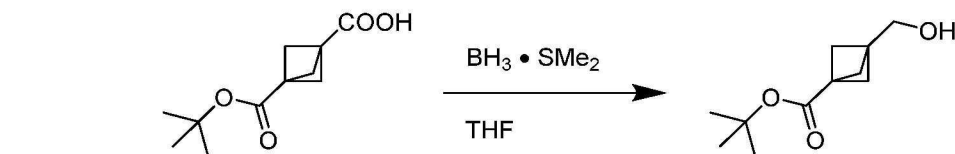
고, 기체 발생이 감소된 후에, 반응물을 3 일 동안 교반하였고, 그 시간 동안 물질이 고체화되었다. 반응물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 농축한 다음, Et_2O (100 ml) 로 희석하고, 수성 시트르산 (250 ml, 10%), 수성 NaOH (250 ml, 0.1 M), 및 염수로 세척하였다. 각각의 수성 층을 동일한 Et_2O (2 x 125 ml) 로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류 $t\text{BuOH}$ 를 CH_2Cl_2 /헥산으로부터 공비혼합하여 표제 화합물 (42.7 g, 181 mmol, 125% 수율) 을 흰색 왁스성 고체로서 수득하였고, 이는 11 몰% $t\text{BuOH}$ 를 함유하였고, 표제 화합물은 96% 순수하였다. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계로 넘겼다.

[1094] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.61 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.40 (s, 9H).



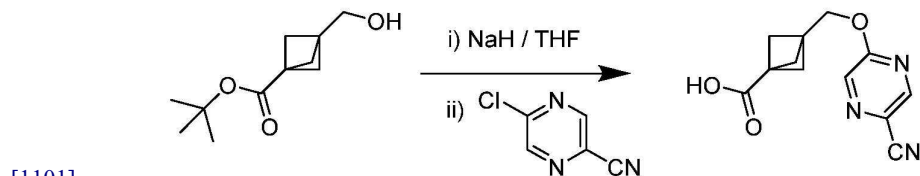
[1096] 3-(tert-부톡시카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 MeOH (147 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (13.3 g, 58.8 mmol) 의 용액에 NaOH (64.7 ml, 64.7 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 출발 물질의 완전한 소비가 달성될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축하고, 물로 희석하고, Et_2O 로 세척하였다. 수성 층은 시트르산으로 pH 3 으로 산성화되었다. 생성된 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 여과액에 형성된 추가의 침전물을 제 1 침전물 상에 여과하였다. 제 2 여과액에 형성된 추가의 고체를 제 1 및 제 2 침전물의 혼합물 상에 여과하였다. 최종 조합된 고체를 더 많은 물 및 헥산으로 세척하여 표제 화합물 (8.94 g, 42.1 mmol, 71 % 수율) 을 수득하였다.

[1097] MS (ES-) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 요구치: 212, 관측치: 211 $[\text{M}-\text{H}]^-$.



[1099] tert-부틸 3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 THF (240 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (25.5 g, 120 mmol) 의 냉각된 0°C 용액에 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (THF 중 2M, 66 ml, 130 mmol) 를 적가하고, 산출된 혼합물을 0°C 에서 교반하고, 실온으로 가온시키고 2 일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 물 (11 mL) 을 적가하고, 이 기간 동안 기체를 증발시킨 후, 고체 K_2CO_3 (~30 g) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축하고, 물로 희석하고, EtOAc (2 x 300 ml) 로 추출하였다. 각각의 유기 층을 염수로 세척하고, 조합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (24 g, 121 mmol, 101% 수율) 을 투명한 액체로서 수득하였으며, 이는 시간이 지남에 따라 부분적으로 불투명한 고체로 경화되었다.

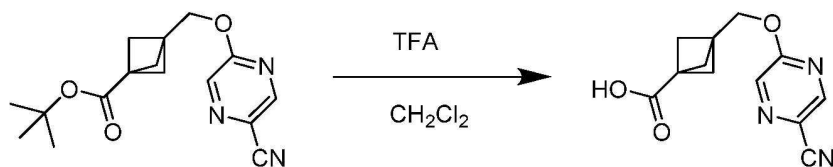
[1100] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.49 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.34 (s, 9H).



[1102] tert-부틸 3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 THF (33.5 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (2.66 g, 13.4 mmol) 의 냉각된 0°C 현탁액에 NaH (0.590 g, 14.8 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액) 를 첨가하고, 반응물을 0°C 에서 15 분 동안 교반하였다. 반응물에 THF (33.5 ml) 중 5-클로로피라진-2-카르보닐트릴 (2.43 g, 17.4 mmol) 을 적가하였다. 혼합물을 0°C 에서 교반하고, 실온으로 밤새

가온하였다. 반응물을 얼음과 포화 NH_4Cl 의 혼합물에 붓고 얼음이 녹을 때까지 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 ml) 로 추출하였다. 각각의 유기 층을 동일한 염수로 세척하고, 조합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피; 용리액 (0 에서 20% 헥산 중 8:2 EtOAc :IPA) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.92 g, 9.69 mmol, 72% 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

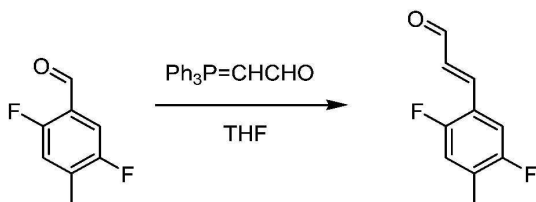
[1103] MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ 요구치: 301, 관측치: 302 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.



[1104]

[1105] 3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 0℃ 에서 냉각된 CH_2Cl_2 (12 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.18 g, 3.92 mmol) 의 용액에 TFA (4.0 ml, 52 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하고 실온으로 가온시켰다. 4 시간 후, 반응물을 농축시키고, 잔류 용매를 톨루엔 및 CH_2Cl_2 /헥산과 공비혼합하였다. 잔류물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 상을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3x) 로 추출하였다. 각각의 유기 층을 동일한 염수로 세척하고, 조합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (0.84 g, 3.43 mmol, 87 % 수율) 을 수득하였다.

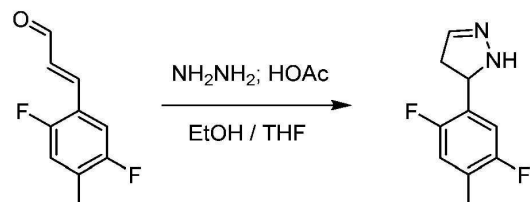
[1106] MS (ES^-) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ 요구치: 245, 관측치: 244 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.



[1107]

[1108] (E)-3-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)아크릴알데히드 THF (3 mL) 중 2,5-디플루오로-4-메틸벤즈알데히드 (1 g, 6.4 mmol) 를 함유하는 플라스크에 2-(트리페닐-λ⁵-포스파닐리덴)아세트알데히드 (1.9 g, 6.4 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 80℃ 에서 밤새 가열하였다. 반응물은 암갈색으로 변했다. 반응물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (0-15 %, 헥산 중 EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (406.5 mg, 2.231 mmol, 34.8 % 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

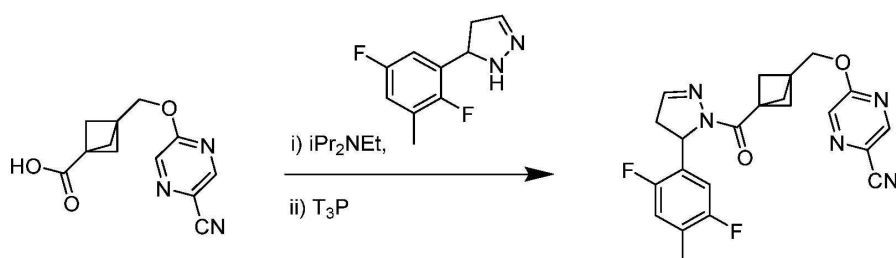
[1109] MS (ES^+) $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}$ 요구치: 182, 관측치: 183 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.



[1110]

[1111] 5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸 0℃ 에서 에탄올 (3570 μl) 중 히드라진 히드레이트 (205 μl, 3.35 mmol) 의 용액에 HOAc (217 μl, 3.79 mmol) 를 5 분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 45℃ 로 가열하고, 반응 혼합물에 THF (893 μl) 중 이전 단계로부터의 생성물 (406.5 mg, 2.231 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 그 다음 반응 용기를 밀봉하고 90℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물은 황색이 되었다. 반응물을 냉각시키고, 실리카 겔 상에 흡착시키고, 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피; 용리액 (0-40 %, 헥산 중 EtOAc :iPrOH (4:1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (355 mg, 1.81 mmol, 81 % 수율) 을 황색 오일로서 수득하였다.

[1112] MS (ES^+) $C_{10}H_{10}F_2N_2$ 요구치: 196, 관측치: 197 $[M+H]^+$.



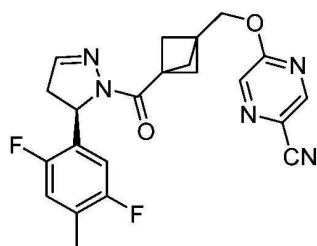
[1113]

[1114] 5-((3-(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴 DMF (2.0 mL) 중 3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산의 용액에 이전 단계로부터의 생성물 (84 mg, 0.43 mmol), iPr_2NEt (213 μl , 1.22 mmol) 및 T_3P (EtOAc 중 50%, 728 μl , 1.22 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 포화 $NaHCO_3$ 으로 희석하고 EtOAc 로 2 회 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피, 용리액 (0 - 20% 헥산 중 80:20 EA:IPA 25 분) 에 이어서 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA/ H_2O , B = 0.1% TFA/ $MeCN$; 구배: B = 10 - 90%; 20 분; 컬럼: C18) 에 의해 2 회 정제하였다. 수집된 분획을 조합하고, 농축시키고, EtOAc 로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 으로 염기성으로 만들었다. 상을 분리하고, 유기 상을 H_2O , 그 다음 염수로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc 로 1 회 추출하였다. 조합된 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켜 (15.9 mg, 0.038 mmol, 9.21 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[1115] MS (ES^+) $C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$ 요구치:423, 관측치: 424 $[M+H]^+$.

[1116] 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.43 (ddd, J = 18.9, 12.1, 1.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.8, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 2.07 (s, 6H).

[1117] 실시예 196

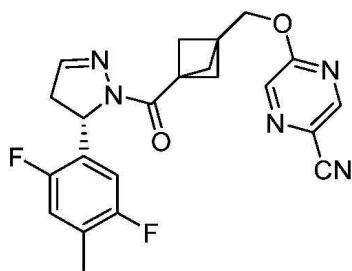


[1118]

[1119] (R)-5-((3-(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴

[1120] 및

[1121] 실시예 197



[1122]

[1123] (S)-5-((3-((5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴

[1124] 실시예 196: 표제 화합물은 하기 조건을 사용하여 실시예 195 의 SFC 정제에 의해 수득하였다: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μ m); 이동상: B: 0.1 %NH₃ · H₂O MEOH; B%: 60%-60%, 구배 시간 (min): 4.5;100; 유속 (mL/min): 70. 용리액을 농축시켜 (제 1 시간 농축 후 ACN 을 첨가함) 제 1 용리 및 덜 강력한 이성질체로서 표제 화합물을 수득하였다. 화합물을 관찰된 효능과 RIPK1 단백질-억제제 공-결정 구조가 얻어지는 유사한 분자의 공지된 결합 방식을 고려하여, (R) 거울상이성질체로서 지정하였다.

[1125] MS (ES⁺) C₂₂H₁₉F₂N₅O₂ 요구치:423, 관측치: 424 [M+H]⁺.

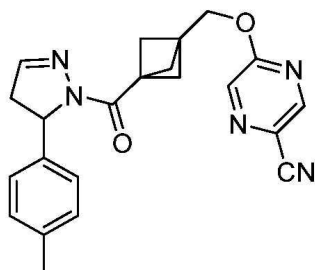
[1126] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 6.1, 10.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 6.1, 9.4 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.37 (ddd, J = 1.5, 12.0, 18.7 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 0.9, 5.2, 18.7 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.20 (s, 6H)

[1127] 실시예 197: 표제 화합물은 실시예 196 에 대해 기재된 바와 같이 실시예 196 의 SFC 정제에 의해 제 2 용리 및 더욱 강력한 이성질체로서 수득하였다. 화합물을 관찰된 효능과 RIPK1 단백질-억제제 공-결정 구조가 얻어지는 유사한 분자의 공지된 결합 방식을 고려하여, (S) 거울상이성질체로서 지정하였다.

[1128] MS (ES⁺) C₂₂H₁₉F₂N₅O₂ 요구치:423, 관측치: 424 [M+H]⁺.

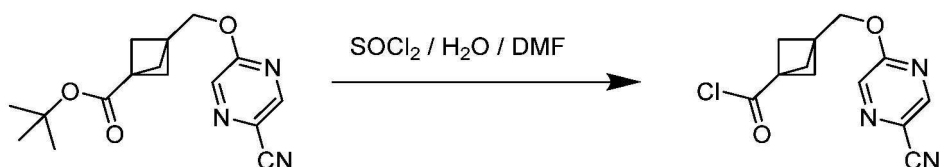
[1129] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.23 - 2.21 (m, 3H), 2.20 (s, 6H)..

[1130] 실시예 198



[1131]

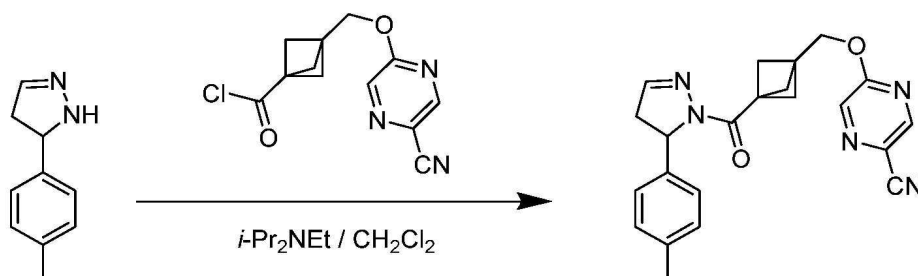
[1132] 5-((3-((5-(p-톨릴)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴



[1133]

[1134]

3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐 클로라이드 SOCl_2 (240 μl , 3.3 mmol) 중 tert-부틸 3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.332 mmol) 의 용액에 H_2O (6.0 μl , 0.33 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물에 DMF (1.3 μl , 0.017 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류 용매를 톨루엔 및 CH_2Cl_2 /헥산과 공비혼합하여 표제 화합물을 흰색 반고체로서 수득하였다. LCMS 에 의해 분석된 MeOH 중의 분취량은 메틸 에스테르를 산출하였다, MS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ 요구치: 259, 관측치 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계로 취하였다.



[1135]

[1136]

5-((3-(5-(p-톨릴)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보닐 CH_2Cl_2 (200 μl) 중 이전 단계로부터의 생성물의 용액 (22 mg, 0.083 mmol) 으로부터의 분취물을 CH_2Cl_2 (200 μl) 에 용해된 5-(p-톨릴)-4,5-디히드로-1H-피라졸 (14.70 mg, 0.092 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (72.9 μl , 0.417 mmol) 의 용액에 적하하고, 빙조에서 N_2 하에 교반하면서 냉각시켰다. 산출 혼합물을 0°C 에서 30 분 동안, 그 다음 rt 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 건조 12 RediSep® 컬럼 상에 직접 로딩하고, 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피; 용리액 (0 에서 20 % 의, 헥산 중 EtOAc:IPA(4:1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 0.034 mmol, 40 % 수율) 을 연황색 반고체로서 수득하였다.

[1137]

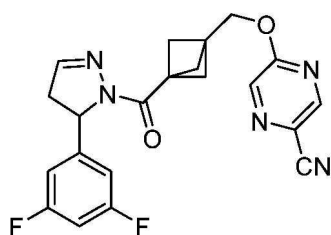
MS (ES^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ 요구치: 387, 관측치: 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1138]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 5.25 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.62 (ddd, J = 18.9, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

[1139]

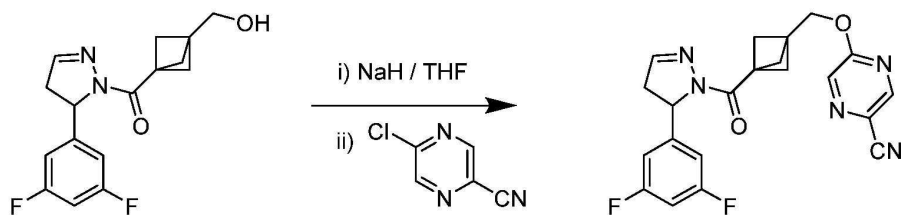
실시예 199



[1140]

[1141]

5-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보닐트릴



[1142]

[1143]

THF (8 mL) 중 (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]헵탄-1-일)메탄온 (990 mg, 3.23 mmol) 의 냉각된 0℃ 현탁액에 NaH (미네랄 오일 중 분산액, 60%) (142 mg, 3.56 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 0℃ 에서 15 분 동안 교반하였다. 반응물에 THF (8 mL) 중 5-클로로피라진-2-카르보니트릴 (586 mg, 4.20 mmol) 을 적가하고, 혼합물을 0℃ 에서 교반한 후, 밤새 실온으로 가온하였다. 반응물을 얼음과 포화 NH₄Cl 의 혼합물에 붓고 얼음이 녹을 때까지 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL) 로 추출하였다. 각각의 유기 층을 동일한 염수로 세척하고, 조합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피; 용리액 (0 에서 20% 헥산 중 8:2 EtOAc:IPA) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1060 mg, 2.59 mmol, 80 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[1144]

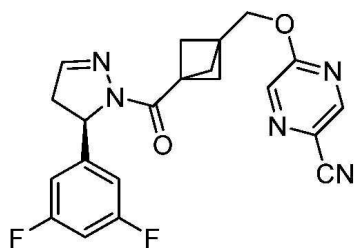
(ES⁺) C₂₁H₁₇F₂N₅O₂ 요구치: 409, 관측치: 4104 [M+H]⁺.

[1145]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 5.33 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.09 (s, 6H).

[1146]

실시예 200



[1147]

[1148]

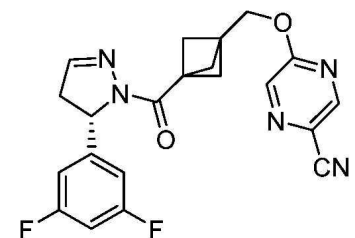
(R)-5-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]헵탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴

[1149]

및

[1150]

실시예 201



[1151]

[1152]

(S)-5-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]헵탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴

[1153]

실시예 200: 표제 화합물은 실시예 199 의 SFC 정제에 의해 제 1 용리 및 덜 강력한 이성질체로서 수득하였다. 화합물을 관찰된 효능과 RIPK1 단백질-억제제 공-결정 구조가 얻어지는 유사한 분자의 공지된 결합 방식을 고려하여, (R) 거울상이성질체로서 지정하였다.

[1154]

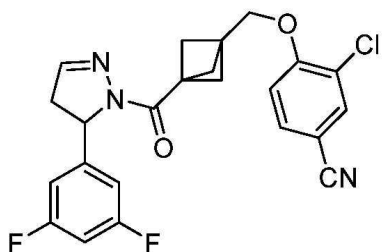
실시예 201: 표제 화합물은 실시예 199 의 SFC 정제에 의해 제 2 용리 및 더욱 강력한 이성질체로서

수득하였다. 화합물을 관찰된 효능과 RIPK1 단백질-억제제 공-결정 구조가 얻어지는 유사한 분자의 공지된 결합 방식을 고려하여, (S) 거울상이성질체로서 지정하였다.

[1155] (ES⁺) C₂₁H₁₇F₂N₃O₂ 요구치: 409, 관측치: 4104 [M+H]⁺.

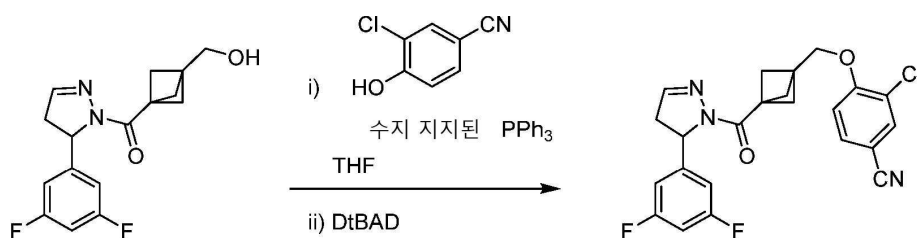
[1156] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 5.33 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.41 (ddd, J = 19.0, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.9, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H).

[1157] 실시예 202



[1158]

[1159] 3-클로로-4-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)벤조니트릴

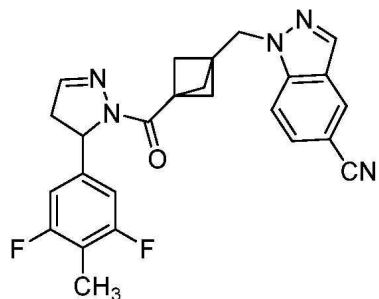


[1160]

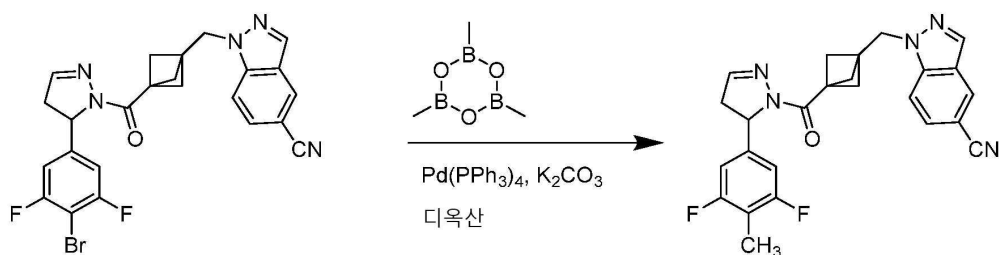
[1161] THF (320 μl) 중 (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논 (20 mg, 0.065 mmol) 의 용액에 3-클로로-4-히드록시벤조니트릴 (13 mg, 0.085 mmol) 과 수지-지지된 PPh₃ (0.3 mmol/g, 44 mg, 0.13 mmol) 을 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 반응물에 DtBAD (20 mg, 0.085 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물에 CELITE® 를 첨가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂ 로 희석하고, CELITE® 의 베드 상에서 여과하고, CH₂Cl₂ 로 세정하였다. 여과액에 TFA (50 uL) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 DMSO (200 uL) 에 용해시키고, 여과하고, 침전물을 MeOH (2 x 150 uL) 로 세정하였다. 조합된 유기 용액을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.8 mg, 1.840 μmol, 2.8 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[1162] MS (ES⁺) C₂₃H₁₈ClF₂N₃O₂ 요구치: 441, 관측치: 442 [M+H]⁺.

[1163] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (tt, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.43 (ddd, J = 18.7, 11.9, 1.6 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 19.0, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 6H).



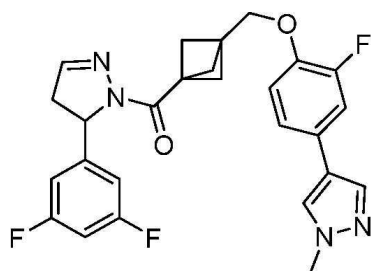
[1166] 1-((3-(5-(3,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인디azole-5-카르보닐트릴



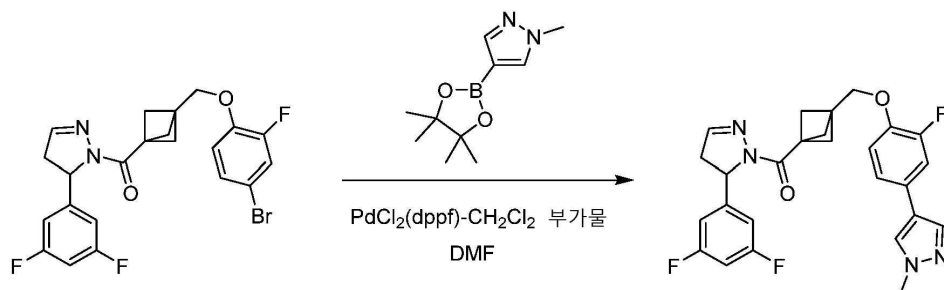
[1168] 교반 막대가 장착되고 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트릭옥사트리보리난 (4.2 mg, 0.033 mmol), K₂CO₃ (5.8 mg, 0.042 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (1.6 mg, 1.4 μmol) 를 함유하는 바이알에, N₂-탈기된 디옥산 (50 μl) 중 1-((3-(5-(4-브로모-3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]헵탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보닐트릴 (실시예 241, 14 mg, 0.028 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 로 탈기하고, 밀봉한 다음, 100℃ 에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH (300 μl) 중 10% TFA 로 희석하고, 먼 플러그를 통해 여과하였다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.6 mg, 5.8 μmol, 20 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[1169] MS (ES⁺) C₂₅H₂₁F₂N₅O 요구치: 445 관측치: 446 [M+H]⁺.

[1170] 실시예 204



[1172] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-((2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페녹시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논



[1173]

[1174]

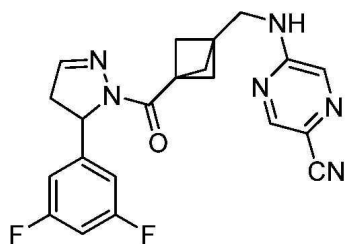
바이알 중 N_2 -탈기된 DMF (86 μ l) 중 (3-((4-브로모-2-플루오로페녹시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄 (실시예 331, 4.1 mg, 8.6 μ mol) 의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.3 mg, 0.011 mmol) 및 Na_2CO_3 (2M, 8.6 μ l, 0.017 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하고, N_2 로 퍼징하였다. 이 혼합물에 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (1 mg, 0.9 μ mol) 을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 80℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 90%; 12 분; 컬럼: C18) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.6 mg, 3.33 μ mol, 38 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[1175]

MS (ES^+) $C_{26}H_{23}F_3N_4O_2$ 요구치: 480, 관측치: 481 $[M+H]^+$.

[1176]

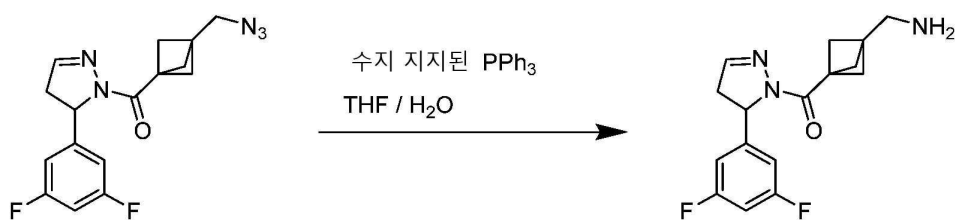
실시예 205



[1177]

[1178]

5-(((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)피라진-2-카르보니트릴



[1179]

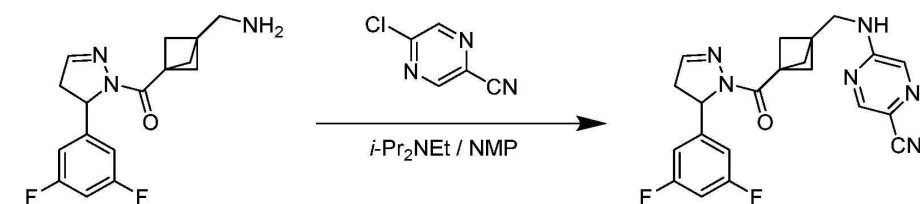
[1180]

(3-(아미노메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄 HF (2 ml) 및 H_2O (10 μ l) 중 (3-(아지도메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄 (140 mg, 0.42 mmol) 의 용액에 수지-지지된 PPh_3 (0.3 mmol/g, 210 mg, 0.63 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 혼합물에 CH_2Cl_2 및 CELITE® 를 첨가하고, 혼합물을 CELITE® 의 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 흰색 고체로서 132 mg (0.432 mmol, 102% 수율) 을 수득하였다.

[1181] MS (ES^+) $C_{16}H_{17}F_2N_3O$ 요구치: 305, 관측치: 306 $[M+H]^+$.

[1182]

[1183]



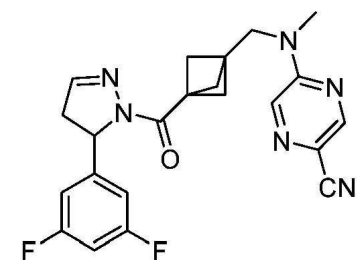
5-(((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)피라진-2-카보니트릴 마이크로웨이브 바이알에 이전 단계로부터의 생성물 (21 mg, 0.069 mmol), 5-클로로피라진-2-카보니트릴 (14 mg, 0.10 mmol), iPr_2NEt (48 μl , 0.28 mmol) 및 NMP (344 μl) 를 충전하였다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 150°C 에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (4 mL) 로 희석하고, H_2O (4 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 3 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 층을 포화 NaCl 로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피; 용리액 (0-50 %, 헥산 중 EA:IPA 4:1) 에 의해 정제하여 (13.9 mg, 0.034 mmol, 49 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[1184] MS (ES^+) $C_{21}H_{18}F_2N_6O$ 요구치: 408, 관측치: 409 $[M+H]^+$.

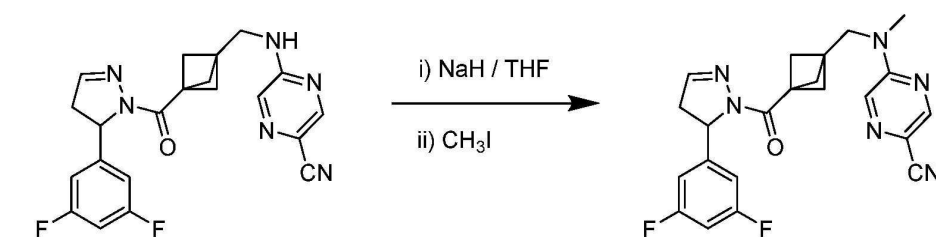
[1185] 실시예 206

[1186]

[1187]



5-(((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)피라진-2-카보니트릴



[1188]

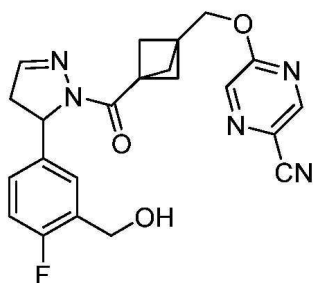
[1189]

THF (500 μl) 중 5-(((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)피라진-2-카보니트릴 (실시예 205, 12 mg, 0.029 mmol) 의 용액에 0°C 에서 NaH (4 mg, 0.09 mmol, 60% 미네랄 오일 분산액) 를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 MeI (2 μl , 0.032 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 빙조에서 교반하고, 2 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응물을 빙조에서 다시 냉각시키고, 추가의 MeI (2 μl , 0.032 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc (2 x) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 NaCl 로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피; 용리액 (0 - 50% 헥산 중 EA:IPA 4:1) 에 의해 정제하여 (9.0 mg, 0.021 mmol, 74% 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[1190] MS (ES^+) $C_{22}H_{20}F_2N_6O$ 요구치: 422, 관측치: 423 $[M+H]^+$.

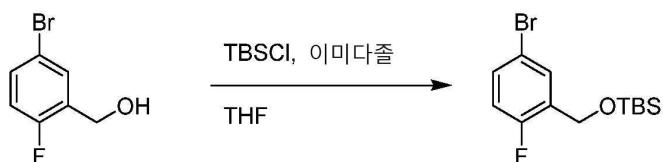
[1191] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (tt, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 5.31 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.68 (ddd, J = 18.9, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H).

[1192] 실시예 207



[1193]

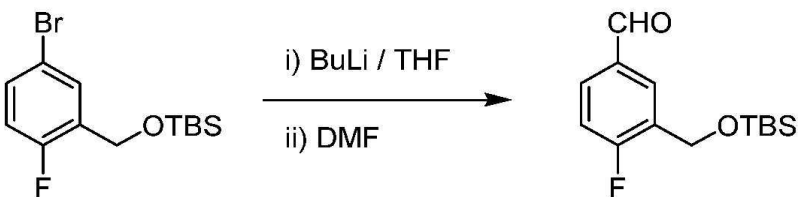
[1194] 5-((3-(5-(4-플루오로-3-(히드록시메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴



[1195]

[1196] ((5-브로모-2-플루오로벤질)옥시)(tert-부틸)디메틸실란 THF (120 ml) 중 (5-브로모-2-플루오로페닐)메탄올 (5.0 g, 24 mmol) 의 용액에 tert-부틸클로로디메틸실란 (4.4 g, 29 mmol) 및 이미다졸 (4.2 g, 61 mmol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (300 ml) 로 희석하고, EtOAc (150 ml/3x) 로 추출하였다. 각각의 유기 층을 수성 시트르산 (~10%) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 조합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (7.6 g, 23 mmol, 98 % 수율) 을 불투명 액체로서 수득하였다.

[1197] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (dd, J = 6.4, 2.1, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

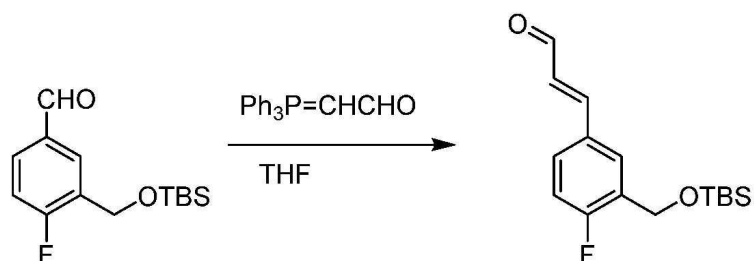


[1198]

[1199] 3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로벤즈알데히드 THF (31 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.0 g, 3.1 mmol) 의 용액에 -78°C 에서 BuLi (헥산 중 2.5M, 1.4 ml, 3.5 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 배스에서 25 분 동안 교반하였다. 반응물에 DMF (1.3 ml, 17 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 -78°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 배스에서 제거하고, CH_2Cl_2 및 포화 NaHCO_3 로 희석하였다. 층이 분리되었다.

수성 상을 CH_2Cl_2 로 1 회 추출하였다. 조합된 유기 층을 동일한 염수로 세척하고, 조합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피; 용리액 (0 - 15 % 헥산 중 EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.48 g, 1.8 mmol, 57 % 수율) 을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1200] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).



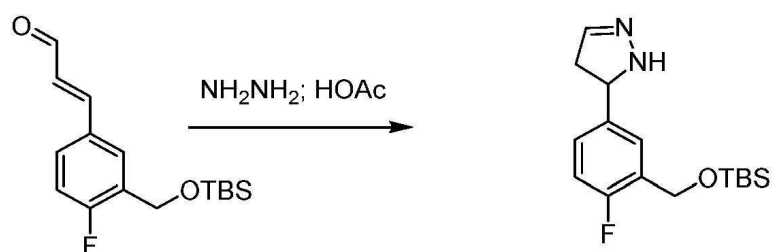
[1201]

[1202]

(E)-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)아크릴알데히드 THF (1.788 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (0.48 g, 1.788 mmol)의 용액에 2-(트리페닐-λ⁵-포스파닐리덴)아세트알데히드 (0.544 g, 1.788 mmol)를 첨가하고, 산출된 혼합물을 75℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피; 용리액 (0-20%, 헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.2 g, 0.679 mmol, 38% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1203]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (d, J = 1.4 Hz, 6H).



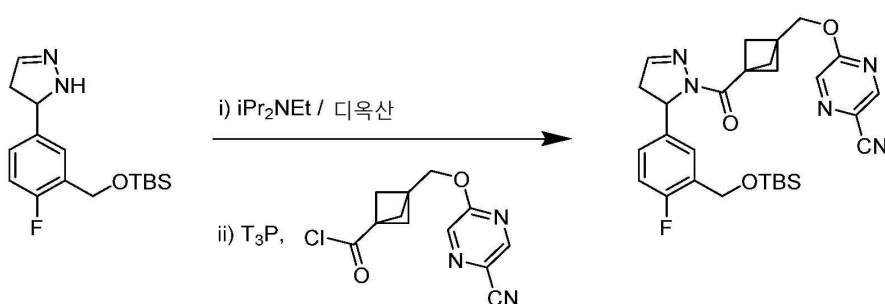
[1204]

[1205]

5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸 tBuOH (2 ml) 중 이전 단계로부터의 생성물 (0.2 g, 0.7 mmol)의 용액에 HOAc (0.012 ml, 0.20 mmol) 중 히드라진 히드레이트 (0.20 ml, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 그 다음 반응 용기를 밀봉하고 80℃에서 밤새 가열하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피; 용리액 (0-40%, 헥산 중 EA)에 의해 정제하여 (133.2 mg, 0.432 mmol, 64% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다.

[1206]

MS (ES⁺) C₁₆H₂₅FN₂OSi 요구치: 308, 관측치: 309 [M+H]⁺.

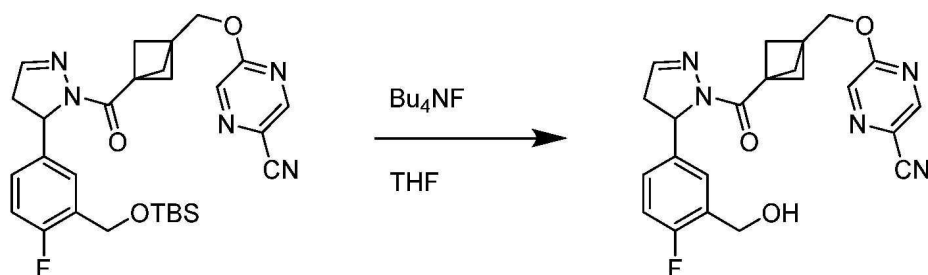


[1207]

[1208]

5-((3-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보닐트릴 디옥산 (800 μl) 중 이전 단계로부터의 생성물 (214 μl, 0.214 mmol)의 용액에 iPr₂NEt (143 μl, 0.823 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 디옥산/CH₂Cl₂ 및 T₃P (EtOAc 중 50%, 98 μl, 0.17 mmol) 중 3-((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐 클로라이드 (330 μl, 0.165 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 N₂ 하에 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피 (0-50%, 헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (33.9 mg, 0.063 mmol, 38% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1209] MS (ES^+) $C_{28}H_{34}FN_5O_3Si$ 요구치: 535, 관측치: 536 $[M+H]^+$.

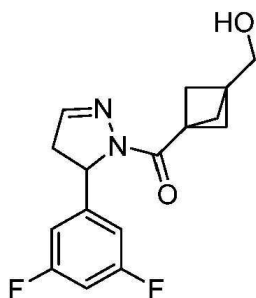


[1210]

[1211] 5-((3-(5-(4-플루오로-3-(히드록시메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴 THF (280 μ l) 중 이전 단계로부터의 생성물 (30 mg, 0.056 mmol) 의 용액에 0°C 에서 TBAF (THF 중 1M, 84 μ l, 0.084 mmol) 를 첨가하고, 산출된 혼합물을 교반하고 실온으로 밤새 가운하였다. 혼합물을 농축하고, 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피; 용리액 (0-100 %, 헥산 중 EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 0.02 mmol, 33 % 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다.

[1212] MS (ES^+) $C_{22}H_{20}FN_5O_3$ 요구치: 421, 관측치: 422 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 18.9, 11.8 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 18.8, 4.4 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H).

[1213] 실시예 208

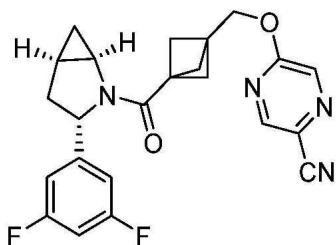


[1214]

[1215] (5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논

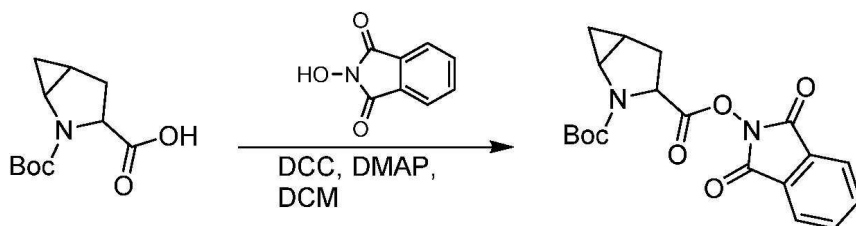
[1216] 이 화합물은 실시예 3 및 4 의 합성에 기재된 중간체 I 과 동일하다.

[1217] 실시예 209



[1218]

[1219] 5-((3-((1R,3S,5R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴



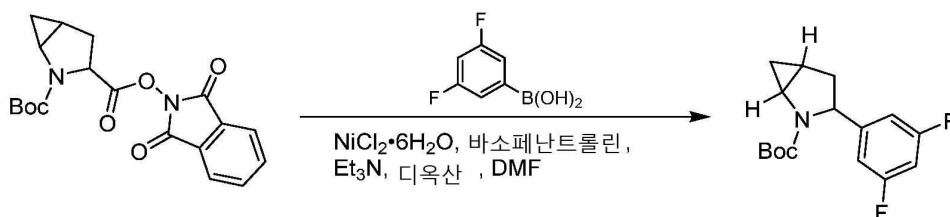
[1220]

[1221]

2-(Tert-부틸) 3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일) 2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2,3-디카르복실레이트 둥근 바닥 플라스크에 2-(tert-부톡시카르보닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실산 (1.8 g, 7.9 mmol, 1 eq), DMAP (97 mg, 79 μ mol, 0.1 eq) 및 2-히드록시이소인돌린-1,3-디온 (1.29 g, 7.92 mmol, 1 eq) 을 충전하였다. DCM (30 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 강하게 교반하였다. 이어서, DCC (1.80 g, 8.71 mmol, 1.76 mL, 1.1 eq) 를 첨가하고, 혼합물을 20°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (100 mL) 로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황색 오일로서 농축시키고, 이를 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 1:1) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.8 g, 6.8 mmol, 86% 수율, 91% 순도) 을 흰색 고체로서 수득하였다. 별개의 반응에서, 이용가능한 부분입체이성체들 둘 다는 가정된 키랄성을 유지하면서 원하는 생성물을 생성하였다.

[1222]

MS(ES⁺) C₁₉H₂₀N₂O₆ 요구치:372, 관측치 273 [M+H-Boc]⁺.



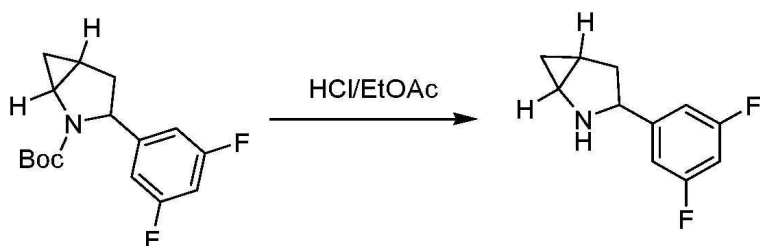
[1223]

[1224]

Tert-부틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트. 디옥산 (150 mL) 중 2-(tert-부틸) 3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일) 2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2,3-디카르복실레이트 (2.8 g, 7.52 mmol, 1 eq) 의 용액에 (3,5-디플루오로페닐)보론산 (3.56 g, 22.6 mmol, 3 eq) 을 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 5 분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 Et₃N (7.61 g, 75.2 mmol, 10.5 mL, 10 eq) 을 첨가하고, 용액을 20°C 에서 5 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (15 mL) 중 NiCl₂·6H₂O (357 mg, 1.50 mmol, 0.2 eq) 및 바소페난트롤린 (500 mg, 1.50 mmol, 0.2 eq) 의 용액을 혼합물에 첨가하고, 튜브를 교반하면서 12 시간 동안 예열된 75°C 오일 배스에 즉시 두었다. 혼합물을 진공에서 농축하고 H₂O (100 mL) 로 희석한 다음, EtOAc (100 mL x 2) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황색 오일로서 농축하고, 이를 prep-HPLC (컬럼: Waters Xbridge C18 150 x 50 mm x 10 μ m; 이동상: [물 (0.05% NH₄OH v/v)-ACN]; B%: 52%-82%, 11 분) 에 의해 정제하고, 동결-건조시켜 표제 화합물 (313 mg, 1.06 mmol, 14% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다. 별개의 반응에서, 각각의 부분입체이성체는 3 개의 탄소에서 가정된 키랄성 도치를 가지면서 원하는 생성물을 생성하였다. MS(ES⁺) C₁₆H₁₉NO₂F₂ 요구치:295, 관측치 240 [M+H-tBu]⁺.

[1225]

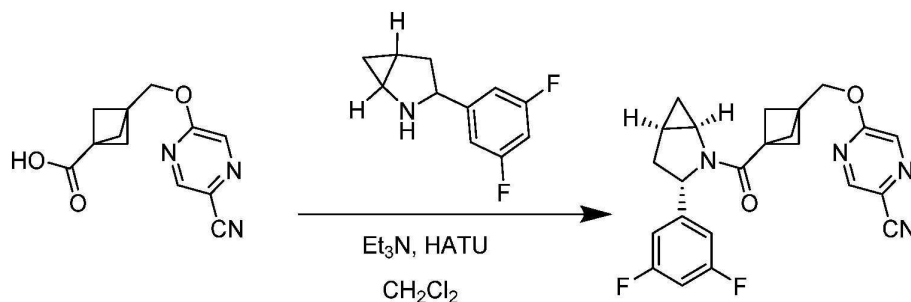
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ = 6.92 - 6.72 (m, 3H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 3.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.51 (dd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.48 - 1.08 (m, 9H), 0.90 - 0.82 (m, 1H), 0.60 - 0.51 (m, 1H).



[1226]

[1227]

3-(3,5-디플루오로페닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산 HCl/EtOAc (4 mL) 중 tert-부틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르복실레이트 (100 mg, 338.61 μmol , 1 eq) 의 용액을 15℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성물을 정제 없이 다음 단계로 넘겼다. (1S,3S,5S)-3-(3,5-디플루오로페닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (66 mg, 38.10 μmol , 99.85% 수율) 을 흰색 고체로서 수득하였다. 별개의 반응에서, 각각의 부분입체이성체는 가정된 키랄성을 유지하면서 원하는 생성물을 생성하였다.



[1228]

[1229]

5-((3-((1R,3S,5R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴 CH_2Cl_2 (333 μl) 중 (1R,3S,5R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-2-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (13 mg, 0.067 mmol) 의 용액에 3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (18 mg, 0.073 mmol), TEA (18 μl , 0.13 mmol) 및 HATU (25 mg, 0.67 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피; 용리액 (0-100 %, 헥산 중 EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 0.019 mmol, 28 % 수율) 을 황갈색 고체로서 수득하였다. 별개의 반응에서, 각각의 부분입체이성질체를 최종 화합물로 운반하고 시험하였다. 본 명세서에 기재된 것은 관찰된 효능을 제공하고, 부분입체이성체의 제안된 배향은 최종 화합물의 2012D NMR 실험으로부터 해석되었다. 정확한 구조는 확인되지 않았다. 다른 부분입체이성질체 (입체형태는 결정되지 않음) 는 10,000 nM 초과였다.

[1230]

MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 요구치: 422, 관측치: 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

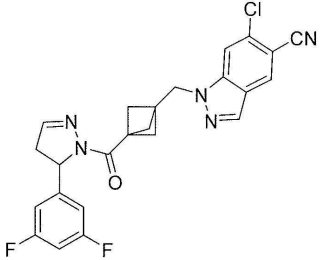
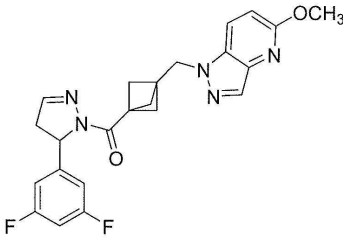
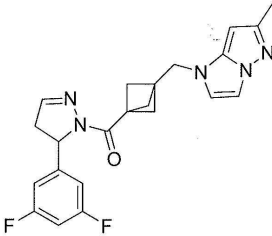
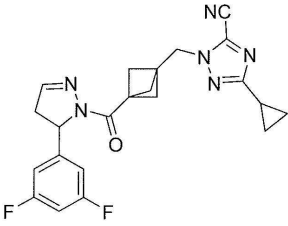
[1231]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 1H), 0.61 - 0.54 (m, 1H).

[1232] 표 5. 실시예 210 - 345

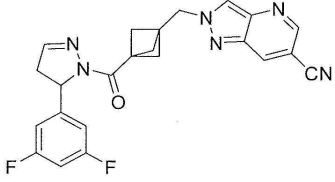
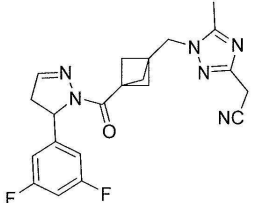
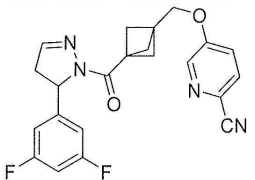
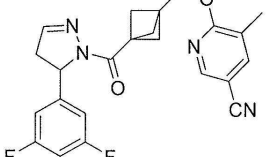
Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
210		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피롤로[3,2- <i>b</i>]피리딘-5-카르보니트릴	431 / 432	21 / 22
211		5-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-5H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피라진-2-카르보니트릴	432 / 433	21 / 22
212		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-5-카르보니트릴	431 / 432	21 / 22
213		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i>]피리딘-5-카르보니트릴	432 / 433	21 / 22

[1233]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
214		6-클로로-1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)에틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	465 / 466	21 / 22
215		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((5-메톡시-1 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-1-일)에틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)에탄논	437 / 438	21 / 22
216		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((6-메틸-1 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>b</i>]피라졸-1-일)에틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)에탄논	409 / 410	21 / 22
217		3-시클로프로필-1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)에틸)-1 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-5-카르보니트릴	422 / 423	21 / 22

[1234]

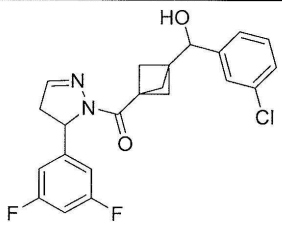
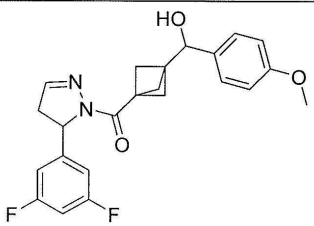
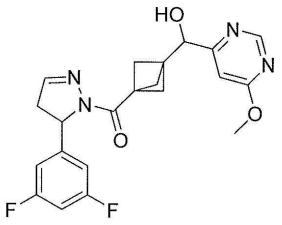
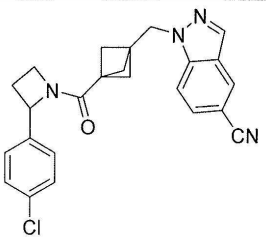
Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
218		1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-6-카르보니트릴	432 / 433	21 / 22
219		2-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2H-피라졸로[3,4- <i>c</i>]피리딘-5-카르보니트릴	432 / 433	21 / 22
220		6-클로로-2-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2H-인다졸-5-카르보니트릴	465 / 466	21 / 22
221		5-시클로프로필-1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴	422 / 423	21 / 22

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
222		2-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2 <i>H</i> - 피라졸로[4,3- <i>b</i>]피리딘-6- 카르보니트릴	432 / 433	21 / 22
223		2-(1-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-5- 메틸-1 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-3- 일)아세토니트릴	410 / 411	21 / 22
224		5-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 파롤리노니트릴	408 / 409	26
225		6-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-5- 메틸니코티노니트릴	422 / 423	26

[1236]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
226		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(플루오로(3-메톡시페닐)-메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)메타논	414 / 415	26
227		(3-((3-클로로-5-플루오로페닐)-플루오로메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메타논	436 / 437	예증됨, 42
228		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(플루오로(4-메톡시페닐)-메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)메타논	414 / 415	42
229		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(플루오로(6-메톡시피리미딘-4-일)메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)메타논	416 / 417	42

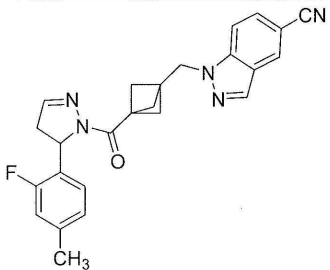
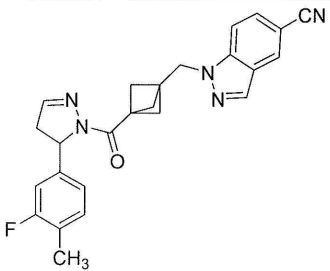
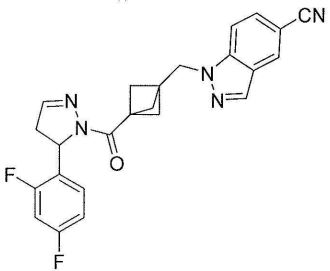
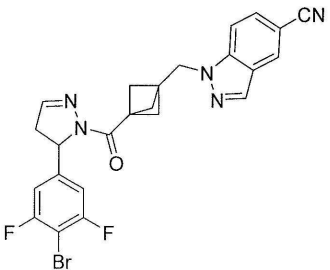
[1237]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
230		(3-((3-클로로페닐)- (히드록시)- 메틸)바이시클로[1.1.1]- 펜탄-1-일)(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 일)메타논	416 / 417	42
231		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 일)(3-(히드록시(4- 메톡시페닐)- 메틸)바이시클로[1.1.1]- 펜탄-1-일)메타논	413 / 414	42
232		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 일)(3-(히드록시(6-메톡시- 피리미딘-4-일)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메타논	414 / 415	42
233		1-((3-(2-(4-클로로페닐)- 아제티딘-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메틸)-1H-인다졸-5- 카르보니트릴	416 / 417	49

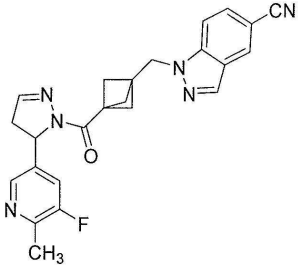
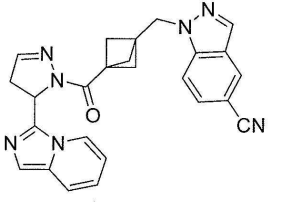
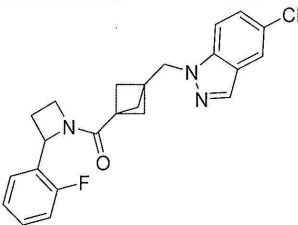
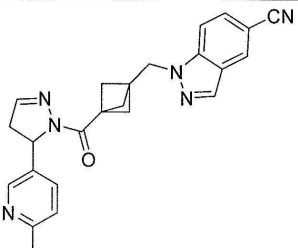
[1238]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
234		1-((3-(2-(4-플루오로페닐)-아제티딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	400 / 401	49
235		1-((3-(5-(5-메틸피라진-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-카르보니트릴	412 / 413	49
236		1-((3-(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	445 / 446	49
237		1-((3-(5-(2,3-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	431 / 432	49

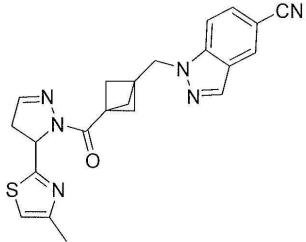
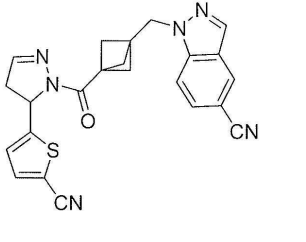
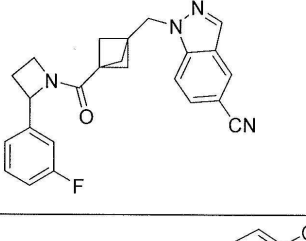
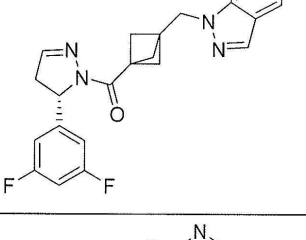
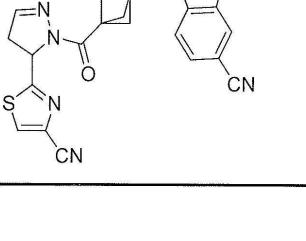
[1239]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
238		1-((3-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	427 / 428	49
239		1-((3-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	427 / 428	49
240		1-((3-(5-(2,4-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	431 / 432	49
241		1-((3-(5-(4-브로모-3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	509 / 510, 512	49

[1240]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
246		1-((3-(5-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	428 / 429	49
247		1-((3-(5-(이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	435 / 436	49
248		1-((3-(2-(2-플루오로페닐)-아제티딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	400 / 401	49
249		1-((3-(5-(6-메틸피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	410 / 411	49

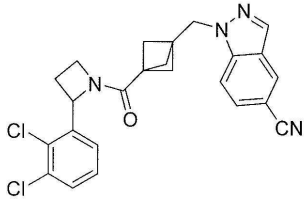
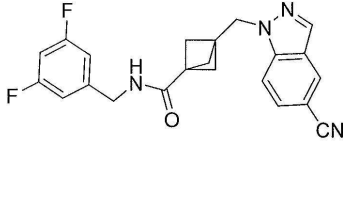
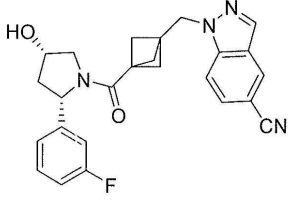
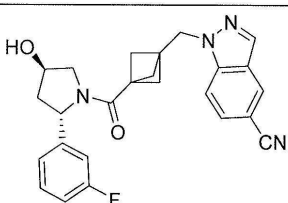
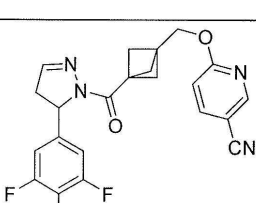
[1242]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
250		1-((3-(5-(4-메틸티아졸-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	416 / 417	49
251		1-((3-(5-(5-시아노티오펜-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	426 / 427	49
252		1-((3-(2-(3-플루오로페닐)-아제티딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	400 / 401	49
253		(S)-1-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	432 / 433	49
254		2-(1-(3-((5-시아노-1H-인다졸-1-일)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)-	427 / 428	49

[1243]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		티아졸-4-카르보니트릴		
255		1-((3-(2-(티오펜-2-일)-아제티딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	388 / 389	49
256		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(2-클로로-6-플루오로페닐)에틸)-3-((5-시아노-1 <i>H</i> -인다졸-1-일)-메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르복사미드	422 / 423	49
257		1-((3-(2-(3-플루오로페닐)-4-메틸피롤리딘-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	428 / 429	49
258		1-((3-(5-(이미다조[1,2- <i>a</i>]-피리딘-6-일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	435 / 436	49
259		1-((3-(5-(피리미딘-2-일)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	397 / 398	49

[1244]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
260		1-((3-(2-(2,3-디클로로페닐)아제티딘-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보닐트릴	450 / 451	49
261		3-((5-시아노-1H-인다졸-1-일)메틸)-N-(3,5-디플루오로-벤질)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르복사미드	392 / 393	49
262		1-((3-((2S,4S)-2-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보닐트릴	430 / 431	49, 제 1 용리 이성질체.
263		1-((3-((2S,4R)-2-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보닐트릴	430 / 431	49, 제 2 용리 이성질체.
264		6-((3-(5-(3,5-디플루오로-4-메틸피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)니코티노니트릴	422 / 423	203

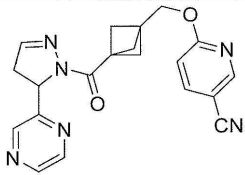
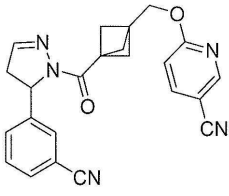
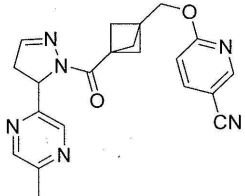
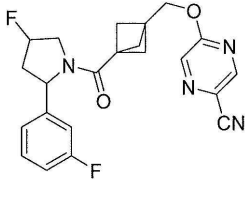
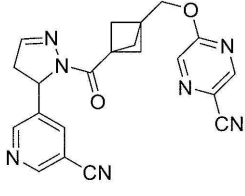
[1245]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
265		(S)-6-((3-(5-(3,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-니코티노니트릴	422 / 423	197
266		(R)-6-((3-(5-(3,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-니코티노니트릴	405 / 406	SFC
267		5-((3-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴	422 / 423	195
268		5-((3-(5-(2,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피라진-2-카르보니트릴	409 / 410	195
269		5-((3-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-	405 / 406	195

[1246]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		카르보니트릴		
270		6-((3-(5-(2,3- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 니코티노니트릴	408 / 409	195
271		6-((3-(5-(2-플루오로-4- 메틸페닐)-4,5-디히드로- 1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메톡시)니코티노니트릴	404 / 405	195
272		6-((3-(5-(3-플루오로-4- 메틸페닐)-4,5-디히드로- 1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메톡시)니코티노니트릴	404 / 405	195
273		6-((3-(5-(<i>p</i> -톨릴)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 니코티노니트릴	386 / 387	195
274		5-((3-(5-(피라진-2-일)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 피라진-2-카르보니트릴	375 / 376	195

[1247]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
280		6-((3-(5-(피라진-2-일)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 니코티노니트릴	374 / 375	195
281		6-((3-(5-(3-시아노페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 니코티노니트릴	397 / 398	195
282		6-((3-(5-(5-메틸피라진-2- 일)-4,5-디히드로-1H- 피라졸-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메톡시)니코티노니트릴	388 / 389	195
283		5-((3-(5-(3-플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 피라진-2-카르보니트릴	410 / 411	195
284		5-((3-(5-(5-시아노피리딘-3- 일)-4,5-디히드로-1H- 피라졸-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메톡시)피라진-2- 카르보니트릴	399 / 400	195

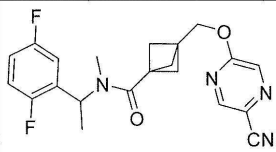
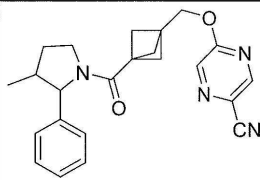
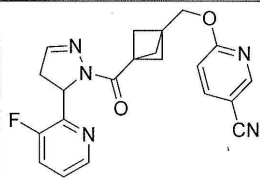
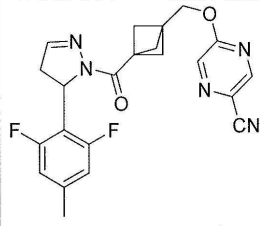
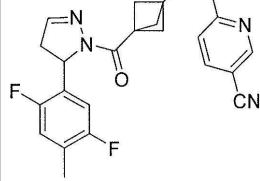
[1249]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
290		6-((3-(5-(2,3- 디클로로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 니코티노니트릴	440 / 441	195
291		6-((3-(5-(3,5- 디플루오로피리딘-2-일)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 니코티노니트릴	409 / 410	195
292		(S)-3-(((5-시아노피라진-2- 일)옥시)메틸)-N-(1-(2,6- 디플루오로페닐)에틸)-N- 메틸바이시클로[1.1.1]- 펜탄-1-카르복사미드	398 / 399	195
293		3-(((5-시아노피라진-2- 일)옥시)메틸)-N-(2- 플루오로벤질)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-카르복사미드	366 / 367	195
294		3-(((5-시아노피라진-2-일)- 옥시)메틸)-N-(2,6- 디플루오로벤질)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 카르복사미드	370 / 371	195

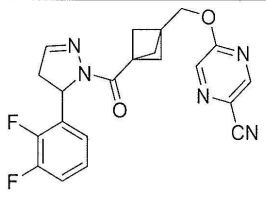
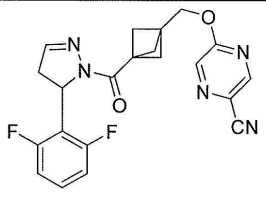
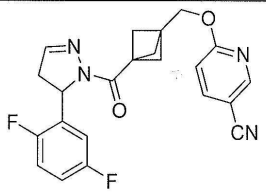
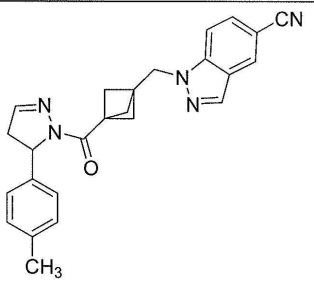
[1251]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
295		(S)-3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)-N-(1-(2-플루오로페닐)에틸)-N-메틸바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르복사미드	380 / 381	195
296		3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)-N-(2,3-디플루오로-벤질)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르복사미드	370 / 371	195
297		(S)-3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)-N-(1-(2,5-디플루오로페닐)-에틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르복사미드	384 / 385	195
298		3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)-N-(2,5-디플루오로-벤질)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르복사미드	370 / 371	195
299		N-(2-클로로페닐)-3-((5-시아노-1H-인다졸-1-일)-메틸)-N-메틸바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드	390 / 391	195
300		3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)-N-(2-플루오로-벤질)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르복사미드	352 / 353	195

[1252]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
301		3-(((5-시아노피라진-2-일)옥시)메틸)-N-(1-(2,5-디플루오로페닐)에틸)-N-메틸바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르복사미드	398 / 399	195
302		5-((3-(3-메틸-2-페닐-피롤리딘-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴	388 / 389	195
303		6-((3-(5-(3-플루오로피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-니코티노니트릴	391 / 392	195
304		5-((3-(5-(2,6-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴	423 / 424	198
305		6-((3-(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)니코티노니트릴	422 / 423	198

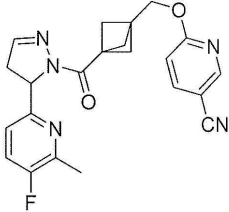
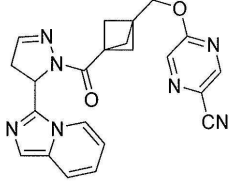
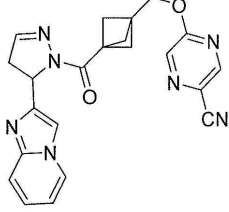
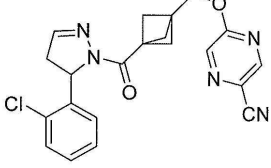
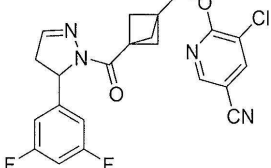
[1253]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
306		5-((3-(5-(2,3-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피라진-2-카르보니트릴	409 / 410	198
307		5-((3-(5-(2,6-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피라진-2-카르보니트릴	409 / 410	198
308		6-((3-(5-(2,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-니코티노니트릴	408 / 409	198
309		1-((3-(5-(p-톨릴)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴	409 / 410	198

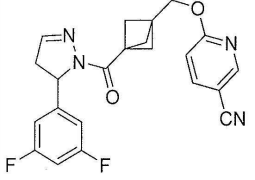
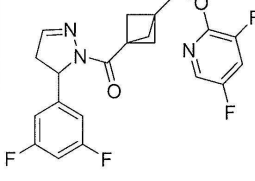
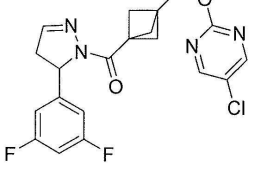
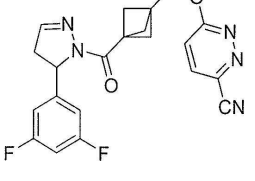
[1254]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
310		5-((3-(5-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피라진-2-카르보니트릴	407 / 408	198
311		5-((3-(5-(2,3-디클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피라진-2-카르보니트릴	441 / 442	198
312		5-((3-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피라진-2-카르보니트릴	441 / 442	198
313		5-(1-(3-(((5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)옥시)-메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-카르보닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-5-일)피라진-2-카르보니트릴	406 / 407	198
314		6-((3-(5-(6-톨릴)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-니코티노니트릴	386 / 387	198

[1255]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
315		6-((3-(5-(5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-니코티노니트릴	405 / 406	198
316		5-((3-(5-(이미다조[1,5-a]-피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴	413 / 414	198
317		5-((3-(5-(이미다조[1,2-a]-피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴	413 / 414	198
318		5-((3-(5-(2-클로로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피라진-2-카르보니트릴	407 / 408	198
319		5-클로로-6-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-	442 / 443	199

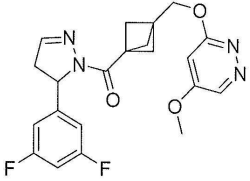
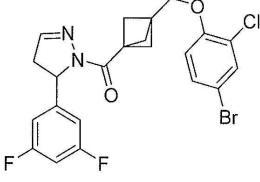
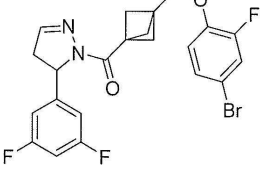
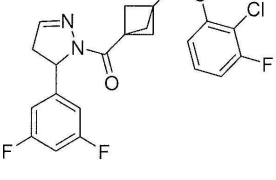
[1256]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		니코티노니트릴		
320		6-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 니코티노니트릴	408 / 409	199
321		(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 일)(3-(((3,5- 디플루오로피리딘-2-일)- 옥시)메틸)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	419 / 420	199
322		(3-(((5-클로로피리미딘-2- 일)옥시)메틸)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 일)메탄논	418 / 419	199
323		6-((3-(5-(3,5- 디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1- 카르보닐)바이시클로- [1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)- 피리다진-3-카르보니트릴	409 / 410	199

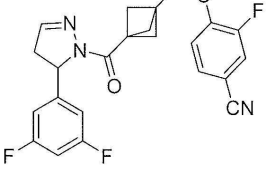
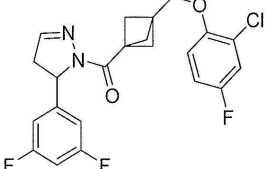
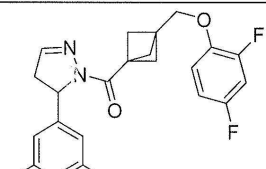
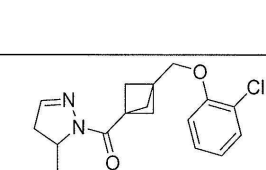
[1257]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
324		2-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피리미딘-5-카르보니트릴	409 / 410	199
325		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-(((5-플루오로피리미딘-2-일)-옥시)메틸)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	402 / 403	199
326		5-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-피라진-2-카르보니트릴	409 / 410	199
327		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-(((4-메톡시피리미딘-2-일)옥시)메틸)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	414 / 415	199
328		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-(((2,5-디플루오로피리딘-3-일)-옥시)메틸)바이시클로-	419 / 420	199

[1258]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
		[1.1.1]펜탄-1-일)메타논		
329		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-((5-메톡시피리다진-3-일)-옥시)메틸)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메타논	414 / 415	199
330		(3-((4-브로모-2-클로로-페녹시)메틸)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메타논	494 / 495, 497	202
331		(3-((4-브로모-2-플루오로-페녹시)메틸)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메타논	478 / 479	202
332		(3-((2-클로로-3-플루오로-페녹시)메틸)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메타논	434 / 435	202

[1259]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
333		4-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-3-플루오로벤조니트릴	425 / 426	202
334		(3-((2-클로로-4-플루오로-페녹시)메틸)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄논	434 / 435	202
335		(3-((2,4-디플루오로페녹시)-메틸)바이시클로[1.1.1]-펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메탄논	418 / 419	202
336		(3-((2-클로로페녹시)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)-메탄논	416 / 417	202

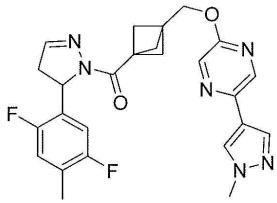
[1260]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
337		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)(3-(<i>o</i> -톨릴옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논	396 / 397	202
338		(3-((2,5-디플루오로페녹시)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)메타논	418 / 419	202
339		6-((3-(5-(4-시클로프로필-3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-니코티노니트릴	448 / 449	203
340		1-((3-(5-(4-시클로프로필-3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1 <i>H</i> -피라졸-1-카르보닐)바이시클로-[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1 <i>H</i> -인다졸-5-카르보니트릴	471 / 472	203

[1261]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
341		(3-((2-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페녹시)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-메탄논	496 / 497	204
342		6-((3-(5-(3,5-디플루오로-4-(히드록시메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-니코티노니트릴	438 / 439	207
343		5-((3-(5-(2-플루오로-3-(히드록시메틸)페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보닐)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)피라진-2-카르보니트릴	C ₂₂ H ₂₀ F N ₅ O ₃ 421.16 / 422	207
344		(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라진-2-일)옥시)메틸)-바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	C ₂₄ H ₂₂ F 2N ₆ O ₂ 464.18	204

[1262]

Ex. No	구조	명칭	MS ^(a)	Proc. Ex. No. ^(b)
345		(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	C ₂₅ H ₂₄ F ₂ 2N ₆ O ₂ 478.19	204

(a) MS 는 정확한 질량 / 관찰된 MS⁺ 로서 보고된다

(b) 합성은 언급된 예에 대해 사용된 절차와 유사하다

[1263]

[1264] 표 6. 선택된 ¹H NMR 데이터.

Ex. No.	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
226	δ 7.33 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 3H), 5.61 – 5.51 (m, 1H), 5.31 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 6H).
227	δ 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 5.74 – 5.63 (m, 1H), 5.31 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 6H).
228	δ 7.16 – 7.10 (m, 4H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 6.76 (dt, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 4H), 1.81 – 1.73 (m, 3H).
233	δ 8.40 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 8.29 – 8.17 (m, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 5.41 – 5.15 (m, 1H), 4.64 – 4.42 (m, 2H), 4.18 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.85 (s, 5H), 1.47 – 1.34 (m, 2H).

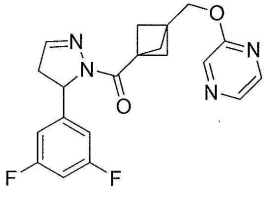
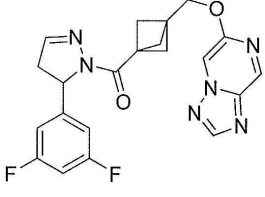
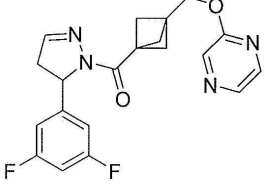
[1265]

Ex. No.	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
234	δ 8.44 – 8.37 (m, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 1H), 7.91 – 7.69 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 5.40 – 5.15 (m, 1H), 4.63 – 4.41 (m, 2H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.47 – 1.43 (m, 1H), 1.38 – 1.33 (m, 1H).
235	δ 8.55 (s, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.37 – 5.31 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.87 (s, 6H).

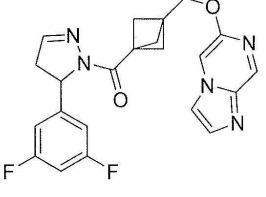
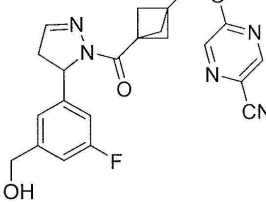
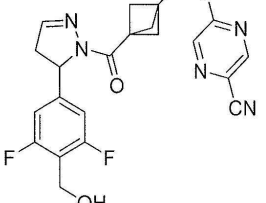
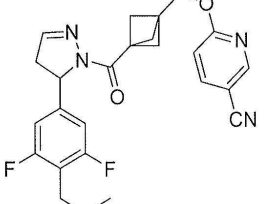
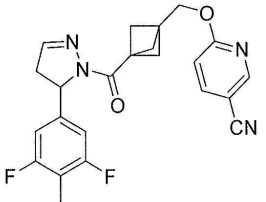
[1266]

[1267] 상기 기재된 방법을 사용하여 하기 화합물을 일반적으로 제조할 수 있다. 제조시, 이들 화합물이 본원에 개

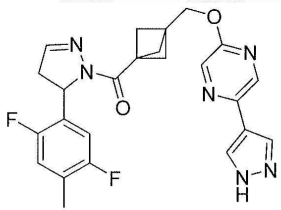
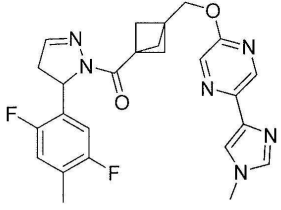
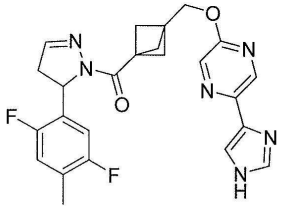
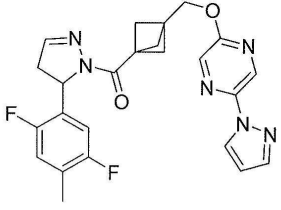
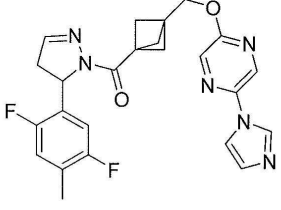
시된 실시예에서 제조된 화합물과 유사한 활성을 가질 것임이 예상된다.

구조	명칭	화학식 / 정확한 질량, amu
	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3- ((피라진-2- 일옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜 탄-1-일)메타논	$C_{20}H_{18}F_2N_4O_2$ 384.14
	(3-(((1,2,4)트리아졸로[1,5- a]피라진-6- 일옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜 탄-1-일)(5-(3,5-디플루오로페닐)- 4,5-디히드로-1H-피라졸-1- 일)메타논	$C_{21}H_{18}F_2N_6O_2$ 424.15
	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3- ((피라진-2-일옥시)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논	$C_{20}H_{18}F_2N_4O_2$ 384.14

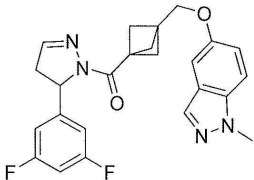
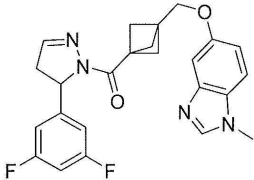
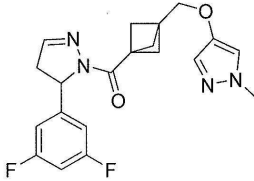
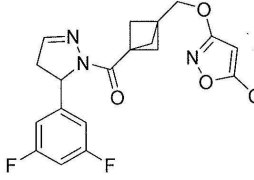
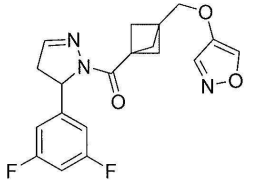
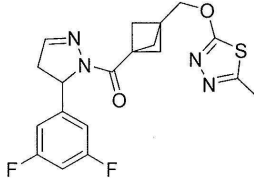
[1268]

	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3- ((이미다조[1,2- <i>a</i>]피라진-6- 일옥시)메틸)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메타논	C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₂ 423.15
	5-((3-(5-(3-플루오로-5- (히드록시메틸)페닐)-4,5-디히드로- 1H-피라졸-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)- 메톡시)피라진-2-카르보니트릴	C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O ₃ 421.16
	5-((3-(5-(3,5-디플루오로-4- (히드록시메틸)페닐)-4,5-디히드로- 1H-피라졸-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)- 메톡시)피라진-2-카르보니트릴	C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₃ 439.15
	6-((3-(5-(3,5-디플루오로-4- (메톡시메틸)페닐)-4,5-디히드로- 1H-피라졸-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)- 메톡시)니코티노니트릴	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₃ 452.17
	6-((3-(5-(4-(아미노메틸)-3,5- 디플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H- 피라졸-1-카르보닐)- 바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)- 메톡시)니코티노니트릴	C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₂ 437.17

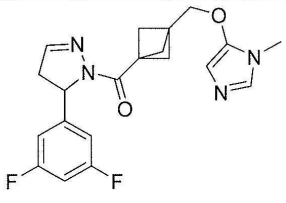
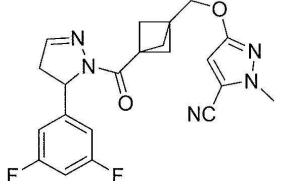
[1269]

	(3-(((5-(1H-피라졸-4-일)피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18
	(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논	$C_{25}H_{24}F_2N_6O_2$ 478.19
	(3-(((5-(1H-이미다졸-4-일)피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18
	(3-(((5-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18
	(3-(((5-(1H-이미다졸-1-일)피라진-2-일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)(5-(2,5-디플루오로-4-메틸페닐)-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)메탄논	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18

[1270]

	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((1- 메틸-1H-인다졸-5- 일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜 탄-1-일)메타논	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ 436.17
	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((1- 메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5- 일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜 탄-1-일)메타논	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ 436.17
	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((1- 메틸-1H-피라졸-4- 일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜 탄-1-일)메타논	C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₄ O 386.16
	3-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메톡시)이속사졸-5- 카르보니트릴	C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃ 398.12
	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3- ((이속사졸-4- 일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜 탄-1-일)메타논	C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃ 373.12
	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((5- 메틸-1,3,4-티아디아졸-2- 일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜 탄-1-일)메타논	C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ S 404.11

[1271]

	(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1-일)(3-(((1- 메틸-1H-이미다졸-5- 일)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜 탄-1-일)메탄논	$C_{20}H_{20}F_2N_4O_2$ 386.16
	3-((3-(5-(3,5-디플루오로페닐)-4,5- 디히드로-1H-피라졸-1- 카르보닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1- 일)메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-5- 카르보니트릴	$C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ 411.15

[1272]

[1273] 실시예 1-343 의 화합물의 RIPK1 억제제로서의 활성을 하기 어세이에서 설명한다.

[1274] 생물학적 활성 어세이

[1275] 본원에 기재된 화합물은 RIPK1 에 시험관 내에서 결합하고, 세포 어세이에서 다운스트림 분자 표적의 인산화를 억제하는 것으로 나타났다.

[1276] *ADP-Glo 키나아제 어세이*

[1277] RIPK1 활성을 측정하기 위해, ADP-Glo 키나아제 어세이 (Promega, Catalog #V7002) 를 사용하여 ATP 의 ADP 로의 전환을 측정하였다. 이 효소 어세이는 50 mM HEPES pH 7.5 (Gibco, Catalog #15630-080), 50mM NaCl (Teknova, Catalog #S0252), 30mM MgCl₂ (Ambion, Catalog #AM9530G), 1mM DTT (Santa Cruz Biotechnology, Catalog #sc-29089), 0.05% BSA (Sigma, Catalog #A3059-50G) 및 0.02% CHAPS (Sigma, Catalog #C5070-5G) 으로 이루어진 어세이 완충액을 사용하여 384-웰 흰색, Optiplate (Perkin Elmer, Catalog #6007299) 에서 수행하였다. 시험 화합물의 저장 용액을 100% DMSO (Sigma, Catalog #D2650) 중에서 제조하고, 100% DMSO 를 사용하여 1:3 으로 연속적으로 희석하였다. 화합물을 어세이 완충액에 1:40 으로 추가로 희석하고, 2 μ l/웰을 어세이 플레이트에 옮겼다. 어세이 완충액에 희석된 RIPK1 단백질 (SignalChem, Catalog #R07-11G-05) 의 4 μ l/웰 (최종 농도 5 nM) 을 어세이 플레이트에 첨가한 후 실온에서 10 분 예비배양하였다. 이어서, 어세이 완충액에 희석된 4 μ l/웰의 ATP (Promega, Catalog #V7002) (최종 농도 50 μ M) 를 어세이 플레이트에 첨가한 후, 6 시간의 반응 시간을 두었다. RIPK1 및 ATP 의 최종 농도는 10 μ l 부피를 의미한다. 발광은 BioTek SynergyTM NEO 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. IC₅₀ 값을 Genedata Screener 소프트웨어를 사용하는 4-파라미터 로지스틱 곡선 (logistic curve) 피팅을 사용하여 계산하였다. 결과는 하기 표 2 에 나타나 있으며, 여기서 다중 실행 동안의 평균 값이 주어진다.

[1278] 표 7. RIPK1 활성

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
1	40
2	21190
3	51
4	19
5	17
6	23
7	21
8	28
9	16
10	2912
11	20
12	243
13	1510
14	12
15	22
16	12857
17	570
18	70
19	363
20	1114
21	70
22	11
23	30
24	38845
25	(a)
26	59
27	14

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
28	32
29	213
30	124
31	55
32	196
33	466
34	1073
35	4630
36	19254
37	(a)
38	(a)
39	(a)
40	4451
41	31
42	31
43	1702
44	38
45	8593
46	157
47	93
48	186
49	22
50	16
51	22
52	24
53	24
54	409

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
55	896
56	19
57	32
58	34
59	43
60	44
61	45
62	46
63	104
64	10
65	11
66	16
67	19
68	20
69	22
70	34
71	39
72	78
73	111
74	124
75	323
76	5387
77	7114
78	12951
79	425
80	24732
81	11

[1279]

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
82	11
83	16
84	22
85	18
86	19
87	21
88	24
89	25
90	(a)
91	(a)
92	56
93	79
94	109
95	151
96	162
97	219
98	240
99	280
100	284
101	486
102	1996
103	2661
104	3046
105	(a)
106	371
107	183
108	206

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
109	42
110	134
111	43
112	73
113	4232
114	>16667, 8899
115	(a)
116	(a)
117	(a)
118	(a)
119	(a)
120	(a)
121	(a)
122	998
123	501
124	156
125	2798
126	49
127	158
128	17
129	515
130	238
131	375
132	139
133	20
134	24
135	18

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
136	20
137	379
138	113
139	95
140	49
141	34
142	79
143	122
144	145
145	169
146	324
147	30
148	80
149	3933
150	5455
151	242
152	98
153	204
154	4860
155	814
156	38
157	42
158	24
159	1123
160	82
161	50
162	46

[1280]

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
163	114
164	57
165	27
166	308
167	306
168	865
169	343
170	4672
171	670
172	4347
173	9.1
174	48
175	16
176	19
177	54
178	103
179	9.6
180	392
184	136
185	32
186	113
187	447
188	454

(a) > 50,000

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
189	27
190	30
191	74
192	80
193	292
194	32
199	8.3
202	32
208	2268
210	9.4
212	11
213	33
218	25
219	47
222	220
226	35
228	433
230	93
233	223
234	211
248	23
252	43
253	51

Ex. No.	RIPK1 효소 Avg IC50 (nM)
255	49
258	1013
260	528
261	4522
320	19
321	18
325	21
326	37
327	75
328	116
330	11
331	13
332	19
333	16
334	18
335	18
336	31
337	24
338	26

[1281]

[1282]

인간 U937 세포 네크로토시스 어세이

[1283]

인간 단핵구 세포주 U937 (CRL-1593.2) 를 ATCC 로부터 구입하였다. 세포를 10% 열 불활성화된 소 태아 혈청 (Gibco, Catalog #16140-071), 100 단위/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신 (Gibco, Catalog #15140-122) 이 보충된 RPMI-1640 배지 (Gibco, Catalog #11875-093) 에서 가습된 인큐베이터 (37°C, 5% CO₂) 내에서 통상적으로 유지시켰다. 어세이를 위해, 세포를 10% 소 태아 혈청 (Sigma, Catalog #F2442), 100 유닛/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 보충된 RPMI-1640 페놀 레드 프리 배지 (Gibco, Catalog #11835-030) 에 재현탁시켰다. 세포를 25 ng/mL 인간 TNFalpha (Cell Sciences, Catalog #CSI15659B) 및 25 µM z-VAD-FMK (R&D Systems, Catalog #FMK001) 으로 자극한 후, 웰 당 5000 개의 세포를 40 µl 의 부피로 흰색, CulturPlate-384 (Perkin Elmer, Catalog #6007680) 에 시딩하였다. 시험 화합물의 저장 용액을 100% DMSO (Sigma, Catalog #D2650) 중에서 제조하고, 100% DMSO 를 사용하여 1:3 으로 연속적으로 희석하였다. 화합물을 어세이 매질에 1:40 으로 추가로 희석하고, 10 µl/웰을 플레이트에 옮겼다. 화합물 첨가 후, 플레이트를 37°C 및 5% CO₂ 에서 22 시간 동안 인큐베이션하였다. 22 시간 후, 생존력을 20 µl 의 Cell Titer-Glo 2.0 (Promega, Catalog #G9243) 의 첨가로 평가하였다. 조직 배양 플레이트를 오비탈 진탕기 상에서 300 RPM 에서 실온에서 15 분 동안 암실에서 진탕시켰다. 발광은 PerkinElmer EnvisionTM 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. IC₅₀ 값을 Genedata Screener 소프트웨어를 사용하는 4-파라미터 로지스틱 곡선 (logistic curve) 피팅을 사용하여 계산하였다. 결과는 하기 표 3 에 나타나 있으며, 여기서 다중 실행 동

안의 평균 값이 주어진다.

[1284]

표 8. hU937 활성

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
3	112
4	9
5	20
6	20
7	18
8	51
9	62
11	18
12	887
14	24
16	>10000
18	284
21	114
22	5

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
23	158
26	472
27	167
28	193
29	647
30	708
31	462
41	272
42	51
43	4208
47	1112
48	1295
49	67
50	36

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
51	40
52	16
54	2641
55	8926
56	63
57	110
58	160
59	226
60	178
61	211
62	133
63	238
64	7
65	44

[1285]

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
67	54
68	34
69	44
70	26
71	134
72	98
73	527
74	514
81	12
82	31
83	67
84	3
85	24
87	33
88	94
89	137
92	518
93	398
94	994
101	1343
106	1467
109	470
110	734
111	249
112	285
124	751
126	440
127	1256
128	48

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
129	3858
130	1240
131	1925
132	826
133	10
134	46
135	53
136	58
137	2687
138	417
139	493
140	53
141	58
142	750
143	495
144	1184
145	701
146	1916
147	142
148	912
151	1189
152	363
153	553
155	5294
156	159
157	170
158	62
159	3611
160	404

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
161	157
162	210
163	730
164	214
165	193
166	1971
167	1878
168	6188
169	3313
170	9890
171	3699
172	>10000
173	53
174	63
175	47
176	87
177	536
178	228
184	1243
185	77
186	682
192	197
193	1392
194	155
195	1.5
196	631
197	0.77
198	7.4
199	9.3

[1286]

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
200	8558
201	7.1
202	18
203	5.5
204	22
205	436
206	109
207	633
208	4300
209	362
210	10
211	16
212	19
213	63
214	71
215	80
216	92
217	99
218	113
219	292
220	312.
221	992
222	1100
223	9745
224	51
225	92
226	51
227	133
228	2405

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
229	5058
230	407
231	3040
232	8108
233	1194
234	1969
235	339
236	3.8
237	7.8
238	8.4
239	10
240	13
241	18
242	20
243	31
244	37
245	43
246	73
247	81
248	186
249	299
250	267
251	397
252	436
253	479
254	503
255	550
256	895
257	2075

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
258	3825
259	5452
260	5605
261	9471
262	4672
263	9497
264	12
265	8.3
266	1800
267	3.8
268	3.9
269	5.4
270	16
271	20
272	24
273	30
274	61
275	73
276	76
277	81
278	97
279	104
280	106
281	148
282	153
283	160
284	161
285	164
286	218

[1287]

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
287	257
288	276
289	281
290	445
291	620
292	956
293	1497
294	5613
295	5681
296	5854
297	6059
298	6700
299	7012
300	7419
301	7739
302	9872
303	500
304	6.0
305	6.5
306	6.6

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
307	8.7
308	11
309	13
310	22
311	40
312	62
313	251
314	475
315	666
316	694
317	8508
318	55
319	21
320	30
321	45
322	60
323	153
324	166
325	193
326	204

Ex. No.	hU937 Avg IC ₅₀ (nM)
327	381
328	409
329	1289
330	21
331	28
332	33
333	36
334	45
335	46
336	55
337	140
338	165
339	453
340	54
341	23
342	380
344	56
345	61
346	16

[1288]

[1289]

본 출원에서 인용되는, 미국 또는 외국의 모든 참조, 특허 또는 출원은 그들 전체로 본 명세서에 기재된 바와 같이 참조로 본 명세서에 편입된다. 임의의 불일치가 발생하는 경우에, 본 명세서에 문자 그대로 개시된 자료들이 우선한다.

[1290]

전술한 설명으로부터, 당업자는 본 발명의 본질적인 특징을 용이하게 확인할 수 있으며, 이의 정신 및 범위를 벗어나지 않고서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적응시키기 위해서 다양한 변경 및 수정을 할 수 있다.