(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0030558
(43) 공개일자 2020년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) *A61K 31/5383* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7004030
(22) 출원일자(국제) 2018년07월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년02월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/068998
(87) 국제공개번호 WO 2019/012063
국제공개일자 2019년01월17일
(30) 우선권주장
62/532,767 2017년07월14일 미국(US)

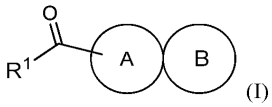
(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
파텔 스나헬
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
해밀톤 그레고리
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **이환형 케톤 화합물 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은, 하기 화학식 I의 신규 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 상기 화합물의 사용 방법을 제공한다:



(I)

상기 식에서, R^1, 상기 A 고리 및 상기 B 고리는 본원에 기술된 바와 같다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4196 (2013.01)
A61K 31/5383 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
C07D 498/04 (2013.01)

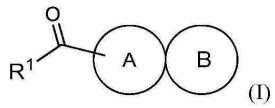
(72) 발명자
자오 길링
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
천 후이펀
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
다니엘스 블레이크
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
스티발라 크레이그
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)

상기 식에서,

R^1은, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, 4원 내지 8원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고, R^1은 임의적으로, F, Cl, Br, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 하이드록실, 하이드록시메틸, 시아노, 시아노메틸, 시아노에틸, $C(O)C_1$-C_6 알킬, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;

각각의 R^N은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^N은 인접 N과 함께 4원 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

상기 A 고리는, 유일한 헤테로원자로서 (i) 2 또는 3개의 질소 원자, (ii) 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자, 또는 (iii) 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고; 상기 A 고리는 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고;

상기 B 고리는 4원 내지 8원 사이클로알킬, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴이고; 상기 B 고리는 하기 항목 (a), 하기 항목 (b) 또는 이들 둘 다에 따라 치환된다:

(a) 할로겐, 중수소, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기(이때, 2개의 C_1-C_6 알킬 치환기는 함께, 가교된 또는 스파이로환형 고리를 형성할 수 있고; 상기 B 고리 내의 질소 원자가 치환되는 경우, 상기 치환기는 할로겐; 시아노; 또는 질소 원자에 직접 결합된 산소 또는 황 원자를 갖는, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 또는 C_1-C_6 티오알킬이 아님); 및

(b) C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기(이때, 페닐 고리 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 시아노, 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음).

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1이, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$,

페닐, 벤질, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1이 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고, R^1이 임의적으로, F, Cl, 메틸, 에틸, 하이드록실, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 시아노, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메톡시 및 트라이플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되고,

각각의 R^N이 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^N이 인접 N과 함께 4원 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

상기 A 고리가, 유일한 헤테로원자로서 (i) 2 또는 3개의 질소 원자, (ii) 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자, 또는 (iii) 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고; 상기 A 고리는 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고;

상기 B 고리가 4원 내지 8원 사이클로알킬, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴이고; 상기 B 고리는 하기 항목 (a), 하기 항목 (b) 또는 이들 둘 다에 따라 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

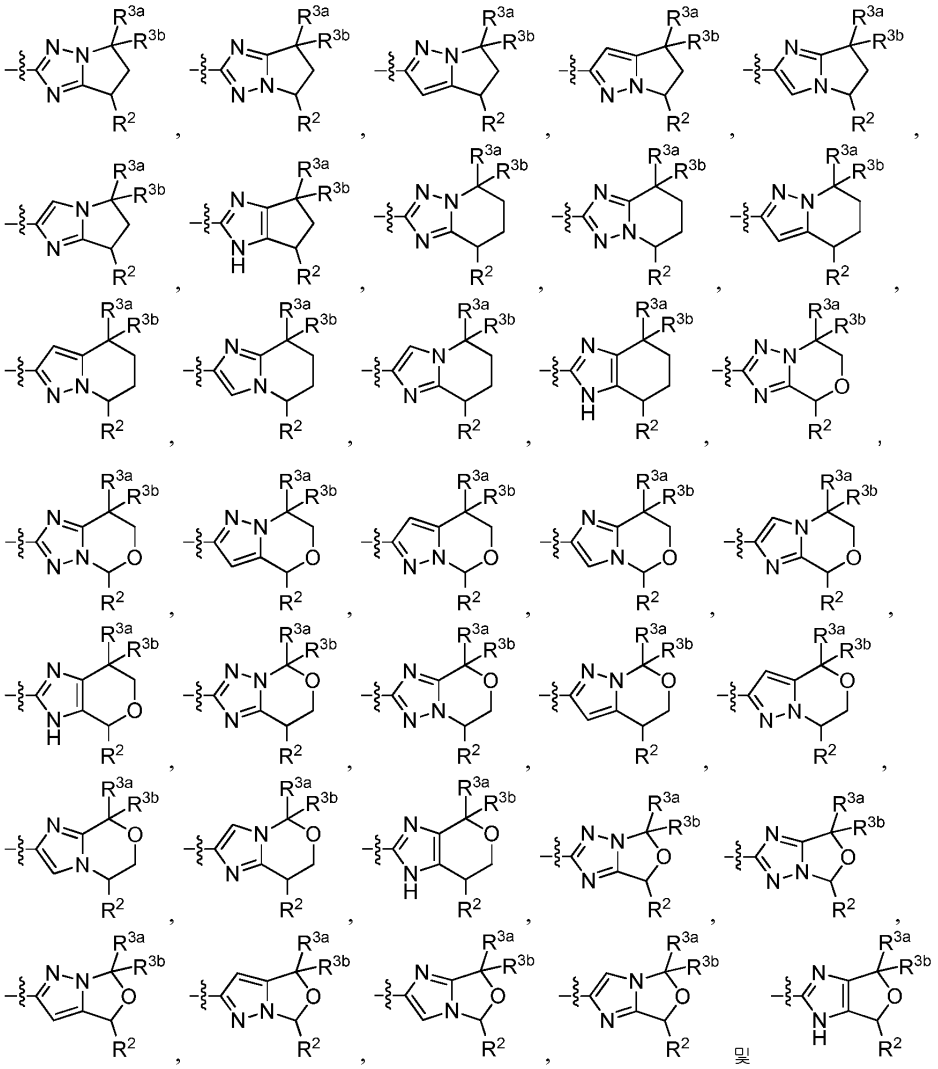
(a) 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기(이때, 2개의 C_1-C_6 알킬 치환기는 함께, 가교된 또는 스파이로환형 고리를 형성할 수 있고; 상기 B 고리 내의 질소 원자가 치환되는 경우, 상기 치환기는 할로겐; 시아노; 또는 질소 원자에 직접 결합된 산소 또는 황 원자를 갖는, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 또는 C_1-C_6 티오알킬이 아님); 및

(b) C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기(이때, 페닐 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음).

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 A 고리 및 상기 B 고리가 함께, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



및

상기 식에서,

R^2는, H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 페닐 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 하기와 같이 선택된다:

(i) R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 나머지 하나는, D, F, Cl, OH, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 사이클로프로필, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

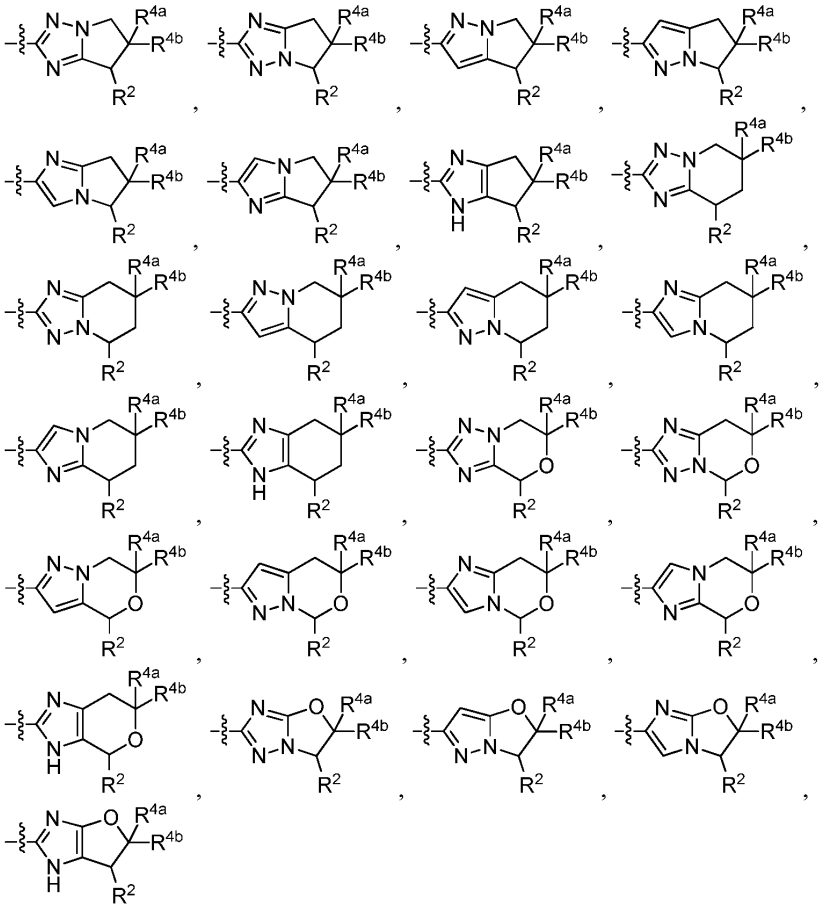
(ii) R^{3a} 및 R^{3b}는 각각, D, F, Cl, OH, CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, R^{3a} 및 R^{3b}가 둘 다 OH 또는 CN일 수는 없거나,

(iii) R^{3a} 및 R^{3b}가 함께 사이클로프로필을 형성함.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 A 고리 및 상기 B 고리가 함께, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^2는, H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 페닐 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고;

R^{4a} 및 R^{4b}는 하기와 같이 선택된다:

(i) R^{4a} 및 R^{4b} 중 하나는 H이고, 나머지 하나는, D, F, Cl, OH, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 사이클로프로필, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

(ii) R^{4a} 및 R^{4b}는 각각, D, F, Cl 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 5

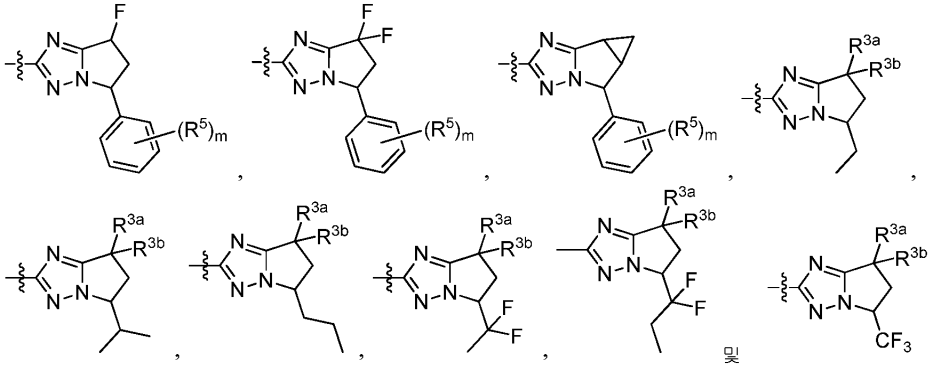
제 3 항에 있어서,

R^2가, 페닐, 모노플루오로페닐, 다이플루오로페닐, 모노클로로페닐 및 다이클로로페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 3 항에 있어서,

상기 A 고리 및 상기 B 고리가 함께, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^{3a} 및 R^{3b}는 하기와 같이 선택되고:

(i) R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 나머지 하나는, D, F, Cl, OH, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 사이클로프로필, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

(ii) R^{3a} 및 R^{3b}는 각각, D, F, Cl, OH, CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, R^{3a} 및 R^{3b}가 둘 다 OH 또는 CN일 수는 없거나,

(iii) R^{3a} 및 R^{3b}가 함께 사이클로프로필을 형성함;

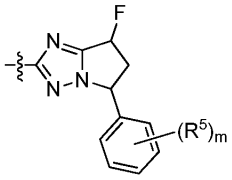
각각의 R^5는, H, F, Cl, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m은 1, 2 또는 3이다.

청구항 7

제 3 항에 있어서,

상기 A 고리 및 상기 B 고리가 함께 하기 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

각각의 R^5는, H, F, Cl, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m은 1, 2 또는 3이다.

청구항 8

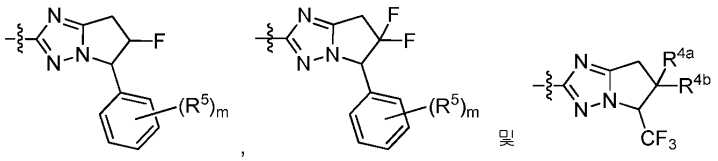
제 4 항에 있어서,

R^2가, 페닐, 모노플루오로페닐, 다이플루오로페닐, 모노클로로페닐 및 다이클로로페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 4 항에 있어서,

상기 A 고리 및 상기 B 고리가 함께, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^{4a} 및 R^{4b}는 하기와 같이 선택되고:

(i) R^{4a} 및 R^{4b} 중 하나는 H이고, 나머지 하나는, F, Cl, OH, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 사이클로프로필, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

(ii) R^{4a} 및 R^{4b}는 각각, F, Cl 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택됨;

각각의 R^5는, H, F, Cl, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m은 1, 2 또는 3이다.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 본원의 표 1 또는 표 2로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

선택되는 화합물이, 100 nM 미만의 RIP1 키나아제 억제 활성(K_i)을 갖는 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 치료학적 비활성 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료학적 활성 성분으로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군, 타우병증, 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군, 타우병증, 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 위한, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제 12 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 16

파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군, 타우병증, 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제 12 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 17

염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 녹내장, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 척추관절염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제 12 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 18

치료 효과량의, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제 12 항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 질환 또는 장애의 치료 방법으로서, 상기 질환 또는 장애는, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군, 타우병증, 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 19

치료 효과량의, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제 12 항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 질환 또는 장애의 치료 방법으로서, 상기 질환 또는 장애는, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 녹내장, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 척추관절염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 알츠하이머병인, 치료 방법.

청구항 21

제 18 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 다발성 경화증인, 치료 방법.

청구항 22

제 18 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 파킨슨병인, 치료 방법.

청구항 23

제 18 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 근위축성 측삭 경화증인, 치료 방법.

청구항 24

제 18 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 헌팅톤병인, 치료 방법.

청구항 25

제 18 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 척수 근위축증인, 치료 방법.

청구항 26

제 19 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 염증성 장 질환인, 치료 방법.

청구항 27

제 19 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 크론병인, 치료 방법.

청구항 28

제 19 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 궤양성 대장염인, 치료 방법.

청구항 29

제 19 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 건선인, 치료 방법.

청구항 30

제 19 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 건선성 관절염인, 치료 방법.

청구항 31

제 19 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 류마티스성 관절염인, 치료 방법.

청구항 32

제 19 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 척추관절염인, 치료 방법.

청구항 33

제 19 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 소아 특발성 관절염인, 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 포유동물에서의 치료 및/또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히, 염증, 세포 사멸 등과 관련된 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 RIP1 키나아제 억제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 수용체-상호작용 단백질-1("RIP1") 키나아제는 세린/트레오닌 단백질 키나아제이다. RIP1은, 특히, 프로그램화된 세포 사멸 경로(예컨대, 세포괴사(necroptosis))의 중재와 관련된 세포 신호전달의 조절제이다. 가장 잘 연구된 형태의 세포괴사형 세포 사멸은 TNFα(종양 괴사 인자)에 의해 개시되지만, 세포괴사는 또한, TNFα 사멸 리간드 계열의 다른 일원(Fas 및 TRAIL/Apo2L), 인터페론, 톨(Toll)-유사 수용체(TLR) 신호전달, 및 DNA 센서 DAI(인터페론 조절 인자의 DNA-의존성 활성제)를 통한 바이러스 감염에 의해 유도될 수 있다[문헌 1 내지 3]. TNFR1(TNF 수용체 1)에 TNFα가 결합하면, TNFR1 삼량체화 및 세포내 복합체(복합체-I) 형성을 촉발한다. TRADD(TNF 수용체-관련 사멸 도메인 단백질)는 TNFR1의 세포내 사멸 도메인에 결합하고, 이들 단백질 둘 다에 존재하는 사멸 도메인을 통해 단백질 키나아제 RIP1(수용체-상호작용 단백질 1)을 모집한다[문헌 4]. TNFR1-관련 신호전달 복합체로의 초기 모집 이후, RIP1은 제 2 세포질 복합체(복합체-II)로 이동한다[문헌 5 내지 7]. 복합체-II는, 단백질 FADD(Fas-관련 단백질), RIP1, 카스파제-8 및 cFLIP를 함유하는 사멸 도메인에 의해 형성된다. 카스파제-8이 충분히 활성화되지 않거나 이의 활성이 차단되는 경우, 단백질 키나아제 RIP3이 상기 복합체로 모집되어 네크로좀(necrosome)을 형성하고, 이것이 세포괴사형 세포 사멸 개시를 유발할 것이다[문헌 8 내지 10]. 네크로좀이 형성되면, RIP1 및 RIP3은, 세포괴사형 세포 사멸에 필수적인 일련의 자가(auto) 및 교차 인산화 사건에 관여한다. 세포괴사는, 임의의 상기 2개의 키나아제에서의 돌연변이를 불활성화시키는 키나아제에 의해, 또는 RIP1 키나아제 억제제(네크로스타틴) 또는 RIP3 키나아제 억제제에 의해 화학적으로 완전히 차단될 수 있다[문헌 11 내지 13]. RIP3의 인산화는, 세포괴사형 세포 사멸의 핵심 요소인 의사-키나아제(pseudokinase) MLKL(혼합된 계통 키나아제 도메인-유사(mixed lineage kinase domain-like))의 결합 및 인산화를 허용한다[문헌 14 및 15].

[0003] 세포괴사는 심근 경색증, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 허혈성-재관류 손상, 염증성 장 질환, 망막 변성 및 다수의 다른 통상적 임상 장애에서의 중대한 병리생리학적 관련성을 가진다[문헌 16]. 따라서, RIP1 키나아제 활성의 선택적 억제제가, 상기 경로에 의해 매개되고 염증 및/또는 세포괴사형 세포 사멸과 관련된 질환의 잠재적 치료제로서 바람직하다.

[0004] RIP1 키나아제 억제제는 이전에 기술되었다. 최초로 공개된, RIP1 키나아제 활성 억제제는 네크로스타틴 1(Nec-1)이었다[문헌 17]. RIP1 키나아제 활성을 차단하는 다양한 능력을 가진 Nec-1의 변형된 버전이 상기 초기 발견의 뒤를 이었다[문헌 11 및 18]. 최근에는, 네크로스타틴 부류의 화합물과 구조적으로 상이한 추가적인 RIP1 키나아제 억제제가 기술되었다[문헌 19, 20 및 21].

[0005] 상기 인용된 참고문헌 각각을 그 전체로 본원에 참고로 인용한다.

[0006] 참고문헌

[0007] 문헌 1. Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H. and Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. Nature reviews. Molecular cell biology. **15**, 135-147.

[0008] 문헌 2. Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. Trends in cell biology. **25**, 347-353.

[0009] 문헌 3. de Almagro, M. C. and Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics.

Semin Cell Dev Biol. **39**, 56-62.

[0010] 문헌 4. Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. Immunological reviews. **246**, 95-106.

[0011] 문헌 5. O'Donnell, M. A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W. C. and Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. Curr Biol. **17**, 418-424.

[0012] 문헌 6. Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D. P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. and Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. Molecular cell. **43**, 449-463.

[0013] 문헌 7. Bertrand, M. J., Milutinovic, S., Dickson, K. M., Ho, W. C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J. W., Jaquith, J. B., Morris, S. J. and Barker, P. A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. Mol Cell. **30**, 689-700.

[0014] 문헌 8. Wang, L., Du, F. and Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. Cell. **133**, 693-703.

[0015] 문헌 9. He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. and Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. Cell. **137**, 1100-1111.

[0016] 문헌 10. Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T. D., Guildford, M. and Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. Cell. **137**, 1112-1123.

[0017] 문헌 11. Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., Ch'en, I. L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G. D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S. M., Gerber, S. A., Lugovskoy, A. and Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. Nat Chem Biol. **4**, 313-321.

[0018] 문헌 12. Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. and Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. Science. **343**, 1357-1360.

[0019] 문헌 13. Kaiser, W. J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J. W., Gough, P. J., Sehon, C. A., Marquis, R. W., Bertin, J. and Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. The Journal of biological chemistry. **288**, 31268-31279.

[0020] 문헌 14. Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. and Liu, Z. G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **109**, 5322-5327.

[0021] 문헌 15. Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. and Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. Cell. **148**, 213-227.

[0022] 문헌 16. Linkermann, A. and Green, D. R. (2014) Necroptosis. The New England journal of medicine. **370**, 455-465.

[0023] 문헌 17. Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G. D., Mitchison, T. J., Moskowitz, M. A. and Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. **1**, 112-119.

[0024] 문헌 18. Takahashi, N., Duprez, L., Grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., DuHadaway, J. B., Goossens, V., Roelandt, R., Van Hauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, G. C., Degterev, A., Yuan, J. and Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. Cell Death Dis. **3**, e437.

[0025] 문헌 19. Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C., Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. and Gough, P. J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. ACS medicinal chemistry letters. **4**, 1238-1243.

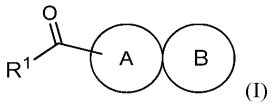
[0026] 문헌 20. Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G. D. and Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. Cell Rep.

[0027] 문헌 21. 국제 특허 출원 공개 제 WO 2014/125444 호.

[0028] 문헌 22. 국제 특허 출원 공개 제 WO 2017/004500 호.

발명의 내용

[0029] 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0030] 

(I)

[0031] 상기 식에서,

[0032] R^1은, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, 4원 내지 8원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고, R^1은 임의적으로, F, Cl, Br, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 하이드록실, 하이드록시메틸, 시아노, 시아노메틸, 시아노에틸, C(O)C_1-C_6 알킬, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;

[0033] 각각의 R^N은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^N은 인접 N과 함께 4원 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

[0034] 상기 A 고리는, 유일한 헤테로원자로서 (i) 2 또는 3개의 질소 원자, (ii) 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자, 또는 (iii) 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고; 상기 A 고리는 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고;

[0035] 상기 B 고리는 4원 내지 8원 사이클로알킬, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴이고; 상기 B 고리는 하기 항목 (a), 하기 항목 (b) 또는 이들 둘 다에 따라 치환된다:

[0036] (a) 할로겐, 중수소, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기(이때, 2개의 C_1-C_6 알킬 치환기는 함께, 가교된 또는 스파이로환형 고리를 형성할 수 있고; 상기 B 고리

내의 질소 원자가 치환되는 경우, 상기 치환기는 할로겐; 시아노; 또는 질소 원자에 직접 결합된 산소 또는 황 원자를 갖는, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 또는 C_1-C_6 티오알킬이 아님); 및

[0037] (b) C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기(이때, 페닐 고리 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 시아노, 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음).

[0038] 또한, 본원에서는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 특정 실시양태는, 경구 전달에 적합한 약학 조성물을 포함한다.

[0039] 또한, 본원에서는, 경구 전달에 적합한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제의 경구 제형이 제공된다.

[0040] 또한, 본원에서는, RIP1 키나아제와 관련된 염증, 세포 사멸 등과 관련된 질환 및 장애(후술됨)의 치료 방법이 제공된다.

[0041] 또한, 본원에서는, 치료 활성 성분으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0042] 또한, 본원에서는, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군, 타우병증, 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0043] 또한, 본원에서는, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군, 타우병증, 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 위한, 본원에 제공된 실시양태 중 임의의 하나에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 조성물이 제공된다.

[0044] 또한, 본원에서는, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군, 타우병증, 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0045] 또한, 본원에서는, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 녹내장, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 척추관절염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 정의

[0047] 본원에서 제시되는 바와 같이, 모든 화학식 및 포괄적인 화학 구조는, 당업자가 이해하는 바와 같이, 적당한 원자가 및 원자들 간의 화학적으로 안정한 결합을 제공하도록 해석되어야 한다. 적절한 경우, 치환기는 하나보다 많은 인접 원자에 결합될 수 있다(예컨대, 2개의 결합이 존재하는 경우, 알킬은 메틸렌을 포함함).

[0048] 본원에서 제시되는 화학식에서, "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소 및 브롬(즉, F, Cl, Br)을 지칭한다.

[0049] "알킬"은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 임의적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_{12} 알킬 기를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 알킬은 C_1-C_6 알킬 기를 지칭한다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸을 포함한다. 본원에서 제공되는 치환된 알킬 기는, 할로겐, 시아노, 트라이플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐, OH, CO_2H, $CO_2(C_1$-C_4 알킬), NH_2, $NH(C_1$-C_4 알킬), $N(C_1$-C_4 알킬)$_2$, $NH(C{=}O)C_1$-C_4 알킬, $(C{=}O)NH(C_1$-C_4 알킬), $(C{=}O)N(C_1$-C_4 알킬)$_2$, $S(C_1$-C_4 알킬), $SO(C_1$-C_4 알킬), $SO_2(C_1$-C_4 알킬), $SO_2NH(C_1$-C_4 알킬), $SO_2N(C_1$-C_4 알킬)$_2$, 및 $NHSO_2(C_1$-C_4 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 몇몇 실시양태에서, 치환된 알킬 기는 1 또는 2개의 치환기를 가진다. 몇몇 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된다.

[0050] "사이클로알킬"은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 임의적으로 치환된 C_3-C_{12} 사이클로알킬 기를 지칭하고, 스파이로환형 및 가교된 이환형 기를 포함하며, 이때 치환기는, 할로겐, 시아노, 트라이플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐, OH, CO_2H, $CO_2(C_1$-C_4 알킬), NH_2, $NH(C_1$-C_4 알킬), $N(C_1$-C_4 알킬)$_2$, $NH(C{=}O)C_1$-C_4 알킬, $(C{=}O)NH(C_1$-C_4 알킬), $(C{=}O)N(C_1$-C_4 알킬)$_2$, $S(C_1$-C_4 알킬), $SO(C_1$-C_4 알킬), $SO_2(C_1$-C_4 알킬), $SO_2NH(C_1$-C_4 알킬), $SO_2N(C_1$-C_4 알킬)$_2$, 및 $NHSO_2(C_1$-C_4 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 사이클로알킬은 C_3-C_6 사이클로알킬 기를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, C_3-C_6 사이클로알킬 기는 임의적으로 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된다. 몇몇 실시양태에서, C_3-C_6 사이클로알킬 기는 임의적으로 1 내지 3개의 불소 원자로 치환된다. 예시적인 C_3-C_6 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 예시적인 C_3-C_{12} 사이클로알킬 기는 바이사이클로[3.1.0]헥실, 바이사이클로[2.1.1]헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클[4.1.0]헵틸, 스파이로[4.2]헵틸, 사이클로옥틸, 스파이로[4.3]옥틸, 스파이로[5.2]옥틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클[2.2.2]옥탄일, 아다만틸, 데칼린일, 및 스파이로[5.4]데칸일을 추가로 포함한다. 적절한 경우, 사이클로알킬 기는, 상기 사이클로알킬 기와 또다른 고리 시스템(예컨대, 화학식 I의 C 고리) 사이에 1개 초과의 화학 결합이 존재하도록, 다른 기에 융합될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 비치환된다.

[0051] "할로알킬"은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_{12} 알킬 기를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 할로알킬은 C_1-C_6 할로알킬 기를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 할로알킬 기의 1 내지 3개의 수소 원자가 할로겐으로 대체된다. 몇몇 실시양태에서, 할로알킬 기의 모든 수소 원자가 할로겐으로 대체된다(예컨대, 트라이플루오로메틸). 몇몇 실시양태에서, 할로알킬은 본원에 정의된 바와 같고, 이때 할로겐은 각각의 경우 불소이다. 예시적인 할로알킬 기는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함한다.

[0052] "알콕시"는, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 각각의 경우 2개의 탄소 원자 사이에 하나 이상의 산소 원자가 존재하는, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_{12} 알킬 기를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 알콕시는 C_1-C_6 알콕시 기를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에서 제공되는 C_1-C_6 알콕시 기는 1개의 산소 원자를 가진다. 예시적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OC(CH_3)_3$, $CH(CH_3)OCH_3$, $CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $CH(CH_3)OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, 및 $CH_2OCH_2OCH_2OCH_3$를 포함한다.

[0053] "사이클로알콕시"는, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 환형이고 1개의 산소 원자를 함유하는 C_4-C_{10} 또는 C_4-C_6 알콕시 기(상기 정의된 바와 같음)를 지칭한다. 예시적인 사이클로알콕시 기는 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 및 테트라하이드로피란일을 포함한다.

[0054] "할로알콕시"는, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 각각의 경우 2개의 탄소 원자 사이에 1 또는 2개의 산소 원자가 존재하는 C_1-C_6 할로알킬 기(상기 정의된 바와 같음)를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에서 제공되는 C_1-C_6 할로알콕시 기는 1개의 산소 원자를 가진다. 예시적인 할로알콕시 기는 OCF_3, $OCHF_2$ 및 CH_2OCF_3를 포함한다.

[0055] "티오알킬"은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 산소 원자가 황 원자로 대체된 C_1-C_{12} 또는 C_1-C_6 알콕시 기(상기 정의된 바와 같음)를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 티오알킬 기는, 1 또는 2개의 산소 원자로 치환된 황 원자를 포함할 수 있다(즉, 알킬설폰 및 알킬설폭사이드). 예시적인 티오알킬 기는, 각각의 경우 각각의 산소 원자가 황 원자로 대체된, 상기 알콕시의 정의에서 예시된 것들이다.

[0056] "티오사이클로알킬"은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 환형이고 1개의 황 원자를 함유하는 C_4-C_{10} 또는 C_4-C_6 티오알킬 기(상기 정의된 바와 같음)을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 티오사이클로알킬 기의 황 원자는 1 또는 2개의 산소 원자로 치환된다(즉, 환형 설폰 또는 설폭사이드). 예시적인 티오사이클로알킬 기는 티에탄일, 티올란일, 티안일, 1,1-다이옥소티올란일, 및 1,1-다이옥소티안일을 포함한다.

[0057] "헤테로사이클릴"은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 고리 내에 탄소 이외에, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 원자를 갖는, 단일 포화된 또는 부분적으로 불포화된 4원 내지 8원 고리를 지칭한다. 상기 용어는 또한, 1개 이상의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리를 갖는 다중 축합된 고리 시스템을 포함하고, 상기 다중 축합된 고리 시스템은 7 내지 12개의 원자를 갖고 추가로 하기에 기술된다. 따라서, 상기 용어는, 고리 내에, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 4개의 헤테로원자 및 약 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 단일 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리(예컨대, 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원 고리)를 포함한다. 상기 고리는 C-분지화될 수 있다(즉, C_1-C_4 알킬로 치환됨). 상기 고리는 하나 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 옥소 기로 치환될 수 있고, 황 및 질소 원자는 이들의 산화된 형태로도 존재할 수 있다. 예시적인 헤테로사이클은, 비제한적으로, 아제티딘일, 테트라하이드로퓨란일 및 피페리딘일을 포함한다. 상기 다중 축합된 고리 시스템의 고리는, 원자가 요건이 허용되는 경우, 융합된 결합, 스파이로 결합 및 가교된 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 상기 다중 축합된 고리 시스템의 개별적인 고리들이 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 다중 축합된 고리 시스템의 부착 위치가, 헤테로사이클에 대해 상기 정의된 바와 같이, 상기 다중 축합된 고리 시스템의 임의의 위치일 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클 다중 축합된 고리 시스템에 대한 부착 위치는, 상기 헤테로사이클릴 기의 임의의 적합한 원자(예컨대, 탄소 원자 및 질소 원자)일 수 있음을 이해해야 한다. 예시적인 헤테로사이클은, 비제한적으로, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 호모피페리딘일, 모폴린일, 티오모폴린일, 피페라진일, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로옥사졸릴, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴, 벤즈옥사진일, 다이하이드로옥사졸릴, 크로만일, 1,2-다이하이드로피리딘일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 1,3-벤조다이옥솔릴, 1,4-벤조다이옥산일, 스파이로[사이클로프로판-1,1'-이소인돌린일]-3'-온, 이소인돌린일-1-온, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄일, 이미다졸리딘-2-온, N-메틸피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘온, 히단토인, 다이옥솔란, 프탈이미드, 1,4-다이옥산, 티오모폴린, 티오모폴린-S-옥사이드, 티오모폴린-S,S-옥사이드, 피란, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘, 트로판, 2-아자스파이로[3.3]헵탄, (1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, (1s,4s)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 피롤리딘-2-온을 포함한다.

[0058] 몇몇 실시양태에서, 상기 헤테로사이클릴은, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_4-C_{10} 헤테로사이클릴이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 헤테로사이클릴 기는 이환형 또는 스파이로환형이 아니다. 몇몇 실시양태에서, 상기 헤테로사이클릴은 1 내지 3 헤테로원자를 갖는 C_5-C_6 헤테로사이클릴이고, 이때 3개의 헤테로원자가 존재하는 경우, 적어도 2개는 질소이다.

[0059] "아릴"은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 모든 탄소 방향족 단일 고리 또는 모든 다중 축합된 탄소 고리 시스템을 지칭하며, 이때 상기 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 상기 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자, 6 내지 12개의 탄소 원자, 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 가진다. 아릴은 페닐 라디칼을 포함한다. 아릴은 또한, 약 9 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 다중 축합된 고리 시스템(예컨대, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하며, 이때 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 나머지 고리들은 방향족일 수 있거나 방향족이 아닐 수 있다(즉, 카보사이클). 상기 다중 축합된 고리 시스템은, 상기 다중 축합된 고리 시스템의 임의의 카보사이클 상에서 하나 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 옥소 기로 임의적으로 치환된다. 상기 다중 축합된 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건이 허용되는 경우, 융합된 결합, 스파이로 결합 및 가교된 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합된 고리 시스템의 부착 부위가, 상기 정의된 바와 같이, 상기 고리 시스템의 임의의 위치(예컨대, 상기 고리의 방향족 또는 카보사이클 부분)가 될 수 있음을 이해해야

한다. 예시적인 아릴 기는 페닐, 인덴일, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 안트라센일 등을 포함한다.

[0060] "헤테로아릴"은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 고리 내에 탄소 이외의 하나 이상의 원자를 갖는 5원 또는 6원 방향족 고리를 지칭하며, 이때 상기 원자는, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된다. "헤테로아릴"은 또한, 8 내지 16개의 원자를 갖고 하나 이상의 상기 방향족 고리를 갖는 다중 축합된 고리 시스템을 포함하며, 상기 다중 축합된 고리 시스템은 하기에 추가로 기술된다. 따라서, "헤테로아릴"은, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 4개의 헤테로원자 및 약 1 내지 6개의 탄소 원자의 단일 방향족 고리를 포함한다. 상기 황 및 질소 원자는 산화된 형태로도 존재할 수 있되, 단, 상기 고리는 방향족이다. 예시적인 헤테로아릴 고리 시스템은, 비제한적으로, 피리딜, 피리미딘일, 옥사졸릴 또는 퓨릴을 포함한다. "헤테로아릴"은 또한, 다중 축합된 고리 시스템(예컨대, 2 또는 3개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하며, 이때 헤테로아릴 기(상기 정의된 바와 같음)는, 헤테로아릴(예를 들어, 나프티리딘일, 예컨대 1,8-나프티리딘일을 형성함), 헤테로사이클(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프티리딘일, 예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일을 형성함), 카보사이클(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴을 형성함) 및 아릴(예를 들어, 인다졸릴을 형성함)로부터 선택되는 하나 이상의 고리과 축합되어, 다중 축합된 고리 시스템을 형성한다. 따라서, 헤테로아릴(단일 방향족 고리 또는 다중 축합된 고리 시스템)은 헤테로아릴 고리 내에 1 내지 15개의 탄소 원자 및 약 1 내지 6개의 헤테로원자를 가진다. 상기 다중 축합된 고리 시스템은, 상기 축합된 고리의 카보사이클 또는 헤테로사이클 부분 상에서 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 옥소 기로 임의적으로 치환될 수 있다. 상기 다중 축합된 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건이 허용되는 경우, 융합된 결합, 스파이로 결합 및 가교된 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 상기 다중 축합된 고리 시스템의 개별적인 고리가 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 다중 축합된 고리 시스템의 부착 위치가, 헤테로아릴에 대해 상기 정의된 바와 같이, 상기 다중 축합된 고리 시스템의 임의의 위치(예컨대, 상기 다중 축합된 고리 시스템의 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴 또는 카보사이클 부분)가 될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합된 고리 시스템에 대한 부착 위치가 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합된 고리 시스템의 임의의 적합한 원자, 예를 들어 탄소 원자 및 헤테로원자(예컨대, 질소)가 될 수 있음을 이해해야 한다. 예시적인 헤테로아릴은, 비제한적으로, 피리딜, 피롤릴, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 피라졸릴, 티엔일, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 퓨릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인다졸릴, 퀸옥살릴, 퀸아졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 티아나프텐일, 피롤로[2,3-b]피리딘일, 퀸아졸린일-4(3H)-온, 트라이아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸 및 3b,4,4a,5-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[3,4]사이클로펜타[1,2-c]피라졸을 포함한다.

[0061] 본원에서 용어 "키랄"은, 거울상 파트너의 비-중첩성 특성을 갖는 분자를 지칭하고, 용어 "비키랄"은, 이의 거울상 파트너에 대해 중첩가능한 분자를 지칭한다.

[0062] 본원에서 용어 "입체 이성질체"는, 동일한 화학 구성을 갖지만 공간 내 원자 또는 기의 배열에 대하여 상이한 화합물을 지칭한다.

[0063] 본원에서 화학 구조 내의 결합을 가로지르는 물결선 "〰"는, 물결형 결합이 화학 구조 내에서 분자의 잔부와 만나는 결합의 부착 위치를 나타낸다.

[0064] 본원에서 용어 "C-연결된"은, 상기 용어가 기술하는 기가, 고리 탄소 원자를 통해 분자의 잔부에 부착됨을 의미한다.

[0065] 본원에서 용어 "N-연결된"은, 상기 용어가 기술하는 기가, 고리 질소 원자를 통해 분자의 잔부에 부착됨을 의미한다.

[0066] "부분입체 이성질체"는, 2개 이상의 키랄성 중심을 갖고 이의 분자들이 서로에 대해 거울상이 아닌 입체 이성질체를 지칭한다. 부분입체 이성질체들은 상이한 물리적 특성(예컨대, 융점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성)을 가진다. 부분입체 이성질체들의 혼합물은 고 해상도 분석 절차(예컨대, 전기영동 및 크로마토그래피) 하에 분리될 수 있다.

[0067] "거울상 이성질체"는, 서로에 대해 중첩가능하지 않은, 화합물의 2개의 입체 이성질체를 지칭한다.

[0068] 본 명세서에 사용된 입체화학적 정의 및 관례는 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Chemicals", John Wiley & Sons, Inc, New York, 1994]을 따른다. 본 발명의

화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체 이성질체 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물의 모든 입체 이성질체 형태, 예컨대 비제한적으로 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 아트로프 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물도 본 발명의 일부를 구성한다. 수많은 유기 화합물이 광학 활성 형태로 존재한다(즉, 평면-편광된 광의 평면을 회전시키는 능력을 나타낸다). 광학 활성 화합물을 나타내는데 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배열을 의미한다. 접두사 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광된 광의 회전 부호를 나타내는데 사용되고, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d 접두어가 있는 화합물은 우선성이다. 제시된 화학 구조에서, 이들 입체 이성질체는 서로 거울상이라는 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체 이성질체가 또한 거울상 이성질체로 지칭될 수 있고, 이러한 이성질체들의 혼합물은 종종 거울상 이성질체 혼합물로 지칭된다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체라 지칭되며, 화학 반응 또는 과정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 나타날 수 있다. "라세미 혼합물" 및 "라세미체"라는 용어는, 광학 활성이 없는 2개의 거울상 이성질체들의 등몰(equimolar) 혼합물을 지칭한다.

[0069] 본원 화학식의 화합물에서 결합이 비-입체화학적 방식으로(예컨대, 편평하게) 도시되는 경우, 상기 결합이 부착되는 원자는 모든 입체화학적 가능성을 포함한다. 본원 화학식의 화합물에서, 한정된 입체화학적 방식(예컨대, 굵은 활자체, 굵은-쐐기, 점선 또는 점선형-쐐기)으로 결합이 도시되는 경우, 입체화학적 결합이 부착된 원자는, 달리 언급되지 않는 한, 도시된 절대 입체 이성질체가 풍부한 것으로 이해되어야 한다. 하나의 실시양태에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체 이성질체가 51% 이상일 수 있다. 또다른 실시양태에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체 이성질체가 80% 이상일 수 있다. 또다른 실시양태에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체 이성질체가 90% 이상일 수 있다. 또다른 실시양태에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체 이성질체가 95% 이상일 수 있다. 또다른 실시양태에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체 이성질체가 97% 이상일 수 있다. 또다른 실시양태에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체 이성질체가 98% 이상일 수 있다. 또다른 실시양태에서, 상기 화합물은 도시된 절대 입체 이성질체가 99% 이상일 수 있다.

[0070] 본원에서 용어 "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"는, 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한, 상이한 에너지의 구조 이성질체들을 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변 이성질체(양성자성 호변 이성질체로도 지칭됨)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예컨대 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변 이성질체는 결합 전자의 일부의 재편성에 의한 상호전환을 포함한다.

[0071] 본원에서 용어 "용매화물"은, 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 회합체 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는, 비제한적으로 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함한다. 용어 "수화물"은, 용매 분자가 물인 복합체이다.

[0072] 본원에서 용어 "보호 기"는, 화합물 상의 특정 작용 기를 차단하거나 보호하는데 통상적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "아미노-보호 기"는, 화합물에서 아미노 작용기를 차단하거나 보호하는, 아미노 기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노-보호 기는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, t-부톡시카보닐(BOC), 벤질옥시카보닐(CBZ) 및 9-플루오렌일메틸렌옥시카보닐(Fmoc)을 포함한다. 유사하게, "하이드록시-보호 기"는, 하이드록시 작용기를 차단하거나 보호하는, 하이드록시 기의 치환기를 지칭한다. 적합한 보호 기는 아세틸 및 실릴을 포함한다. "카복시-보호 기"는, 카복시 작용기를 차단하거나 보호하는, 카복시 기의 치환기를 지칭한다. 통상적인 카복시-보호 기는 페닐설폰일에틸, 시아노에틸, 2-(트라이메틸실릴)에틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔설폰일)에틸, 2-(p-나이트로페닐설펜일)에틸, 2-(다이페닐포스피노)-에틸, 나이트로에틸 등을 포함한다. 보호 기 및 이의 사용에 대한 일반적인 설명은 문헌[P.G.M. Wuts and T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006]을 참조한다.

[0073] 본원에서 용어 "포유동물"은, 비제한적으로, 인간, 마우스, 래트, 기니 피그, 원숭이, 개, 고양이, 말, 소, 돼지 및 양을 포함한다.

[0074] 본원에서 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 본원에 기술된 화합물 상에서 발견되는 특정 치환기에 따라, 비교적 무독성 산 또는 염기를 사용하여 제조된, 활성 화합물의 염을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은, 무용매로 또는 적합한 비활성 용매 중에서, 상기 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 염기와 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 무기 염기로부터 유도된 염의 예는, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제 2 철, 제 1 철, 리튬, 마그네슘, 망간, 2가 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 유기 염기로부터 유도된 염의 예는, 1급, 2급 및 3급 아민(예를 들어, 치환된 아민, 환형 아민, 자연 발생적 아민, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페

인, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등)의 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은, 무용매로 또는 적합한 비활성 용매 중에서, 상기 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시킴으로 수득할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예는, 무기 산(예컨대, 염산, 브롬화수소산, 질산, 카본산, 일수소 카본산, 인산, 일수소 인산, 이수소 인산, 황산, 일수소 황산, 요오드화 수소산, 또는 아인산)으로부터 유도된 염뿐만 아니라, 비교적 무독성 유기 산(예컨대, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등)으로부터 유도된 염을 포함한다. 이는 또한, 아미노산의 염(예컨대, 아르기네이트) 및 유기산(예컨대, 글루쿠론산 또는 갈락툰산(galactunoric acid))의 염 등을 포함한다(예를 들어, 문헌[Berge, S. M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 발명의 특정 화합물은, 상기 화합물이 염기 부가 염 또는 산 부가 염으로 전환되도록 하는 염기성 작용기 및 산성 작용기를 둘 다 포함한다.

[0075] 상기 화합물의 중성 형태는, 상기 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리함으로써 재생될 수 있다. 상기 화합물의 모 형태는 다양한 염 형태와 특정 물리적 특성(예컨대, 극성 용매에 대한 용해도) 면에서 상이하지만, 그렇지 않은 경우에는, 상기 염은, 본 발명의 목적을 위해, 상기 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0076] 본 발명은, 염 형태에 더하여, 전구약물 형태인 화합물을 제공한다. 본원에서 "전구약물"이라는 용어는, 생리학적 조건 하에 화학적 변화를 용이하게 겪어 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물을 지칭한다. 추가적으로, 전구약물은, 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은, 적합한 효소 또는 화학적 시약을 갖는 경피 패치 내에 배치되는 경우, 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0077] 본 발명의 전구약물은, 아미노산 잔기, 또는 2개 이상(예컨대, 2, 3 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩타이드 쇄가 아마이드 또는 에스터 결합을 통해 본 발명의 화합물의 자유 아미노, 하이드록시 또는 카복실산 기에 공유 결합되는 화합물을 포함한다. 상기 아미노산 잔기는 비제한적으로, 통상적으로 3문자 기호로 지정된 20개의 자연 발생적 아미노산을 포함하며, 또한 포스포세린, 포스포트레오닌, 포스포타이로신, 4-하이드록시프롤린, 하이드록시리신, 데모신, 이소데모신, 감마-카복시글루타메이트, 히푸르산, 옥타하이드로인돌-2-카복실산, 스타틴, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산, 페니실라민, 오르니틴, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 메틸-알라닌, 파라-벤조일페닐알라닌, 페닐글리신, 프로파길글리신, 사르코신, 메티오닌 설폰 및 3급-부틸글리신을 포함한다.

[0078] 전구약물의 추가적 유형 역시 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 자유 카복실 기는 아마이드 또는 알킬 에스터로서 유도체화될 수 있다. 또다른 예로서, 자유 하이드록시 기를 포함하는 본 발명의 화합물은, 이러한 자유 하이드록시 기를, 예컨대 비제한적으로, 문헌[Fleisher, D et al, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115]에 개시된 바와 같은, 포스페이트 에스터, 헤미석시네이트, 다이메틸아미노아세테이트, 또는 포스포릴옥시메틸옥시카보닐 기로 전환시킴으로써 전구약물로서 유도체화될 수 있다. 하이드록시 및 아미노 기의 카바메이트 전구약물이 또한 포함되며, 하이드록시 기의 카보네이트 전구약물, 설포네이트 에스터 및 설페이트 에스터도 포함된다. (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에터로서의 하이드록시 기의 유도체화 역시 포함되며, 이때 상기 아실 기는, 예컨대 비제한적으로, 임의적으로 에터, 아민 및 카복실산 작용기로 치환된 알킬 에스터일 수 있거나, 상기 아실 기는 전술된 바와 같은 아미노산 에스터이다. 이러한 유형의 전구약물은 문헌[J. Med. Chem., (1996), 39:10]에 기술되어 있다. 다른 특정 예는, 알코올 기의 수소 원자를, (C_{1-6})알카노일옥시메틸, 1-((C_{1-6})알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C_{1-6})알카노일옥시)에틸, (C_{1-6})알콕시카보닐옥시메틸, N-(C_{1-6})알콕시카보닐아미노메틸, 석시노일, (C_{1-6})알카노일, 알파-아미노(C_{1-4})알카노일, 아릴아실 및 알파-아미노아실, 또는 알파-아미노아실-알파-아미노아실과 같은 기로 대체한 것을 포함하며, 이때 각각의 알파-아미노아실 기는 독립적으로, 자연 발생적 L-아미노산, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_{1-6})알킬)_2$ 및 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실 기의 제거로부터 유래한 라디칼)로부터 선택된다.

[0079] 전구약물 유도체의 추가의 예는, 예를 들어, (a) 문헌[Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard,

(Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)]; (b) 문헌[A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)]; (c) 문헌[H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992)]; (d) 문헌[H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988)]; 및 (e) 문헌[N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)]을 참조하며, 상기 문헌 각각을 본원에 구체적으로 인용한다.

[0080] 추가적으로, 본 발명은, 본 발명의 화합물의 대사산물을 제공한다. 본원에서 "대사산물"이란, 명시된 화합물 또는 이의 염의 체내 대사를 통해 생성된 생성물을 지칭한다. 이러한 생성물은, 예를 들어, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 탈아마이드화, 에스터화, 탈에스터화, 효소 분할 등으로부터 유래할 수 있다.

[0081] 대사산물 생성물은 전형적으로, 본 발명의 화합물의 방사성-표지된(예컨대, ^{14}C 또는 ^{3}H) 동위원소를 제조하고, 이를 검출가능한 용량(예컨대, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 동물(예컨대, 레트, 쥐, 기니 피그, 원숭이 또는 인간)에게 비경구적으로 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간(전형적으로, 약 30초 내지 30시간)을 허용하고, 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 전환 생성물을 단리함으로써 동정된다. 이러한 생성물은 표지되었기 때문에 용이하게 단리된다(다른 물질들은 대사산물 내에 남아있는 에피토프 결합 능력을 가진 항체를 사용하여 단리됨). 대사산물 구조는 통상적 방법, 예컨대 MS, LC/MS 또는 NMR 분석으로 측정된다. 일반적으로, 대사산물의 분석은 당업자에게 널리 공지된 통상적 약물 대사 연구와 같은 동일한 방식으로 수행된다. 대사산물 생성물은, 생체 내에서 달리 발견되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 치료적 투여량에 대한 진단 분석에 유용하다.

[0082] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태(수화된 형태 포함)로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 등가이며, 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도와 등가이며, 본 발명의 범주 이내인 것으로 의도된다.

[0083] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 포함한다. 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체, 위치 이성질체 및 개별적인 이성질체(예컨대, 개별적인 거울상 이성질체)는 모두 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0084] 본원에서 "조성물"이라는 용어는, 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 명시된 양의 명시된 성분들의 조합으로부터 유래하는 임의의 생성물도 포함하는 것으로 의도된다. "약학적으로 허용가능한"이란, 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분들과 상용성이어야 하고, 이의 수용체에 해롭지 않아야 함을 의미한다.

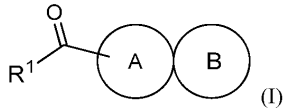
[0085] 용어 "치료하다" 및 "치료"는, 치료적 처치 및/또는 예방적 처치 또는 예방 조치를 둘 다 지칭하고, 이때 대상은 바람직하지 않은 생리적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 발달 또는 확산이 둔화된다(줄어든다). 본 발명의 목적을 위해, 이롭거나 바람직한 임상 결과는, 비제한적으로, 증상의 완화, 질환 또는 장애의 정도의 감소, 질환 또는 장애의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태 또는 장애의 개선 또는 완화, 및 검출가능하거나 검출불가능한 (부분적인 또는 전체적인) 차도를 포함한다. 또한, "치료"는, 치료를 받지 않을 경우에 기대된 생존에 비해 연장된 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상은, 이미 질환 또는 장애를 갖는 대상뿐만 아니라, 질환 또는 장애를 갖기 쉬운 대상 또는 예방해야 할 질환 또는 장애를 갖는 대상도 포함한다.

[0086] 어구 "치료 효과량"은, (i) 특정 질환, 증상 또는 장애를 치료하거나, (ii) 특정 질환, 증상 또는 장애의 하나 이상의 징후를 약화시키거나 개선하거나 제거하거나, (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 증상 또는 장애의 하나 이상의 징후의 개시를 막거나 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암 요법의 경우, 효능은, 예를 들어 질환 진행 시간(TTP)을 평가하고/하거나 반응 속도(RR)를 결정함으로써 측정될 수 있다.

[0087] 용어 "생물학적 이용가능성(bioavailability)"은, 환자에게 투여되는 제시된 양의 약물의 전신 이용가능성(즉, 혈액/혈장 수준)을 지칭한다. 생물학적 이용가능성은, 투여되는 투여 형태로부터 전반적인 순환에 도달하는 시간(속도) 및 약물의 총량(정도) 둘 다의 측정을 나타내는 절대 용어이다.

[0088] RIP1 키나아제 억제제

[0089] 본 발명은 하기 화학식 I의 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0090] 

(I)

[0091] 상기 식에서,

[0092] R^1은, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, 4원 내지 8원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고, R^1은 임의적으로, F, Cl, Br, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 하이드록실, 하이드록시메틸, 시아노, 시아노메틸, 시아노에틸, C(O)C_1-C_6 알킬, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;

[0093] 각각의 R^N은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^N은 인접 N과 함께 4원 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

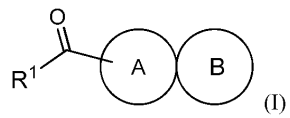
[0094] 상기 A 고리는, 유일한 헤테로원자로서 (i) 2 또는 3개의 질소 원자, (ii) 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자, 또는 (iii) 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고; 상기 A 고리는 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고;

[0095] 상기 B 고리는 4원 내지 8원 사이클로알킬, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴이고; 상기 B 고리는 하기 항목 (a), 하기 항목 (b) 또는 이들 둘 다에 따라 치환된다:

[0096] (a) 할로겐, 중수소, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기(이때, 2개의 C_1-C_6 알킬 치환기는 함께, 가교된 또는 스파이로환형 고리를 형성할 수 있고; 상기 B 고리 내의 질소 원자가 치환되는 경우, 상기 치환기는 할로겐; 시아노; 또는 질소 원자에 직접 결합된 산소 또는 황 원자를 갖는, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 또는 C_1-C_6 티오알킬이 아님); 및

[0097] (b) C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기(이때, 페닐 고리 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음).

[0098] 또다른 실시양태에서, 본원에서는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0099] 

(I)

[0100] 상기 식에서,

[0101] R^1은, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은

탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고, R^1은 임의적으로, F, Cl, 메틸, 에틸, 하이드록실, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 시아노, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메톡시 및 트라이플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되고,

[0102] 각각의 R^N은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^N은 인접 N과 함께 4원 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

[0103] 상기 A 고리는, 유일한 헤테로원자로서 (i) 2 또는 3개의 질소 원자, (ii) 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자, 또는 (iii) 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고; 상기 A 고리는 탄소 원자에 의해 인접 카보닐에 결합되고;

[0104] 상기 B 고리는 4원 내지 8원 사이클로알킬, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴이고; 상기 B 고리는 하기 항목 (a), 하기 항목 (b) 또는 이들 둘 다에 따라 치환된다:

[0105] (a) 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기(이때, 2개의 C_1-C_6 알킬 치환기는 함께, 가교된 또는 스파이로환형 고리를 형성할 수 있고; 상기 B 고리 내의 질소 원자가 치환되는 경우, 상기 치환기는 할로겐; 시아노; 또는 질소 원자에 직접 결합된 산소 또는 황 원자를 갖는, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 또는 C_1-C_6 티오알킬이 아님); 및

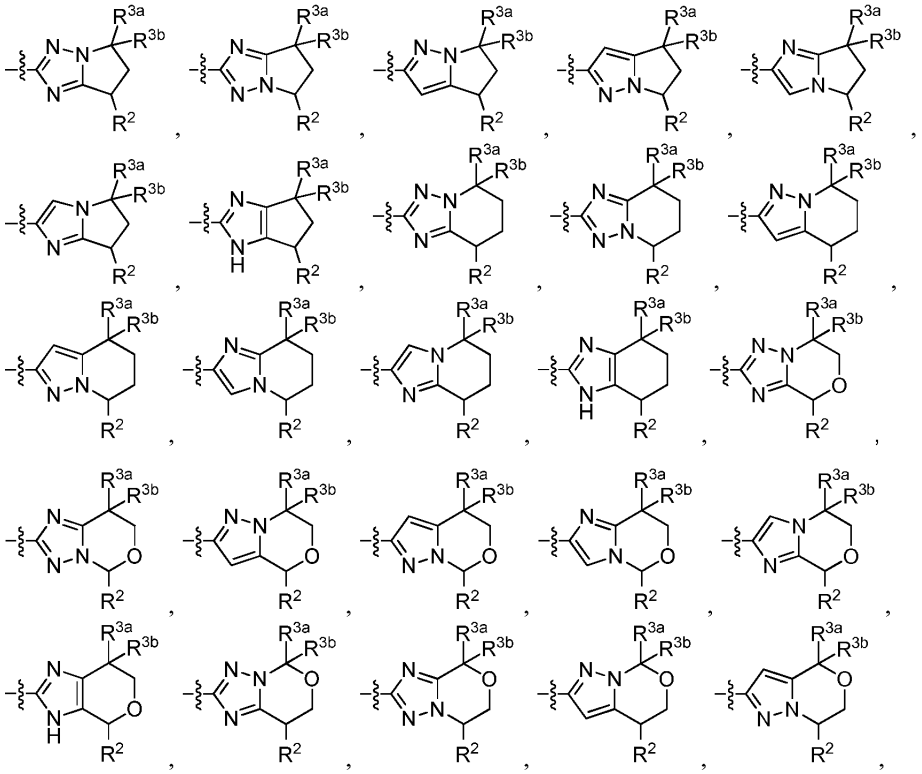
[0106] (b) C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, C_1-C_6 알킬-$N(R^N)_2$, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기(이때, 페닐 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 시아노, 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음).

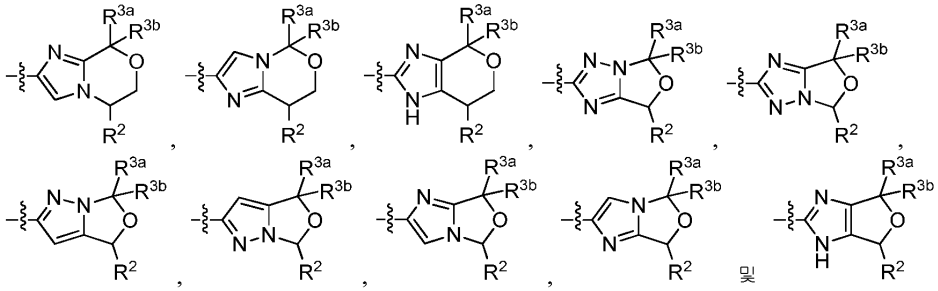
[0107] 몇몇 실시양태에서, R^1은, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 페닐, 벤질, 옥세탄일, 옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일, 티엔일 및 피라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1은 임의적으로, (i) F, Cl, 메틸, 하이드록실, 하이드록시메틸, 시아노 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기, 또는 (ii) 2개의 F 치환기로 치환된다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_4 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_3-C_5 사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_3-C_4 사이클로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 에틸이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 CF_3CH_2이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 2-프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 3급-부틸이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 (2-하이드록시)-2-프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 (2-시아노)-2-프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 C_1-C_4 할로알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 사이클로프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 모노- 또는 다이-플루오로사이클로프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 1-플루오로사이클로프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 2-플루오로사이클로프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 2,2-다이플루오로사이클로프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 1-메틸사이클로프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 1-(하이드록시메틸)사이클로프로필이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 사이클로부틸이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 사이클로펜틸이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 벤질이다. 몇몇 실시양태에서,

R^1은 옥세탄-3-일이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 3-메틸옥세탄-3-일이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 2-피리딜이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 1-메틸피라졸-4-일이다. 몇몇 실시양태에서, R^1은 2-티엔일이다.

[0108] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^N은 독립적으로, H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^N은 C_1-C_4 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^N은 메틸이다.

[0109] 화학식 I의 몇몇 실시양태에서, R^1은 상기 정의된 바와 같고, 상기 A 고리 및 상기 B 고리는 함께, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0110] 

[0111] 

[0112] 상기 식에서,

[0113] R^2는, H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 페닐 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고;

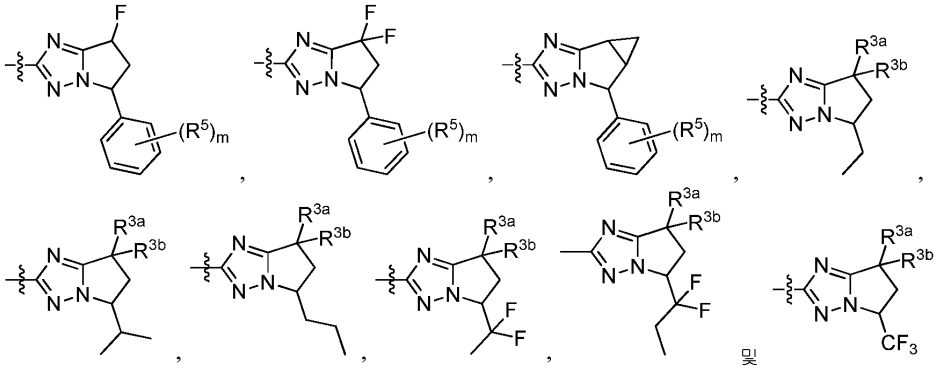
[0114] R^{3a} 및 R^{3b}는 하기와 같이 선택된다:

[0115] (i) R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 나머지 하나는, D, F, Cl, OH, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 사이클로프로필, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0116] (ii) R^{3a} 및 R^{3b}는 각각, D, F, Cl, OH, CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, R^{3a} 및 R^{3b}가 둘 다 OH 또는 CN일 수는 없거나;

[0117] (iii) R^{3a} 및 R^{3b}가 함께 사이클로프로필을 형성함.

[0118] 화학식 I의 몇몇 실시양태에서, R^1은 상기 정의된 바와 같고, 상기 A 고리 및 상기 B 고리는 함께, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0119] 및

[0120] 상기 식에서,

[0121] R^{3a} 및 R^{3b}는 하기와 같이 선택되고:

[0122] (i) R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 H이고, 나머지 하나는, D, F, Cl, OH, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 사이클로프로필, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

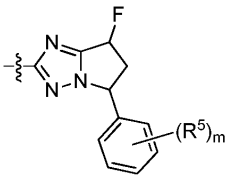
[0123] (ii) R^{3a} 및 R^{3b}는 각각, D, F, Cl, OH, CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, R^{3a} 및 R^{3b}가 둘 다 OH 또는 CN일 수는 없거나,

[0124] (iii) R^{3a} 및 R^{3b}가 함께 사이클로프로필을 형성함;

[0125] 각각의 R^5는, H, F, Cl, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0126] m은 1, 2 또는 3이다.

[0127] 화학식 I의 몇몇 실시양태에서, R^1은 상기 정의된 바와 같고, 상기 A 고리 및 상기 B 고리는 함께 하기와 같다:



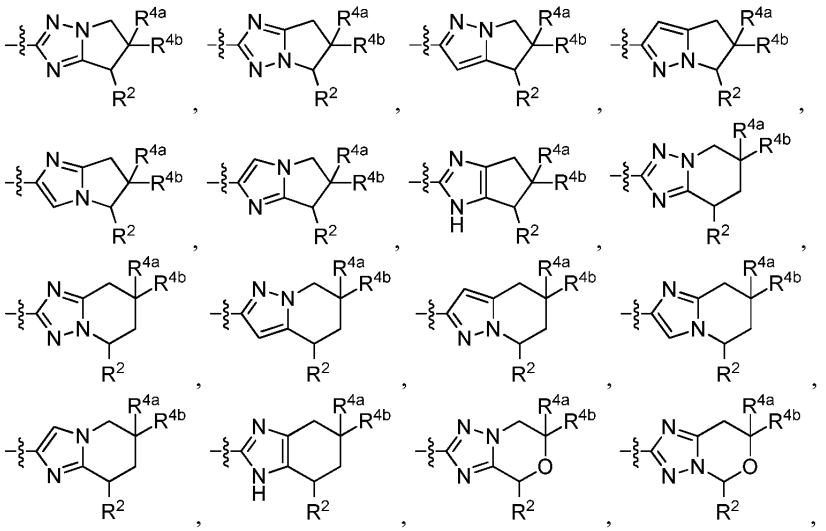
[0128]

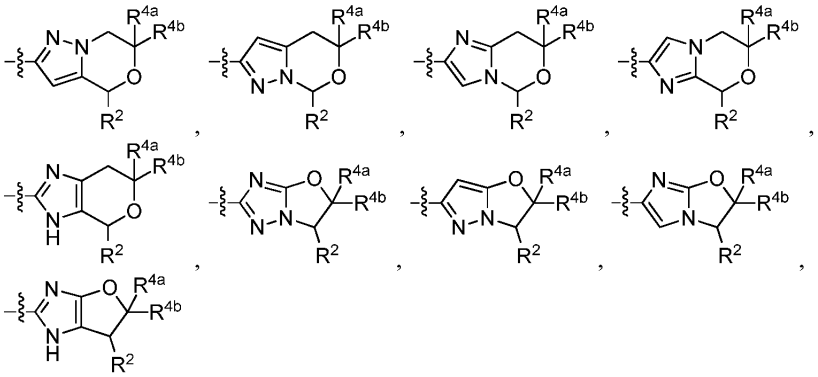
[0129] 상기 식에서,

[0130] 각각의 R^5는, H, F, Cl, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0131] m은 1, 2 또는 3이다.

[0132] 화학식 I의 몇몇 실시양태에서, R^1은 상기 정의된 바와 같고, 상기 A 고리 및 상기 B 고리는 함께, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0133] 

[0134] 

[0135] 상기 식에서,

[0136] R^2는, H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 티오알킬, 페닐, 벤질, CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2CH_2-(C_3-C_6 사이클로알킬), CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), CH_2CH_2-(4원 내지 6원 헤테로사이클릴), 5원 내지 6원 헤테로아릴, 및 CH_2-(5원 내지 6원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 페닐 고리가 존재하는 경우, 이는, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고;

[0137] R^{4a} 및 R^{4b}는 하기와 같이 선택되고:

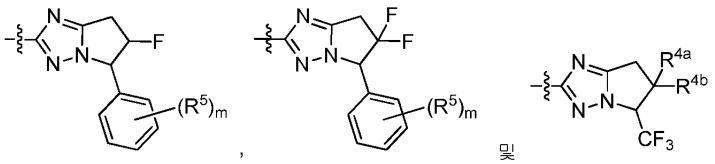
[0138] (i) R^{4a} 및 R^{4b} 중 하나는 H이고, 나머지 하나는, D, F, Cl, OH, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 사이클로프로필, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0139] (ii) R^{4a} 및 R^{4b}는 각각, D, F, Cl 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택됨;

[0140] 각각의 R^5는, H, F, Cl, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0141] 화학식 I의 몇몇 실시양태에서, R^1은 상기 정의된 바와 같고, 상기 A 고리 및 상기 B 고리는 함께, 하기로 이루

어진 군으로부터 선택된다:

[0142] 

[0143] 상기 식에서,

[0144] R^{4a} 및 R^{4b}는 하기와 같이 선택되고:

[0145] (i) R^{4a} 및 R^{4b} 중 하나는 H이고, 나머지 하나는, D, F, Cl, OH, CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 사이클로프로필, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0146] (ii) R^{4a} 및 R^{4b}는 각각, D, F, Cl 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택됨;

[0147] 각각의 R^5는, H, F, Cl, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0148] m은 1, 2 또는 3이다.

[0149] 몇몇 상기 실시양태에서, R^2는 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R^2는 모노- 또는 다이플루오로페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R^2는 모노- 또는 다이클로로페닐이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^2는 피리딘일이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^2는 클로로-치환된 피리딘일이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^2는 플루오로-치환된 피리딘일이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^2는 피라졸릴이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^2는 1-메틸-1H-피라졸-4-일이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^2는 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일이다.

[0150] 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 H이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 F이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 Cl이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 F이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 Cl이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 메틸이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 메틸이고, R^{3b}는 F이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 메틸이고, R^{3b}는 Cl이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 메틸이고, R^{3b}는 OH이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 메틸이고, R^{3b}는 CN이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 D이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 D이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 D이고, R^{3b}는 F이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 D이고, R^{3b}는 Cl이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{3a}는 D이고, R^{3b}는 메틸이다.

[0151] 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 H이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a} 중 하나는 H이고, R^{4b}는 F이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a} 중 하나는 H이고, R^{4b}는 메틸이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a} 중 하나는 H이고, R^{4b}는 Cl이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 F이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 D이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a}는 H이고, R^{4b}는 D이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a}는 D이고, R^{4b}는 F이다. 몇몇 상기 실시양태에서, R^{4a}는 D이고, R^{4b}는 Cl이다.

[0152] 몇몇 상기 실시양태에서, R^5는, H, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, CF_3, OCF_3, CF_2H, 및 OCF_2H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0153] 몇몇 상기 실시양태에서, m은 0이다. 몇몇 실시양태에서, m은 1이다. 몇몇 실시양태에서, m은 2이다.

[0154] 또다른 실시양태에서, 본원에서는, 하기 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는

화합물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 본원에서는, RIP1K 생화학적 또는 세포-기반 분석(예컨대, 본원에 기술된 것)에서 100 nM 미만의 K_i를 갖는 하기 표 1의 화합물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 하기 표 1의 화합물은 RIP1K 생화학적 또는 세포-기반 분석(예컨대, 본원에 기술된 것)에서 50 nM 미만의 K_i를 갖는 하기 표 1의 화합물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 하기 표 1의 화합물은 RIP1K 생화학적 또는 세포-기반 분석(예컨대, 본원에 기술된 것)에서 25 nM 미만의 K_i를 갖는 하기 표 1의 화합물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 하기 표 1의 화합물은 RIP1K 생화학적 또는 세포-기반 분석(예컨대, 본원에 기술된 것)에서 10 nM 미만의 K_i를 갖는 하기 표 1의 화합물이 제공된다.

[0155] 또다른 실시양태에서, 본원에서는, 하기 표 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 본원에서는, RIP1K 생화학적 또는 세포-기반 분석(예컨대, 본원에 기술된 것)에서 100 nM 미만의 K_i를 갖는 하기 표 2의 화합물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 하기 표 2의 화합물은 RIP1K 생화학적 또는 세포-기반 분석(예컨대, 본원에 기술된 것)에서 50 nM 미만의 K_i를 갖는 하기 표 2의 화합물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 하기 표 1의 화합물은 RIP1K 생화학적 또는 세포-기반 분석(예컨대, 본원에 기술된 것)에서 25 nM 미만의 K_i를 갖는 하기 표 2의 화합물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 하기 표 2의 화합물은 RIP1K 생화학적 또는 세포-기반 분석(예컨대, 본원에 기술된 것)에서 10 nM 미만의 K_i를 갖는 하기 표 1의 화합물이 제공된다.

[0156] 몇몇 실시양태에서, 본원에서는, 이의 키랄 분리 및 단리(예컨대, 키랄 SFC에 의한 실시예에 기술되는 바와 같음)를 참조하는 것을 특징으로 하는, 하기 표 1 또는 표 2의 화합물의 단일 입체 이성질체가 제공된다.

[0157] 몇몇 실시양태에서, 상기 실시양태 중 임의의 하나에 기술된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 특정 실시양태는 경구 전달에 적합한 약학 조성물을 포함한다.

[0158] 또한, 본원에서는, 경구 전달에 적합한, 상기 실시양태 중 임의의 하나에 기술된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제의 경구 제형이 제공된다.

[0159] 몇몇 실시양태에서, 본원에서는, 신경변성 질환 및 장애의 치료를 위한, 상기 실시양태 중 임의의 하나에 기술된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 및 장애는 시누클레오병증, 예컨대 파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 및 장애는 타우병증, 예컨대 알츠하이머병 및 전두측두엽성 치매이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 및 장애는 탈수초 질환, 예컨대 다발성 경화증이다.

[0160] 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 및 장애는 다른 신경변성 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 및 뇌졸중이다. 본원에서 제공되는, 치료할 추가적인 예시적인 신경변성 질환은, 비제한적으로, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환을 포함한다.

[0161] 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 파킨슨병이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 헌팅톤병이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 다발성 경화증이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 척수 근위축증(SMA)이다.

[0162] 몇몇 실시양태에서, 본원에서는, 염증성 질환 및 장애의 치료를 위한, 상기 실시양태 중 임의의 하나에 기술된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는, 염증성 장 질환(예컨대, 크론병 및 궤양성 대장염), 건선, 망막 박리, 색소성 망막염, 시력 감퇴, 췌장염, 아토피성 피부염, 관절염(예컨대, 류마티스성 관절염, 골관절염, 척추관절염, 통풍, 전신 발병 소아 특발성 관절염(SoJIA), 건선성 관절염), 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 쇠그렌 증후군, 전신 피부경화증, 항-인지질 증후군(APS), 혈관염, 간 손상/질환(비-알코올성 지방간염, 알코올 지방간염, 자가면역 간염, 자가면역 간담즙성 질환, 원발성 경화 쓸개간염(PSC), 아세트아미노펜 독성, 간세포독성), 신장 손상/신부전(신염, 신장 이식, 수술, 신독성 약물(예컨대, 시스플라틴)의 투여, 급성 신부전(AKI), 복강 질환, 자가면역 특발성 혈소판감소 자색반증, 이식 거부, 고형 장기의 허혈 재관류 손상, 패혈증, 전신 염증성 반응 증후군(SIRS), 뇌혈관 발작(CVA,

뇌졸중), 심근 경색(MI), 아테롬성 동맥경화증, 헌팅톤병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 척수 근위축증(SMA), 알레르기성 질환(예컨대, 천식 및 아토피성 피부염), 다발성 경화증, 유형 I 당뇨병, 베게너(Wegener) 육아종증, 폐 유육종증, 베체트병, 인터루킨-1 전환 효소(ICE, 카스파제-1로도 공지됨)-관련 열 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 종양 괴사 인자 수용체-관련 주기성 증후군(TRAPS), 치주염, NEMO-결핍 증후군(F-카파-B 필수 조절제 유전자(IKK 감마 또는 IKKG로도 공지됨) 결핍 증후군), HOIL-1 결핍증(RBCK1로도 공지됨; 헴(heme)-산화된 IRP2 유비퀴틴 리가아제-1 결핍증), 선형 유비퀴틴 쇄 조립 복합체(LUBAC) 결핍 증후군, 혈액학적 및 고형 장기 악성 종양, 세균 감염 및 바이러스 감염(예컨대, 결핵 및 인플루엔자), 및 리소좀 축적증(특히, 고세병, 및, 예를 들어 GM2, 강글리오사이드 축적증, 알파-만노사이드 축적증, 아스파틸글루코사민뇨, 콜레스테릴 에스터 축적증, 만성 헥소사미니다제 A 결핍증, 시스틴 축적증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코사이드 축적증, 갈락토시알리도시스, GM1 강글리오사이드 축적증, 점액 지질증, 유아 자유 시알산 축적증, 소아 헥소사미니다제 A 결핍증, 크라베병, 리소좀 산 리파아제 결핍증, 이염색 백색질형성장애, 점액다당질증 장애, 다중 설파타제 결손증, 니만-피크병, 신경 세로이드 리포푸신증, 폼페병, 피크노디소토시스, 샌드호프병, 쉰들러병, 시알산 축적증, 테이-삭스병 및 및 월만병)으로부터 선택된다.

[0163] 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 염증성 장 질환이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 크론병이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 궤양성 대장염이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 녹내장이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 건선이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 류마티스성 관절염이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 척추관절염이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 소아 특발성 관절염이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 골관절염이다.

[0164] 몇몇 실시양태에서, 본원에서는, 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 상기 질환 또는 장애는 염증 및/또는 세포괴사와 관련된 것이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 질환 또는 장애는, 본원에 인용된 특정 질환 및 장애로부터 선택된다.

[0165] 몇몇 실시양태에서, 본원에서는, 세포를 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시킴으로써, RIP1 키나아제 활성을 억제하는 방법이 제공된다.

[0166] 약학 조성물 및 투여

[0167] 본원에서는, 본 발명의 화합물(또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 대사산물, 동위원소, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 전구약물) 및 치료학적 비활성 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학 조성물 또는 약제뿐만 아니라, 상기 조성물 및 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 사용 방법도 제공된다. 하나의 예로서, 화학식 I의 화합물은, 주위 온도 및 적절한 pH에서 및 목적하는 정도의 순도로, 생리적으로 허용가능한 담체(즉, 생약 투여 형태로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용체에게 비독성인 담체)와의 혼합에 의해 제형화될 수 있다. 상기 제형의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 의존하지만, 바람직하게는, 어느 경우든, 약 3 내지 약 8이다. 하나의 예로서, 화학식 I의 화합물은 pH 5에서 아세테이트 완충액 중에 배합된다. 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 멸균된다. 상기 화합물은, 예를 들어, 고체 또는 비결정질 조성물로서, 동결건조된 제형으로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0168] 상기 조성물은 우수한 의학적 관례와 일치되는 방식으로 제형화되고, 복용되고, 투여된다. 이러한 맥락에서 고려할 인자는, 치료할 특정 장애, 치료할 특정 포유동물, 개별적인 환자의 임상 증상, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케쥴, 및 의사에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 투여되는 화합물의 "효과량"은, 이러한 고려사항에 의해 지배를 받을 것이며, 치료할 포유동물에게 치료 효과를 제공하도록 RIP1 키나아제 활성을 억제하는데 필요한 최소량이다. 또한, 상기 효과량은, 정상 세포 또는 포유동물 전체에 독성인 양 미만일 것이다.

[0169] 하나의 예로서, 정맥내로 또는 비경구적으로 투여되는 본 발명의 화합물의 약학적 효과량은 약 0.1 내지 100 mg/kg(환자 체중)/일, 다르게는 약 0.1 내지 20 mg/kg/일, 또는 다르게는 약 0.3 내지 15 mg/kg/일의 투여량 범위 이내일 것이다.

[0170] 또다른 실시양태에서, 경구 단위 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐은 바람직하게는, 약 1 내지 약 1000 mg(예컨대, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 또는 1000 mg)의 본 발명의 화합물을 함유한다. 일일 투여량은, 특정

실시양태에서, 단일 일일 투여량으로서, 또는 하루 당 2 내지 6회의 분할된 투여량으로서, 또는 지속 방출형 형태로서 제공된다. 70 kg의 성인 인간의 경우, 총 일일 복용량은 일반적으로, 약 7 mg 내지 약 1,400 mg일 것이다. 이러한 투여 체제는, 최적의 치료학적 반응을 제공하도록 조절될 수 있다. 상기 화합물은 하루 당 1 내지 4회, 바람직하게는 하루 당 1 또는 2회의 체제로 투여될 수 있다.

[0171] 몇몇 실시양태에서, 부작용을 최소화하거나 방지하면서 치료학적 이점을 제공하기 위해, 본 발명의 화합물의 낮은 투여량이 투여될 수 있다.

[0172] 본 발명의 화합물은 구강, 국부(협측 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척추강내 및 경막외 및 비강내, 및 국소 치료가 필요한 경우, 병변내 투여를 비롯한 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구적 투입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 경구 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 정맥내 투여된다.

[0173] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예컨대 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 겔, 유탁액, 패치 등으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약학 제제에 통상적인 성분, 예컨대 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 벌크화제 및 추가의 활성제를 함유할 수 있다.

[0174] 전형적인 제형은 본 발명의 화합물을 담체 또는 부형제와 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예컨대 문헌[Ansel, Howard C., et al, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; 문헌[Gennaro, Alfonso R., et al Remington: The Science and Practice of Pharmacy Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 문헌[Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 자세하게 기재되어 있다. 또한, 상기 제형은 하나 이상의 완충액, 안정화제, 계면 활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 산화방지제, 불투명화제, 활택제, 공정 보조제, 착색제, 감미제, 향료, 향미제, 희석제, 및 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 우아한 외형 또는 약학 제품(즉, 약제)의 제조를 돕기 위한 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0175] 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 공지되어 있고, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 수팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 적용되는 수단 및 목적에 따라 달라질 것이다. 용매는 일반적으로 포유동물에게 투여하기에 안전한 것으로 당업자에게 인식된(GRAS) 용매를 기초로 하여 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 물과 같은 비독성 수성 용매, 및 물에 용해성 또는 혼화성인 다른 비독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG 400, PEG 300), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 또한, 상기 제형은 완충액, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 산화방지제, 불투명화제, 활택제, 공정 보조제, 착색제, 감미제, 향료, 향미제, 및 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 우아한 외양을 제공하거나 약학적 제품(즉, 약제)의 제조를 돕는 다른 공지된 첨가제를 하나 이상 포함할 수 있다.

[0176] 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 및 안정화제는 이용되는 투여량 및 농도에서 수용체에 비독성이고, 완충액, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 산화방지제, 예컨대 아스코르브산 및 메티오닌; 보존제(예컨대, 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노오스 또는 덱스트린; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염형성 짝이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(예컨대, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN, 상표명), 플루로닉스(PLURONICS, 상표명) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 본 발명의 활성 약학적 성분(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 실시양태)은 또한, 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐(예컨대, 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐), 콜로이드성 약물 전달 시스템(예컨대, 리포좀, 알부민 미소구, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀젼에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA]에 개시되어 있다.

[0177] 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 실시양태)의 지속 방출형 제제가 제조될 수 있다. 지속 방출형 제제의 적합한 예는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 실시양태를 함유하는 고형 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하며, 이 매트릭스는 성형 물품, 예컨대 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속 방출형 매트릭스의 예는, 폴리에스터, 하이드로겔(예컨대, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드(미국 특허 제 3,773,919 호), L-글루탐산 및 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체(문헌[Sidman et al, Biopolymers 22:547, 1983]), 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트(문헌[Langer et al, J Biomed Mater Res 15:167, 1981]), 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 디폿(LUPRON DEPOT, 상표명)(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사가능 미소구) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산(유럽 특허 출원 제 133,988 A 호)을 포함한다. 지속 방출형 조성물은 또한, 그 자체로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있는 리포좀-포획된(liposomally entrapped) 화합물을 포함한다(문헌[Epstein et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985]; 문헌[Hwang et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980]; 미국 특허 제 4,485,045 호 및 제 4,544,545 호; 및 유럽 특허 출원 제 102,324A 호 참조). 일반적으로, 리포좀은 작은(약 200 내지 800 옹스트롱) 단일박막(unilamellar) 유형이며(이때, 지질 함량은 약 30 mol% 초과의 콜레스테롤임), 선택된 비율은 최적 요법에 대해 조절된다.

[0178] 하나의 예로서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 실시양태는 주위 온도에서 및 적절한 pH에서, 목적하는 정도의 순도로, 생리적으로 허용가능한 담체(즉, 생약 투여 형태로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용체에 무독성인 담체)와 혼합함으로써 배합될 수 있다. 상기 제형의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 의존하지만, 바람직하게는 약 3 내지 약 8의 임의의 범위이다. 하나의 예로서, 화학식 I의 화합물(또는 이의 실시양태)은 pH 5에서 아세테이트 완충액 중에 배합된다. 또다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 실시양태는 멸균 상태이다. 상기 화합물은, 예를 들어 고체 또는 비정질 조성물로서, 동결 건조된 제형으로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0179] 본원에서 제공되는 적합한 경구 투여 형태의 예는, 약 1 내지 약 500 mg(예컨대, 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 300 mg 및 500 mg)의 본 발명의 화합물과 적합한 양의 무수 락토오스, 나트륨 크로스카르멜로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30, 및 마그네슘 스테아레이트를 함유하는 정제이다. 분말화된 성분을 먼저 함께 혼합하고, 이어서 PVP 용액과 혼합한다. 생성된 조성물을 건조하고, 과립화하고, 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고, 통상적인 장치를 사용하여 정제 형태로 압축한다.

[0180] 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 실시양태)의 제형은 멸균 주사성 제제, 예컨대 멸균 주사성 수성 또는 유성 현탁액 형태일 수 있다. 이 현탁액은 앞에서 언급된 적합한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 멸균 주사성 제제는 또한 비독성의 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄다이올 중의 용액이거나, 또는 동결건조 분말로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 사용될 수 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 사용될 수 있다. 이 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 다이글리세라이드를 비롯한 모든 순한 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 마찬가지로 주사가능 제제의 제조에 이용될 수 있다.

[0181] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료받는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하려는 지속-방출 제형은, 총 조성물의 약 5 내지 약 95 중량%로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 함께, 약 1 내지 1000 mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 이 약학 조성물은 투여 시 쉽게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥 내 주입용으로 제조된 수용액은, 약 30 ml/hr 속도로 적합한 부피가 주입될 수 있도록 용액 1 ml 당 약 3 내지 500 μg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0182] 비경구 투여에 적합한 제형은, 산화방지제, 완충액, 세균발육정지제, 및 의도된 수용체의 혈액과 등장성인 제형을 제공하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.

[0183] 상기 제형은 단위-투여량 또는 다중-투여량 용기, 예컨대 밀봉된 앰플 및 바이알에 포장될 수 있고, 사용 직전에 주사를 위해 멸균 액체 담체(예컨대, 물)의 첨가만을 필요로 하는 동결건조 상태로 저장될 수 있다. 임시 주사 용액 및 현탁액은 전술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로 제조된다.

[0184] 따라서, 하나의 실시양태는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 다른 실시양태는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한

담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0185] 결합 표적이 뇌에 존재하는 경우, 본 발명의 특정 실시양태는, 혈액-뇌관문을 가로지르는 화학식 I의 화합물(또는 이의 실시양태)을 제공한다. 이러한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 신경 질환에서의 잠재적 치료법으로서 충분한 뇌 침투를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 뇌 침투는, 설치류의 생체내 약물동태학적 연구에서 측정된 자유 뇌/혈장 비(B_u/P_u)를 평가함으로써, 또는 당업자에게 공지된 다른 방법(예를 들어, 문헌[Liu, X. et al, J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008] 참조)에 의해 평가된다.

[0186] 특정 신경 질환은 혈액 뇌관문의 투과도 증가와 관련되어, 화학식 I의 화합물(또는 이의 실시양태)이 뇌에 용이하게 도입될 수 있다. 혈액 뇌관문이 온전한 상태로 남아 있는 경우, 이를 가로질러 분자를 수송하기 위한 몇몇 당분야의 공지된 접근법(예컨대, 비제한적으로 물리적 방법, 지질-기반 방법 및 수용체 및 채널-기반 방법)이 존재한다. 혈액 뇌관문을 가로질러 화학식 I의 화합물(또는 이의 실시양태)을 수송하는 물리적 방법은, 비제한적으로, 혈액 뇌관문을 완전히 우회하거나 혈액 뇌관문에 개구부를 형성하는 것을 포함한다.

[0187] 우회 방법은, 비제한적으로 뇌로 직접 주사(예를 들어, 문헌[Papanastassiou et al, Gene Therapy 9:398-406, 2002] 참조), 간질 주입/대류-강화된 전달(예를 들어, 문헌[Bobo et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2076-2080, 1994] 참조), 및 뇌에 전달 장치 이식(예를 들어, 문헌[Gill et al, Nature Med 9:589-595, 2003] 참조; 및 글라이아델 웨이퍼스(Gliadel Wafers)(상표명)(가일포드 파마슈티컬(Guildford Pharmaceutical))를 포함한다.

[0188] 상기 뇌관문에 개구부를 형성하는 방법은, 비제한적으로, 초음파(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2002/0038086 호 참조), 삼투압(예컨대, 고장성 만니톨을 투여함으로써(문헌[Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, NY, 1989)] 참조), 및 예를 들어 브래드키닌 또는 투과제 A-7에 의한 투과화(예를 들어, 미국 특허 제 5,112,596 호, 제 5,268,164 호, 제 5,506,206 호, 및 제 5,686,416 호 참조)를 포함한다.

[0189] 혈액 뇌관문을 가로질러 화학식 I의 화합물(또는 이의 실시양태)을 수송하는 지질-기반 방법은, 비제한적으로, 혈액 뇌관문의 맥관 내피 상의 수용체에 결합하는 항체 결합 단편에 커플링되는 리포좀 내에 화학식 I 또는 I-I의 화합물(또는 이의 실시양태)을 캡슐화하는 것(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2002/0025313 호 참조), 및 화학식 I의 화합물(또는 이의 실시양태)을 저밀도 지단백질 입자(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2004/0204354 호 참조) 또는 아포지단백질 E(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2004/0131692 호 참조)로 코팅하는 것을 포함한다.

[0190] 혈액 뇌관문을 가로질러 화학식 I의 화합물(또는 이의 실시양태)을 수송하는, 수용체 및 채널-기반 방법은, 비제한적으로, 글루코코르티코이드 차단제를 사용하여 혈액 뇌관문의 투과도를 증가시키는 것(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2002/0065259 호, 제 2003/0162695 호, 및 제 2005/0124533 호 참조), 칼륨 채널을 활성화하는 것(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2005/0089473 호 참조), ABC 약물 전달제를 억제하는 것(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2003/0073713 호 참조), 화학식 I 또는 I-I의 화합물(또는 이의 실시양태)을 트랜스페린으로 코팅하고 하나 이상의 트랜스페린 수용체의 활성을 조절하는 것(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2003/0129186 호 참조), 및 항체를 양이온화하는 것(예를 들어, 미국 특허 제 5,004,697 호 참조)을 포함한다.

[0191] 뇌내 사용을 위해, 특정 실시양태에서, CNS의 유체 저장소 내로의 주입에 의해 연속적으로 상기 화합물이 투여될 수 있지만, 볼루스(bolus) 주입이 허용될 수 있다. 억제제가 뇌실 내로 투여되거나, 또는 다른 방식으로 CNS 또는 척수액 내로 도입될 수 있다. 유치 카테터(indwelling catheter) 및 연속 투여 수단, 예컨대 펌프의 사용에 의해 투여가 수행될 수 있거나, 또는 지속-방출 비히클의 이식(예를 들어, 뇌내 이식)에 의해 투여될 수 있다. 더욱 구체적으로, 억제제가, 만성적으로 이식된 삽입관을 통해 주사될 수 있거나, 또는 삼투압 미니펌프의 보조로 만성적으로 주입될 수 있다. 소형 튜빙(tubing)을 통해 뇌실에 단백질을 전달하는 피하 펌프가 이용 가능하다. 고도로 정교한 펌프가 피부를 통해 재충전될 수 있고, 이의 전달 속도는 수술을 시행하지 않으면서 설정될 수 있다. 피하 펌프 기구 또는 완전 이식형 약물 전달 시스템을 통한 연속적인 뇌실내 주입을 수반하는 적절한 투여 프로토콜 및 전달 시스템의 예는 문헌[Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl., 24:271, 1987]; 및 문헌[DeYebenes, et al, Mov. Disord. 2:143, 1987]에 기술된 바와 같이, 알츠하이머병 환자 및 파킨슨병에 대한 동물 모델에게 도파민, 도파민 작용제, 및 콜린작용성 작용제를 투여하기 위해 사용되는 것들이다.

[0192] 증상 및 치료 방법

[0193] 본 발명의 화합물은 RIP1 키나아제 활성을 억제한다. 따라서, 본 발명의 화합물은, 상기 경로에 의해 매개되고

염증 및/또는 세포괴사형 세포 사멸과 관련된 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

[0194] 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 신경변성 질환 또는 장애이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 및 장애는 시누클레오병증, 예컨대 파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 및 장애는 타우병증, 예컨대 알츠하이머병 및 전두측두엽성 치매이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 및 장애는 탈수초 질환, 예컨대 다발성 경화증이다.

[0195] 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 및 장애는 다른 신경변성 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 및 뇌졸중이다. 본원에서 제공되는, 치료할 추가적인 예시적인 신경변성 질환은, 비제한적으로, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 피질기저핵 변성, 및 탈수초 질환을 포함한다.

[0196] 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 파킨슨병이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 헌팅톤병이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 다발성 경화증이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 척수 근위축증(SMA)이다.

[0197] 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 염증성 질환 또는 장애이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는, 염증성 장 질환(예컨대, 크론병 및 궤양성 대장염), 건선, 망막 박리, 색소성 망막염, 시력 감퇴, 췌장염, 아토피성 피부염, 관절염(예컨대, 류마티스성 관절염, 골관절염, 척추관절염, 통풍, 전신 발병 소아 특발성 관절염(SoJIA), 건선성 관절염), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 쇠그렌 증후군, 전신 피부경화증, 항-인지질 증후군(APS), 혈관염, 간 손상/질환(비-알코올성 지방간염, 알코올성 지방간염, 자가면역 간염, 자가면역 간담즙성 질환, 원발성 경화 쓸개간염(PSC), 아세트아미노펜 독성, 간세포독성), 신장 손상/신부전(신염, 신장 이식, 수술, 신독성 약물(예컨대, 시스플라틴)의 투여, 급성 신부전(AKI), 복강 질환, 자가면역 특발성 혈소판 감소 자색반증, 이식 거부, 고형 장기의 허혈 재관류 손상, 패혈증, 전신 염증성 반응 증후군(SIRS), 뇌혈관 발작(CVA, 뇌졸중), 심근 경색(MI), 아테롬성 동맥경화증, 헌팅톤병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 척수 근위축증(SMA), 알레르기성 질환(예컨대, 천식 및 아토피성 피부염), 다발성 경화증, 유형 I 당뇨병, 베게너 육아종증, 폐 유육종증, 베체트병, 인터루킨-1 전환 효소(ICE, 카스파제-1로도 공지됨)-관련 열 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 종양 괴사 인자 수용체-관련 주기성 증후군(TRAPS), 치주염, NEMO-결핍 증후군(F-카파-B 필수 조절제 유전자(IKK 감마 또는 IKKG로도 공지됨) 결핍 증후군), HOIL-1 결핍증(RBCK1로도 공지됨; 헴(heme)-산화된 IRP2 유비퀴틴 리가아제-1 결핍증), 선형 유비퀴틴 쇄 조립 복합체(LUBAC) 결핍 증후군, 혈액학적 및 고형 장기 악성 종양, 세균 감염 및 바이러스 감염(예컨대, 결핵 및 인플루엔자), 및 리소좀 축적증(특히, 고세병, 및, 예를 들어 GM2, 강글리오사이드 축적증, 알파-만노사이드 축적증, 아스파틸글루코사민뇨, 콜레스테릴 에스터 축적증, 만성 헥소사미니다제 A 결핍증, 시스틴 축적증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코사이드 축적증, 갈락토시알리도시스, GM1 강글리오사이드 축적증, 점액 지질증, 유아 자유 시알산 축적증, 소아 헥소사미니다제 A 결핍증, 크라베병, 리소좀 산 리파아제 결핍증, 이염색 백색질형성장애, 점액다당질증 장애, 다중 설파타제 결손증, 니만-피크병, 신경 세로이드 리포푸신증, 폼페병, 피크노디소토시스, 샌드호프병, 쉰들러병, 시알산 축적증, 테이-삭스병 및 및 월만병)으로부터 선택된다.

[0198] 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 염증성 장 질환이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 크론병이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 궤양성 대장염이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 녹내장이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 건선이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 류마티스성 관절염이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 척추관절염이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 소아 특발성 관절염이다. 몇몇 실시양태에서, 치료할 질환 또는 장애는 골관절염이다.

[0199] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 제공되는 치료 방법은, 상기 열거된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 치료하는 것이다.

[0200] 또한, 본원에서 제공되는 것은, 본 발명의 화합물의 치료법에서의 용도이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에서 제공되는 것은, 상기 질환 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도이다. 또한, 본원에서 제공되는 것은, 상기 질환 및 장애의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도이다.

[0201] 또한, 본원에서 제공되는 것은, 치료를 필요로 하는 포유동물에서, 상기 제공된 질환 또는 장애의 치료 방법이

며, 상기 방법은, 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 포유동물은 인간이다.

[0202] 또한, 본원에서 제공되는 것은, 치료를 필요로 하는 포유동물에서 질환 또는 장애의 증상을 치료하는 방법이며, 상기 질환 또는 장애는 과민성 장 장애(IBD), 과민성 장 증후군(IBS), 크론병, 궤양성 대장염, 심근 경색, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 아테롬성 동맥경화증, 신장, 간 및 폐의 허혈-재관류 손상, 시스플라스틴-유도된 신장 손상, 패혈증, 전신 염증성 반응 증후군(SIRS), 췌장염, 건선, 색소성 망막염, 망막 퇴화, 만성 신장 질환, 만성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 방법은, 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[0203] 또한, 본원에서 제공되는 것은, 치료를 필요로 하는 인간에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이며, 상기 질환 또는 장애는, 상기 제공된 것들로부터 선택되고, 상기 방법은, 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 경구적으로 허용가능한 약학 조성물로서 경구 투여하는 것을 포함한다.

[0204] 병용 요법

[0205] 본 발명의 화합물은, 본원에 제시된 질환 및 장애의 치료에서, 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물 또는 하나 이상의 다른 치료제와 임의의 조합으로서 조합될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은, 상기 언급된 것들로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 유용한 것으로 공지된 다른 치료제와 조합으로, 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0206] 본원에서 "조합"은, 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물, 또는 하나 이상의 추가 치료제의 임의의 혼합물 또는 순열을 지칭한다. 달리 문맥상 명시되지 않는 한, "조합"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 치료제의 동시 또는 순차 전달을 포함할 수 있다. 달리 문맥상 명시되지 않는 한, "조합"은 본 발명의 화합물과 또다른 치료제의 투여 형태를 포함할 수 있다. 문맥상 달리 명시되지 않는 한, "조합"은 본 발명의 화합물과 또다른 치료제의 투여 경로를 포함할 수 있다. 문맥상 달리 명시되지 않는 한, "조합"은 본 발명의 화합물과 또다른 치료제의 제형을 포함할 수 있다. 투여 형태, 투여 경로 및 약학 조성물은 비제한적으로 본원에 기재된 것을 포함한다.

[0207] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2016/027253 호에 인용된 또다른 치료 활성제와 조합될 수 있으며, 상기 출원의 내용을 전체로 본원에 참고로 인용한다. 상기 실시양태에서, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2016/027253 호에 인용된 조합물에서 RIP1 키나아제를 억제하는 화합물은, 본원의 화학식 I의 화합물로 대체된다.

[0208] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은, 신경변성 질환 및 장애, 예컨대, 본원에 열거된 것들, 및 예컨대, 비제한적으로, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 다계통 위축증, 파킨슨-플러스 증후군, 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 탈수초 질환, 예컨대 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 척수 근위축증, 원발성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 두개강내 출혈, 뇌일혈, 근이영양증, 진행성 근위축증, 거짓연수마비, 진행성 연수마비, 척수 근위축증, 유전성 근위축증, 말초 신경병증, 진행성 핵상마비, 및 피질기저핵 변성의 치료를 위한 DLK 억제제와 조합될 수 있다. DLK 억제제는, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 제 WO 2013/174780 호, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2014/177524 호, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2014/177060 호, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2014/111496 호, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2015/091889 호, 및 국제 특허 출원 공개 제 WO 2016/142310 호에 기술되어 있다.

[0209] **실시예**

[0210] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더 충분히 이해될 것이다. 그러나, 이러한 실시예가 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0211] 이러한 실시예는 숙련자가 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 제조 및 사용하도록 하는 안내를 제공하는 역할을 한다. 본 발명의 특정 실시양태가 기술되었지만, 당업자는 본 발명의 진의 및 범주를 벗어나지 않고 다양한 변화 및 변형이 수행될 수 있음을 이해할 것이다.

[0212] 기술된 실시예에서의 화학 반응은 다수의 본 발명의 다른 화합물을 제조하도록 용이하게 개조될 수 있으며, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 이러한 대안적 방법도 본 발명의 범주 이내인 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 예시되지 않은 화합물의 합성은, 당업자에게 자명한 변형에 의해, 예를 들면, 간섭 기를 적절히 보

호함으로써, 당분야에 공지된 다른 적합한 시약을 사용함으로써, 예를 들면 기술된 것 이외의 당분야에 공지된 다른 적합한 시약을 사용하여 간섭 기를 적절히 보호함으로써, 및/또는 반응 조건의 관행적 변형을 수행함으로써, 성공적으로 수행될 수 있다.

[0213] 하기 실시예에서는, 달리 언급되지 않는 한, 모든 온도가 섭씨로 개시된다. 시판 시약은 공급처, 예컨대 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Company), 랑케스터(Lancaster), TCI 또는 메이브릿지(Maybridge)로부터 구입하였으며, 달리 제시되지 않는 한, 추가의 정제 없이 사용하였다. 하기 개시되는 반응은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 양압 하에 또는 건조 튜브를 사용하여(달리 언급하지 않는 한) 무수 용매 중에서 수행하였으며, 반응 플라스크는 전형적으로, 시린지를 통한 기재 및 시약의 도입을 위한 고무 격막을 구비하였다. 유기기구는 오븐-건조되고/되거나 열-건조되었다. ^{1}H NMR 스펙트럼(ppm으로 보고됨)은, 트라이메틸실란(TMS) 또는 잔류 중수소-비치환된 용매 피크를 기준 표준으로서 사용하여, 중수소-치환된 $CDCl_3$, d_6-DMSO, CH_3OD 또는 d_6-아세톤 용매 용액 중에서 수득되었다. 피크 다양성이 보고되는 경우, 하기 약어가 사용된다: s (단일항), d (이중항), t (삼중항), q (사중항), m (다중항, br (넓음), dd (이중항의 이중항), dt (삼중항의 이중항). 커플링 상수는, 제공되는 경우, Hz(Hertz)로 보고된다.

[0214] 시약, 반응 조건 또는 장치를 기술하는데 사용되는 모든 약어는, 하기 약어 목록에 개시되는 정의와 일치하는 것으로 의도된다. 개별적인 본 발명의 화합물의 화학적 명칭은 전형적으로, 켐드로우(ChemDraw) 명명 프로그램의 구조 명명 특징을 사용하여 수득된다.

[0215] **약어**

[0216] ACN: 아세토나이트릴,

[0217] Boc: *3급*-부톡시카보닐,

[0218] DAST: 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드,

[0219] DCE: 1,2-다이클로로에탄,

[0220] DCM: 다이클로로메탄,

[0221] DMF: N,N-다이메틸폼아마이드,

[0222] DMSO: 다이메틸 설폭사이드,

[0223] DPPH: 2,2-다이페닐-1-피크릴하이드라질,

[0224] HPLC: 고압 액체 크로마토그래피,

[0225] LCMS: 액체 크로마토그래피 질량 분광법,

[0226] PCC: 피리디늄 클로로크로메이트,

[0227] RP: 역상,

[0228] RT 또는 R_T: 체류 시간,

[0229] SEM: 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸,

[0230] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피,

[0231] TFA: 트라이플루오로아세트산,

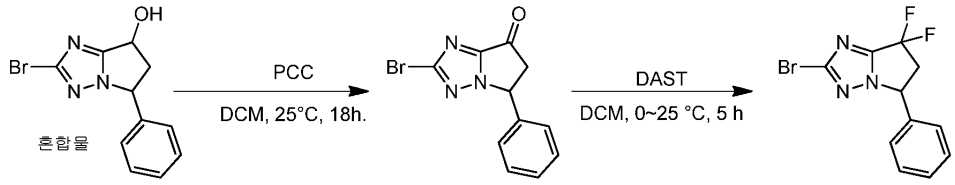
[0232] THF: 테트라하이드로퓨란.

[0233] **합성 반응식**

[0234] 하기 실시예의 특정 합성 방법에 더하여, 본 발명의 추가적인 화합물은, 예를 들어 하기 합성 반응식에 따라 제조될 수 있다.

[0235] 하기 방법 9의 단계 1 내지 5 이후에, 동일탄소상(gem)-다이플루오로 잔기를 제조하기 위해, 하기 반응식 1이 후속된다:

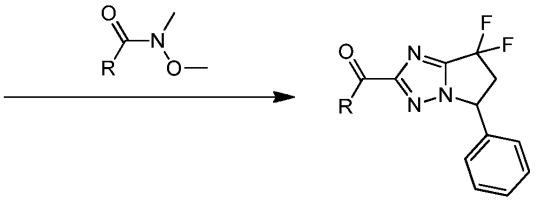
[0236] **반응식 1**



[0237]

[0238] 1) 브로모 거울상 이성질체 혼합물의 SFC 분리

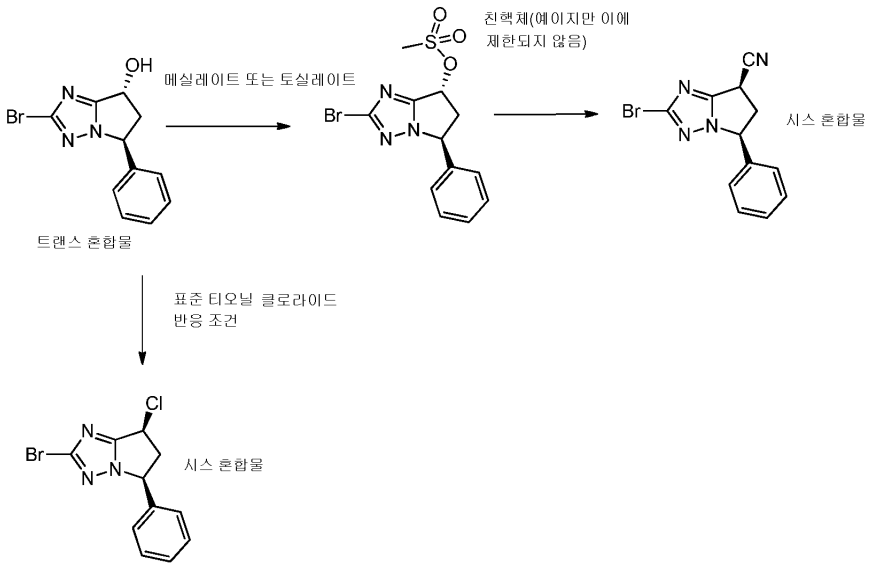
[0239] 2) 하기를 사용하는 방법으로 도시되는 바인렙(weinreb) 화학



[0240]

[0241] 다양한 친핵체(예컨대, 비제한적으로, 할라이드 및 시아나이드 공급원)를 사용하여 화학식 I의 화합물의 다양한 추가적인 B 고리를 제조하기 위해, 하기 반응식 2가 후속된다:

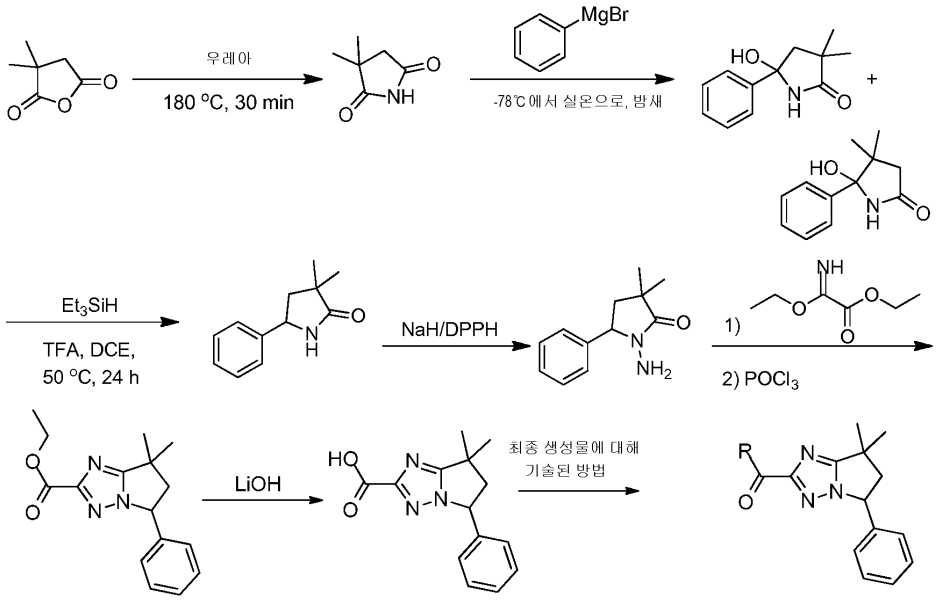
[0242] **반응식 2**



[0243]

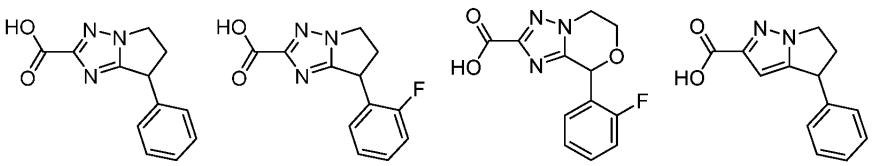
[0244] 동일탄소상-다이메틸 B 고리-치환된 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 반응식 3이 후속된다:

[0245] **반응식 3**



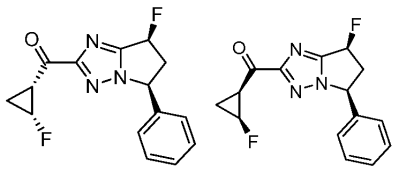
[0246]

[0247] 하기 실시예에 사용되는 하기 중간체를, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2017/004500 호(이의 전체 내용을 본원에 참고로 인용함)에 기술된 절차에 따라 제조하였다:

[0248] 

[0249] 특정 방법이 언급되지 않는 경우, 임의의 이용되는 N-메톡시-N-메틸-알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로환형 카복스아마이드는, 하기 방법 5에서의 시스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드와 동일한 방식으로 제조하였다.

[0250] **방법 1: 화합물 실시예 1 및 2**

[0251] 

[0252] 실시예 1 실시예 2

[0253] **[(1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 [(1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0254] 테트라하이드로퓨란(12 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(150 mg, 0.53 mmol) 및 시스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(157 mg, 1.06 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.64 mL, 1.60 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 20 - 45%/물(0.225% HCl 함유))로 정제하였다. 라세미 물질을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

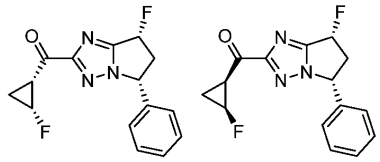
[0255] 백색 고체로서 [(1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로

[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.635 min)(4.0 mg, 2.5%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.20 - 6.18 (m, 0.5H), 6.06 - 6.04 (m, 0.5H), 5.65 - 5.64 (m, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 0.5H), 4.90 - 4.87 (m, 0.5H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 1H). LCMS R_T = 1.662 min, *m/z* = 290.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.662 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[0256] 백색 고체로서 [(1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.995 min)(15.9 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.21 - 6.18 (m, 0.5H), 6.06 - 6.05 (m, 0.5H), 5.66 - 5.65 (m, 1H), 5.05 - 5.04 (m, 0.5H), 4.90 - 4.87 (m, 0.5H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 1H). LCMS R_T = 1.654 min, *m/z* = 290.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.654 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[0257] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:이소-프로판올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[0258] **방법 2: 화합물 실시예 3 및 4**

[0259] 

[0260] 실시예 3 실시예 4

[0261] **[(1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 [(1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0262] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 (5R,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(150 mg, 0.53 mmol) 및 시스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(156.5 mg, 1.06 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.64 mL, 1.60 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(30 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 35-65%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, [시스-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(35 mg, 22.5%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. 라세미 물질을 키랄 SFC로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0263] 백색 고체로서 **[(1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**(피크 1, 체류 시간 = 4.787 min)(5.9 mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 6.13 - 6.11 (m, 1H), 5.99 - 5.97 (m, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.846 min, *m/z* = 289.9 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.846 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 289.9.

[0264] 백색 고체로서 **[(1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**(피크 2, 체류 시간 = 5.711 min)(11.7 mg, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 6.13 - 6.11 (m, 1H), 5.99 - 5.97 (m, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.849 min, *m/z* = 289.9 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.849 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 289.9.

[0265] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:이소-프로판올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[0266] **키랄 SFC 정제 및 분석 조건**

[0267] 하기 표에서 제공되는 방법에서, 용매 A는 이산화탄소이고, 용매 B는 CH_3OH 중 0.1 % NH_4(수성)이다.

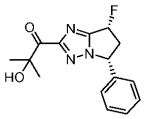
[0268]

화합물/방법 피크/RT	장치	초기 % B	최종 %B	파장 (nM)	칼럼	칼럼 치수	유속	칼럼 온도
실시예 5/SP 5 분취 피크 2	PIC 100 키랄	15	15	211	키랄팩 IG	150 x 21.2 mm	70	40
실시예 5/SP 5 분석 피크 2 R.T = 1.450 min	워터스 UPC	15	15	220	키랄팩 IG			40.0
실시예 6/SP 6 분취 피크 1	PIC 100 키랄	15	15	211	키랄팩 IG	150 x 21.2 mm	70	40
실시예 6/SP 6 분석 피크 1 1.146 min	워터스 UPC	15	15	220	키랄팩 IG			40.0
실시예 37/SP 37 분취 피크 1	PIC 100 키랄	20	20	220	키랄팩 AD	150 x 21.2 mm	70	30
실시예 37/SP 37 분석 피크 1 R.T = 0.427 min	워터스 UPC	10	10	220	키랄팩 AD			40
실시예 38/SP 38 분취용 피크 2	PIC 100 키랄	20	20	220	키랄팩 AD	150 x 21.2 mm	70	40
실시예 38/SP 38 분석 피크 2 0.534 min	워터스 UPC	10	10	220	키랄팩 AD			40
실시예 39/SP 39 분취 피크 2	PIC 100 키랄	20	20	270	키랄팩 AD	150 x 21.2 mm	70	40
실시예 39/SP 39 분석 피크 2 R.T = 0.993 min	워터스 UPC	20	20	254	키랄팩 AD			40

[0269]

실시예 40/SP 40 분취 피크 1	PIC 100 키랄	20	20	270	키랄팩 AD	150 x 21.2 mm	70	40
실시예 40/SP 40 분석 피크 1 R.T = 0.861 min	워터스 UPC	20	20	254	키랄팩 AD			40

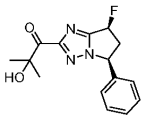
[0270] **방법 SP 5**

[0271]  실시예 5

[0272] **2-하이드록시-2-메틸-1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0273] 임의 지정된 2-하이드록시-2-메틸-1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(10.94 mg, 43% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 6.40 - 6.05 (m, 1H), 5.81 - 5.63 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.98 - 2.56 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). LC-MS R_T = 4.029 min, *m/z* = 290.1 $(M+H)^+$.

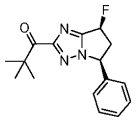
[0274] **방법 SP 6**

[0275]  실시예 6

[0276] **2-하이드록시-2-메틸-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0277] 임의 지정된 2-하이드록시-2-메틸-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(11.1 mg, 43% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.12 (m, 2H), 6.37 - 6.01 (m, 1H), 5.82 - 5.53 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.85 - 2.59 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 6H). LC-MS R_T = 4.029 min, *m/z* = 290.1 $(M+H)^+$.

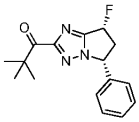
[0278] **방법 SP 37**

[0279]  실시예 37

[0280] **2,2-다이메틸-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0281] 임의 지정된 2,2-다이메틸-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(2.84 mg, 48% 수율). LC-MS R_T = 5.26 min, *m/z* = 288.1 $(M+H)^+$.

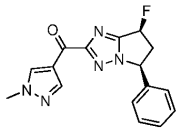
[0282] **방법 SP 38**

[0283]  실시예 38

[0284] **2,2-다이메틸-1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0285] 임의 지정된 2,2-다이메틸-1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(4.2 mg, 77% 수율). LC-MS R_T = 5.26 min, *m/z* = 288.1 $(M+H)^+$.

[0286] **방법 SP 39**

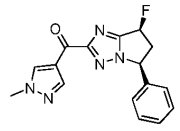


[0287] 실시예 39

[0288] **(1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0289] 임의 지정된 (1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(19.23 mg, 77% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.43 - 6.09 (m, 1H), 5.88 - 5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 - 3.58 (m, 1H). LC-MS R_T = 3.99 min, m/z = 312.1 $(M+H)^+$.

[0290] **방법 SP 40**

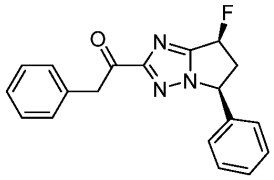


[0291] 실시예 40

[0292] **(1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0293] 임의 지정된 (1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(20.4 mg, 82% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.06 (m, 2H), 6.43 - 6.08 (m, 1H), 5.92 - 5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96 - 2.57 (m, 1H). LC-MS R_T = 3.99 min, m/z = 312.1 $(M+H)^+$.

[0294] **방법 3**

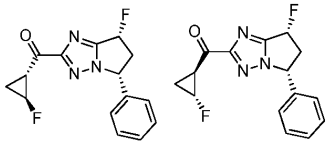


[0295] 실시예 7

[0296] **2-페닐-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온**

[0297] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 에틸 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(100 mg, 0.363 mmol)의 용액에, 벤질마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2 M, 0.20 mL, 0.400 mmol)를 -78℃에서 질소 하에 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(1 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 이소프로필 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 헵탄 중 0 내지 100% 이소프로필 아세테이트)로 정제하여, 2-페닐-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온을 백색 고체로서 수득하였다(80 mg, 69% 수율). LCMS R_T = 5.24 min, m/z = 322.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 10분에 걸쳐), 체류 시간 5.24 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 322.1

[0298] **방법 4**

[0299] 

[0300] 실시예 8 실시예 9

[0301] **[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 [(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

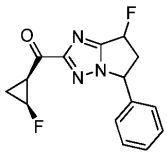
[0302] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 (5R,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(150 mg, 0.53 mmol) 및 트랜스-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(156 mg, 1.06 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.64 mL, 1.60 mmol)을 질소 대기하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(30 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 35-65%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, [트랜스-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(35 mg, 23%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. 이 라세미 물질을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0303] 백색 고체로서 **[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**(피크 1, 체류 시간 = 2.836 min)(14.3 mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 6.13 - 5.97 (m, 1H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.866 min, *m/z* = 289.9 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.866 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 289.9.

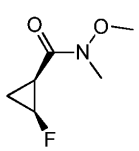
[0304] 백색 고체로서 **[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**(피크 2, 체류 시간 = 3.725 min)(11.3 mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 6.12 - 5.97 (m, 1H), 5.54 - 5.50 (m, 1H), 5.03 - 4.87 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.865 min, *m/z* = 289.9 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.865 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 289.9.

[0305] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:메탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5 mL/min.

[0306] **방법 5**

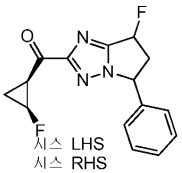
[0307]  실시예 10

[0308] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[rac-(1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온**

[0309] 

[0310] **단계 1: 시스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드**

[0311] N,N-다이메틸폼아마이드(15 mL) 중의 시스-2-플루오로사이클로프로판카복실산(500 mg, 4.80 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(610 mg, 6.25 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(2375 mg, 6.25 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(1552 mg, 12.0 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(420 mg, 59%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.87 - 4.67 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.35 - 2.33 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 1H).

[0312] 

[0313] **단계 2: (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[rac-(1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온**

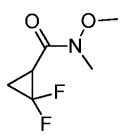
[0314] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.18 mmol) 및 시스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(52 mg, 0.35 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.21 mL, 0.53 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[rac-(1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온(2.0 mg, 4%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.19 - 6.18 (m, 0.5H), 6.04 - 6.03 (m, 0.5H), 5.67 - 5.61 (m, 1H), 5.08 - 4.89 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 1H). LCMS R_T = 1.038 min, *m/z* = 290.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.038 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[0315] **방법 6**

[0316] 

실시예 11

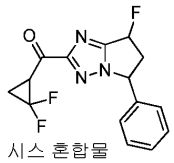
[0317] **(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0318] 

[0319] **단계 1: 2,2-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드**

[0320] N,N-다이메틸폼아마이드(15 mL) 중의 2,2-다이플루오로사이클로프로판카복실산(300 mg, 2.46 mmol), N,O-다이메

틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(312 mg, 3.19 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1214 mg, 3.19 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(794 mg, 6.14 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2,2-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(200 mg, 49%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.427 min, *m/z* = 166.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.427 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 166.1.



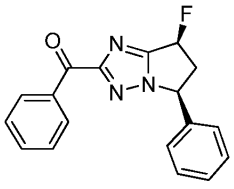
[0321] 시스 혼합물

[0322] **단계 2:**

[0323] **(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0324] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.18 mmol) 및 2,2-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(59 mg, 0.35 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.25 mL, 0.62 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 35-65%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, (2,2-다이플루오로사이클로프로필)-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(10.6 mg, 19 %)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.29 (m, 2H), 6.21 - 6.05 (m, 1H), 5.69 - 5.64 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H). LCMS R_T = 0.875 min, *m/z* = 307.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.875 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 307.9.

[0325] **방법 7**



[0326] 실시예 12

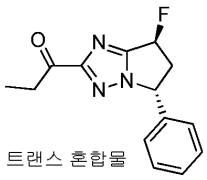
[0327] **페닐-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0328] 페닐-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온을, 방법 3에 따라, 에틸 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트 및 페닐마그네슘으로부터 제조하였다. 조질 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 헵탄 중 0 내지 100% 이소프로필 아세테이트)로 정제하여, 최종 생성물(17 mg, 30%)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J = 8.5, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.78 (dddd, J = 25.8, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.74 (dddd, J = 26.7, 15.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H). LC-MS R_T = 5.04 min, m/z = 308.1 $(M+H)^+$.

[0329] LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 10분에 걸쳐), 체류 시간 5.04 min, ESI+ 검출치

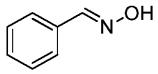
[M+H] = 308.1.1

[0330] **방법 8**



트랜스 혼합물

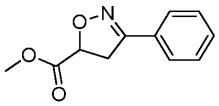
[0331] 실시예 13



[0332]

[0333] **단계 1: (*E*)-벤즈알데하이드 옥심**

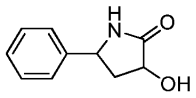
[0334] 에탄올(100 mL) 중의 벤즈알데하이드(45.0 g, 424.1 mmol)의 용액에, 탄산 나트륨(112.3 g, 1060.1 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(35.3 g, 508.9 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(60 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 (*E*)-벤즈알데하이드 옥심(51.0 g, 99%)을 무색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.



[0335]

[0336] **단계 2: 메틸 3-페닐-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

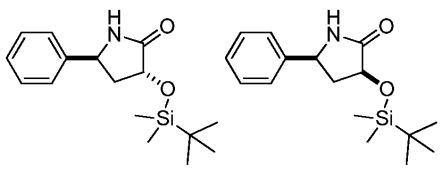
[0337] 1,4-다이옥산(500 mL) 중의 (*E*)-벤즈알데하이드 옥심(20.0 g, 165.1 mmol)의 용액에, 메틸 아크릴레이트(14.2 g, 165.1 mmol), 나트륨 요오다이드(24.7 g, 165.1 mmol), 2,6-루티딘(17.6 g, 165.1 mmol) 및 차아염소산 3급-부틸 에스터(17.9 g, 165.1 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 메틸 3-페닐-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다(25.0 g, 74%). LCMS R_T = 0.871 min, *m/z* = 206.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.871 min, ESI+ 검출치 [M+H] =206.2.



[0338]

[0339] **단계 3: 3-하이드록시-5-페닐-피롤리딘-2-온**

[0340] 에탄올(800 mL) 중의 메틸 3-페닐-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(25.0 g, 121.8 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 2.5 g)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 수소화시키고(50 psi), 이어서 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 3-하이드록시-5-페닐-피롤리딘-2-온(18.0 g, 83%)을 황색 고체로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS R_T = 0.270 min, *m/z* = 177.8 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.270 min, ESI+ 검출치 [M+H] =177.8.



[0341]

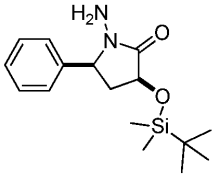
[0342] **단계 4: *시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온 및 *트랜스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥**

시-5-페닐-피롤리딘-2-온

[0343] 다이클로로메탄(300 mL) 중의 3-하이드록시-5-페닐-피롤리딘-2-온(15.0 g, 84.6 mmol)의 용액에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(19.1 g, 126.9 mmol) 및 이미다졸(11.5 g, 169.3 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 하기 화합물을 수득하였다:

[0344] 무색 오일로서 ***시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온**(12.4 g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.25 (m, 5H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 0.93 - 0.90 (m, 9H), 0.19 - 0.12 (m, 6H); 및

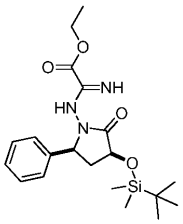
[0345] 무색 오일로서 ***트랜스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온**(9.3 g, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.44- 4.41 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 0.93 - 0.90 (m, 9H), 0.16 - 0.13 (m, 6H).



[0346]

[0347] **단계 5: *시스*-1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온**

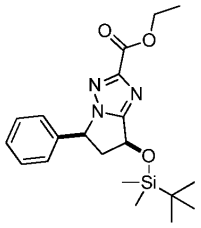
[0348] *N,N*-다이메틸폼아마이드(400 mL) 중의 *시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온(12.4 g, 42.8 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(60%, 2.6 g, 64.1 mmol)를 0℃에서 천천히 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 후속적으로 *O*-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(14.9 g, 64.1mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 *시스*-1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온(9.5 g, 73%)을 황색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS R_T = 0.877 min, *m/z* = 307.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.877 min, ESI+ 검출치 [M+H] =307.0.



[0349]

[0350] **단계 6: 에틸 2-[[*시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-5-페닐-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트**

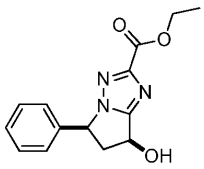
[0351] 에탄올(250 mL) 중의 *시스*-1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온(9.5 g, 31.0 mmol)의 용액에, 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(6.7 g, 46.5 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 2-[[*시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-5-페닐-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(10.6 g, 84%)를 황색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS R_T = 2.106 min, *m/z* =406.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 2.106 min, ESI+ 검출치 [M+H] =406.2.



[0352]

[0353] **단계 7: 에틸 *시스*-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

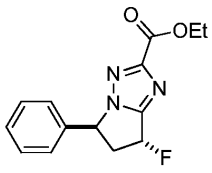
[0354] 톨루엔(200 mL) 중의 에틸 2-[[*시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-5-페닐-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(10.6 g, 26.1 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산(4.5 g, 26.1 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 가열하고, 후속적으로 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 *시스*-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(6.5 g, 64%)를 백색 고체로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0355]

[0356] **단계 8: 에틸 *시스*-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

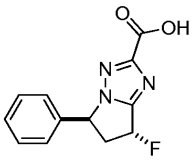
[0357] 테트라하이드로퓨란(60 mL) 중의 에틸 2-[[*시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-5-페닐-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(3.1 g, 7.6 mmol) 및 *3급*-부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1.0 M, 7.6 mL, 7.6 mmol)의 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 가열하고, 후속적으로 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 *시스*-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다(1.4 g, 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.32 (m, 5H), 5.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 2.76 (td, *J* = 4.5 Hz, 13.9 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).



[0358]

[0359] **단계 1: *트랜스*-에틸 7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[0360] 다이클로로메탄(8 mL) 중의 *시스*-에틸-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(100 mg, 0.37 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(176.9 mg, 1.10 mmol)를 0℃에서 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 물(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.5)로 정제하여, *트랜스*-에틸-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(30 mg, 30%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.37 (m, 3H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 6.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 5.74 - 5.71 (m, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).



[0361]

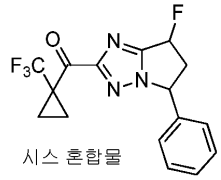
[0362] **단계 2: *트랜스*-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[0363] 테트라하이드로퓨란(4 mL) 및 물(1 mL) 중의 *트랜스*-에틸-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(30 mg, 0.11 mol)의 용액에, 리튬 하이드록사이드 일수화물(14 mg, 0.33 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 염산(2 N)을 가하여 pH 5로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 *트랜스*-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(13 mg, 48%)을 백색 고체로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0364] **1-[rac-(5R,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

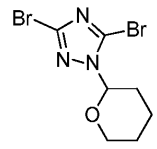
[0365] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 트랜스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐- 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(15 mg, 0.05 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드(THF 중 3 M, 0.03 mL, 0.10 mmol)를 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 34-64%/물(0.05% 하이드로클로라이드 함유))로 정제하여, 1-[rac-(5R,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(7.4 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.27 - 6.26 (m, 0.5H), 6.14 - 6.12 (m, 0.5H), 5.87 - 5.84 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 3.12 -3.02 (m, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.840 min, *m/z* = 260.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.840 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 260.1.

[0366] **방법 9**



[0367] 실시예 14

[0368] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온**

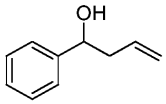


[0369]

[0370] **단계 1: 3,5-다이브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸**

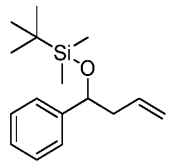
[0371] 테트라하이드로퓨란(1500 mL) 중의 3,5-다이브로모-1h-1,2,4-트라이아졸(150.0 g, 661.2 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산(17.1 g, 99.2 mmol) 및 이어서 3,4-다이하이드로-2h-피란(166.9 g, 1983.6 mmol)을 0℃에서 천천히 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(500 mL)에 붓고, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 9로 조절하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 400 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 조 생성물을 메탄올(2 x 50 mL)로 세척하고, 감압 하에 건조시켜, 조질 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-

2-일-1,2,4-트라이아졸(155 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.49 - 5.46 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 3H).

[0372] 

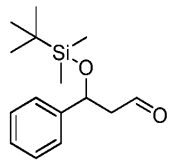
[0373] **단계 2: 1-페닐부트-3-엔-1-올**

[0374] 테트라하이드로퓨란(1000 mL) 중의 벤즈알데하이드(130 g, 1.23 mol)의 냉각된(0℃) 용액에, 알릴마그네슘 클로라이드(THF 중 2 M, 858 mL, 1.72 mol)를 30분에 걸쳐 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(1000 mL)를 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-페닐부트-3-엔-1-올(140 g, 77%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.34 (m, 4H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

[0375] 

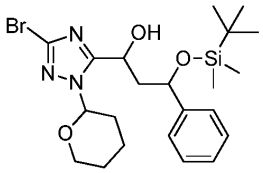
[0376] **단계 3: 3급-부틸다이메틸((1-페닐부트-3-엔-1-일)옥시)실란**

[0377] 다이클로로메탄(400 mL) 중의 1-페닐-3-부텐-1-올(29.0 g, 195.7 mmol)의 교반된 용액에, 이미다졸(27.0 g, 391.6 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(39.0 g, 254.4 mmol)을 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물(200 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 100% 석유 에터)로 정제하여, 3급-부틸-다이메틸-(1-페닐부트-3-엔옥시)실란(43.0 g, 84%)을 무색 오일로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.

[0378] 

[0379] **단계 4: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-페닐프로판알**

[0380] 테트라하이드로퓨란/물(600 mL, 1:1) 중의 3급-부틸-다이메틸-(1-페닐부트-3-엔옥시)실란(50.0 g, 190.5 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(968 mg, 3.8 mmol)를 가했다. 이를 30분 동안 15℃에서 교반한 후, 나트륨 페리오데이트(163 g, 762.0 mmol)를 2시간에 걸쳐 소분획들로 나누어 가했다. 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 30℃에서 교반하고, 이어서 차가운 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(500 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(3 x 400 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-페닐-프로판알(33.0 g, 65%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 5.37 - 5.34 (m, 1H), 2.99 - 2.97 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

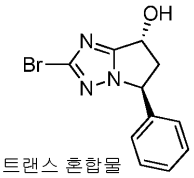


[0381]

[0382] **단계 5:**

[0383] **1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-페닐프로판-1-올**

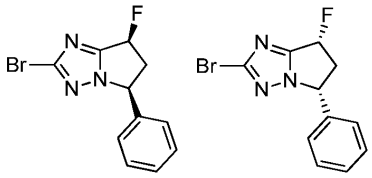
[0384] 테트라하이드로퓨란(400 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(39.0 g, 125.4 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 55.0 mL, 137.5 mmol)을 N_2 대기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-페닐-프로판알(33.0 g, 124.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(500 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-페닐프로판-1-올(50.0 g, 80%)를 연황색 오일로서 수득하였다.



[0385]

[0386] **단계 6: 트랜스-2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[0387] 다이클로로메탄(150 mL) 중의 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H- 1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-페닐프로판-1-올(50.0 g, 100.7 mmol)의 교반된 용액에, 트라이플루오로아세트산(150 mL)을 천천히 가했다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 사용하여 pH 9로 조절하고, 다이클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 32% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 트랜스-2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(5.5 g, 20%)을 황색 고체로서 수득하였다(제 2 분획(8.5 g, 30%)을 또한 트랜스/시스 생성물의 4:3 혼합물로서 수득하였다). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H). LCMS RT = 0.682 min, m/z = 279.8 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간: 0.682 min, ESI+검출치 [M +H] = 279.8.



[0388]

[0389] **단계 7: (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸 및 (5R,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[0390] 다이클로로메탄(60 mL) 중의 트랜스-2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-7-올(3.0 g, 10.71 mmol)의 교반된 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(7.8 g, 48.19 mmol)를 0℃에서

천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서, 교반된 수성 포화된 중탄산 나트륨(100 mL)에 0℃에서 천천히 가했다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 연황색 고체로서의 라세미 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(1.5 g, 49%) 및 백색 고체로서의 라세미 트랜스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(650 mg, 21%)을 수득하였다.

[0391] **시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 5.97 - 5.77 (m, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H). LCMS R_T = 0.632 min, m/z = 281.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.632 min, ESI+검출치 [M +H] = 281.9.

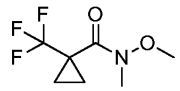
[0392] **트랜스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 - 7.29 (m, 3H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 6.14 - 5.93 (m, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 1H).

[0393] 라세미 시스 물질을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0394] 백색 고체로서 **(5R,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**(피크 1, 체류 시간 = 2.963 min)(350 mg, 44%).

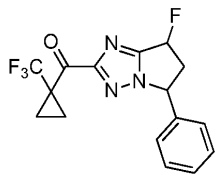
[0395] 백색 고체로서 **(5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**(피크 2, 체류 시간 = 3.174 min)(350 mg, 44%).

[0396] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5 mL/min.

[0397] 

[0398] **단계 8: N-메톡시-N-메틸-1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로판카복스아마이드**

[0399] N,N-다이메틸폼아마이드(15 mL) 중의 1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로판카복실산(400 mg, 2.60 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(329 mg, 3.37 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1283 mg, 3.37 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(838 mg, 6.49 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로판카복스아마이드(330 mg, 64%)를 밝은색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.37 - 1.17 (m, 4H).

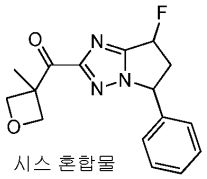
[0400] 

[0401] **단계 9:**

[0402] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온**

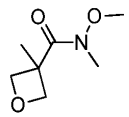
[0403] 테트라하이드로퓨란(4 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.18 mmol) 및 N-메톡시- N-메틸-1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로판카복스아마이드(70 mg, 0.35 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.1 mL, 0.25 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(5 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC((아세토나이트릴 45-75%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유)))로 정제하여, 임의 지정된 (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온(14.1 mg, 23%)을 적색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 6.15 - 5.99 (m, 1H), 5.61 - 5.60 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.933 min, m/z = 339.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.933 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 339.9.

[0404] **방법 10**



[0405] 시스 혼합물 실시예 15

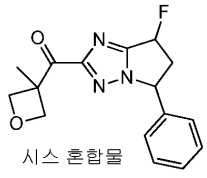
[0406] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온**



[0407]

[0408] **단계 1: N-메톡시-N,3-다이메틸-옥세탄-3-카복스아마이드**

[0409] N,N-다이메틸폼아마이드(15 mL) 중의 3-메틸옥세탄-3-카복실산(300 mg, 2.58 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(328 mg, 3.36 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1277 mg, 3.36 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(835 mg, 6.46 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, N-메톡시-N,3-다이메틸-옥세탄-3-카복스아마이드(120 mg, 29.2%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.97 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).



[0410] 시스 혼합물

[0411] **단계 2:**

[0412] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온**

[0413] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(40 mg, 0.14 mmol) 및 N-메톡시-N,3-다이메틸-옥세탄-3-카복스아마이드(45 mg, 0.28 mmol)의 냉각된

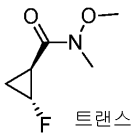
(-70℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.17 mL, 0.43 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온(11.5 mg, 27%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 6.17 - 6.01 (m, 1H), 5.65 - 5.63 (m, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H). LCMS R_T = 0.816 min, *m/z* = 302.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.816 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.0.

[0414] **방법 11**



[0415] 실시예 16

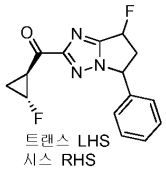
[0416] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[rac-(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온**



[0417]

[0418] **단계 1: 트랜스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드**

[0419] N,N-다이메틸폼아마이드(5 mL) 중의 트랜스-2-플루오로사이클로프로판-1-카복실산(100 mg, 0.96 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(122 mg, 1.25 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(475 mg, 1.25 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(310 mg, 2.40 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 트랜스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(70 mg, 50%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 - 4.71 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 2H). LCMS R_T = 0.292 min, *m/z* = 148.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.292 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 148.1.



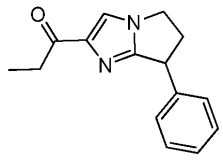
[0420]

[0421] **단계 2: (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[rac-(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온**

[0422] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(40 mg, 0.14 mmol) 및 트랜스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(42 mg, 0.28

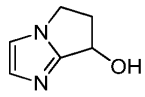
mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.07 mL, 0.18 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 35-65%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[rac-(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온(3.3 mg, 7.6%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.28 - 7.27 (m, 2H), 6.13 - 5.97 (m, 1H), 5.54 - 5.52 (m, 1H), 5.03 - 4.85 (m, 1H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H). LCMS R_T = 0.862 min, *m/z* = 289.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.862 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 289.9.

[0423] **방법 12**



[0424] 실시예 17

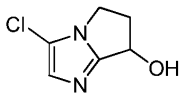
[0425] **1-(7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)프로판-1-온**



[0426]

[0427] **단계 1: 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올**

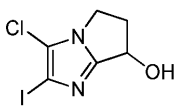
[0428] 이미다졸(40.0 g, 587.5 mmol), 아세트산(1.8 mL), 및 1,4-다이옥산(600 mL)의 용액에, 아크롤레인(58.8 mL, 881.3 mmol)을 가했다. 생성된 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 생성 고체를 여과에 의해 수집하고, 석유 에터(200 mL)로 세척하여, 조질 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올(50.0 g, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0429]

[0430] **단계 2: 3-클로로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올**

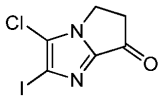
[0431] 다이클로로메탄(300 mL) 중의 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올(10.0 g, 80.6 mmol)의 용액에, N-클로로석신이미드(10.8 g, 80.6 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 다이클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여, 3-클로로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올(8.0 g, 63%)을 백색 고체로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0432]

[0433] **단계 3: 3-클로로-2-요오도-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올**

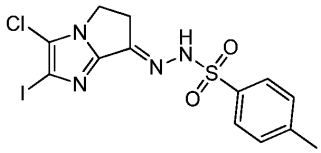
[0434] N,N-다이메틸폼아마이드(20 mL) 중의 3-클로로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올(5.6 g, 35.3 mmol)의 용액에, N-요오도석신이미드(8.3 g, 37.1 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 다이클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여, 3-클로로-2-요오도-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올(5.3 g, 53%)을 연황색 고체로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0435]

[0436] **단계 4: 3-클로로-2-요오도-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7(6H)-온**

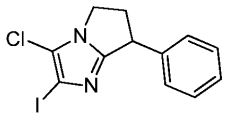
[0437] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 3-클로로-2-요오도-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-올(5.3 g, 18.6 mmol)의 용액에, 망간 다이옥사이드(8.1 g, 93.2 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 가열하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축 건조시켜, 조질 3-클로로-2-요오도-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온(3.2 g, 61%)을 갈색 고체로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0438]

[0439] **단계 5: N-[(Z)-(3-클로로-2-요오도-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-a]이미다졸-7-일리덴)아미노]-4-메틸-벤젠설폰아마이드**

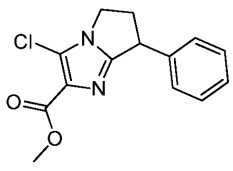
[0440] 에탄올(70 mL) 중의 4-메틸벤젠설포노하이드라자이드(2.1 g, 11.3 mmol) 및 3-클로로-2-요오도-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온(3.2 g, 11.3 mmol)의 혼합물을 90℃에서 7시간 동안 가열하고, 15℃로 냉각시켰다. 생성 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 냉각시켜, 조질 N-[(Z)-(3-클로로-2-요오도-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-a]이미다졸-7-일리덴)아미노]-4-메틸-벤젠설폰아마이드(2.8 g, 54%)를 연녹색 고체로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0441]

[0442] **단계 6: 3-클로로-2-요오도-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸**

[0443] 1,4-다이옥산(40 mL) 중의 N-[(Z)-(3-클로로-2-요오도-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-a]이미다졸-7-일리덴)아미노]-4-메틸-벤젠설폰아마이드(1.8 g, 3.88 mmol), 페닐보론산(710 mg, 5.82 mmol), 탄산 칼륨(1.6 g, 11.65 mmol)의 혼합물을 N_2 대기 하에 110℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-클로로-2-요오도-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a] 이미다졸(200 mg, 15%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.879 min, *m/z* = 334.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간: 0.879 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 334.9.

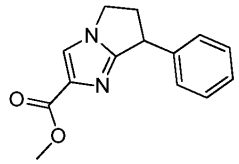


[0444]

[0445] **단계 7: 메틸 3-클로로-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복실레이트**

[0446] N,N-다이메틸폼아마이드(24 mL)/메탄올(8 mL) 중의 3-클로로-2-요오도-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸(200 mg, 0.58 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체(24 mg, 0.03 mmol) 및 트라이에틸아민(0.4 mL, 2.9 mmol)의 혼합물을 CO(50 Psi) 하에 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여, 메틸 3-클로로-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복실레이트(140 mg, 87%)를 연갈색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T =

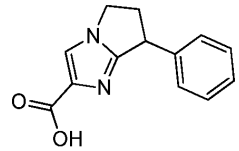
0.676 min, *m/z* = 277.0 [M + H]$^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간: 0.676 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 277.0



[0447]

[0448] **단계 8: 메틸 7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복실레이트**

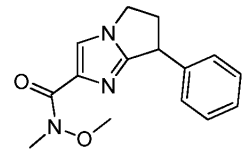
[0449] 메탄올(50 mL) 중의 메틸 3-클로로-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a] 이미다졸-2-카복실레이트(120 mg, 0.43 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 103 mg, 0.10 mmol, 50% wet)의 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 수소화시키고(40 psi), 이어서 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 메틸 7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a] 이미다졸-2-카복실레이트(100 mg, 95%)를 갈색 오일로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 4.70 - 4.55 (m, 1H), 4.40 - 4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H). LCMS R_T = 0.513 min, *m/z* = 243.1 [M + H]$^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간: 0.513 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 243.1.



[0450]

[0451] **단계 9: 7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복실산**

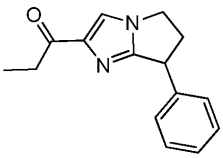
[0452] 테트라하이드로퓨란(2 mL), 물(1 mL) 및 메탄올(2 mL) 중의 메틸 7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복실레이트(100 mg, 0.41 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(118 mg, 2.89 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수산화 나트륨(100 mg)을 가하고, 이 혼합물을 40℃에서 추가로 2시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(5 mL)에 용해시키고, 2 M HCl을 가하여 pH 3으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 동결 건조시켜, 조질 7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복실산(94 mg, 99%)을 백색 고체로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0453]

[0454] **단계 10: N-메톡시-N-메틸-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복스아마이드**

[0455] N,N-다이메틸폼아마이드(4 mL) 중의 7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복실산(60 mg, 0.26 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(77 mg, 0.79 mmol), 트라이에틸아민(0.11 mL, 0.79 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(105 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.5)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복스아마이드(70 mg, 98%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.506 min, *m/z* = 272.1 [M + H]$^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간: 0.506 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 272.1.

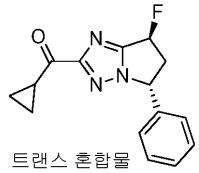


[0456]

[0457] **단계 11: 1-(7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)프로판-1-온**

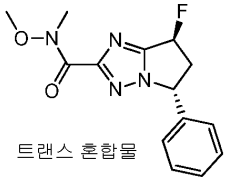
[0458] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-카복스아마이드(50 mg, 0.18 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드(THF 중 3.0 M, 0.61 mL, 1.83 mmol)를 N_2 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(3 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 1-(7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)프로판-1-온(4.6 mg, 9%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.25 - 4.23 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.12 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 1.14 - 1.10 (m, 3H). LCMS R_T = 0.634 min, *m/z* = 241.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.634 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 241.1.

[0459] **방법 13**



[0460] 트랜스 혼합물 실시예 18

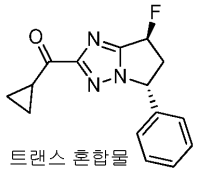
[0461] **사이클로프로필-[rac-(5R,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[0462] 트랜스 혼합물

[0463] **단계 1: 트랜스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[0464] N,N-다이메틸폼아마이드(5 mL) 중의 트랜스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(50 mg, 0.20 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(46 mg, 0.24 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(5 mg, 0.04 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(12 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.7)로 정제하여, 트랜스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(30 mg, 51%)를 백색 고체로서 수득하였다.

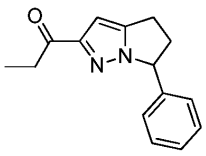


[0465] 트랜스 혼합물

[0466] **단계 2: 사이클로프로필-[rac-(5R,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

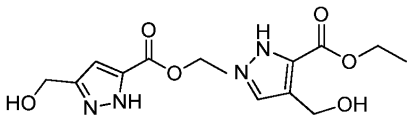
[0467] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 트랜스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐- 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(15 mg, 0.05 mmol의 냉각된(-78℃) 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5 M, 0.2 mL, 0.10 mmol)를 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 35-65%/물(0.05% 하이드로클로라이드 함유))로 정제하여, 사이클로프로필-[rac-(5R,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(7.6 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.29 - 6.26 (m, 0.5H), 6.14 - 6.12 (m, 0.5H), 5.92 - 5.87 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 3.01 - 3.02 (m, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 1.09 (m, 2H). LCMS R_T = 0.849 min, *m/z* = 272.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.849 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 272.0.

[0468] **방법 14**

[0469] 

실시예 19

[0470] **1-(6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온**

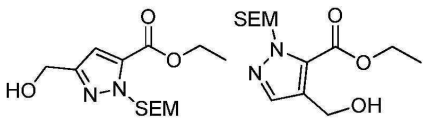
[0471] 

[0472] **단계 1: 에틸 3-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트 및 에틸 4-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트**

[0473] 톨루엔(300 mL) 중의 프로프-2-인-1-올(30.0 g, 535.14 mmol)의 용액에, 에틸 2-다이아조아세테이트(67.2 g, 588.66 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 조 생성물을 여과에 의해 수집하고, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트(50 mL)로 세척하여, 에틸 4-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트(15.8 g, 17%) 및 에틸 3-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트(분리 불가능, 1:3, 63.1 g, 69%)의 혼합물을 연황색 고체로서 수득하고, 다음 단계에 혼합물로서 사용하였다.

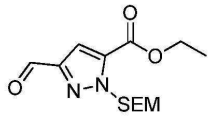
[0474] 에틸 3-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트(주(major) 이성질체): ^{1}H NMR (DMSO-d6) 12.60 (1H, s, 넓음); 6.70 (1H, s); 4.70 (1H, s); 4.35 (2H, q, *J* = 7.0 Hz); 4.45 (1H, s, 넓음); 1.25 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).

[0475] 에틸 4-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트(부(minor) 이성질체): ^{1}H NMR (DMSO-d6) 12.60 (1H, s, 넓음); 7.65 (1H, s); 4.75 (1H, s); 4.35 (2H, q, *J* = 7.0 Hz); 4.13 (1H, s, 넓음); 1.25 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).

[0476] 

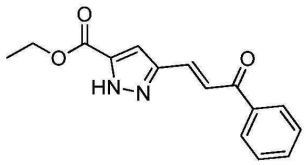
[0477] **단계 2:에틸 3-(하이드록시메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트 및 에틸 4-(하이드록시메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트**

[0478] 아세톤(100 mL) 중의 에틸 3-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트 및 에틸 4-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트(3:1, 4.0 g, 23.5 mmol), (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실란(11.2 mL, 70.5 mmol) 및 세슘 카보네이트(45.9 g, 141.0 mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 3-(하이드록시메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴) 에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트 및 에틸 4-(하이드록시메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트(분리 불가능, 3.7g, 52%)를 수득하고, 다음 단계에 혼합물로서 사용하였다. LC-MS R_T = 0.855 min, *m/z* = 322.9 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.855 min, ESI+ 검출치 [M+Na] = 322.9.

[0479] 

[0480] **단계 3: 에틸 3-폼일-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트**

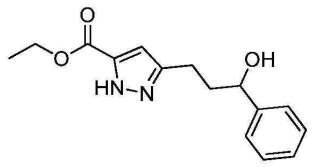
[0481] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 에틸 3-(하이드록시메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트 및 에틸 4-(하이드록시메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트(2.0 g, 6.66 mmol)의 용액에, 망간 다이옥사이드(7.0 g, 80.52 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 5-폼일-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피라졸-3-카복실레이트(700 mg, 35%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.40 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.02 - 0.07 (m, 9H).

[0482] 

[0483] **단계 4: (E)-에틸 3-(3-옥소-3-페닐프로프-1-엔-1-일)-1H-피라졸-5-카복실레이트**

[0484] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 에틸 5-폼일-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸) 피라졸-3-카복실레이트(700 mg, 2.35 mmol)의 용액에, 트라이메틸((1-페닐비닐)옥시)실란(499 mg, 2.59 mmol) 및 티타늄 테트라클로라이드(875 mg, 4.61 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 40℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 물(50 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, (E)-에틸 3-(3-옥소-3-페닐프로프-1-엔-1-일)-1H-피라졸-5-카복실레이트(310 mg, 49%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.853 min, *m/z* = 270.9 $(M+H)^+$.

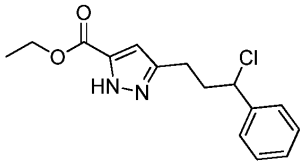
[0485] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.853min, ESI+ 검출치 [M+H] = 270.9.

[0486] 

[0487] **단계 5: 에틸 3-(3-하이드록시-3-페닐프로필)-1H-피라졸-5-카복실레이트**

[0488] 메탄올(20 mL) 중의 (E)-에틸 3-(3-옥소-3-페닐프로프-1-엔-1-일)-1H-피라졸-5-카복실레이트(310 mg, 1.15 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 122 mg)의 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 수소화시키고(15 psi), 이어서 여과하

였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 3-(3-하이드록시-3-페닐프로필)-1H-피라졸-5-카복실레이트(314 mg, 99%)를 연황색 오일로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

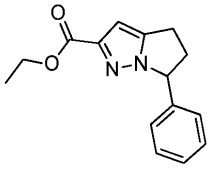


[0489]

[0490] **단계 6: 에틸 3-(3-클로로-3-페닐프로필)-1H-피라졸-5-카복실레이트**

[0491] 아세토나이트릴(5 mL) 중의 에틸 3-(3-하이드록시-3-페닐프로필)-1H-피라졸-5-카복실레이트(314 mg, 1.14 mmol)의 용액에, 아황산 다이클로라이드(681 mg, 5.72 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 65℃에서 15시간 동안 가열하고, 이어서 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 3-(3-클로로-3-페닐-프로필)-1H-피라졸-5-카복실레이트(335 mg, 100%)를 황색 오일로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS R_T = 0.861 min, *m/z* = 314.9 $(M+H)^+$.

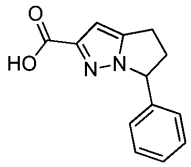
[0492] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.861min, ESI+ 검출치 [M+H] = 314.9.



[0493]

[0494] **단계 7: 에틸 6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복실레이트**

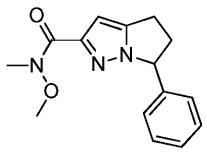
[0495] 아세토나이트릴(20 mL) 중의 에틸 3-(3-클로로-3-페닐-프로필)-1H-피라졸-5-카복실레이트(335 mg, 1.14 mmol) 및 세슘 카보네이트(3.0 g, 9.21 mmol)의 혼합물을 15℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복실레이트(120 mg, 41%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.824 min, *m/z* = 279.0 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.824 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 279.0.



[0496]

[0497] **단계 8: 6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복실산**

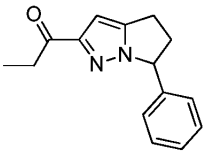
[0498] 테트라하이드로퓨란(5 mL), 메탄올(5 mL) 및 물(2 mL) 중의 에틸 6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복실레이트(60 mg, 0.23 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(50 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 염산(2 N)을 가하여 pH 5로 조절하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b] 피라졸-2-카복실산(30 mg, 56%)을 황색 고체로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0499]

[0500] **단계 9: N-메톡시-N-메틸-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스아마이드**

[0501] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복실산(30 mg, 0.13 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(17 mg, 0.17 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(65 mg, 0.17 mmol), 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(42 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스아마이드(25 mg, 70%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.952 min, *m/z* = 272.1 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.952 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 272.1.

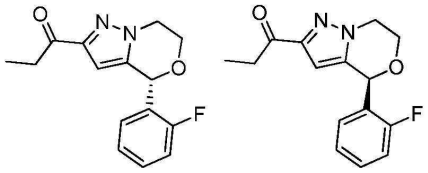


[0502]

[0503] **단계 10: 1-(6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온**

[0504] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스아마이드(24 mg, 0.09 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 에틸마그네슘 클로라이드(THF 중 3.0 M, 0.07 mL, 0.21 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온(13.0 mg, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.11 - 7.09 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.54 - 5.50 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 3H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MS R_T = 1.858 min, *m/z* = 241.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.858 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 214.2.

[0505] **방법 15**



[0506]

[0507] 실시예 20 실시예 21

[0508] **1-[(4S)-4-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온 및 1-[(4R)-4-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온**

[0509] 테트라하이드로퓨란(13 mL) 중의 4-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-카복실레이트(200 mg, 0.63 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 에틸마그네슘 클로라이드(THF 중 2 M, 0.63 mL, 1.26 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-[4-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온(120 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이 라세미 물질을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

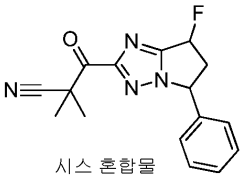
[0510] 백색 고체로서 1-[(4S)-4-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온

(피크 1, 체류 시간 = 2.979 min)(45.0 mg, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 4H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MS R_T = 1.761 min, *m/z* = 275.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.761 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 275.2.

[0511] 백색 고체로서 1-[(4R)-4-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온(피크 2, 체류 시간 = 3.234 min)(52 mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 4H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MSR_T = 1.755 min, *m/z* = 275.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.752 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 275.2.

[0512] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:탄올(0.05% DEA); 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 2.5 mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

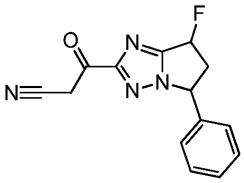
[0513] **방법 16**



시스 혼합물

[0514] 실시예 22

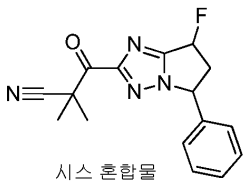
[0515] **3-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2,2-다이메틸-3-옥소-프로판나이트릴**



[0516]

[0517] **단계 1: 시스-3-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-3-옥소프로판나이트릴**

[0518] 테트라하이드로퓨란(15 mL) 중의 아세토나이트릴(298 mg, 7.27 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 칼륨 t-부톡사이드(611.4 mg, 5.45 mmol)를 가했다. 이를 30분 동안 교반한 후, 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 에틸 시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(500 mg, 1.82 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 차가운 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 천천히 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 시스-3-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-3-옥소-프로판나이트릴(150 mg, 31%)을 백색 고체로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.



시스 혼합물

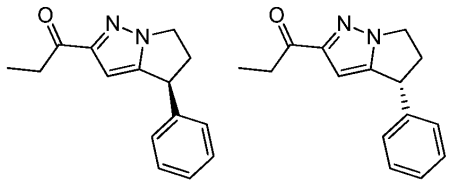
[0519]

[0520] **단계 2: 3-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2,2-다이메틸-3-옥소-프로판나이트릴**

[0521] N,N-다이메틸폼아마이드(6 mL) 중의 시스-3-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트

라이아졸-2-일)-3-옥소-프로판나이트릴(140 mg, 0.52 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 세슘 카보네이트(422 mg, 1.30 mmol)를 가했다. 이를 30분 동안 교반한 후, 요오도메탄(2800 mg, 19.7 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을, 차가운 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 3-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2,2-다이메틸-3-옥소-프로판나이트릴(28.0 mg, 17%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.15 - 6.13 (m, 0.5H), 6.01 - 5.99 (m, 0.5H), 5.57 - 5.56 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS R_T = 1.734 min, *m/z* = 299.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.734 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 299.2.

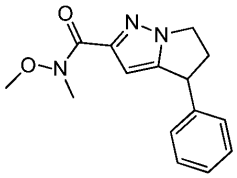
[0522] **방법 17**



[0523]

[0524] 실시예 23 실시예 24

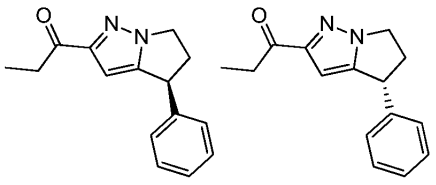
[0525] **1-[(4S)-4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]프로판-1-온 및 1-[(4R)-4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]프로판-1-온**



[0526]

[0527] **단계 1: N-메톡시-N-메틸-4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스아마이드**

[0528] N,N-다이메틸폼아마이드(4 mL) 중의 4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복실산(93 mg, 0.41 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(80 mg, 0.81 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(163 mg, 0.43 mmol) 및 트라이에틸아민(124 mg, 1.22 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 분취용 TLC(다이클로로메탄 중 10% 메탄올, R_f = 0.7)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스아마이드(100 mg, 91%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.593 min, *m/z* = 272.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.593 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 272.1.



[0529]

[0530] **단계 2:**

[0531] **1-[(4S)-4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]프로판-1-온 및 1-[(4R)-4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]프로판-1-온**

[0532] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-4-페닐-5,6-다이하이드로-4H- 피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스아

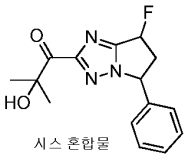
마이드(100 mg, 0.37 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 에틸마그네슘 클로라이드(THF 중 2.7 M, 0.54 mL, 1.47 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 1-(4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온(80 mg, 90%)을 연갈색 고체로서 수득하고, 이를 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0533] 백색 고체로서 (R)-1-(4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온(피크 1, 체류 시간 = 2.581 min)(25.4 mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 - 7.21 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 4.24 - 4.22 (m, 1H), 3.13 - 3.10 (m, 1H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.843 min, *m/z* = 240.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.843 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 240.9.

[0534] 백색 고체로서 (S)-1-(4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온(피크 2, 체류 시간 = 2.968 min)(22.7 mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 - 7.22 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 3.14 - 3.12 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.838min, *m/z* = 241.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.838 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 241.0.

[0535] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD (250mm×30mm, 5㎛); 조건: 0.1% NH_3H_2O iPrOH; 시작 B: 15%, 종료 B: 15%; 유속 (60 mL/min), 칼럼 온도: 40℃.

[0536] **방법 18**

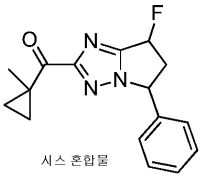


[0537] 시스 혼합물 실시예 25

[0538] **1-(rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로판-1-온**

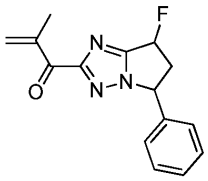
[0539] 다이메틸 설폭사이드(4 mL) 중의 1-[시스-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-2-메틸-프로판-1-온(50 mg, 0.18 mmol)의 용액에, 1-브로모-2,5-피롤리딘다이온(33 mg, 0.18 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 공기 하에 100℃에서 15시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하고, 분취용 TLC(에틸 아세테이트, R_f = 0.6)로 추가로 정제하여, 1-(rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로판-1-온(48.6 mg, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). LC-MS R_T = 0.771 min, *m/z* = 290.1 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.771 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[0540] **방법 19**



[0541] 실시예 26

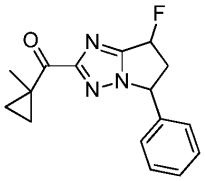
[0542] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(1-메틸사이클로프로필)메탄온**



[0543]

[0544] **단계 1: 시스-1-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-메틸프로프-2-엔-1-온**

[0545] 아세토나이트릴(10 mL) 중의 시스-1-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)프로판-1-온(120 mg, 0.46 mmol), 다이브로모메탄(1931 mg, 11.11 mmol) 및 다이에틸아민(1625 mg, 22.22 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조건 하에 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-1-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-메틸-프로프-2-엔-1-온(52 mg, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 1.020 min, *m/z* = 272.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 0 내지 60% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.020 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 272.1.

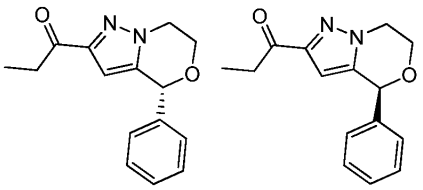


[0546]

[0547] **단계 2: (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(1-메틸사이클로프로필)메탄온**

[0548] 다이클로로메탄(5 mL) 중의 다이에틸아연(123 mg, 1.00 mmol) 및 니켈 클로라이드(8 mg, 0.07 mmol)의 혼합물에, 다이요오도메탄(355 mg, 1.33 mmol)을 0℃에서 가했다. 이를 30분 동안 교반한 후, 1-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-메틸-프로프-2-엔-1-온(90 mg, 0.33 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을, 차가운 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/아세토나이트릴(0.05% HCl 함유))로 정제하여, (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(1-메틸사이클로프로필)메탄온(3.0 mg, 3%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 - 7.37 (m, 3H), 7.24 - 7.23 (m, 2H), 6.15 - 6.13 (m, 0.5H), 6.01 - 5.99 (m, 0.5H), 5.60 - 5.59 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.97 - 0.92 (m, 2H). LC-MS R_T = 1.068 min, *m/z* = 286.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.068 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 286.1.

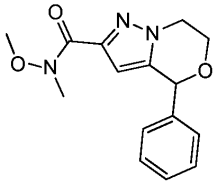
[0549] **방법 20**



[0550]

[0551] 실시예 27 실시예 28

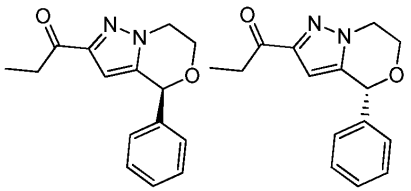
[0552] **1-[(4S)-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온 및 1-[(4R)-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온**



[0553]

[0554] **단계 1: N-메톡시-N-메틸-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4] 옥사진-2-카복스아마이드**

[0555] N,N-다이메틸폼아마이드(5 mL) 중의 4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-카복실산(156 mg, 0.64 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(125 mg, 1.28 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(291.42 mg, 0.77 mmol) 및 트라이에틸아민(258 mg, 2.55 mmol)의 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(다이클로로메탄 중 10% 메탄올, R_f = 0.7)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-카복스아마이드(80 mg, 43.6%)를 무색 오일로서 수득하였다.



[0556]

[0557] **단계 2: 1-[(4S)-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온 및 1-[(4R)-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온**

[0558] 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H- 피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-카복스아마이드(60 mg, 0.21 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 에틸마그네슘클로라이드(THF 중 2.7 M, 0.39 mL, 1.04 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 라세미 생성물을 수득하고, 이를 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

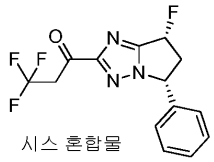
[0559] 백색 고체로서 1-[(4S)-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온(피크 1, 체류 시간 = 3.254 min)(11.5 mg, 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 - 7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 4.30 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 1.026 min, *m/z* = 257.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.026 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 257.1.

[0560] 백색 고체로서 1-[(4R)-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온(피크 2, 체류 시간 = 4.381 min)(13.6 mg, 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 - 7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.19 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 1.023 min, *m/z* = 257.1 $[M + H]^+$ LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중

10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.023 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 257.1.

[0561] SFC 조건: 칼럼: OD (250mm×30mm, 5μm); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작 B: 30%; 종료 B: 30%; 유속(60 mL/min), 칼럼 온도: 40℃.

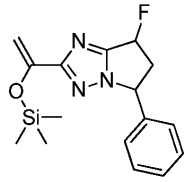
[0562] **방법 21**



시스 혼합물

[0563] 실시예 29

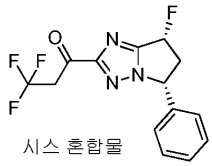
[0564] **3,3,3-트라이플루오로-1-(rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)프로판-1-온**



[0565]

[0566] **단계 1: 1-시스-7-플루오로-5-페닐-2-(1-((트라이메틸실릴)옥시)비닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[0567] 1,4-다이옥산(6 mL) 중의 1-(시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)에탄온(200 mg, 0.82 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민(165 mg, 1.63 mmol) 및 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(254 mg, 1.14 mmol)를 0℃에서 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 차가운 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 1-(시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)비닐옥시-트라이메틸-실란(245 mg, 95%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.17 - 7.10 (m, 3 H), 6.98 - 6.96 (m, 2 H), 5.79 - 5.78 (m, 0.5 H), 5.65 - 5.64 (m, 0.5 H), 5.21 - 5.17 (m, 2 H), 4.40 (s, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 3.37 - 3.27 (m, 1 H), 2.66 - 2.56 (m, 1 H), 0.03 (s, 9 H).



시스 혼합물

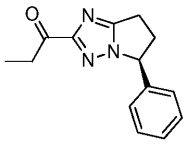
[0568]

[0569] **단계 2: 3,3,3-트라이플루오로-1-(rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)프로판-1-온**

[0570] N,N-다이메틸폼아마이드(4 mL) 중의 1-트라이플루오로메틸-1,2-벤즈요오독솔-3(1H)-온(418 mg, 1.32 mmol), 1-(시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)비닐옥시-트라이메틸-실란(210 mg, 0.66 mmol) 및 제 1 구리 티오시아네이트(16 mg, 0.13 mmol)의 혼합물을 15℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/아세토나이트릴(0.05% HCl 함유))로 정제하여, 3,3,3-트라이플루오로-1-(rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)프로판-1-온(31mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 - 7.37 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.19 - 6.17 (m, 0.5H), 6.05 - 6.03 (m, 0.5H), 5.65 - 5.63 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.78 - 3.29 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H). LC-MS R_T = 1.072 min, *m/z* = 314.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시

간 1.072 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 314.1.

[0571] **방법 22**

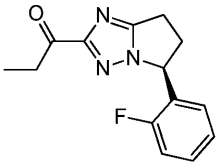


[0572] 실시예 30

[0573] **1-[(5S)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0574] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 에틸 (S)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(200 mg, 0.78 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 에틸마그네슘 클로라이드(THF 중 3.0 M, 0.58 mL, 1.74 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-[(5S)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(60 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.12 - 7.10 (m, 2H), 5.49 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.17 - 3.01 (m, 4H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 1.523 min, *m/z* = 242.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.523 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 242.2.

[0575] **방법 23**



[0576] 실시예 31

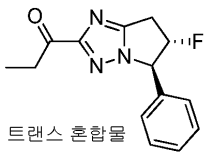
[0577] **1-[(5S)-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0578] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 에틸 5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(496 mg, 1.8 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, 에틸마그네슘 클로라이드(THF 중 2.7 M, 1.33 mL, 3.6 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 라세미 생성물을 수득하고, 이를 키랄 SFC 및 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 추가로 정제하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0579] 백색 고체로서 1-[(5S)-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(피크 2, 체류 시간 = 3.038 min)(17 mg, 8%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 1.12 (t, *J* =7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.977 min, *m/z* = 260.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.977 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 260.1.

[0580] SFC 조건: 칼럼: OJ(250mm×30mm, 5μm); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작 B: 20%; 종료 B: 20%; 유속(60 mL/min), 칼럼 온도: 40℃.

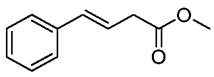
[0581] **방법 24**



트랜스 혼합물

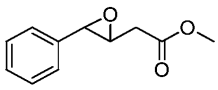
[0582] 실시예 32

[0583] **1-[rac-(5R,6S)-6-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0584] 

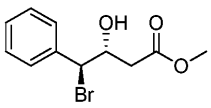
[0585] **단계 1: (E)-메틸 4-페닐부트-3-에노에이트**

[0586] 메탄올(60 mL) 중의 (E)-4-페닐부트-3-엔산(15.0 g, 92.48 mmol)의 용액에, 황산(2.3 g, 23.12 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하고, 냉각시켰다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 다이클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(30 mL), 수성 포화된 중탄산 나트륨 용액(30 mL), 및 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 메틸 (E)-4-페닐부트-3-에노에이트(14.8 g, 91%)를 밝은색 오일로서 수득하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.21 (m, 5H), 6.54 - 6.45 (m, 1H), 6.35 - 6.25 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 2H).

[0587] 

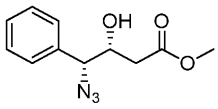
[0588] **단계 2: 메틸 2-(3-페닐옥시란-2-일)아세테이트**

[0589] 아세톤(300 mL) 중의 메틸 (E)-4-페닐부트-3-에노에이트(14.8 g, 84.0 mmol) 및 중탄산 나트륨(34.4 g, 409.0 mmol)의 혼합물에, 물(80 mL) 중의 칼륨 모노퍼셀페이트 삼중 염(67.1 g, 109.2 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 25℃로 가온하고, 4시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 메틸 2-(3-페닐옥시란-2-일)아세테이트(15.0 g, 93%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.799 min, *m/z* = 233.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.799 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 233.9.

[0590] 

[0591] **단계 3: 메틸 (rac-3R,4S)-4-브로모-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트**

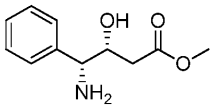
[0592] 아세토나이트릴(400 mL) 중의 메틸 2-(3-페닐옥시란-2-일)아세테이트(15.0 g, 78.0 mmol)의 용액에, 리튬 브로마이드(6.8 g, 78.0 mmol) 및 마그네슘 퍼클로레이트(1.7 g, 78.0 mmol)를 0℃에서 가했다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄(100 mL)으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 염산(1N, 100 mL)으로 세척하였다. 분리된 수성 층을 다이클로로메탄(3 x 100 mL)으로 세척하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 메틸 (rac-3R,4S)-4-브로모-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트(20.0 g, 94%)를 무색 오일로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS R_T = 0.610 min, *m/z* = 256.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.610 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 256.9.

[0593] 

[0594] **단계 4: 메틸 (rac-3R,4R)-4-아자이도-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트**

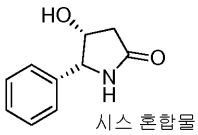
[0595] N,N-다이메틸폼아마이드(500 mL) 중의 메틸 (rac-3R,4S)-4-브로모-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트(20.0 g, 73.2 mmol) 및 나트륨 아자이드(14.3 g, 219.7 mmol)의 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 메틸 (rac-3R,4R)-4-아자이도-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트(17.0 g, 99%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.978 min, *m/z* = 208.3 $[M + H]^+$.

[0596] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.978min, ESI+ 검출치 [M+H] = 208.3.

[0597] 

[0598] **단계 5: 메틸 (rac-3R,4R)-4-아미노-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트**

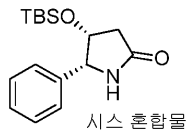
[0599] 에틸 아세테이트(800 mL) 중의 메틸 (rac-3R,4R)-4-아자이도-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트(17.0 g, 72.3 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 7.7 g)의 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 수소화시키고(15 psi), 이어서 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 메틸 (rac-3R,4R)-4-아미노-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트(15.0 g, 99%)를 무색 오일로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS R_T = 0.315 min, *m/z* = 210.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.315 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 210.2.

[0600] 
시스 혼합물

[0601] **단계 6: 시스-4-하이드록시-5-페닐피롤리딘-2-온**

[0602] 메탄올(200 mL) 중의 메틸 (rac-3R,4R)-4-아미노-3-하이드록시-4-페닐부타노에이트(15.0 g, 71.7 mmol)의 용액을 50℃에서 16시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 다이클로로메탄 중 0 내지 5% 메탄올)로 정제하여, 시스-4-하이드록시-5-페닐피롤리딘-2-온(9.6 g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.26 (m, 5H), 6.39 (br s, 1H), 4.89 - 4.87 (m, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 1H), 2.80 - 2.62 (m, 1H), 2.53 - 2.30 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.678 min, *m/z* = 178.2 $[M + H]^+$.

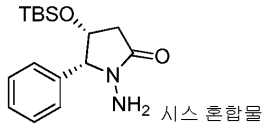
[0603] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 0 내지 60% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.678 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 178.2.

[0604] 
시스 혼합물

[0605] **단계 7: 시스-4-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐피롤리딘-2-온**

[0606] 다이클로로메탄(300 mL) 중의 시스-4-하이드록시-5-페닐피롤리딘-2-온(9.6 g, 54.2 mmol)의 용액에, 이미다졸(11.1 g, 162.5 mmol) 및 3급-부틸다이메틸실릴 클로라이드(16.3 g, 108.4 mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-4-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐 피롤리딘-2-온(10.0 g, 63%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 1.257 min, *m/z* = 292.3 $[M + H]^+$. LCMS (물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.257

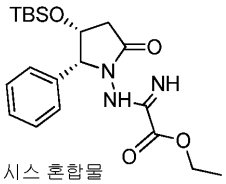
min, ESI+ 검출치 [M+H] = 292.3.

[0607] 

시스 혼합물

[0608] **단계 8: 시스-1-아미노-4-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐피롤리딘-2-온**

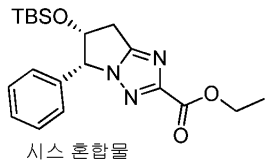
[0609] N,N-다이메틸폼아마이드(50 mL) 중의 시스-4-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐피롤리딘-2-온(10.0 g, 34.3 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(60%, 2.1 g, 51.5 mmol)를 0℃에서 가했다. 이를 0℃에서 30분 동안 교반한 후, (아미노옥시)다이페닐포스핀 옥사이드(12.0 g, 51.47 mmol)를 분획들로 나누어 가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 시스-1-아미노-4-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐피롤리딘-2-온(9.0 g, 86%)을 갈색 고체로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS R_T = 1.225 min, *m/z* = 307.4 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.225 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 307.4.

[0610] 

시스 혼합물

[0611] **단계 9: 에틸 시스-2-((3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-옥소-2-페닐피롤리딘 -1-일)아미노)-2-이미노아세테이트**

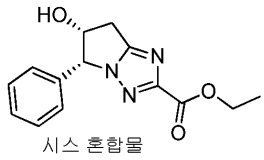
[0612] 톨루엔(500 mL) 중의 시스-1-아미노-4-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐피롤리딘-2-온(9.0 g, 29.4 mmol) 및 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(21.3 g, 146.8 mmol)의 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 시스-2-((3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-옥소-2-페닐피롤리딘-1-일)아미노)-2-이미노아세테이트(10.0 g, 84%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 1.128 min, *m/z* = 406.4 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.128 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 406.4.

[0613] 

시스 혼합물

[0614] **단계 10: 에틸 시스-6-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[0615] 톨루엔(300 mL) 중의 에틸 시스-2-((3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-옥소-2-페닐 피롤리딘-1-일)아미노)-2-이미노아세테이트(10.0 g, 24.7 mmol) 및 4-메틸벤젠설폰산 수화물(4.7 g, 24.7 mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 시스-6-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(5.5 g, 58%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 1.345 min, *m/z* = 388.4 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.345 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 388.4.

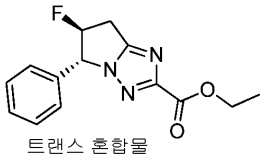


시스 혼합물

[0616]

[0617] **단계 11: 에틸 시스-6-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[0618] 테트라하이드로퓨란(200 mL) 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(18.5 g, 70.9 mmol)의 용액에, 에틸 시스-6-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(5.5 g, 14.2 mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 시스-6-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(1.8 g, 46%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 1.036 min, *m/z* = 274.3 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 0 내지 60% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.036 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 274.3.



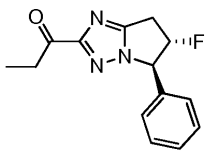
트랜스 혼합물

[0619]

[0620] **단계 12: 에틸 트랜스-6-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[0621] 다이클로로메탄(50 mL) 중의 에틸 시스-6-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(1.0 g, 3.66 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(10.0 g, 62.0 mmol)를 25℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 중탄산 나트륨(10 mL)을 천천히 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 트랜스-6-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(400 mg, 40%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.24 (m, 3H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 5.70 - 5.55 (m, 1H), 5.62 - 5.48 (m, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 1H), 3.35 - 3.15 (m, 1H), 1.40 - 1.36 (m, 3H). LC-MS R_T = 0.958 min, *m/z* = 276.2 $[M + H]^+$

[0622] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.958 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 276.2.



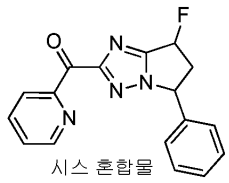
[0623]

[0624] **단계 13: 1-[rac-(5R,6S)-6-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0625] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 에틸 트랜스-6-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(30 mg, 0.11 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 에틸마그네슘 클로라이드(THF 중 3.0 M, 0.25 mL, 0.75 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬,

석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 임의 지정된 1-[rac-(5R,6S)-6-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(13.6 mg, 45%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.31 (m, 3H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 5.63 - 5.61 (m, 0.5H), 5.59 - 5.57 (m, 1H), 5.46 - 5.44 (m, 0.5H), 3.42 - 3.28 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 3.03 - 3.01 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.977 min, *m/z* = 260.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.977 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 260.1.

[0626] **방법 25**

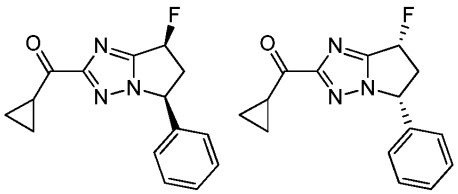


[0627] 시스 혼합물 실시예 33

[0628] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(2-피리딜)메탄온**

[0629] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 2-브로모피리딘(435 mg, 2.76 mmol)의 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 1.10 mL, 2.76 mmol)을 -78℃에서 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 30℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(200 mg, 0.69 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 6시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(2-피리딜)메탄온(32.0 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 - 8.65 (m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.30 - 6.22 (m, 0.5H), 6.18 - 6.14 (m, 0.5H), 5.75 - 5.55 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 2.74 - 2.45 (m, 1H). LCMS: R_T = 1.510 min, *m/z* = 309.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.510 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 309.1.

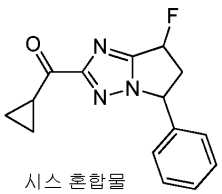
[0630] **방법 26**



[0631]

[0632] 실시예 34 실시예 35

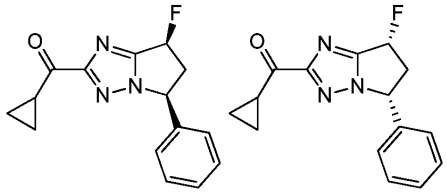
[0633] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[0634] 시스 혼합물 실시예 42

[0635] **단계 1: 사이클로프로필-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0636] 테트라하이드로퓨란(4 mL) 중의 에틸 시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(100 mg, 0.36 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5 M, 1.45 mL, 0.73 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 시스 라세미 사이클로프로필-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(15 mg, 10%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.18 - 6.15 (m, 0.5H), 6.05 - 6.00 (m, 0.5H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 2H), 1.10 - 1.05 (m, 2H). LCMS R_T = 1.031 min, *m/z* = 272.3 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.031 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 272.3.

[0637] 

[0638] **단계 2: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

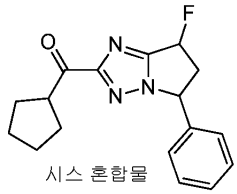
[0639] 라세미 사이클로프로필-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(100 mg, 0.37 mmol)을 키랄 SFC로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0640] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.575 min)(25.5 mg, 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.5H), 6.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 5.66 - 5.62 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 1H), 1.29 - 1.09 (m, 4H). LCMS R_T = 0.816 min, *m/z* = 271.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.816 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 271.9.

[0641] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.849 min)(18.5 mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.27 (m, 5H), 6.20 - 6.17 (m, 0.5H), 6.06 - 6.03 (m, 0.5H), 5.66 - 5.64 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 4H). LCMS R_T = 0.817 min, *m/z* = 271.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.817 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 271.9.

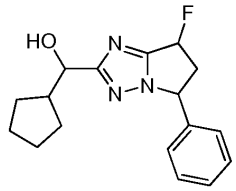
[0642] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD (250 mm×30 mm, 10 μm); 조건: 0.1% NH_3H_2O iPrOH; 시작 B: 25%, 종료 B: 25%; 유속 (60 mL/min), 칼럼 온도: 40℃.

[0643] **방법 27**



[0644] 실시예 36

[0645] **사이클로펜틸-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

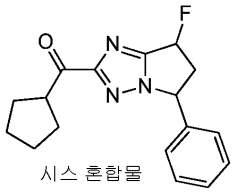


[0646]

[0647] **단계 1: 사이클로펜틸-(시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄올**

[0648] 사이클로펜틸마그네슘 브로마이드(THF 중 1 M, 0.73 mL, 0.73 mmol)를, 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(100 mg, 0.36 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에, 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 시스-사이클로펜틸(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄올(100 mg, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.611 min, *m/z* = 302.1 $[M + H]^+$.

[0649] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.611 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.1.

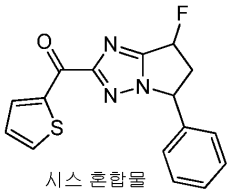


[0650]

[0651] **단계 2: 사이클로펜틸-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0652] 다이클로로메탄(15 mL) 중의 시스-사이클로펜틸(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄올(100 mg, 0.33 mmol)의 용액에, 망간 다이옥사이드(288 mg, 3.32 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로펜틸-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(18.2 mg, 18%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.19 - 6.17 (m, 0.5H), 6.05 - 6.03 (m, 0.5H), 5.64 - 5.63 (m, 1H), 3.89 - 3.68 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.02 - 1.60 (m, 8H). LCMS R_T = 2.070 min, *m/z* = 300.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 0 내지 60% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 2.070 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 300.2.

[0653] **방법 28**



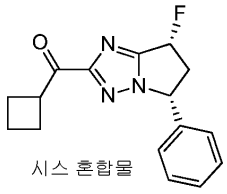
시스 혼합물

[0654] 실시예 41

[0655] **(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(2-티엔일)메탄온**

[0656] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 2-요오도티오펜 (289 mg, 1.38 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.55 mL, 1.38 mmol)을 N_2 대기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(100 mg, 0.34 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 40-70%/물(0.05% 하이드로클로라이드 함유))로 정제하여, (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(2-티엔일)메탄온(15.6 mg, 14%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 - 8.49 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.24 - 6.22 (m, 0.5H), 6.10 - 6.08 (m, 0.5H), 5.74 - 5.68 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H). LCMS R_T = 0.891 min, *m/z* = 314.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.891 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 314.1.

[0657] **방법 29**



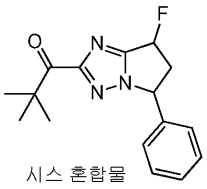
시스 혼합물

[0658] 실시예 42

[0659] **사이클로부틸-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0660] 테트라하이드로퓨란(15 mL) 중의 마그네슘 (234 mg, 9.65 mmol), 요오드(12 mg, 0.05 mmol), 및 1,2-다이브로모에탄(0.1 mL, 0.10 mmol)의 냉각된(0℃) 혼합물에, 브로모사이클로부탄(0.5 mL, 5.85 mmol)을 N_2 대기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 35℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 새로 제조된 상기 사이클로부틸마그네슘 브로마이드 용액(1.0 mL, 0.39 mmol)을, 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(28 mg, 0.10 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 42-62%/물(0.05% 하이드로클로라이드 함유))로 정제하여, 사이클로부틸-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(2 mg, 7%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 6.15 - 6.10 (m, 0.5H), 6.01 - 5.95 (m, 0.5H), 5.60 - 5.55 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H). LCMS R_T = 0.883 min, *m/z* = 286.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.883 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 286.0.

[0661] **방법 30**



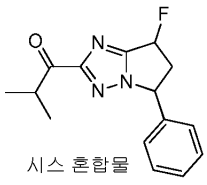
시스 혼합물

[0662] 실시예 44

[0663] **1-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2,2-다이메틸-프로판-1-온**

[0664] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 에틸 시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(30 mg, 0.11 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 3급-부틸리튬(펜탄 중 1.3 M, 0.17 mL, 0.22 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 45-75%/물(0.05% 하이드로클로라이드 함유))로 정제하여, 1-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2,2-다이메틸-프로판-1-온(12.7 mg, 40%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 6.16 - 6.13 (m, 0.5H), 6.02 - 5.99 (m, 0.5H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). LCMS R_T = 0.907 min, *m/z* = 288.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.907 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 288.0.

[0665] **방법 31**



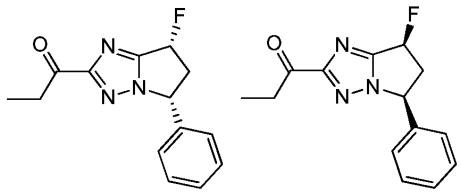
시스 혼합물

[0666] 실시예 45

[0667] **1-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-메틸-프로판-1-온**

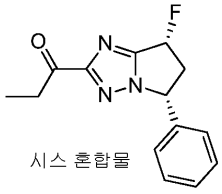
[0668] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 에틸 시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(200 mg, 0.73 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 mL, 1.1 mL, 2.20 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 라세미 1-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-메틸-프로판-1-온(6.9 mg, 3.4%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.18 - 6.16 (m, 0.5H), 6.05 - 6.02 (m, 0.5H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS R_T = 1.971 min, *m/z* = 274.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 0 내지 60% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.971 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 274.2.

[0669] **방법 32**



[0670]

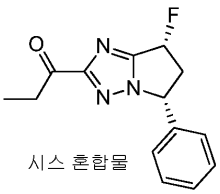
[0671] 실시예 46 실시예 47



[0672] 실시예 49

[0673] **1-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온 및**

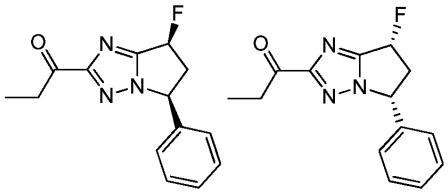
[0674] **1-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**



[0675]

[0676] **단계 1: 1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0677] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐- 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(30 mg, 0.10 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드(THF 중 3.0 M, 0.1 mL, 0.30 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 30℃에서 약 3시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(6.3 mg, 23%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 6.15 - 6.13 (m, 0.5H), 6.01 - 5.99 (m, 0.5H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 1.038 min, *m/z* = 260.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.038 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 260.2.



[0678]

[0679] **단계 2:**

[0680] **1-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온 및 1-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

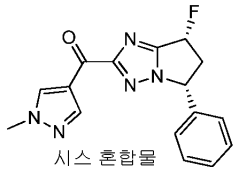
[0681] 라세미 1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(220 mg)을 키랄 SFC로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0682] 연황색 오일로서 1-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(피크 1, 체류 시간 = 2.265 min)(78 mg, 35%, 88%ee). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.17 - 6.14 (m, 0.5H), 6.02 - 6.00 (m, 0.5H), 5.65 - 5.58 (m, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.88 - 2.69 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.822 min, *m/z* = 260.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.822 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 260.0.

[0683] 연황색 오일로서 1-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(피크 2, 체류 시간 = 2.382 min)(80 mg, 35%, 91%ee). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.17 - 6.14 (m, 0.5H), 6.02 - 6.00 (m, 0.5H), 5.65 - 5.58 (m, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.88 - 2.69 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.817 min, *m/z* = 260.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.817 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 260.0.

[0684] SFC 조건: 칼럼: AS (250mm×30mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작 B: 20%, 종료 B: 20%; 유속 (60 mL/min), 칼럼 온도: 40℃.

[0685] **방법 33**

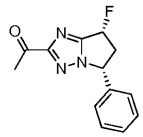


[0686] 시스 혼합물 실시예 48

[0687] **(1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

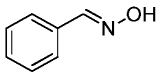
[0688] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐- 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(137 mg, 0.47 mmol) 및 1-메틸-4-요오도-1h-피라졸(393 mg, 1.89 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, 3급-부틸리튬(헥산 중 1.3 M, 1.45 mL, 1.89 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 27-57%/물(0.05% 하이드로클로라이드 함유))로 정제하여, 시스 라세미 (1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(53.4 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.22 - 6.19 (m, 0.5H), 6.08 - 6.05 (m, 0.5H), 5.72 - 5.65 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H). LCMS R_T = 0.791 min, *m/z* = 311.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.791 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 311.9.

[0689] **방법 34**



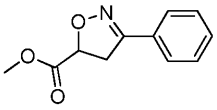
[0690] 실시예 50

[0691] **1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온**

[0692] 

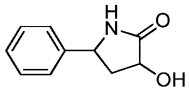
[0693] **단계 1: (*E*)-벤즈알데하이드 옥심**

[0694] 에탄올(100 mL) 중의 벤즈알데하이드(45.0 g, 424.1 mmol)의 용액에, 탄산 나트륨(112.3 g, 1060.1 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(35.3 g, 508.9 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(60 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 (*E*)-벤즈알데하이드 옥심을 무색 오일로서 수득하고(51.0 g, 99%), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0695] 

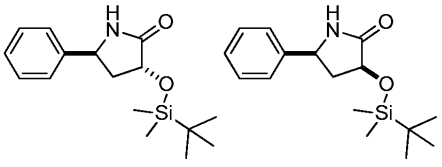
[0696] **단계 2: 메틸 3-페닐-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

[0697] 1,4-다이옥산(500 mL) 중의 (*E*)-벤즈알데하이드 옥심(20.0 g, 165.1 mmol)의 용액에, 메틸 아크릴레이트(14.2 g, 165.1 mmol), 나트륨 요오다이드(24.7 g, 165.1 mmol), 2,6-루티딘(17.6 g, 165.1 mmol) 및 차아염소산 3급-부틸 에스터(17.9 g, 165.1 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 메틸 3-페닐-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다(25.0 g, 74%). LCMS R_T = 0.871 min, *m/z* = 206.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.871 min, ESI+ 검출치 [M+H] =206.2.

[0698] 

[0699] **단계 3: 3-하이드록시-5-페닐-피롤리딘-2-온**

[0700] 에탄올(800 mL) 중의 메틸 3-페닐-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(25.0 g, 121.8 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 2.5 g)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 수소화시키고(50 psi), 이어서 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 3-하이드록시-5-페닐-피롤리딘-2-온(18.0 g, 83%)을 황색 고체로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS R_T = 0.270 min, *m/z* = 177.8 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.270 min, ESI+ 검출치 [M+H] =177.8.

[0701] 

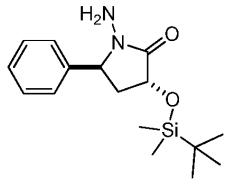
[0702] **단계 4: *시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온 및 *트랜스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온**

[0703] 다이클로로메탄(300 mL) 중의 3-하이드록시-5-페닐-피롤리딘-2-온(15.0 g, 84.6 mmol)의 용액에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(19.1 g, 126.9 mmol) 및 이미다졸(11.5 g, 169.3 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0704] *시스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온(12.4 g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37

- 7.25 (m, 5H), 4.88 - 4.53 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 0.93 - 0.90 (m, 9H), 0.19 - 0.12 (m, 6H), 및

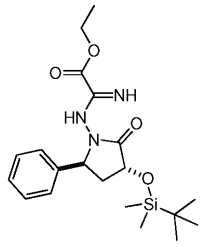
[0705] 무색 오일로서 *트랜스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온(9.3 g, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.44- 4.41 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 0.93 - 0.90 (m, 9H), 0.16 - 0.13 (m, 6H).



[0706]

[0707] **단계 5: *트랜스*-1-아미노-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐피롤리딘-2-온**

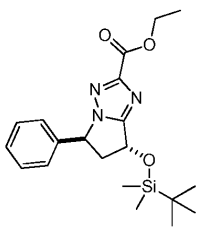
[0708] *N,N*-다이메틸폼아마이드(200 mL) 중의 *트랜스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온(7.0 g, 24.0 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(1.44 g, 36.0 mmol)를 0℃에서 가하고, 이 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, *o*-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(8.40 g, 36.03 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여, *트랜스*-1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온(7.0 g, 95.1%)을 황색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS R_T = 0.775 min, *m/z* = 307.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.775 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 307.0.



[0709]

[0710] **단계 6: *트랜스*-에틸 2-(3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-옥소-5-페닐피롤리딘-1-일)아미노)-2-이미노아세테이트**

[0711] 에탄올(150 mL) 중의 *트랜스*-1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-피롤리딘-2-온(7.0 g, 22.8 mmol)의 용액에, 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(6.63 g, 45.7 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하여, 조질 트랜스-에틸 2-(3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-옥소-5-페닐피롤리딘-1-일)아미노)-2-이미노아세테이트(8.50 g, 92%)를 황색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS R_T = 2.154 min, *m/z* = 406.3 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 0 내지 60% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 2.143 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 406.3.

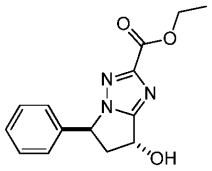


[0712]

[0713] **단계 7: *트랜스*-에틸 7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

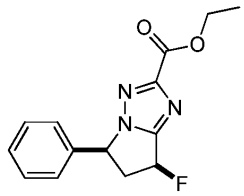
[0714] 톨루엔(100 mL) 중의 에틸 2-[[*트랜스*-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-5-페닐-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(8.5 g, 21.0 mmol)의 용액에, *p*-톨루엔설폰산(4.4 g, 25.2 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하여, 조질 *트랜스*-에틸 7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(7.5 g, 92.3%)를 황색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS R_T = 1.022 min, *m/z* = 374.2 $[M+H]^+$.

[0715] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.022 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 374.2.

[0716] 

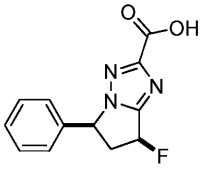
[0717] **단계 8: *트랜스*-에틸 7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[0718] 테트라하이드로퓨란(120 mL) 중의 에틸 *트랜스*-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(7.0 g, 18.06 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 N, 18.06 mL, 18.06 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하여, 조질 *트랜스*-에틸 7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(3.5 g, 57%)를 황색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 5.73 - 5.70 (m, 1H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 3H).

[0719] 

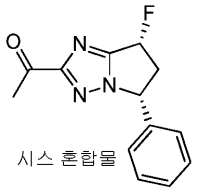
[0720] **단계 9: *시스*-에틸 7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[0721] 다이클로로메탄(8 mL) 중의 트랜스-에틸 7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(100 mg, 0.37 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(176.9 mg, 1.10 mmol)를 0℃에서 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 후속적으로 물(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.5)로 정제하여, *시스*-에틸-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(54 mg, 54%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.09 (dd, *J* = 1.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 1.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 5.52 - 5.47(m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 3.74 - 3.54 (m, 1H), 3.05 - 2.82 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 3H).

[0722] 

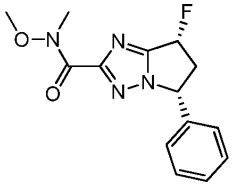
[0723] **단계 10: *시스*-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[0724] 테트라하이드로퓨란(4 mL) 및 물(1 mL) 중의 *시스*-에틸-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(54 mg, 0.20mol)의 용액에, 리튬 하이드록사이드 일수화물(25 mg, 0.59 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 후속적으로 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 염산(2 N)을 가하여 pH 5로 조절하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 *시스*-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(45 mg, 93%)을 백색 고체로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.



[0725]

[0726] **1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온**

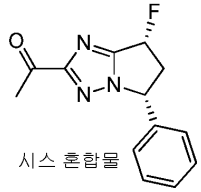


[0727]

[0728] **단계 11: 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[0729] N,N-다이메틸폼아마이드(10 mL) 중의 시스-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(350 mg, 1.42 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(201 mg, 1.49 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(407 mg, 2.12 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(180 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.7)로 정제하여, 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(225 mg, 54.7%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.09 - 6.07 (m, 0.5H), 5.96 - 5.93 (m, 0.5H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.35 (brs, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H). LCMS R_T = 0.564 min, *m/z* = 291.1 $[M + H]^+$.

[0730] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.564 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 291.1.



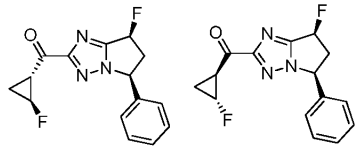
[0731]

[0732] **단계 12: 1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온**

[0733] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐- 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(30 mg, 0.10 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, 메틸마그네슘 브로마이드(THF 중 3.0 M, 0.1 mL, 0.30 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 30℃에서 약 3시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테

이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55 %/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온(4 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 6.16 - 6.14 (m, 0.5H), 6.01 - 6.00 (m, 0.5H), 5.62 - 5.58 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). LCMS R_T = 0.954 min, *m/z* = 246.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.954 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 246.2.

[0734] **방법 35**



[0735]

[0736] 실시예 51 실시예 52

[0737] **[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 [(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

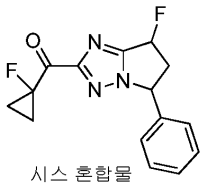
[0738] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(150 mg, 0.53 mmol) 및 트랜스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(157 mg, 1.06 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.64 mL, 1.60 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(30 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 37-67%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, [트랜스-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(25 mg, 16%)을 진적색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0739] 백색 고체로서 [(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.130 min)(11.2 mg, 44%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 - 7.33 (m, 3H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.21 - 6.03 (m, 1H), 5.68 - 5.64 (m, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H). LCMS R_T = 1.765 min, *m/z* = 290.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.765 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[0740] 백색 고체로서 [(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.464 min)(10.2 mg, 40%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 5.70 - 5.62 (m, 1H), 5.00 - 4.82 (m, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H). LCMS R_T = 1.756 min, *m/z* = 290.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.756 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[0741] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OD-3 150 X 4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: A: CO2, B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min.

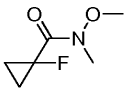
[0742] **방법 36**



시스 혼합물

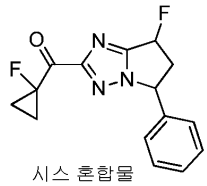
[0743] 실시예 53

[0744] **(1-플루오로사이클로프로필)(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0745] 

[0746] **단계 1: 1-플루오로-N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드**

[0747] N,N-다이메틸폼아마이드(5 mL) 중의 1-플루오로사이클로프로판카복실산(150 mg, 1.44 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(465 mg, 3.60 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(712 mg, 1.87 mmol) 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(183 mg, 1.87 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(140 mg, 66%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 4H).



시스 혼합물

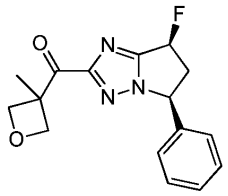
[0748]

[0749] **단계 2: (1-플루오로사이클로프로필)(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0750] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.18 mmol) 및 1-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(52 mg, 0.35 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.21 mL, 0.53 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 20 - 45%/물(0.05% HCl 함유))로 정제하여, 조질 생성물(20 mg)을 수득하였다. 이 조 물질을 분취용 TLC(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트, R_f = 0.3)로 추가로 정제하여, (1-플루오로사이클로프로필)(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(10.2 mg, 19%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.37 (m, 3H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 6.09 - 6.07 (m, 0.5H), 5.96 - 5.93 (m, 0.5H), 5.51 - 5.50 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 2H). LCMS R_T = 1.726 min, *m/z* = 290.1 $[M + H]^+$.

[0751] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간: 1.726 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[0752] **방법 37**

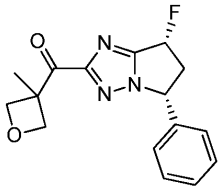


[0753] 실시예 54

[0754] **((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온**

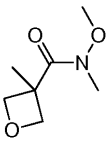
[0755] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(80 mg, 0.28 mmol) 및 N-메톡시-N,3-다이메틸-옥세탄-3-카복스아마이드(90 mg, 0.57 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.34 mL, 0.85 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온(16.3 mg, 19%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 6.17 - 6.15 (m, 0.5H), 6.03 - 6.01 (m, 0.5H), 5.65 - 5.62 (m, 1H), 5.09 - 5.02 (m, 2H), 4.52 - 4.26 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H). LCMS R_T = 0.675 min, *m/z* = 302.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5 분에 걸쳐), 체류 시간: 0.675 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.1.

[0756] **방법 38**



[0757] 실시예 55

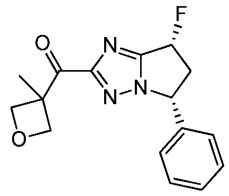
[0758] **((5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온**



[0759]

[0760] **단계 1: N-메톡시-N,3-다이메틸옥세탄-3-카복스아마이드**

[0761] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(252 mg, 2.58 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(396 mg, 2.07 mmol), 3-메틸옥세탄-3-카복실산(200 mg, 1.72 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(140 mg, 1.03 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(556 mg, 4.31 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 N-메톡시-N,3-다이메틸-옥세탄-3-카복스아마이드(270 mg, 98%)를 무색 오일로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.96 - 4.93 (m, 2H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

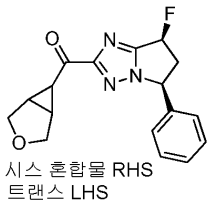


[0762]

[0763] **단계 2: ((5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2 -일)(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온**

[0764] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 (5R,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(100 mg, 0.35 mmol) 및 N-메톡시-N,3-다이메틸-옥세탄-3-카복스아마이드(113 mg, 0.71 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.43 mL, 1.06 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, [(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온(13.6 mg, 13%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 6.17 - 6.15 (m, 0.5H), 6.03 - 6.01 (m, 0.5H), 5.65 - 5.62 (m, 1H), 5.09 - 5.02 (m, 2H), 4.52 - 4.26 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H). LCMS R_T = 0.678 min, *m/z* = 302.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5 분에 걸쳐), 체류 시간: 0.678 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.1.

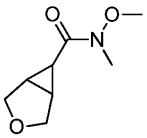
[0765] **방법 39**



시스 혼합물 RHS
트랜스 LHS

[0766] 실시예 56

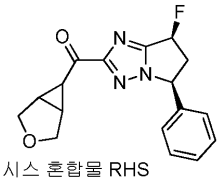
[0767] **3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[0768]

[0769] **단계 1: N-메톡시-N-메틸-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복스아마이드**

[0770] N,N-다이메틸폼아마이드(15 mL) 중의 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산(트랜스 300 mg, 2.34 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(297 mg, 3.04 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1157 mg, 3.04 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(756 mg, 5.85 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복스아마이드(180 mg, 45%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 3H).



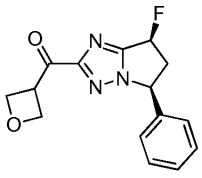
시스 혼합물 RHS
트랜스 LHS

[0771]

[0772] **단계 2: 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0773] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.18 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복스아마이드(61 mg, 0.35 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.21 mL, 0.53 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(2.2 mg, 3.9%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.27 - 7.26 (m, 2H), 6.12 - 5.96 (m, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.07 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.45 - 2.43 (m, 2H). LCMS R_T = 0.821 min, *m/z* = 313.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.821 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 313.9.

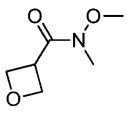
[0774] **방법 40**



시스 혼합물

[0775] 실시예 57

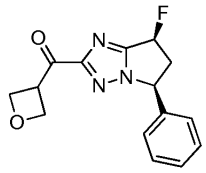
[0776] **옥세탄-3-일-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[0777]

[0778] **단계 1: N-메톡시-N-메틸-옥세탄-3-카복스아마이드**

[0779] 다이클로로메탄(8 mL) 중의 옥세탄-3-카복실산(300 mg, 2.94 mmol), 1,1'-카보닐다이이미다졸(524 mg, 3.23 mmol) 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(286 mg, 2.94 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 60% 에틸 아세테이트, R_f = 0.3)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-옥세탄-3-카복스아마이드(60 mg, 14%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.92 - 4.89 (m, 2H), 4.80 - 4.76 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).

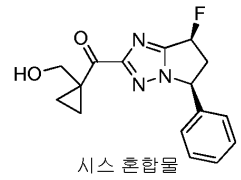


[0780]

[0781] **단계 2: 옥세탄-3-일-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

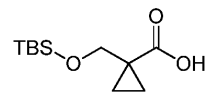
[0782] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(38 mg, 0.13 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-옥세탄-3-카복스아마이드(39 mg, 0.27 mmol)의 냉각된(-70℃) 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.16 mL, 0.40 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 옥세탄-3-일-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(6.3 mg, 15.5%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.40 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.11 - 5.95 (m, 1H), 5.50 - 5.49 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 4H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H). LCMS R_T = 0.782 min, *m/z* = 287.9 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.782 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 287.9.

[0783] **방법 41**



[0784] 실시예 58

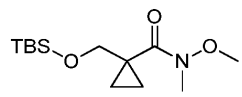
[0785] **[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[0786]

[0787] **단계 1값 1-(((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로판카복실산**

[0788] 다이클로로메탄(5 mL) 중의 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판카복실산(200 mg, 1.72 mmol)의 용액에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(532 mg, 3.53 mmol) 및 이미다졸(240 mg, 3.53 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 물(10 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 아세토나이트릴(6 mL)/물(6 mL)에 용해시키고, 수산화 나트륨(138 mg, 3.44 mmol)을 가했다. 생성된 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하고, 이어서 시트르산을 가하여 pH 4로 조절하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로프로판카복실산(400 mg, 100%)을 무색 오일로서 수득하였다.



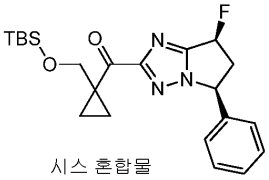
[0789]

[0790] **단계 2:**

[0791] **1-(((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-메톡시-N-메틸사이클로프로판 카복스아마이드**

[0792] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로프로판카복실산(400 mg, 1.74

mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(423 mg, 4.34 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(499 mg, 2.6 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(235 mg, 1.74 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(1.23 mL, 6.95 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(30 mL)과 다이클로로메탄(30 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기 층을 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(200 mg, 42%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간: 0.848 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 274.1.



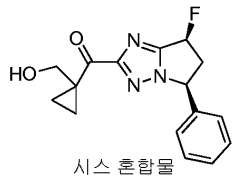
시스 혼합물

[0793]

[0794] **단계 3:**

[0795] **(1-(((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로필)[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0796] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 시스-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H -피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(60 mg, 0.21 mmol) 및 1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(116 mg, 0.43 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.26 mL, 0.64 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여, [1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]-[*시스*-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(34 mg, 38%)을 연갈색 오일로서 수득하였다.



시스 혼합물

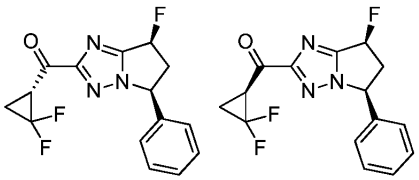
[0797]

[0798] **단계 4: [1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0799] 다이클로로메탄(3 mL) 중의 [1-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(34 mg, 0.08 mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로아세트산(0.50 mL)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, [1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(4.1 mg, 16%)을 연갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.17 - 6.15 (m, 0.5H), 6.03 - 6.01 (m, 0.5H), 5.63 - 5.61 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.10 - 1.07 (m, 2H). LCMS R_T = 0.648min, *m/z* = 302.1 $[M + H]^+$.

[0800] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.648 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.1.

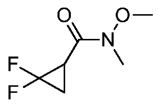
[0801] **방법 42**



[0802]

[0803] 실시예 59 실시예 60

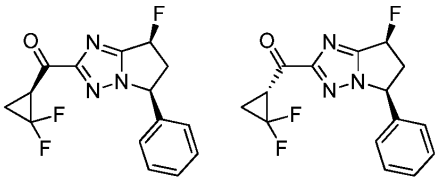
[0804] **((1S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 ((1R)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**



[0805]

[0806] **단계 1: 2,2-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드**

[0807] N,N-다이메틸폼아마이드(10 mL) 중의 2,2-다이플루오로사이클로프로판카복실산(1.00 g, 8.19 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(2646 mg, 20.5 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(4.05 g, 10.6 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.04 g, 10.7 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 20 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2,2-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(700 mg, 52%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 2.96 - 2.91 (m, 1 H), 2.16-2.12 (m, 1 H), 1.69-1.65 (m, 1 H).



[0808]

[0809] **단계 2: ((1S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 ((1R)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0810] 테트라하이드로퓨란(15 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(300 mg, 1.06 mmol) 및 2,2-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(351 mg, 2.13 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 1.28 mL, 3.19 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 20-45%/물(0.225% HCl 함유))로 정제하여, (2,2-다이플루오로사이클로프로필)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(120 mg, 37%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

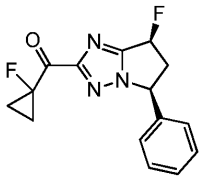
[0811] 백색 고체로서 ((1S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.069 min)(35.0 mg, 29%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 - 7.38 (m, 3H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 6.21 - 6.19 (m, 0.5H), 6.07 - 6.05 (m, 0.5H), 5.68 - 5.66 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 1.96 - 1.93 (m, 1H). LCMS R_T = 1.834min, m/z = 308.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴,

3.0분에 걸쳐), 체류 시간: 1.834 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.1.

[0812] 백색 고체로서 ((1R)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.055 min)(35.0 mg, 29%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.21 - 6.19 (m, 0.5H), 6.07 - 6.05 (m, 0.5H), 5.66 - 5.65 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 1.98 - 1.97 (m, 1H). LCMS R_T =1.822 min, m/z = 308.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간: 1.822 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.1.

[0813] SFC 조건: 칼럼 키랄셀 OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: A: CO2, B:이소-프로판올(0.05% DEA), 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5 mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[0814] **방법 43**

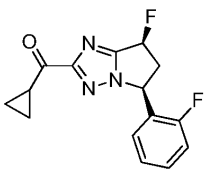


[0815] 실시예 61

[0816] **(1-플루오로사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

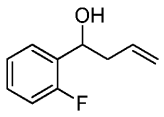
[0817] 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중의 1-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판 카복스아마이드(313 mg, 2.13 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(300 mg, 1.06 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 1.28 mL, 3.19 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하고, 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 20 - 45%/물(0.05% HCl 함유)) 및 이어서 분취용 TLC(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트, R_f = 0.3)로 정제하여, (1-플루오로사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(80 mg, 25%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.37 (m, 3H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 6.09 - 6.07 (m, 0.5H), 5.96 - 5.94 (m, 0.5H), 5.51 - 5.49 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.62 - 1.60 (m, 2H). LCMS R_T = 1.736min, *m/z* = 290.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간: 1.736 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[0818] **방법 44**



[0819] 실시예 62

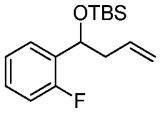
[0820] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[0821]

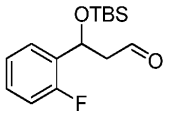
[0822] **단계 1: 1-(2-플루오로페닐)부트-3-엔-1-올**

[0823] 테트라하이드로퓨란(250 mL) 중의 2-플루오로벤즈알데하이드(15.0 g, 120.86 mmol)의 용액에, 알릴마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 150.0 mL, 150.0 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 25℃로 가온하고, 2시간 동안 교반한 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(2-플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(6.0 g, 24%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.27 (m, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 5.89 - 5.80 (m, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 2H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.57 - 5.48 (m, 1H).

[0824] 

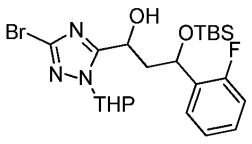
[0825] **단계 2: 3급-부틸((1-(2-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)옥시)다이메틸실란**

[0826] 다이클로로메탄(50 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(6.0 g, 36.1 mmol)의 용액에, 이미다졸(4.9 g, 72.2 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(7.1 g, 146.9 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(100 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 100% 석유 에터)로 정제하여, 3급-부틸-[1-(2-플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(8.5 g, 84%)을 밝은색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 5.97 - 5.85 (m, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 3H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[0827] 

[0828] **단계 3: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2-플루오로페닐)프로판알**

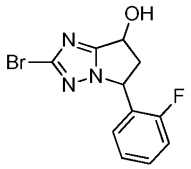
[0829] 물(100 mL) 및 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 3급-부틸-[1-(2-플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(8.50 g, 30.3 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(0.15 g, 0.6 mmol)를 가했다. 이를 30분 동안 25℃에서 교반한 후, 나트륨 페리오데이트(25.90 g, 121.2 mmol)를 2시간에 걸쳐 소분획들로 나누어 가했다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하고, 차가운 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-플루오로페닐)프로판알(5.5 g, 64%)을 흑색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 - 9.77 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 5.58 - 5.55 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.09 (s, 3H).

[0830] 

[0831] **단계 4: 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2-플루오로페닐)프로판-1-올**

[0832] 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(6.3 g, 20.1 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 8.6 mL, 21.4 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 이

혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(25 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-플루오로페닐)프로판알(5.5 g, 19.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(50 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-플루오로페닐)프로판-1-올(8.0 g, 80%)을 황색 오일로서 수득하였다. 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다.

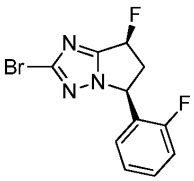


[0833]

[0834] **단계 5: 2-브로모-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[0835] 다이클로로메탄(3.0 mL) 중의 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-플루오로페닐)프로판-1-올(8.0 g, 15.55 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(30.0 mL)의 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 9로 조절하고, 다이클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2-브로모-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(2.0 g, 43%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.505 min, m/z = 298.1 $[M+H]^+$.

[0836] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.505 min, ESI+ 검출치 [M+H] =298.1.



[0837]

[0838] **단계 6: (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

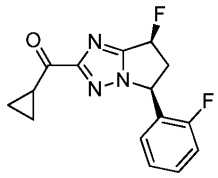
[0839] 톨루엔(20 mL) 중의 2-브로모-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(750 mg, 2.52 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(1.62 g, 10.0 6 mmol)를 0℃에서 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 빙수(20 mL)를 0℃에서 천천히 가했다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 15% 에틸 아세테이트)로 정제하여, rac-(5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(250 mg, 33%)을 연황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.27 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.10 - 5.89 (m, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 1H), 2.96 - 2.75 (m, 1H). LCMS R_T = 1.112 min, m/z = 300.0 $[M+H]^+$.

[0840] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.112 min, ESI+ 검출치 [M+H] =300.0.

[0841] 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0842] 백색 고체로서 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(피크 2, 체류 시간 = 3.408 min)(100 mg, 40%). (5R,7R-이성질체를 또한 수집하였다(피크 1, 체류 시간 = 3.139 min)(100 mg, 40%)).

[0843] SFC 조건 : 칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

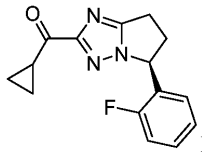
[0844] 

[0845] **단계 7: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0846] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(100 mg, 0.33 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(86 mg, 0.67 mmol)의 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.27 mL, 0.67 mmol)을 -78℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 35-65%/물(0.05% 암모늄 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(7.2 mg, 7%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.16 -7.13 (m, 1H), 6.22 - 6.06 (m, 1H), 5.92 - 5.88 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 1.22 - 1.17 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H). LCMS R_T = 1.043 min, m/z = 290.2 $[M+H]^+$.

[0847] LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.043 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.2.

[0848] **방법 45**

[0849]  실시예 63

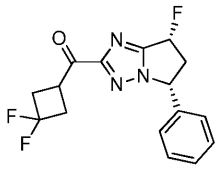
[0850] **(S)-사이클로프로필(5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0851] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 에틸 (5S)-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(100 mg, 0.36 mmol)의 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 0.72 mL, 0.36 mmol)를 질소 대기 하에 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 40-50%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 사이클로프로필-[(5S)-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(50 mg, 51%)을 백색 고체로서 수득하였다(80% ee). 생성물을 키랄 SFC로 추가로 정제하여, 임의 지정된 (S)-사이클로프로필(5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(17.5 mg, 34%)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 5.81 - 5.77 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 1.09 - 1.00 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.699 min, *m/z* = 272.1 $[M+H]^+$.

[0852] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.699 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 272.1.

[0853] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 2.5 mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

[0854] **방법 46**



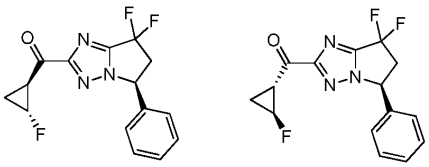
[0855] 실시예 64

[0856] **(3,3-다이플루오로사이클로부틸)((5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0857] 테트라하이드로퓨란(13 mL) 중의 3,3-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로부탄카복스아마이드(76 mg, 0.43 mmol) 및 (5R,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(60 mg, 0.21 mmol)의 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.26 mL, 0.64 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(25 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 20 - 45%/물(0.225% 염산 함유))로 정제하여, 임의 지정된 (3,3-다이플루오로사이클로부틸)-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(11.0 mg, 16%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.19 - 6.17 (m, 0.5H), 6.05 - 6.03 (m, 0.5H), 5.64 - 5.63 (m, 1H), 3.94 - 3.93 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 5H). LCMS R_T = 1.904 min, *m/z* = 322.1 $[M+H]^+$.

[0858] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.904 min, ESI+ 검출치 [M+H] =322.1.

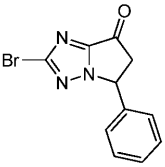
[0859] **방법 47**



[0860]

[0861] 실시예 66 실시예 67

[0862] **[(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온 및 [(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온**

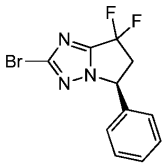


[0863]

[0864] **단계 1: 2-브로모-5-페닐-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7(6H)-온**

[0865] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(2.0 g, 7.14 mmol)의 용액에, 피리디늄클로로크로메이트(1.7 g, 7.85 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔,

100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2-브로모-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-온(1.8 g, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다.



[0866]

[0867] **단계 2: (S)-2-브로모-7,7-다이플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[0868] 다이클로로메탄(80 mL) 중의 2-브로모-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-온(1.7 g, 6.11 mmol)의 냉각된 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(7.88 mL, 61.13 mmol)를 0℃에서 가했다. 이를 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 빙수(10 mL)에 붓고, 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 라세미 2-브로모-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(1.5 g, 82%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.774 min, *m/z* = 303.1 $[M+H]^+$.

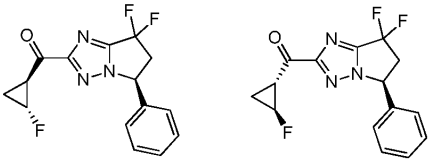
[0869] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.774 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 303.1.

[0870] 상기 라세미 물질(950 mg, 3.17 mmol)을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0871] 연갈색 고체로서 (5R)-2-브로모-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(피크 1, 체류 시간 = 2.308 min)(410 mg, 43%).

[0872] 연갈색 고체로서 (5S)-2-브로모-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(피크 2, 체류 시간 = 2.614 min)(440 mg, 46%).

[0873] SFC 조건: 칼럼: OJ (250mm×50mm,10um); 이동 상: A: CO2, B: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 구배: 20% B로부터 20% B로; 유속: 180mL/min, 칼럼 온도:40℃.



[0874]

[0875] **단계 3: [(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온 및 [(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온**

[0876] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 (5S)-2-브로모-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(200 mg, 0.67 mmol) 및 *트랜스*-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(196 mg, 1.33 mmol)의 혼합물에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.8 mL, 2.0 mmol)을 질소 대기 하에 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축 건조시켜, 조 생성물을 수득하고, 이를 RP-HPLC(아세토나이트릴 45-75%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, [(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[트랜스-2-플루오로사이클로프로필]메탄온(50 mg, 24%)을 갈색 오일로서 수득하였다. 이 라세미 물질을 키랄 SFC로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0877] 백색 고체로서 [(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.365 min)(15.1 mg, 30%). ^1H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 5.99 - 5.92 (m, 1H), 5.02 - 5.00 (m, 0.5H), 4.86 - 4.82 (m, 0.5H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 0.5H), 3.32 - 3.22 (m, 0.5H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.822 min, *m/z* = 308.0 $[M+H]^+$.

[0878] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.822 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.0.

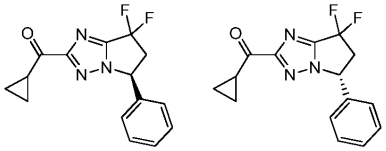
[0879] 백색 고체로서 [(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.163 min)(13.6 mg, 27%).

[0880] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 5.98 - 5.94 (m, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 0.5H), 4.86 - 4.83 (m, 0.5H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.47 - 3.45 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.818 min, *m/z* = 308.1 $[M+H]^+$.

[0881] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.818 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.1.

[0882] SFC 조건: 칼럼: 칼럼: AD (250mm×30mm, 5μm); 이동 상: A: CO2, B:0.1% NH_3H_2O EtOH; 구배: 20% B로부터 20% B로; 유속: 50mL/min, 칼럼 온도:40℃.

[0883] **방법 48**



[0884] 실시예 68

[0885] **사이클로프로필-[(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0886] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 7,7-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(100 mg, 0.32 mmol)의 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 2.6 mL, 1.3 mmol)를 -78℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필-(7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(60 mg, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 2H).

[0887] 상기 라세미체를 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0888] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 2.971 min)(22.4 mg, 37%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 5.73 - 5.68 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H). LCMS R_T = 1.238 min, *m/z* =290.2 $[M+H]^+$.

[0889] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.238 min, ESI^+ 검출치 [M+H] =290.2.

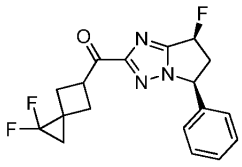
[0890] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5R)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아

졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.677 min)(24.7 mg, 41%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 5.72 - 5.68 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 2H). LCMS R_T = 1.239 min, *m/z* =290.2 $[M+H]^+$.

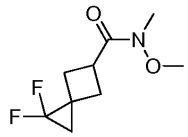
[0891] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.239 min, ESI^+ 검출치 [M+H] =290.2.

[0892] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OJ(250mm×30mm, 5μm) 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.1% NH_3H_2O); 구배: 5분 내에 25% B로부터 25% B로 : 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[0893] **방법 49**

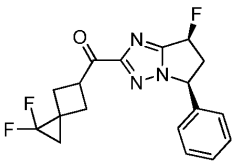
[0894]  실시예 70

[0895] **(2,2-다이플루오로스파이로[2.3]헥산-5-일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0896] 

[0897] **단계 1: 1,1-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸스파이로[2.3]헥산-5-카복스아마이드**

[0898] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 1-하이드록시벤조트라이아졸(83 mg, 0.62 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(180 mg, 1.85 mmol), 2,2-다이플루오로스파이로[2.3]헥산-5-카복실산(200 mg, 1.23 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(284 mg, 1.48 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(478 mg, 3.70 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2,2-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.3]헥산-5-카복스아마이드(130 mg, 51%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.32 - 1.13 (m, 2H).

[0899] 

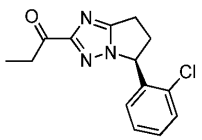
[0900] **단계 2: (2,2-다이플루오로스파이로[2.3]헥산-5-일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0901] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.18 mmol) 및 2,2-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.3]헥산-5-카복스아마이드(73 mg, 0.35 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(n-헥산 중 2.5 M, 0.28 mL, 0.71 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 47-77%/물(0.2% 폼산 함유))로 정제하여, (2,2-다이플루오로스파이로[2.3]헥산-5-일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로

[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(10.8 mg, 17%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.18 - 6.02 (m, 1H), 5.64 - 5.62 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 1H), 2.68 - 2.28 (m, 4H), 1.32 - 1.23 (m, 2H). LCMS R_T = 1.281 및 1.298 min, *m/z* = 348.1 $[M + H]^+$.

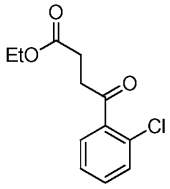
[0902] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.281 및 1.298 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 348.1

[0903] **방법 50**



[0904] 실시예 71

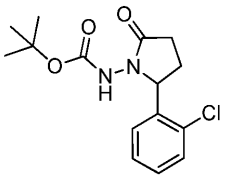
[0905] **1-[(5S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**



[0906]

[0907] **단계 1: 에틸 4-(2-클로로페닐)-4-옥소부타노에이트**

[0908] 테트라하이드로퓨란(500 mL) 중의 2-클로로아세토페논(100.0 g, 646.87 mmol), 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1h)-피리미딘온(156.4 mL, 1293.70 mmol)의 용액에, [비스(트라이메틸실릴)아미노]리튬(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 711.6 mL, 711.56 mmol)을 -60℃에서 가했다. 이 혼합물을 -60℃에서 100분 동안 교반하고, 에틸 브로모아세테이트(143.5 mL, 1293.7 mmol)를 신속히 가했다. 생성된 혼합물을 25℃로 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 이 반응물을, 물(400 mL)을 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 1000 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 500 mL) 및 염수(1500 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 4-(2-클로로페닐)-4-옥소-부타노에이트(50.0 g, 32%)를 무색 오일로서 수득하였다. 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다.

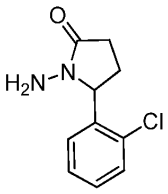


[0909]

[0910] **단계 2: 3급-부틸 (2-(2-클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-1-일)카바메이트**

[0911] 아세트산(33 mL) 및 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 에틸 4-(2-클로로페닐)-4-옥소-부타노에이트(10.0 g, 41.55 mmol)의 용액에, 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(11.0 g, 83.10 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하고, 나트륨 시아노보로하이드라이드(7.8 g, 124.65 mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 85℃에서 추가로 12시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 포화된 탄산 나트륨(80 mL) 및 염산(2 M, 80 mL)으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 2석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3급-부틸 N-[2-(2-클로로페닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]카바메이트(5.0 g, 39%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.840 min, *m/z* = 255.0 $[M + H]^+$.

[0912] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.840 min, ESI+ 검출치 [M-55] = 255.0.

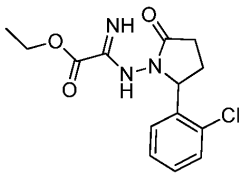


[0913]

[0914] **단계 3: 1-아미노-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-온**

[0915] 염산(1,4-다이옥산 중 4.0 M, 40.2 mL, 160.89 mmol) 중의 3급-부틸 N-[2-(2-클로로페닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]카바메이트(5.0 g, 16.09 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과된 케이크를 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하고, 물(20 mL)에 용해시켰다. 이 용액을, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 9로 조절하고, 다이클로로메탄(4 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-아미노-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-온(3.3 g, 97%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.615 min, *m/z* = 211.0 $[M + H]^+$.

[0916] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.615 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 211.0.

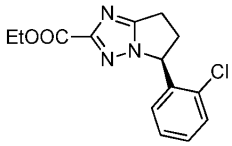


[0917]

[0918] **단계 4: 1-아미노-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-온**

[0919] 에탄올(50 mL) 중의 1-아미노-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-온(3.3 g, 15.67 mmol) 및 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(4.6 g, 31.33 mmol)의 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 2-[[2-(2-클로로페닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(4.8 g, 99%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.675 min, *m/z* = 310.0 $[M + H]^+$.

[0920] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.675 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 310.0.



[0921]

[0922] **단계 5: (S)-에틸 5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[0923] 에틸 2-[[2-(2-클로로페닐)-5-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(4.8 g, 15.5 mmol) 및 인 옥시클로라이드(21.4 g, 139.5 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 25℃로 냉각시켰다. 이 혼합물을 조심스럽게 물(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(3.0 g, 66%)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.741 min, *m/z* = 292.1 $[M + H]^+$.

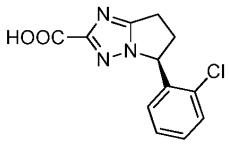
[0924] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.741 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 292.1.

[0925] 상기 라세미 물질(1.0 g, 3.43 mmol)을 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[0926] 둘 다 황색 고체로서, (S)-에틸 5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(피크 2, 체류 시간 = 4.111 min)(400 mg, 40%) 및 (R)-에틸 5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-

5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(피크 1, 체류 시간 = 3.762 min)(400 mg, 40%).

[0927] SFC 조건: 칼럼: AD-3 (250mm×30mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작: B 30%, 종료: B 30%; 유속 (60 mL/min), 칼럼 온도: 40℃.

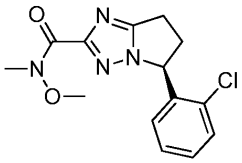


[0928]

[0929] **단계 6: (S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[0930] 에탄올(2 mL), 물(2mL) 및 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 에틸 (S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(400 mg, 1.37 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(287 mg, 6.86 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 빙수(2 mL)로 희석하고, 염산(2 M)을 가하여 pH 3으로 조절하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하고, 아세토나이트릴로 세척하여, 조질 (S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(350 mg, 97%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.642 min, *m/z* = 264.0 $[M + H]^+$.

[0931] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.642 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 264.0.

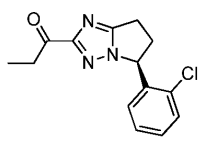


[0932]

[0933] **단계 7: (S)-5-(2-클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[0934] 다이클로로메탄(8 mL) 중의 1-하이드록시벤조트라이아졸(215 mg, 1.59 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(194 mg, 1.99 mmol), (S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(350 mg, 1.33 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(305 mg, 1.59 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(515 mg, 3.98 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(2 x 25 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 10 내지 35% 에틸 아세테이트)로 정제하여, (S)-5-(2-클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(300 mg, 74%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.700 min, *m/z* = 307.0 $[M + H]^+$.

[0935] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.700 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 307.0.



[0936]

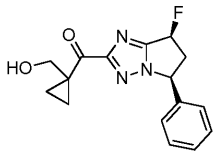
[0937] **단계 8: 1-[(5S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온**

[0938] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 (S)-5-(2-클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(20 mg, 0.07 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드(헥산 중 1.0 M, 0.42 mL, 0.42 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(5 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친

유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 32-62%/물(0.2% 폼산 함유))로 정제하여, 1-[(5S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온(5.7 mg, 31%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 5.99 - 5.96 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.14 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 1.185 min, *m/z* = 276.1 $[M + H]^+$.

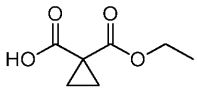
[0939] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.185 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 276.1

[0940] **방법 51**



[0941] 실시예 72

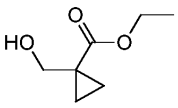
[0942] **[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[0943]

[0944] **단계 1: 1-(에톡시카보닐)사이클로프로판카복실산**

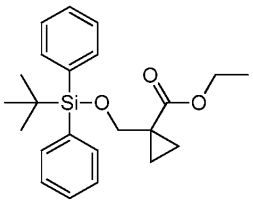
[0945] 에탄올(70 mL) 및 물(35 mL) 중의 다이에틸 1,1-사이클로프로판다이카복실레이트(10.0 g, 53.7 mmol)의 혼합물에, 수산화 나트륨(2.1 g, 53.7 mmol)을 가했다. 이 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하였다. 유기 층은 버렸다. 수성 상을, 수성 염산(4 M)을 가하여 pH 3으로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-에톡시카보닐사이클로프로판카복실산(6.6 g, 78%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12.86 (br s, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 3H).



[0946]

[0947] **단계 2: 에틸 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판카복실레이트**

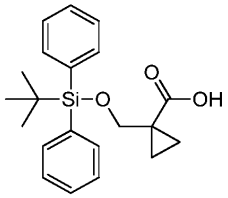
[0948] 테트라하이드로퓨란(60 mL) 중의 1-에톡시카보닐사이클로프로판카복실산(6.6 g, 41.7 mmol) 및 트라이에틸아민(6.98 mL, 50.1 mmol)의 혼합물에, 이소부틸 클로로포메이트(8.12 ml, 62.6 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 이어서, 여액을, 테트라하이드로퓨란(40 mL) 및 물(10 mL) 중의 나트륨 보로하이드라이드(1.6 g, 41.7 mmol)의 혼합물에 가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 10% 아세트산(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판카복실레이트(3.8 g, 63%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 5H), 0.87 - 0.84 (m, 2H).



[0949]

[0950] **단계 3: 에틸 1-(((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)사이클로프로판카복실레이트**

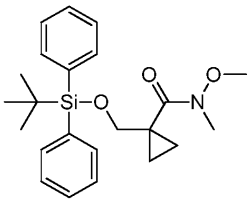
[0951] N,N-다이메틸폼아마이드(20 mL) 중의 에틸 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카복실레이트(1.0 g, 6.94 mmol)의 교반된 용액에, 이미다졸(1.4 g, 20.81 mmol) 및 3급-부틸다이페닐클로로실란(3.8 g, 13.87 mmol)을 0 ℃에서 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(30 mL)에 부었다. 이 용액을 다이클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 1-[[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로판카복실레이트(2.3 g, 87%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.70 - 7.61 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 6H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.93 - 0.87 (m, 2H).



[0952]

[0953] **단계 4: 1-(((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)사이클로프로판카복실산**

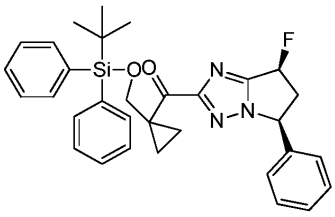
[0954] 테트라하이드로퓨란(16 mL), 메틸 알코올(16 mL) 및 물(8 mL) 중의 에틸 1-[[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로판카복실레이트(1.0 g, 2.61 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(438 mg, 10.46 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 수성 잔사를 에틸 아세테이트(15 mL)로 세척하고, 0℃에서 수성 염산(4 M)을 가하여 pH 3으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-[[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로판 카복실산(950 mg, 100%)을 약간 점착성 백색 고체로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.



[0955]

[0956] **단계 5: 1-(((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드**

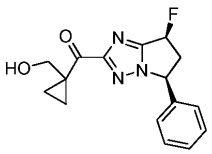
[0957] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 1-[[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로판카복실산(950 mg, 2.68 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(523 mg, 5.36 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(1.43 mL, 8.04 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(217 mg, 1.61 mmol) 및 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(771 mg, 4.02 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, 다이클로로메탄(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 15% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여, 1-[[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(700 mg, 66%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 - 7.63(m, 4H), 7.42 - 7.25 (m, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.04 - 0.99 (m, 9H), 0.75 - 0.71 (m, 2H).



[0958]

[0959] **단계 6: (1-(((3급-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)사이클로프로필)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0960] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(100 mg, 0.35 mmol) 및 1-[[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(282 mg, 0.71 mmol)의 혼합물에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.43 mL, 1.06 mmol)을 질소 대기 하에 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여, [1-[[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(60 mg, 31%)을 연갈색 오일로서 수득하였다.



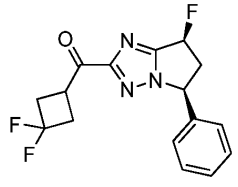
[0961]

[0962] **단계 7: [1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[0963] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 [1-[[3급-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(60 mg, 0.11 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 0.17 mL, 0.17 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(10 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 25-55%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 [1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(7.8 mg, 18%)을 연갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.19 - 6.16 (m, 0.5H), 6.05 - 6.02 (m, 0.5H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 2H), 1.11 - 1.08 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.695 min, *m/z* = 302.1 $[M+H]^+$.

[0964] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.695 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.1.

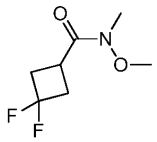
[0965] **방법 52**



[0966] 실시예 73

[0967] **(3,3-다이플루오로사이클로부틸)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이**

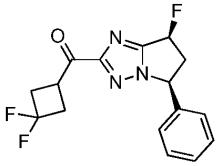
아졸-2-일)메탄온



[0968]

[0969] **단계 1: 3,3-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸사이클로부탄카복스아마이드**

[0970] 다이클로로메탄(8 mL) 중의 1-하이드록시벤조트라이아졸(297 mg, 2.20 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(845 mg, 4.41 mmol), 3,3-다이플루오로사이클로부탄카복실산(500 mg, 3.67 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(537 mg, 5.51 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(1187 mg, 9.18 mmol)의 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3,3-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로부탄카복스아마이드(430 mg, 65%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H).



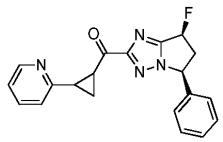
[0971]

[0972] **단계 2: (3,3-다이플루오로사이클로부틸)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[0973] 테트라하이드로퓨란(13 mL) 중의 3,3-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로부탄카복스아마이드(76 mg, 0.43 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(60 mg, 0.21 mmol)의 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.26 mL, 0.64 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(25 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 20 - 45%/물(0.225% 염산 함유))로 정제하여, 임의 지정된 (3,3-다이플루오로사이클로부틸)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(12.4 mg, 18%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.20 - 6.17 (m, 0.5H), 6.06 - 6.03 (m, 0.5H), 5.66 - 5.64 (m, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 5H). LCMS R_T = 1.241 min, *m/z* = 322.2 $[M+H]^+$.

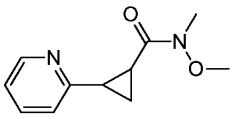
[0974] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.241 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 322.2.

[0975] **방법 53**



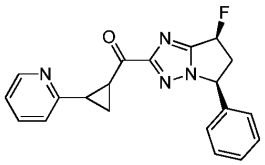
[0976] 실시예 74

[0977] **((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(2-(피리딘-2-일)사이클로프로필)메탄온**

[0978] 

[0979] **단계 1: N-메톡시-N-메틸-2-(피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드**

[0980] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 1-하이드록시벤조트라이아졸(149 mg, 1.10 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(423 mg, 2.21 mmol), 2-(피리딘-2-일)사이클로프로판카복실산(300 mg, 1.84 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(269 mg, 2.76 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(594 mg, 4.60 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-2-(피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드(300 mg, 79%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 - 8.43 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H).

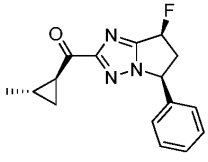
[0981] 

[0982] **단계 2: ((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(2-(피리딘-2-일)사이클로프로필)메탄온**

[0983] 2-메틸테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(150 mg, 0.53 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-2-(2-피리딜)사이클로프로판카복스아마이드(219 mg, 1.06 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(n-헥산 중 2.5 M, 0.64 mL, 1.6 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 약 30분 동안 교반하고, 포화된 암모늄 클로라이드 용액(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 32 - 62%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[2-(2-피리딜)사이클로프로필]메탄온(11.0 mg, 6%)을 희미한 분홍색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 - 8.37 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 6.18 - 6.02 (m, 1H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H). LCMS R_T = 0.745 min, *m/z* = 348.9 $[M + H]^+$.

[0984] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.745 min, ESI+ 검출치 [M+H] =348.9.

[0985] **방법 54**

[0986]  실시예 75

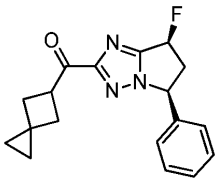
[0987] **[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온**

[0988] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 트랜스-N-메톡시-N,2-다이메틸-사이클로프로판카복스아마이드(137 mg, 0.96 mmol), (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(180 mg,

0.64 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 3.0 M, 0.85 mL, 2.55 mmol)를 질소 대기 하에 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트, R_f = 0.2)로 정제하여, 임의 지정된 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온(트랜스 메틸사이클로프로필 혼합물)(80 mg, 44%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.20 - 6.16 (m, 0.5H), 6.05 - 6.02 (m, 0.5H), 5.65 - 5.63 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 3H), 1.01 - 0.91 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.793 min, *m/z* = 286.1 $[M+H]^+$.

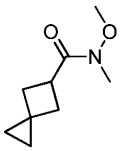
[0989] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.793 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 286.1.

[0990] **방법 55**

[0991] 

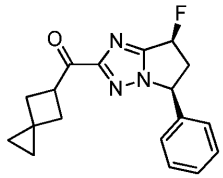
실시예 76

[0992] **[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.3] 헥산-5-일-메탄온**

[0993] 

[0994] **단계 1: N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.3]헥산-5-카복스아마이드**

[0995] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 스파이로[2.3]헥산-5-카복실산(150 mg, 1.19 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(0.5 mL, 2.97 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(96.4 mg, 0.71 mmol) 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(174 mg, 1.78 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.3]헥산-5-카복스아마이드(170 mg, 84%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 0.50 - 0.40 (m, 4H).

[0996] 

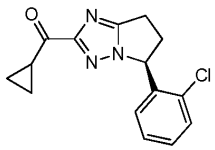
[0997] **단계 2: [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.3]헥산-5-일-메탄온**

[0998] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.3]헥산-5-카복스아마이드(43 mg, 0.25 mmol), (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.18 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.21 mL, 0.42 mmol)를 0℃에서 적

가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(5 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이어서, 이 용액을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(물(0.05 % 암모니아 하이드록사이드, v/v)- 아세토나이트릴 45-70%)로 정제하여, 임의 지정된 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.3]헥산-5-일-메탄온(42 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.10 - 5.94 (m, 1H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m,1H), 3.01 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 0.51 - 0.47 (m, 2H), 0.43 - 0.40 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.904 min, *m/z* = 312.0 $[M+H]^+$.

[0999] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.904 min, ESI^+ 검출치 [M+H] = 312.0.

[1000] **방법 56**



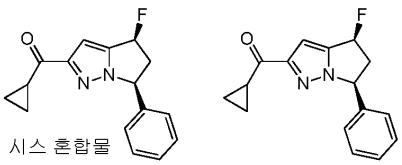
[1001] 실시예 77

[1002] **사이클로프로필-[(5S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1003] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 (5S)-5-(2-클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(100 mg, 0.33 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 4.24 mL, 2.12 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 38-68%/물(0.2% 폼산 함유))로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[(5S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(23.5 mg, 25%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.00 - 5.96 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 2H). LCMS R_T = 1.187 min, m/z = 288.1 $[M + H]^+$.

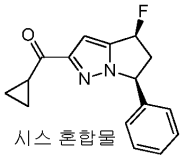
[1004] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.187 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 288.1

[1005] **방법 57**



[1006] 실시예 78

[1007] **사이클로프로필-[rac-(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온**



[1008]

[1009] **단계 1: rac-(4S,6S)-4-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스**

아마이드

[1010] N,N-다이메틸폼아마이드(20 mL) 중의 rac-(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복실산(800 mg, 3.25 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(412 mg, 4.22 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(1.34 mL, 8.12 mmol) 및 2-(3H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소유로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(1.6 g, 4.22 mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, rac-(4S,6S)-4-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스아마이드(800 mg, 85%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS RT = 0.707 min, m/z = 290.1 [M + H]+.

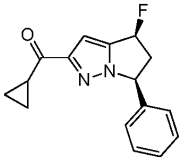
[1011] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.707 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[1012] 

[1013] **단계 2: 사이클로프로필-[rac-(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온**

[1014] rac-(4S,6S)-4-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복스아마이드(40 mg, 2.77 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 1.5 mL, 0.75 mmol)를 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(5 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[rac-(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온(28.6 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.27 - 6.90 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.09 - 5.92 (m, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 1.22 - 1.19 (m, 2H), 0.99 - 0.96 (m, 2H). LCMS R_T = 0.870 min, *m/z* = 270.9 $[M + H]^+$.

[1015] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.870 min, ESI+검출치 [M +H] = 270.9.

[1016] 

[1017] **단계 3: 사이클로프로필-[(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온 (G03280299)**

[1018] 상기 사이클로프로필-[rac-(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온(600 mg, 2.22 mmol, 또다른 대규모화 배치로부터)을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

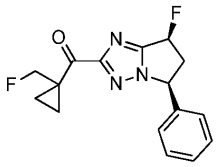
[1019] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.306 min)(250 mg, 41.7%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.37 (m, 3H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, *J*= 2.8Hz, 1H), 6.09 - 6.07(m, 0.5H), 5.95 - 5.93 (m, 0.5H), 5.51 - 5.49(m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 1.23 - 1.20 (m, 2H), 0.99

- 0.96 (m, 2H). LCMS R_T = 0.883 min, *m/z* = 271.0 $[M + H]^+$.

[1020] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.883 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 271.0.

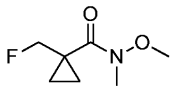
[1021] SFC 조건: 칼럼: OD-H (250mm×30mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작: B 30%, 종료: B 30%; 유속 (60 mL/min), 칼럼 온도: 40℃.

[1022] **방법 58**



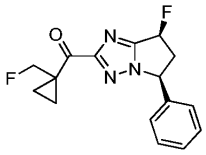
[1023] 실시예 79

[1024] **[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1025] 

[1026] **단계 1: 1-(플루오로메틸)-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드**

[1027] 다이클로로메탄(15 mL) 중의 1-(플루오로메틸)사이클로프로판카복실산(543 mg, 4.60 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(1057 mg, 5.52 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(372 mg, 2.76 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(897 mg, 9.19 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(594 mg, 4.60 mmol)의 혼합물을 30℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(10 mL)을 가하여 켄칭하였다. 분리된 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(플루오로메틸)-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(135 mg, 18%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.63 - 4.47 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H).

[1028] 

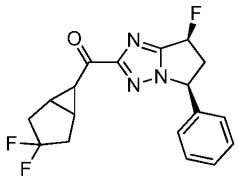
[1029] **단계 2: [1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1030] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 1-(플루오로메틸)-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(80 mg, 0.50 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(70 mg, 0.25 mmol)의 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 0.3 mL, 0.75 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여, 임의 지정된 [1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(15.6 mg, 20%)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 6.17 - 6.12 (m, 0.5H), 6.01 - 5.98 (m, 0.5H), 5.62 - 5.60 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 2H). LC-MS R_T

= 1.188 min, m/z = 304.2 $[M+H]^+$.

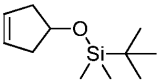
[1031] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.188 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 304.2.

[1032] **방법 59**



[1033] 실시예 80

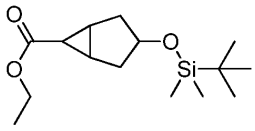
[1034] **(3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**



[1035]

[1036] **단계 1: 3급-부틸(사이클로펜트-3-엔-1-일옥시)다이메틸실란**

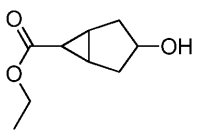
[1037] 테트라하이드로퓨란(130 mL) 중의 3-사이클로펜텐-1-올(10.0 g, 118.88 mmol)의 용액에, 이미다졸(16.0 g, 237.76 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(23.0 g, 154.54 mmol)을 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(100 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 3% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3급-부틸-사이클로펜트-3-엔-1-일옥시-다이메틸-실란(22.0 g, 93%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.61 (s, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).



[1038]

[1039] **단계 2: 에틸 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트**

[1040] 다이클로로메탄(160 mL) 중의 3급-부틸-사이클로펜트-3-엔-1-일옥시-다이메틸-실란(20.0 g, 100.82 mmol)의 용액에, 에틸 다이아조아세테이트(13.8 g, 120.98 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 12시간 동안 25℃에서 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트(15.0 g, 52%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.49 - 4.44 (m, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 1.65 - 1.24 (m, 2H), 1.25 - 1.22 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

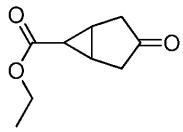


[1041]

[1042] **단계 3: 에틸 3-하이드록시바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트**

[1043] 테트라하이드로퓨란(200 mL) 중의 에틸 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트(15.0 g, 52.73 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20.7 g, 79.09 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(200 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에

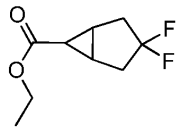
농축하여, 조질 에틸 3-하이드록시바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트(8.8 g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다.



[1044]

[1045] **단계 4: 에틸 3-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트**

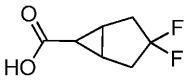
[1046] 다이클로로메탄(200 mL) 중의 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난(32.9 g, 77.55 mmol)의 용액에, 에틸 3-하이드록시바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트(8.8 g, 51.70 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 3-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트(8.0 g, 92%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 - 4.12 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.30 - 2.25 (m, 2H), 2.17 - 2.15 (m, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 4H).



[1047]

[1048] **단계 5: 에틸 3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트**

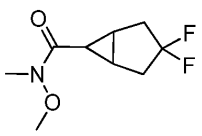
[1049] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 에틸 3-옥소바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트(2.0 g, 11.89 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(19.2 g, 118.91 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(100 mL)를 0℃에서 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(40 mL) 및 염수(40 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트(1.7 g, 75%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 - 4.07 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.93 - 1.92 (m, 2H), 1.63 - 1.62 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 3H).



[1050]

[1051] **단계 6: 3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산**

[1052] 테트라하이드로퓨란(24 mL) 중의 에틸 3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실레이트(500 mg, 2.63 mmol)의 용액에, 물(7 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 일수화물(330 mg, 7.89 mmol)의 용액을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 수성 잔사를, 수성 염산(4 M)을 0℃에서 가함으로써 pH 3으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산(250 mg, 59%)을 무색 오일로서 수득하였다.



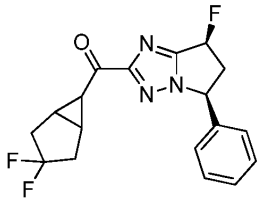
[1053]

[1054] **단계 7: 3,3-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복스아마이드**

[1055] 다이클로로메탄(40 mL) 중의 1-하이드록시벤조트라이아졸(250 mg, 1.85 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-

3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(426 mg, 2.22 mmol), 3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산(300 mg, 1.85 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(271 mg, 2.78 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(598 mg, 4.63 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3,3-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복스아마이드(102 mg, 27%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T =0.522 min, *m/z* = 206.1 $[M+H]^+$.

[1056] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.522 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 206.1.

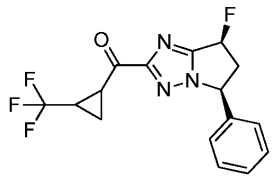
[1057] 

[1058] **단계 8: (3,3-다이플루오로-6-바이사이클로[3.1.0]헥산일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

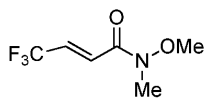
[1059] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 3,3-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복스아마이드(102 mg, 0.50 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(70 mg, 0.25 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.37 mL, 0.74 mmol)를 -78℃에서 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(25 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 20 - 45%/물(0.225% 염산 함유))로 정제하여, 임의 지정된 (3,3-다이플루오로-6-바이사이클로[3.1.0]헥산일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(11 mg, 13%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.19 - 6.16 (m, 0.5H), 6.05 - 6.02 (m, 0.5H), 5.65 - 5.64 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.03 - 3.02 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.54 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 2H). LCMS R_T = 1.255 min, *m/z* = 348.2 $[M+H]^+$.

[1060] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.255 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 348.2.

[1061] **방법 60**

[1062]  실시예 81

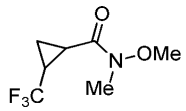
[1063] **[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온**

[1064] 

[1065] **단계 1: (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-메톡시-N-메틸부트-2-엔아마이드**

[1066] 다이클로로메탄(50 mL) 중의 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(4.42 g, 45.30 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(10.2 mL, 56.94 mmol), 4,4,4-트라이플루오로부트-2-엔산(5.00 g, 35.70 mmol) 및 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(8.21 g, 42.84 mmol)의 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-메톡시-N-메틸-부트-2-엔아마이드(2.50 g, 38%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.522 min, *m/z* = 184.1 $[M+H]^+$.

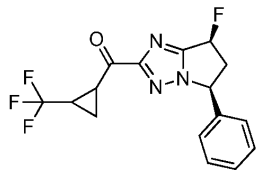
[1067] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.522 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 184.1.

[1068] 

[1069] **단계 2: N-메톡시-N-메틸-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로판카복스아마이드**

[1070] 다이메틸 설폭사이드(50 mL) 중의 트라이메틸설프옥소늄 요오다이드(6.01 g, 27.30 mmol))의 용액에, 나트륨 하이드라이드(60%, 1.09 g, 27.30 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 다이메틸 설폭사이드(20 mL) 중의 (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-메톡시-N-메틸-부트-2-엔아마이드(2.50 g, 13.65 mmol)의 용액을 가했다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)로 희석하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(150 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(35-65% 아세토나이트릴/ 물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로판카복스아마이드(700 mg, 26%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.722 min, m/z = 197.9 $[M+H]^+$.

[1071] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.722 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 197.9.

[1072] 

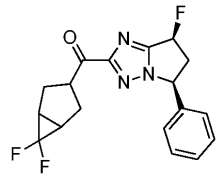
[1073] **단계 3: [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온**

[1074] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로판카복스아마이드(98 mg, 0.50 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(100 mg, 0.35 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 1.06 mL, 2.13 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(3 x 10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 0 - 석유 에터 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[2-(트라이플루오로메틸) 사이클로프로필]메탄온(30 mg , 24%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 6.22 - 6.05 (m, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.904 min, m/z = 339.9 $[M+H]^+$.

[1075] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.904

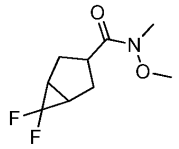
min, ESI+ 검출치 [M+H] = 339.9.

[1076] **방법 61**



[1077] 실시예 82

[1078] **(6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

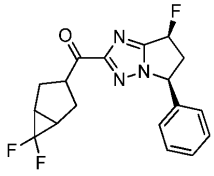


[1079]

[1080] **단계 1: 6,6-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복스아마이드**

[1081] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실산(150 mg, 0.93 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(355 mg, 1.85 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(359 mg, 2.78 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(180 mg, 1.85 mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(125 mg, 0.93 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 - 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 6,6-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복스아마이드(100 mg, 53%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.540 및 0.572 min, m/z = 206.0 $[M+H]^+$.

[1082] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.540 및 0.572 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 206.0.



[1083]

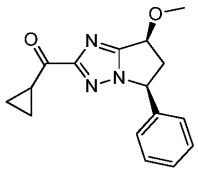
[1084] **단계 2: (6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1085] 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중의 6,6-다이플루오로-N-메톡시-N-메틸-바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복스아마이드(33 mg, 0.16 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(30 mg, 0.11 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.16 mL, 0.32 mmol)를 질소 하에 -78℃에서 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(15 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(40% - 70% 아세토나이트릴/ 물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 (6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(3.9 mg, 11%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.39 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 6.12 - 5.94 (m, 1H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 0.5H), 3.88 - 3.85 (m, 0.5H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 4H),

2.08 - 2.04 (m, 2H). LCMS R_T = 0.896 min, m/z = 347.9 $[M+H]^+$.

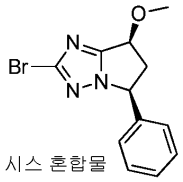
[1086] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.896 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 347.9.

[1087] **방법 63**



[1088] 실시예 84

[1089] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-메톡시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

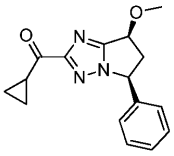


[1090] 시스 혼합물

[1091] **단계 1: 시스-2-브로모-7-메톡시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[1092] 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중의 2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(1.20 g, 4.28 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(60%, 342 mg, 8.57 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 20분 동안 교반하고, 요오도메탄(3.00 g, 21.14 mmol) 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 빙수(70 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(2 x 70 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 8 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-2-브로모-7-메톡시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(330 mg, 26%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.748 min, m/z = 294.0 $[M + H]^+$.

[1093] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.748 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 294.0.



[1094]

[1095] **단계 2: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-메톡시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1096] 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중의 시스-2-브로모-7-메톡시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(220 mg, 0.75 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(193 mg, 1.50 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 2.24 mL, 4.49 mmol)를 질소 하에 0℃에서 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(25 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필(시스-7-메톡시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(180 mg, 85%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1097] 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

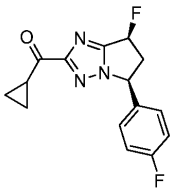
[1098] 황색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-메톡시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸

-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 4.247 min)(29.8 mg, 16%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.56 - 5.52 (m, 1H), 4.94 - 4.92 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 4H), 3.02 - 3.01 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 1.17 - 1.15 (m, 2H), 1.10 - 1.07 (m, 2H). LCMS R_T = 0.709 min, m/z = 284.1 $[M + H]^+$.

[1099] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.709 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 284.1.

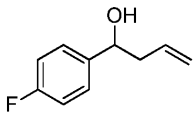
[1100] SFC 조건: 칼럼: 룩스 셀룰로스-2 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: CO_2 중 40% 에탄올(0.05% DEA). 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

[1101] **방법 64**



[1102] 실시예 85

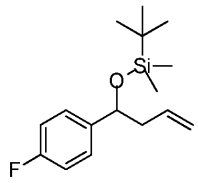
[1103] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1104]

[1105] **단계 1: 1-(4-플루오로페닐)부트-3-엔-1-올**

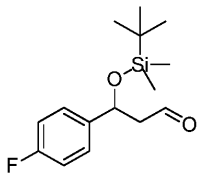
[1106] 테트라하이드로퓨란(500 mL) 중의 4-플루오로벤즈알데하이드(50.0 g, 402.87 mmol)의 용액에, 알릴마그네슘 클로라이드(1.8테트라하이드로퓨란 중 2 M, 288.0 mL, 523.73 mmol)를 0℃에서 질소 하에 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃로 가온하고, 2시간 동안 교반한 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(200 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-(4-플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(66.8 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 2H), 4.70 - 4.67 (m, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 1H).



[1107]

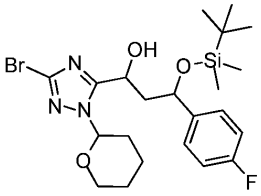
[1108] **단계 2: 3급-부틸((1-(4-플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)옥시)다이메틸실란**

[1109] 다이클로로메탄(500 mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(66.8 g, 401.95 mmol)의 용액에, 이미다졸(54.7 g, 803.9 mmol) 및 3급-부틸클로로다이메틸실란(72.7 g, 482.34 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(500 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 300 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 3급-부틸-[1-(4-플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(111.0 g, 98%)을 밝은색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 5.92 - 5.85 (m, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 2H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[1110] 

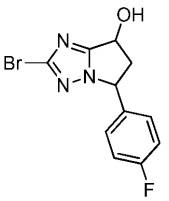
[1111] **단계 3: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로판알**

[1112] 물(500 mL) 및 테트라하이드로퓨란(500 mL) 중의 3급-부틸-[1-(4-플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(110.0 g, 392.23 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(0.5 g, 1.97 mmol)를 가했다. 이를 30분 동안 25℃에서 교반한 후, 나트륨 페리오데이트(335.6 g, 1568.90 mmol)를 2시간에 걸쳐 소분획들로 나누어 가하고, 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이 혼합물을, 차가운 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(500 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(500 mL) 및 염수(500 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 2% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(4-플루오로페닐)프로판알(70.0 g, 63%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400Hz, $CDCl_3$) δ 9.95 - 9.90 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 5.37 - 5.34 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.77 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.19 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H).

[1113] 

[1114] **단계 4: 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로판-1-올**

[1115] 테트라하이드로퓨란(500 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(70.1 g, 225.32 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 98.2 mL, 245.37 mmol)을 질소 하에 적가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(4-플루오로페닐)프로판알(63.0 g, 223.06 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(500 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(4-플루오로페닐)프로판-1-올(95.0 g, 83%)을 황색 오일로서 수득하였다.

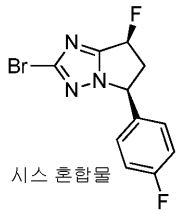
[1116] 

[1117] **단계 5: 2-브로모-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1118] 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(4-플루오로페닐)프로판-1-올(40.0 g, 77.75 mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로아세트산(150 mL, 1554.9 mmol)의 혼합물을 55℃에서 8시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하고, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 9로 조절하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(150 mL) 및 염수(150 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 20 내지 33% 에틸

아세테이트)로 정제하여, 2-브로모-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(23.5 g, 100%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.679 min, m/z = 300.0 $[M+H]^+$.

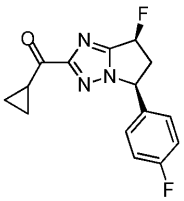
[1119] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.679 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 300.0.



[1120]

[1121] **단계 6: 시스-2-브로모-7-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[1122] 다이클로로메탄(50 mL) 중의 2-브로모-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(6.0 g, 20.13 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 다이클로로메탄(8 mL) 중의 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(10.7 mL, 80.51 mmol)를 가했다. 이를 30분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 빙수(100 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-2-브로모-7-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(2.1 g, 35%)을 연황색 고체로서 수득하였다. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 6.07 - 5.91 (m, 1 H), 5.45 - 5.42 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H).



[1123]

[1124] **단계 7: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1125] 테트라하이드로퓨란(15 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(378 mg, 2.94 mmol) 및 시스-2-브로모-7-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(400 mg, 1.34 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 2.66 mL, 5.34 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 8시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트, R_f = 0.25)로 정제하여, 사이클로프로필-[시스-7-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(180 mg, 47%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.733 min, m/z = 290.1 $[M+H]^+$.

[1126] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.733 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 290.1.

[1127] 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1128] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.981 min)(71 mg, 39%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.20 - 6.04 (m, 1H), 5.65 - 5.65 (m, 1H), 3.83 - 3.69 (m,

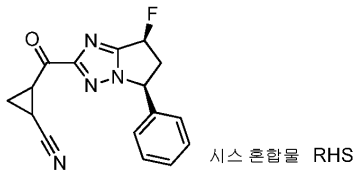
1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 4H). LCMS R_T = 0.833 min, *m/z* = 289.9 $[M + H]^+$.

[1129] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.833 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 289.9.

[1130] 또한, 5R,7R-이성질체(피크 1, 체류 시간 = 3.439 min)(65 mg, 36%)를 백색 고체로서 수집하였다.

[1131] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:탄올(0.05% DEA); 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 2.5 mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

[1132] **방법 65**

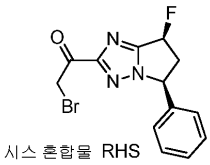


시스 혼합물 RHS

[1133]

[1134] 실시예 86

[1135] **2-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐) 사이클로프로판카보나이트릴**



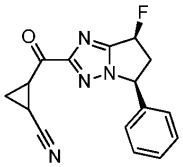
시스 혼합물 RHS

[1136]

[1137] **단계 1: 2-브로모-1-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)에탄온**

[1138] 아세트산(3 mL) 중의 1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온(250 mg, 1.02 mmol)의 혼합물에, 피리딘 하이드로브로마이드 퍼브로마이드(370 mg, 1.16 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석하였다. 이 용액을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2-브로모-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온(185 mg, 56%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.771 min, *m/z* = 326.0 $[M+H]^+$.

[1139] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.771 min, ESI^+ 검출치 [M+H] = 326.0.



시스 혼합물 RHS

[1140]

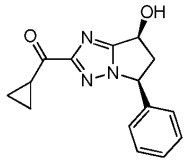
[1141] **단계 2: 2-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐)사이클로프로판카보나이트릴**

[1142] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 및 다이메틸 설폭사이드(0.5 mL) 중의 2-브로모-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온(120 mg, 0.37 mmol)의 혼합물에, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2.]옥탄(53 mg, 0.48 mmol)을 가했다. 20℃에서 30분 동안 교반한 후, 이 혼합물에 탄산나트륨(76 mg, 0.72 mmol) 및 아크릴로나이트릴(6.2 mL, 94.23 mmol)을 가했다. 생성된 혼합물을 90℃에서 20

시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석하였다. 이 용액을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(물(0.05% 암모니아 하이드록사이드, v/v)-아세토나이트릴 30-60%)로 정제하여, 임의 지정된 2-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카보나이트릴(3 mg, 3%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 6.15 - 5.99 (m, 1H), 5.56 - 5.53 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H). LCMS R_T = 0.818 min, *m/z* = 296.9 $[M+H]^+$.

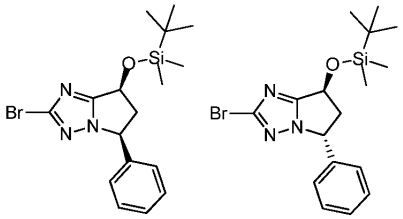
[1143] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.771 min, ESI^+ 검출치 [M+H] = 296.9.

[1144] **방법 66**



[1145] 실시예 87

[1146] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



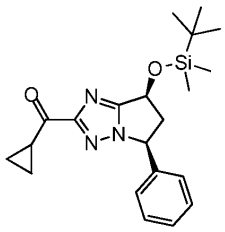
[1147]

[1148] **단계 1: (시스)-2-브로모-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸 및 (트랜스)-2-브로모-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[1149] 다이클로로메탄(50 mL) 중의 2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(1000 mg, 3.57 mmol) 및 트라이에틸아민(1083 mg, 10.71 mmol)의 혼합물에, 3급-부틸다이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(1415 mg, 5.35 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 14시간 동안 25℃에서 교반하고, 물(50 mL)로 희석하였다. 생성 용액을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 하기 화합물을 수득하였다:

[1150] 황색 고체로서 (트랜스)-2-브로모-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(870 mg, 62%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ7.41 - 7.36 (m, 5H), 5.31 - 5.28 (m, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m,1H), 0.99 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.20 (s, 3H).

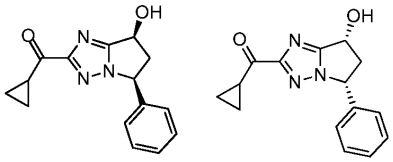
[1151] 무색 오일로서 (시스)-2-브로모-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(430 mg, 31%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.11 - 7.10 (m, 2H), 5.61 - 5.58 (m, 1H), 5.33 - 5.30 (m, 1H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).



[1152]

[1153] **단계 2: [시스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온**

[1154] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 N-메톡시-n-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(242 mg, 1.88 mmol) 및 (시스)-2-브로모-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(370 mg, 0.94 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 1.41 mL, 2.81 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(50 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, [시스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(220 mg, 61%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.34 (m, 5H), 5.39 - 5.36 (m, 1H), 5.29 - 5.28 (m, 1H), 3.54 - 3.48(m, 1H), 3.08 - 3.05 (m, 1H). 2.65 - 2.61 (m, 1H), 1.30 - 1.28 (m, 2H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.22 (s, 3H).



[1155]

[1156] **단계 3: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1157] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 [시스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(200 mg, 0.52 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 2.09 mL, 2.09 mmol)를 25℃에서 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄(30 mL)으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 90% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필-[시스-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(95 mg, 67%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.36 (m, 5H), 5.46 - 5.40 (m, 2H), 4.79 - 4.78(d, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H). 3.00 - 2.98 (m, 1H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 1.31 - 1.27 (m, 2H), 1.07- 1.03 (m, 2H).

[1158] 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1159] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1 체류 시간 = 3.345 min)(22.2 mg, 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.36 (m, 5H), 5.44 - 5.41 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 1.30 - 1.29 (m, 2H), 1.06 - 1.03 (m, 2H). LCMS R_T = 2.061 min, *m/z* = 270.2 $[M + H]^+$.

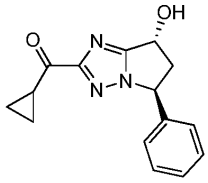
[1160] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 7.0분에 걸쳐), 체류 시간 2.061 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 270.2.

[1161] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.975 min)(32.2 mg, 35%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.34 (m, 5H), 5.44 - 5.39 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 2H), 1.07 - 1.04 (m, 2H). LCMS R_T = 0.896 min, *m/z* = 270.2 $[M + H]^+$.

[1162] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.896 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 270.2.

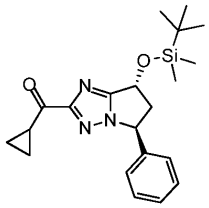
[1163] SFC 조건: 칼럼: OD (250mm×30mm, 5μm) 이동 상: A: CO2, B: 0.1% NH_3H_2O EtOH, 구배: 40% B. 유속: 60 mL/min; 칼럼 온도: 40℃.

[1164] **방법 67**



[1165] 실시예 88

[1166] **사이클로프로필-[(5S,7R)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

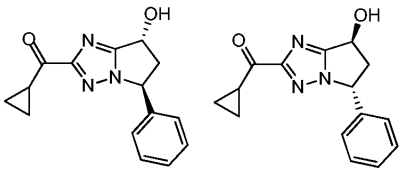


[1167]

[1168] **단계 1: [트랜스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온**

[1169] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(47 mg, 0.36 mmol) 및 [트랜스-2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란(100 mg, 0.25 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.3 mL, 0.60 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(50 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트, R_f = 0.5)로 정제하여, [트랜스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(50 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 1.008 min, *m/z* = 384.2 $[M + H]^+$.

[1170] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.008 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 384.2.



[1171]

[1172] **단계 2: 사이클로프로필-[(5S,7R)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R,7S)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라**

이아졸-2-일]메탄온

[1173] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 [트랜스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(50 mg, 0.13 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 0.52 mL, 0.52 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석하였다. 이 용액을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(다이클로로메탄 중 2.5% 메탄올, R_f = 0.5)로 정제하여, 사이클로프로필-[(트랜스)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(20 mg, 57%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 5.76 - 5.73 (m, 1H), 5.54 - 5.52 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.03 - 3.00 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H), 1.06 - 1.03(m, 2H).

[1174] 이 트랜스 혼합물(또다른 배치로부터, 70 mg)을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1175] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7R)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.515 min)(10.5 mg, 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 5.76 - 5.73 (m, 1H), 5.70 - 5.62 (m, 1H), 5.52 - 5.49 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.06 - 1.04 (m, 2H). LCMS R_T = 0.906 min, *m/z* = 270.2 $[M + H]^+$.

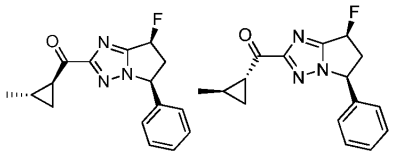
[1176] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.906 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 270.2.

[1177] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5R,7S)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.729 min)(17.0 mg, 24%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 5.76 - 5.73 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H), 5.51 - 5.50 (m, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.06 - 1.04 (m, 2H). LCMS R_T = 0.905 min, *m/z* = 270.2 $[M + H]^+$.

[1178] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.905 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 270.2.

[1179] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B: IPA (0.05% DEA); 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 25 mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

[1180] **방법 68**

[1181]  실시예 89

[1182] **[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온 및 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2R)-2-메틸사이클로프로필]메탄온**

[1183] 라세미 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온(트랜스 혼합물 LHS)(80 mg)을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1184] 백색 고체로서 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.714 min)(28 mg, 35%, ee: 96.1%). ^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.19 - 6.17 (m, 0.5H), 6.05 - 6.03 (m, 0.5H), 5.67 - 5.62 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.99 - 0.96 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.756 min, *m/z* = 286.1 $[M+H]^+$.

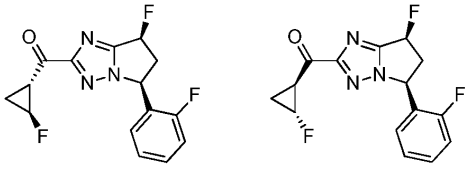
[1185] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.756 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 286.1.

[1186] 백색 고체로서 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2R)-2-메틸사이클로프로필]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.901 min)(48 mg, 60%, ee: 86%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.20 - 6.16 (m, 0.5H), 6.06 - 6.02 (m, 0.5H), 5.67 - 5.61 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.757 min, *m/z* = 286.1 $[M+H]^+$.

[1187] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.757 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 286.1

[1188] SFC 조건: 칼럼: AD (250mm×30mm, 5μm); 이동 상: A: CO2, B:0.1% NH_3H_2O EtOH; 구배: 25% B로부터 25% B로; 유속: 50 mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

[1189] **방법 69**



[1190] 실시예 90

[1191] **[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 [(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1192] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 트랜스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(트랜스 혼합물)(245 mg, 1.65 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(250 mg, 0.85 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘클로라이드(2.1 mL, 4.15 mmol, 테트라하이드로퓨란 중 2 M)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을, 물(10 mL)을 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용-TLC(석유 에터 중 33% 에틸 아세테이트, R_f = 0.6)로 정제하여, [(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(트랜스 혼합물)(105 mg, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.739 min, m/z = 308.1 $[M+H]^+$.

[1193] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.739 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.1.

[1194] 상기 트랜스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1195] 백색 고체로서 [(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.773 min)(48.1 mg, 45%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.22 - 6.06 (m, 1H), 5.93 - 5.89 (m, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 0.5H), 4.85 - 4.82 (m, 0.5H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.852 min, *m/z* = 308.0 $[M+H]^+$.

[1196] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.852

min, ESI$^+$ 검출치 [M+H] = 308.0.

[1197] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

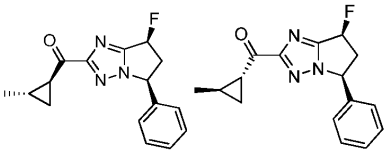
[1198] 트랜스 혼합물의 더 큰 배치(215 mg, 0.70 mmol)를 키랄 SFC로 분리하여 하기 화합물을 수득하였다:

[1199] 백색 고체로서 [(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.445 min)(19.5 mg, 9%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.13 - 6.11 (m, 0.5H), 5.99 - 5.98 (m, 0.5H), 5.87 - 5.85 (m, 1H), 5.05 - 5.04 (m, 0.5H), 4.89 - 4.88 (m, 0.5H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 2H). LC-MS R_T = 1.763 min, *m/z* = 308.1 (M+H)$^+$.

[1200] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.763 min, ESI$^+$ 검출치 [M+H] = 308.1. (주): 1R,2S-이성질체는 AD SFC 조건 하에 피크 2(체류 시간 = 2.728 min)였다.

[1201] SFC 조건:칼럼: 다이아셀(Daicel) 키랄팩 AD-H(250mm×30mm, 5㎛) 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.1% NH_3H_2O 메탄올); 구배: 5분 내에 15% B로부터 15% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[1202] **방법 70**

[1203]  실시예 91

[1204] **[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온 및 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2R)-2-메틸사이클로프로필]메탄온**

[1205] 라세미 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온(트랜스 혼합물 LHS)(80 mg)을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1206] 백색 고체로서 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.714 min)(28 mg, 35%, ee: 96.1%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.19 - 6.17 (m, 0.5H), 6.05 - 6.03 (m, 0.5H), 5.67 - 5.62 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.99 - 0.96 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.756 min, *m/z* = 286.1 [M+H]$^+$.

[1207] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.756 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 286.1.

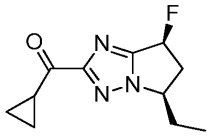
[1208] 백색 고체로서 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2R)-2-메틸사이클로프로필]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.901 min)(48 mg, 60%, ee: 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.20 - 6.16 (m, 0.5H), 6.06 - 6.02 (m, 0.5H), 5.67 - 5.61 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.757 min, *m/z* = 286.1 [M+H]$^+$.

[1209] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.757

min, ESI+ 검출치 [M+H] = 286.1

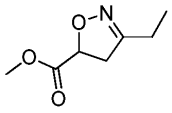
[1210] SFC 조건: 칼럼: AD (250mm×30mm, 5μm); 이동 상: A: CO2, B:0.1% NH_3H_2O EtOH; 구배: 25% B로부터 25% B로; 유속: 50 mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

[1211] **방법 71**

[1212] 

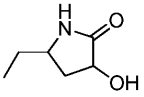
실시예 92

[1213] **사이클로프로필-[(5R,7S)-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1214] 

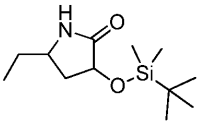
[1215] **단계 1: 에틸 3-에틸-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

[1216] 아세토나이트릴(50 mL) 중의 에틸 아크릴레이트(89.6 mL, 841.85 mmol), 다이-3급-부틸다이카보네이트(58.0 mL, 252.55 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(2.1 g, 16.84 mmol)의 용액에, 1-나이트로프로판 용액(15.1 mL, 168.37 mmol)을 25℃ 하에 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하고, 포화된 암모늄 클로라이드 용액(80 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 3-에틸-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(25.5 g, 88%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 3H), 1.16 - 1.11(m, 3H)

[1217] 

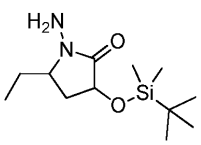
[1218] **단계 2: 5-에틸-3-하이드록시-피롤리딘-2-온**

[1219] 에탄올(300 mL) 중의 에틸 3-에틸-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(15.0 g, 87.62 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 6.7 g)의 혼합물을 수소 대기(50 psi) 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 5-에틸-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(11.0 g, 97%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1220] 

[1221] **단계 3: 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-피롤리딘-2-온**

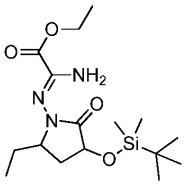
[1222] 다이클로로메탄(200 mL) 중의 5-에틸-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(11.0 g, 85.17 mmol)의 용액에, 이미다졸(11.6 g, 170.33 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(19.2 g, 127.75 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-피롤리딘-2-온(10.0 g, 48%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1223] 

[1224] **단계 4: 1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-피롤리딘-2-온**

[1225] N,N-다이메틸폼아마이드(200 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-피롤리딘-2-온(10.0 g, 41.08 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(60%, 2.5 g, 61.62 mmol)를 가했다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 이 혼합물에 O-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(14.4 g, 61.62 mmol)을 가하고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 (1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-피롤리딘-2-온(10.0 g, 94%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS RT = 1.130 min, m/z = 259.2 $[M + H]^+$.

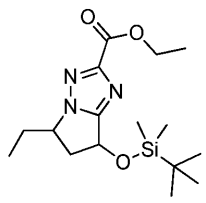
[1226] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.130 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 259.2.

[1227] 

[1228] **단계 5: 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트**

[1229] 에탄올(250 mL) 중의 1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-피롤리딘-2-온(10.0 g, 38.7 mmol) 및 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(14.0 g, 96.74 mmol)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(13.0 g, 94%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS RT = 1.148 min, m/z = 358.3 $[M + H]^+$.

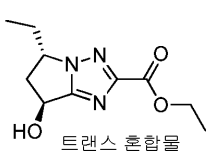
[1230] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.148 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 358.3.

[1231] 

[1232] **단계 6: 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1233] 톨루엔(250 mL) 중의 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(13.0 g, 36.36 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(7.5 g, 43.63 mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(12.0 g, 97%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS RT = 0.823 min, m/z = 340.2 $[M + H]^+$.

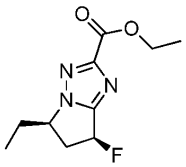
[1234] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.823 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 340.2.

[1235] 

트랜스 혼합물

[1236] **단계 7: 에틸 트랜스-5-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

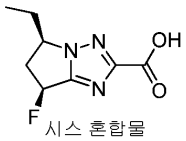
[1237] 테트라하이드로퓨란(200 mL) 중의 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-에틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(12.0 g, 35.35 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 35.35 mL, 35.35 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(70 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 70 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 트랜스-5-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(2.3 g, 29%)를 연적색 오일로서 수득하였다(시스 이성질체(2.8 g, 35%)와 함께). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32 - 5.27 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 3H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).



[1238] 시스 혼합물

[1239] **단계 8: 에틸 시스-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

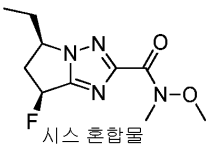
[1240] 다이클로로메탄(50 mL) 중의 에틸 트랜스-5-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(2.3 g, 10.21 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(6.6 g, 40.85 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 중탄산 나트륨 용액(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 시스-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(800 mg, 34%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 - 5.78 (m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 3H), 3.35 - 3.16 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).



[1241] 시스 혼합물

[1242] **단계 9: 시스-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[1243] 테트라하이드로퓨란(3 mL), 물(2 mL) 및 메탄올(1 mL) 중의 에틸 시스-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(200 mg, 0.88 mmol)의 혼합물에 리튬 하이드록사이드 일수화물(148 mg, 3.52 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 빙수(20 mL)로 희석하고, 수성 염산(4 M)을 가하여 pH 3으로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 시스-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(150 mg, 86%)을 황색 오일로서 수득하였다.



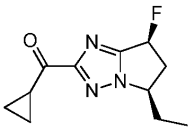
[1244] 시스 혼합물

[1245] **단계 10: 시스-5-에틸-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드, 시스 혼합물**

[1246] 다이클로로메탄(5 mL) 중의 시스-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카

복실산(100 mg, 0.50 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(34 mg, 0.25 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(0.21 mL, 1.26 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(74 mg, 0.75 mmol) 및 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(116 mg, 0.60 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-5-에틸-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(120 mg, 99%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 - 5.79 (m, 1H), 4.40 - 4.39 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.36 - 3.16 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 3H) LCMS R_T = 0.481 min, m/z = 243.1 $[M + H]^+$.

[1247] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.481 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 243.1.

[1248] 

[1249] **단계 11: 사이클로프로필-[(5R,7S)-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

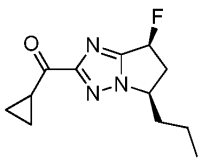
[1250] 시스-5-에틸-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(100 mg, 0.41 mmol)의 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 2.0 mL, 1.0 mmol)를 질소 하에 0℃에서 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여, 사이클로프로필-[시스-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(80 mg, 87%)을 황색 오일로서 수득하였다. 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1251] 오렌지색 고체로서 사이클로프로필-[(5R,7S)-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.928 min)(22.5 mg, 28%)(또한, (5S,7R)-이성질체를 피크 2(체류 시간 = 4.391min, 18.8 mg, 22%)로서 수집함). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.09 - 5.89 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.23 - 1.18 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.770 min, m/z = 224.0 $[M + H]^+$.

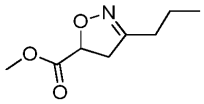
[1252] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.770 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 224.0.

[1253] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 IC 100X4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: A: CO2, B:메탄올(0.05% DEA); 구배: 3.5분 내에 5% B로부터 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 3mL/min, 칼럼 온도:40℃.

[1254] **방법 72**

[1255]  실시예 93

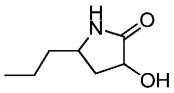
[1256] **사이클로프로필-[(5R,7S)-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1257]

[1258] **단계 1: 에틸 3-프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

[1259] 아세토나이트릴(20 mL) 중의 에틸 아크릴레이트(10.32 mL, 96.97 mmol), 다이-3급-부틸다이카보네이트(6.68 mL, 29.09 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(0.24 g, 1.94 mmol)의 용액에, 1-나이트로부탄 용액(2.01 mL, 19.39 mmol)을 25℃ 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하고, 포화된 암모늄 클로라이드 용액(80 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, (실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 3-프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(3.2 g, 89%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.37 -2.33 (m, 2H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 0.98 - 0.94 (m, 3H).

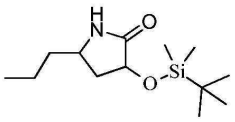


[1260]

[1261] **단계 2: 하이드록시-5-프로필-피롤리딘-2-온**

[1262] 에탄올(200 mL) 중의 에틸 3-프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(8.0 g, 43.19 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 3.3 g)의 혼합물을 수소 대기(50 psi) 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 3-하이드록시-5-프로필-피롤리딘-2-온(6.1 g, 99%)을 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.263 min, *m/z* = 144.3$[M + H]^+$.

[1263] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.263 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 144.3.

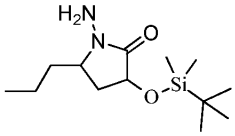


[1264]

[1265] **단계 3: 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-피롤리딘-2-온**

[1266] 다이클로로메탄(200 mL) 중의 3-하이드록시-5-프로필-피롤리딘-2-온(6.1 g, 42.60 mmol)의 용액에, 이미다졸(5.8 g, 85.21 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(9.6 g, 63.91 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-피롤리딘-2-온(7.5 g, 68%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 1.474 min, *m/z* = 258.2 $[M + H]^+$.

[1267] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.474 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 258.2.



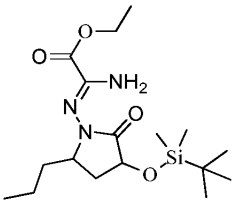
[1268]

[1269] **단계 4: 1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-피롤리딘-2-온**

[1270] N,N-다이메틸폼아마이드(200 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-피롤리딘-2-온(7.0 g, 27.19 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(60%, 1.6 g, 40.79 mmol, 60%)를 가했다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 이 혼합물에 O-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(9.5 g, 40.79 mmol)을 가하고, 25℃에서 16시간 동안 교

반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 (1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-피롤리딘-2-온(6.8 g, 92%)을 황색 오일로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS R_T = 0.766 min, *m/z* = 273.3 $[M + H]^+$.

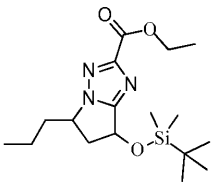
[1271] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.766 min, ESI+ 검출치 [M+H] =273.3.

[1272] 

[1273] **단계 5: 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-5-프로필-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트**

[1274] 에탄올(100 mL) 중의 1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-피롤리딘-2-온(6.6 g, 24.22 mmol) 및 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(8.8 g, 60.56 mmol)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-5-프로필-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(9.0 g, 100%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 1.192 min, *m/z* = 372.3$[M + H]^+$.

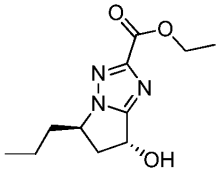
[1275] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.192 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 372.3.

[1276] 

[1277] **단계 6: 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1278] 톨루엔(150 mL) 중의 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-5-프로필-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(9.0 g, 24.22 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(6.3 g, 36.33 mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(8.3 g, 97%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.803 min, *m/z* = 240.2 $[M -TBS]^+$.

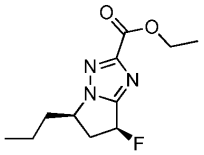
[1279] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.803 min, ESI+ 검출치 [M-TBS] = 240.2.

[1280] 
트랜스 혼합물

[1281] **단계 7: 에틸 트랜스-7-하이드록시-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1282] 테트라하이드로퓨란(150 mL) 중의 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로

[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(8.30 g, 23.48 mmol)의 용액에, 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드(11.74 mL, 11.74 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(70 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 70 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 트랜스-7-하이드록시-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(1.0 g, 18%)를 황색 오일로서 수득하였다(동량의 시스 생성물과 함께): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.33 - 5.31 (m, 1H), 4.64 - 4.63 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.06 (m, 1H), 1.63 - 1.33 (m, 6H), 0.96 - 0.92 (m, 3H).

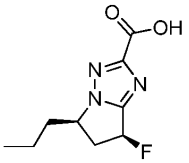


시스 혼합물

[1283]

[1284] **단계 8: 에틸 시스-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1285] 다이클로로메탄(30 mL) 중의 에틸 트랜스-7-하이드록시-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(800 mg, 3.34 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(2.2 g, 13.37 mmol)를 0℃에서 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 중탄산 나트륨 용액(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 시스-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(270 mg, 34%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 - 5.78 (m, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 3H), 3.34 - 3.15 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.46 - 1.41 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

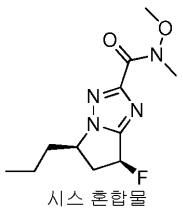


시스 혼합물

[1286]

[1287] **단계 9: 시스-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[1288] 테트라하이드로퓨란(2 mL), 물(1 mL) 및 메틸 알코올(0.5 mL) 중의 에틸 시스-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(260 mg, 1.08 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(135 mg, 3.23 mmol)의 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 빙수(20 mL)로 희석하고, 수성 염산(4 M)을 가하여 pH 3으로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 시스-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(225 mg, 98%)을 황색 고체로서 수득하였다.

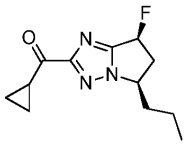


시스 혼합물

[1289]

[1290] **단계 10: 사이클로프로필-[시스-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1291] 시스-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(200 mg, 0.94 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(63 mg, 0.47 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(137 mg, 1.41 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(0.39 mL, 2.35 mmol) 및 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(215 mg, 1.13 mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(180 mg, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 - 5.76 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1292] 

[1293] **단계 11: 사이클로프로필-[(5R,7S)-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1294] 시스-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(170 mg, 0.66 mmol)의 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 3.21 mL, 1.61 mmol)를 질소 하에 0℃에서 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 수성 포화된 암모늄 클로라이드 용액(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, Rf = 0.4)로 정제하여, 사이클로프로필-[시스-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(100 mg, 64%)을 무색 오일로서 수득하였다. 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

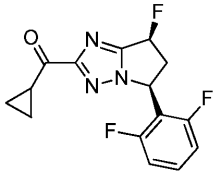
[1295] 무색 오일로서 사이클로프로필-[(5R,7S)-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.997 min)(40.0 mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.07 - 5.91 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 4H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.972 min, m/z = 238.2 $[M + H]^+$.

[1296] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.972 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 238.2.

[1297] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 IC 100X4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: A: CO2, B:메탄올(0.05% DEA); 구배: 3.5분 내에 5% B로부터 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 3mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

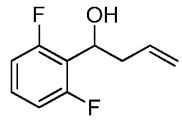
[1298] (주): 또한, 5S,7R-이성질체를 무색 오일로서 수집하였다. (피크 2, 체류 시간 = 4.420 min)(42.0 mg, 42%)

[1299] **방법 73**

[1300] 

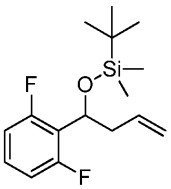
실시예 94

[1301] **사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,6-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1302] 

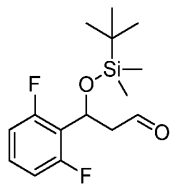
[1303] **단계 1: 1-(2,6-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올**

[1304] 테트라하이드로퓨란(2000 mL) 중의 2,6-다이플루오로벤즈알데하이드(90.0 g, 633.36 mmol)의 용액에, 알릴마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 760.0 mL, 760.0 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 25℃로 가온하고, 2시간 동안 교반한 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(2000 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 2000 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(1000 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-(2,6-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(116 g, 99%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1305] 

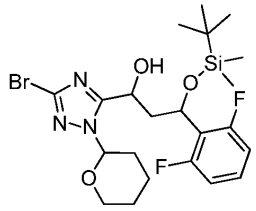
[1306] **단계 2: 3급-부틸((1-(2,6-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)옥시)다이메틸실란**

[1307] 다이클로로메탄(2000 mL) 중의 1-(2,6-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(116.0 g, 629.82 mmol)의 용액에, 이미다졸(85.8 g, 1259.60 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(113.9 g, 755.78 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 물(2 x 2000 mL)로 세척하고, 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 2000 mL) 및 염수(500 mL)를 가하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 3급-부틸-[1-(2,6-다이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(180.0 g, 96%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[1308] 

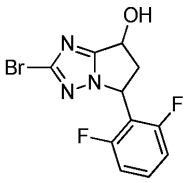
[1309] **단계 3: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2,6-다이플루오로페닐)프로판알**

[1310] 물(1000 mL) 및 테트라하이드로퓨란(1000 mL) 중의 3급-부틸-[1-(2,6-다이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(180.0 g, 603.14 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(0.88 g, 3.45 mmol)를 가했다. 30분 동안 15℃에서 교반한 후, 나트륨 페리오데이트(516.0 g, 2412.6 mmol)를 2시간에 걸쳐 소분획들로 나누어 가했다. 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 25℃에서 교반하고, 차가운 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(300 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(3 x 2000 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2000 mL) 및 염수(2000 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 생성물인 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,6-다이플루오로페닐)프로판알(180.0 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1311] 

[1312] **단계 4: 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2,6-다이플루오로페닐)프로판-1-올**

[1313] 테트라하이드로퓨란(2000 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(190.0 g, 610.99 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 268.8 mL, 672.09 mmol)을 질소 대기 하에 천천히 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,6-다이플루오로페닐)프로판알(177.0 g, 589.17 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(500 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 2000 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,6-다이플루오로페닐)프로판-1-올(160 g, 49%)을 황색 오일로서 수득하였다.

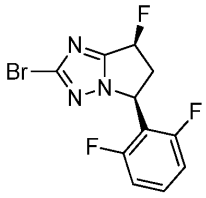


[1314]

[1315] **단계 5: 2-브로모-5-(2,6-다이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1316] 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,6-다이플루오로페닐)프로판-1-올(80.0 g, 150.24 mmol), 트라이플루오로아세트산(400 mL, 6009.5 mmol) 및 트라이플루오로메탄설폰산(40 mL, 600.95 mmol)의 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 9로 조절하고, 다이클로로메탄(2 x 700 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 300 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 메틸 3급-부틸 에터(80 mL)로 세척하여, 조질 2-브로모-5-(2,6-다이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(40 g, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.694 및 0.711 min, m/z = 317.9 $[M+H]^+$.

[1317] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.694 및 0.711 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 317.9.



[1318]

[1319] **단계 6: (5S,7S)-2-브로모-5-(2,6-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[1320] 다이클로로메탄(30 mL) 중의 2-브로모-5-(2,6-다이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(1.5 g, 4.75 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(2.5 mL, 18.98 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 중탄산 나트륨(100 mL)을 0℃에서 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-2-브로모-5-(2,6-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(0.25 g, 16%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.808 min, m/z = 319.9 $[M+H]^+$.

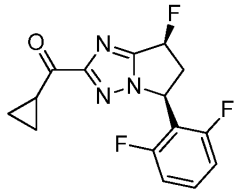
[1321] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.808 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 319.9.

[1322] 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1323] 연황색 고체로서 (5S,7S)-2-브로모-5-(2,6-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-

b][1,2,4]트라이아졸(피크 2, 체류 시간 = 3.293 min)(115 mg, 46%).

[1324] SFC 조건: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:탄올(0.05% DEA); 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 교반하였다. 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 40℃.



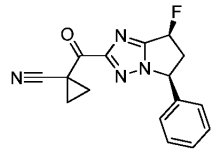
[1325]

[1326] **단계 7: 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,6-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1327] 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-5-(2,6-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(115 mg, 0.36 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(93 mg, 0.72 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.36 mL, 0.72 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 37-67%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,6-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(32.6 mg, 29%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.24 - 6.21 (m, 0.5H), 6.10 - 6.07 (m, 0.5H), 5.98 - 5.94 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 1.18 - 1.16 (m, 2H), 1.11 - 1.08 (m, 2H). LCMS R_T = 0.740 min, m/z = 308.1 $[M+H]^+$.

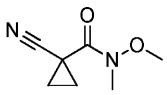
[1328] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.740 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.1.

[1329] **방법 74**



[1330] 실시예 95

[1331] **1-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐] 사이클로프로판카보나이트릴**

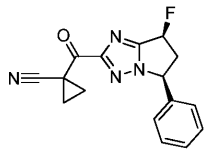


[1332]

[1333] **단계 1: 1-시아노-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드**

[1334] 다이클로로메탄(40 mL) 중의 1-시아노사이클로프로판카복실산(500 mg, 4.5 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(365 mg, 2.7 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(1.0 g, 5.4 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(878 mg, 9.0 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(0.8 mL, 4.5 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(100 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 50% 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-시아노-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(410 mg,

59%)를 황색 오일로서 수득하였다.



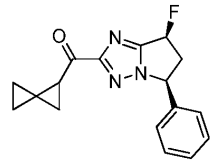
[1335]

[1336] **단계 2: 1-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카보나이트릴**

[1337] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(200 mg, 0.71 mmol) 및 1-시아노-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판 카복스아마이드(164 mg, 1.06 mmol)의 냉각된(0℃) 혼합물에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 1.06 mL, 2.13 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 35-65%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 1-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카보나이트릴(20 mg, 9.2%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.40 (m, 3H), 7.78 - 7.27 (m, 2H), 6.15 - 5.99 (m, 1H), 5.57 - 5.55 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 2H). LCMS R_T = 0.813 min, *m/z* = 296.9 $[M + H]^+$.

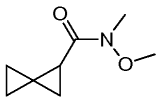
[1338] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.813 min, ESI+검출치 [M +H] = 296.9.

[1339] **방법 75**



[1340] 실시예 96

[1341] **[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.2]펜탄-2-일-메탄온**



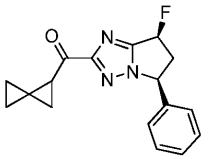
[1342]

[1343] **단계 1: N-메톡시-N-메틸스파이로[2.2]펜탄-1-카복스아마이드**

[1344] N,N-다이메틸폼아마이드(10 mL) 중의 스파이로[2.2]펜탄-2-카복실산(0.5 g, 4.46 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.65 g, 6.69 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1.70 g, 4.46 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(1.44 g, 11.15 mmol)의 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(30 mL)에 붓고, 다이클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하여, 조질 N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.2]펜탄-2-카복스아마이드(690 mg, 100%)를 무색 오일로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1345] LC-MS R_T = 0.638 min, *m/z* = 156.1 $[M+H]^+$.

[1346] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.638 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 156.1



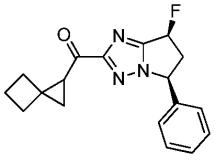
[1347]

[1348] **단계 2: [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.2]펜탄-2-일-메탄온**

[1349] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(100 mg, 0.35 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.2]펜탄-2-카복스아마이드(110 mg, 0.71 mmol)의 혼합물에, 이소프로필마그네슘 브로마이드(2-메틸 테트라하이드로퓨란 중 3.0 M, 0.71 mL, 2.13 mmol)를 질소 대기 하에 0℃에서 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 40-70%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.2]펜탄-2-일-메탄온(18.6 mg, 18%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.09 - 5.93 (m, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 1H), 0.88 - 0.83 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.786 min, *m/z* = 298.1 $[M+H]^+$.

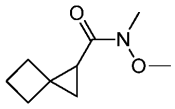
[1350] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.786 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 298.1

[1351] **방법 76**



[1352] 실시예 97

[1353] **[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.3]헥산-2-일-메탄온**

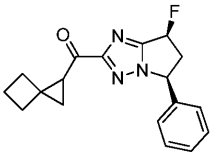


[1354]

[1355] **단계 1: N-메톡시-N-메틸스파이로[2.3]헥산-1-카복스아마이드**

[1356] N,N-다이메틸폼아마이드(10 mL) 중의 스파이로[2.3]헥산-2-카복실산(300 mg, 2.38 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(464 mg, 4.76 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(922 mg, 7.13 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(949 mg, 2.5 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(60 mL)에 붓고, 다이클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.3]헥산-2-카복스아마이드(400 mg, 99%)를 연황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS R_T = 0.725 min, *m/z* = 170.2 $[M+H]^+$.

[1357] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.725 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 170.2.



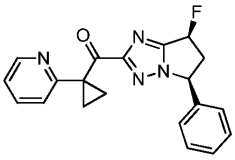
[1358]

[1359] **단계 2: [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.3]헥산-2-일-메탄온**

[1360] 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(100 mg, 0.35 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-스파이로[2.3]헥산-2-카복스아마이드(120 mg, 0.71 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 브로마이드(2-메틸 테트라하이드로퓨란 중 3.0 M, 0.71 mL, 2.13 mmol)를 질소 대기 하에 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 45-75%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.3]헥산-2-일-메탄온(21.6 mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.38 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.11 - 5.95 (m, 1H), 5.51 - 5.48 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.38 - 2.13 (m, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.56 - 1.52 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.821 min, *m/z* = 312.1 $[M+H]^+$.

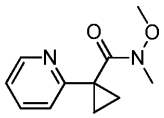
[1361] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.821 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 312.1

[1362] **방법 77**



[1363] 실시예 98

[1364] **[1-(2-피리딜)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

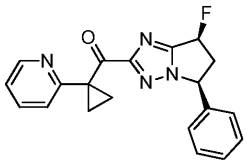


[1365]

[1366] **단계 1: N-메톡시-N-메틸-1-(2-피리딜)사이클로프로판카복스아마이드**

[1367] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 1-(2-피리딜)사이클로프로판카복실산(200 mg, 1.23 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(475 mg, 3.68 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(198 mg, 1.47 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(282 mg, 1.47 mmol) 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(179 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 30℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, N-메톡시-N-메틸-1-(2-피리딜)사이클로프로판카복스아마이드(200 mg, 79%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.733 min, *m/z* = 207 $(M+H)^+$.

[1368] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.733 min, ESI^+ 검출치 [M+H] = 207.



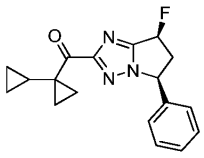
[1369]

[1370] **단계 2: [1-(2-피리딜)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1371] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-1-(2-피리딜)사이클로프로판카복스아마이드(55 mg, 0.27 mmol), (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.18 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.4 mL, 0.80 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(5 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(물(0.05% 암모니아 하이드록사이드, v/v)- 아세토나이트릴 35-65%)로 정제하여, 임의 지정된 [1-(2-피리딜)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(15.4 mg, 24%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 - 8.40 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 3H), 7.26 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 3H), 6.00 - 5.83 (m, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H). LCMS R_T = 1.678 min, *m/z* =349.2 $[M+H]^+$.

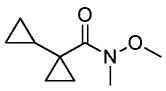
[1372] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.678 min, ESI^+ 검출치 [M+H] =349.2.

[1373] **방법 78**



[1374] 실시예 99

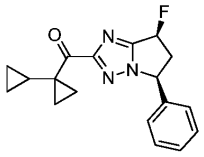
[1375] **(1-사이클로프로필사이클로프로필)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1376]

[1377] **단계 1: 1-사이클로프로필-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드**

[1378] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 1-사이클로프로필사이클로프로판카복실산(500 mg, 3.96 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(321 mg, 2.38 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(773 mg, 7.93 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(912 mg, 4.76 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(512 mg, 3.96 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(10 mL)을 가하여 켄칭하였다. 분리된 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 5석유 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-사이클로프로필-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(370 mg, 55%)를 황색 오일로서 수득하였다.



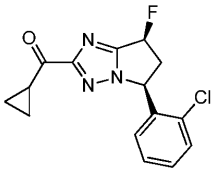
[1379]

[1380] **단계 2: (1-사이클로프로필사이클로프로필)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1381] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 1-사이클로프로필-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(340 mg, 2.01 mmol), (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(288 mg, 1.02 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 3.57 mL, 7.15 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트, R_f = 0.6)로 정제하여, 임의 지정된 (1-사이클로프로필사이클로프로필)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(100 mg, 31%)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 6.09 - 5.91 (m, 1H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.54 - 1.50 (m, 2H), 0.78 - 0.76 (m, 2H), 0.43 - 0.39 (m, 2H), 0.07 - 0.03 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.816 min, m/z = 312.1 $[M+H]^+$.

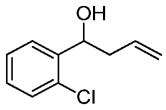
[1382] LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.935 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 312.2.

[1383] **방법 79**

[1384] 

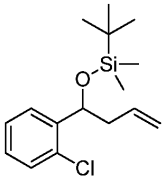
실시예 100

[1385] **사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1386] 

[1387] **단계 1: 1-(2-클로로페닐)부트-3-엔-1-올**

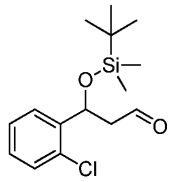
[1388] 테트라하이드로퓨란(1000 mL) 중의 2-클로로벤즈알데하이드(90.0 g, 640.25 mmol)의 용액에, 알릴마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 448.1 mL, 896.35 mmol)를 -78℃에서 질소 대기 하에 가했다. 생성된 혼합물을 25℃로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-(2-클로로페닐)부트-3-엔-1-올(116.0 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1389] 

[1390] **단계 2: 3급-부틸-[1-(2-클로로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란**

[1391] 다이클로로메탄(1.5 L) 중의 1-(2-클로로페닐)부트-3-엔-1-올(116.0 g, 634.55 mmol)의 용액에, 이미다졸(86.4 g, 1269.1 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(124.3 g, 824.9 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(1 L)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 1 L)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(1 L)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 3급-부

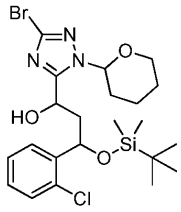
틸-[1-(2-클로로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(188.0 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.92 - 5.79 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.10 - -0.13 (m, 3H).



[1392]

[1393] **단계 3: 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-클로로페닐)프로판알**

[1394] 물(1.0 L) 및 테트라하이드로퓨란(1.0 L) 중의 3급-부틸-[1-(2-클로로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(188.0 g, 633.19 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(물 중 0.04%, 41.55 mL, 6.65 mmol)를 가했다. 30분 동안 15℃에서 교반한 후, 나트륨 페리오데이트(541.7 g, 2532.8 mmol)를 2시간에 걸쳐 소분획들로 나누어 가했다. 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 30℃에서 교반하고, 차가운 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(500 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(500 mL) 및 염수(500 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-클로로페닐)프로판알(189.0 g, 99%)을 색이 있는 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 9.84 - 9.81 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.66 - 5.62 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.10 (s, 3H).

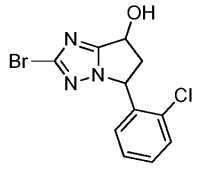


[1395]

[1396] **단계 4: 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-클로로페닐)프로판-1-올**

[1397] 테트라하이드로퓨란(1100 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(194.6 g, 626.04 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 278.2 mL, 695.6 mmol)을 질소 대기 하에 천천히 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(400 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-클로로페닐)프로판알(189.0 g, 632.4 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(200 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 800 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2-클로로페닐)프로판-1-올(202.0 g, 60%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 2.657 min, m/z = 446.1 $[M+H]^+$.

[1398] LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 2.657 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 446.1.

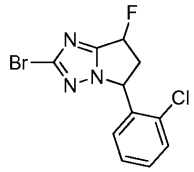


[1399]

[1400] **단계 5: 2-브로모-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1401] 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3,6-트라이플루오로페닐)프로판-1-올(50.0 g, 94.17 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(280.7 mL, 3766.8 mmol)의 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 9로 조절하고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2-브로모-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(9.2 g, 31%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl) δ 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.10 - 6.79 (m, 1H), 6.08 - 5.83 (m, 1H), 5.70 - 5.53 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 0.5H), 3.35 - 3.21 (m, 0.5H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 0.5H). LC-MS R_T = 0.614 min, m/z = 314.0 $[M+H]^+$.

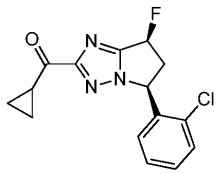
[1402] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.614 min, ESI+검출치 [M +H] = 314.0.



[1403]

[1404] **단계 6: 2-브로모-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[1405] 다이클로로메탄(80 mL) 중의 2-브로모-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(5.2 g, 16.53 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 다이클로로메탄(20 mL) 중의 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(8.8 mL, 66.12 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 중탄산 나트륨(300 mL)를 0℃에서 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2-브로모-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(3.9 g, 75%)을 진황색 오일로서 수득하였다.



[1406]

[1407] **단계 7: 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1408] 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(402 mg, 3.11 mmol), 2-브로모-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(500 mg, 1.58 mmol)의 혼합물에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 5.5 mL, 11.06 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(30 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다.

잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트, R_f = 0.5)로 정제하여, [5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(250 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.685 min, m/z = 306.1 $[M+H]^+$.

[1409] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.685 min, ESI+검출치 [M +H] = 306.1.

[1410] 상기 시스/트랜스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1411] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 2.509 min)(50.6 mg, 12%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 6.10 - 6.06 (m, 0.5H), 6.01 - 5.95 (m, 1H), 5.95 - 5.93 (m, 0.5H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H). LC-MS R_T = 1.049 min, m/z = 306.1 $[M+H]^+$.

[1412] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.049 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 306.1.

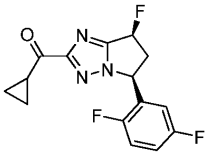
[1413] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5R,7R)-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 4, 체류 시간 = 3.571 min)(65.6 mg, 15%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1.5H), 7.25 - 7.22 (m, 0.5H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 6.10 - 6.06 (m, 0.5H), 6.01 - 5.96 (m, 1H), 5.95 - 5.93 (m, 0.5H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.776 min, m/z = 306.1 $[M+H]^+$.

[1414] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.776 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 306.1.

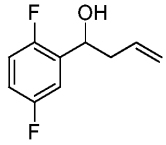
[1415] (주) 피크 1 및 피크 3은 트랜스 이성질체임.

[1416] SFC 방법: 칼럼: 키랄셀 OJ-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[1417] **방법 80**

[1418] 
실시예 101

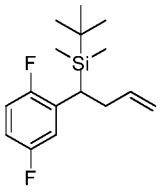
[1419] **사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,5-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1420] 

[1421] **단계 1: 1-(2,5-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올**

[1422] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 2,5-다이플루오로벤즈알데하이드(10.0 g, 70.4 mmol)의 용액에, 알릴마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 49.3 mL, 98.5 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-(2,5-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(11.0 g, 85%)을 황색 오일로서

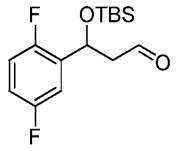
수득하였다.



[1423]

[1424] **단계 2: 3급-부틸((1-(2,5-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)옥시)다이메틸실란**

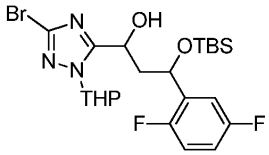
[1425] 다이클로로메탄(200 mL) 중의 1-(2,5-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(11.0 g, 59.7 mmol)의 용액에, 이미다졸(8.1 g, 119.5 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(11.7 g, 77.6 mmol)을 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(100 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 3급-부틸-[1-(2,5-다이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(17.0 g, 95%)을 밝은색 오일로서 수득하였다.



[1426]

[1427] **단계 3: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2,5-다이플루오로페닐)프로판알**

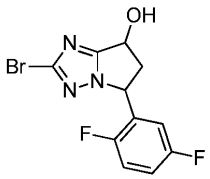
[1428] 테트라하이드로퓨란/물(100 mL, 1:1) 중의 3급-부틸-[1-(2,5-다이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(17.0 g, 57.0 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(80.0 mg, 0.33 mmol)를 가했다. 30분 동안 15℃에서 교반한 후, 나트륨 페리오데이트(48.7 g, 227.9 mmol)를 2시간에 걸쳐 소분획들로 나누어 가하고, 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 30℃에서 교반하였다. 이 혼합물을, 차가운 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,5-다이플루오로페닐)프로판알(10.8 g, 63%)을 연황색 오일로서 수득하였다.



[1429]

[1430] **단계 4: 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2,5-다이플루오로페닐)프로판-1-올**

[1431] 테트라하이드로퓨란(80 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(11.4 g, 36.6 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 16.1 mL, 40.3 mmol)을 질소 대기 하에 천천히 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3-다이플루오로페닐)프로판알(10.8 g, 36.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,5-다이플루오로페닐)프로판-1-올(10.0 g, 52%)을 황색 오일로서 수득하였다.

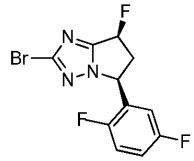


[1432]

[1433] **단계 5: 2-브로모-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1434] 트라이플루오로아세트산(25 mL, 88.3 mmol) 중의 1-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,5-다이플루오로페닐)프로판-1-올(3.96 g, 8.83 mmol)의 용액에, 트라이플루오로메탄설폰산(2.5 mL, 8.83 mmol)을 가했다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 9로 조절하고, 다이클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 5석유 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 조 생성물을 수득하고, 이를 메틸 t-부틸 에터(20 mL)로 세척하여, 2-브로모-5-(2,5-다이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(1.1 g, 39%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.75 (m, 1H), 5.84 - 5.68 (m, 1H), 5.47 - 5.30 (m, 2H), 3.64 - 3.18 (m, 1H), 3.02 - 2.63 (m, 1H). LCMS R_T = 0.727 min, m/z = 318.0 $[M+H]^+$.

[1435] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.727 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 318.0.



[1436]

[1437] **단계 6: (5S,7S)-2-브로모-5-(2,5-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

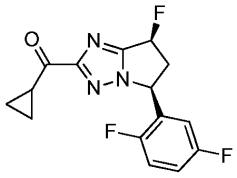
[1438] 톨루엔(50 mL) 중의 2-브로모-5-(2,5-다이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(5.0 g, 15.8 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(10.2 g, 63.3 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 중탄산 나트륨(100 mL)에 0℃에서 천천히 가했다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 15% 에틸 아세테이트)로 정제하여, rac-(5S,7S)-2-브로모-5-(2,5-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(1.3 g, 26%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 6.07 - 5.91 (m, 1H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H). LCMS R_T = 0.821 min, m/z = 317.9 $[M+H]^+$.

[1439] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.821 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 317.9.

[1440] 상기 시스 혼합물(500 mg, 1.7 mmol)을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1441] 갈색 고체로서 (5S,7S)-2-브로모-5-(2,5-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(피크 2, 체류 시간 = 2.600 min)(220 mg, 44%). (5R,7R-이성질체(피크 1, 체류 시간 = 2.295 min)(220 mg, 44%)와 함께).

[1442] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IC-3 150×4.6mm I.D., 3㎛. 이동 상: A: CO_2, B:탄올(0.05% DEA). 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B. 유속: 2.5mL/min. 칼럼 온도:40℃.



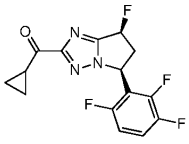
[1443]

[1444] **단계 7: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1445] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-5-(2,5-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(100 mg, 0.31 mmol), 및 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(81 mg, 0.63 mmol)의 혼합물에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.31 mL, 0.63 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,5-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(22.1 mg, 23%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.22 - 6.06 (m, 1H), 5.90 - 5.86 (m, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 1.21 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 1.11 (m, 2H). LCMS R_T = 1.007 min, m/z = 308.1 $[M+H]^+$.

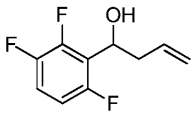
[1446] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.007 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.1.

[1447] **방법 81**



[1448] 실시예 102

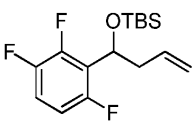
[1449] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1450]

[1451] **단계 1: 1-(2,3,6-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올**

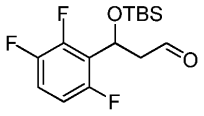
[1452] 테트라하이드로퓨란(350 mL) 중의 2,3,6-트라이플루오로벤즈알데하이드(25.0 g, 156.2 mmol)의 용액에, 알릴마그네슘 브로마이드(헥산 중 2.5 M, 93.7 mL, 187.4 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 생성된 혼합물을 25℃로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-(2,3,6-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(30 g, 95%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 - 7.17 (m, 1H), 6.79 - 6.92 (m, 1H), 5.72 - 5.91 (m, 1H), 5.07 - 5.26 (m, 3H), 2.74 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 1H), 2.44 (s, 1H).



[1453]

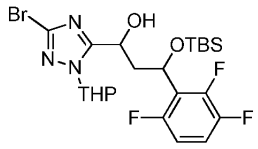
[1454] **단계 2: 3급-부틸다이메틸((1-(2,3,6-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)옥시)실란**

[1455] 다이클로로메탄(250 mL) 중의 1-(2,3,6-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(30.0 g, 148.4 mmol)의 용액에, 이미다졸(20.2 g, 296.8 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(29.1 g, 192.9 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물(100 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 3급-부틸-다이메틸-[1-(2,3,6-트라이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]실란(46.0 g, 98%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 6.97 - 6.77 (m, 1H), 5.58 - 5.82 (m, 1H), 4.97 - 5.11 (m, 3H), 2.84 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 1H), 0.83 - 0.86 (m, 9H), 0.03 - 0.07 (m, 3H), -0.17 - -0.13 (m, 3H).

[1456] 

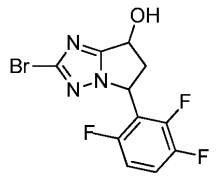
[1457] **단계 3: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2,3,6-트라이플루오로페닐)프로판알**

[1458] 물(30 mL) 및 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중의 3급-부틸-다이메틸-[1-(2,3,6-트라이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]실란(5.0 g, 15.8 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(0.5 g, 1.97 mmol)를 가했다. 30분 동안 15℃에서 교반한 후, 나트륨 페리오데이트(13.5 g, 63.2 mmol)를 2시간에 걸쳐 소분획들로 나누어 가했다. 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 30℃에서 교반하고, 이어서 차가운 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(300 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 생성물인 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3,6-트라이플루오로페닐)프로판알(5 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1459] 

[1460] **단계 4: 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2,3,6-트라이플루오로페닐)프로판-1-올**

[1461] 테트라하이드로퓨란(300 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(26.9 g, 86.4 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 38.0 mL, 95.0 mmol)을 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3,6-트라이플루오로페닐)프로판알(27.0 g, 84.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2,3,6-트라이플루오로페닐)프로판-1-올(23 g, 49%)을 황색 오일로서 수득하였다.

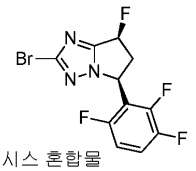
[1462] 

[1463] **단계 5: 2-브로모-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1464] 다이클로로메탄(200 mL) 중의 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3,6-트라이플루오로페닐)프로판-1-올(22.9 g, 41.6 mmol) 및 트라이플루오로메탄설폰산

(12.2 mL, 138.4 mmol)의 혼합물을 55℃에서 4일 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(100 mL)로 희석하고, 포화된 수성 중탄산 나트륨으로 pH 9로 조절하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 2-브로모-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(9.2 g, 66%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.873및0.897 min, m/z = 334.0/336.0 $[M+H]^+$.

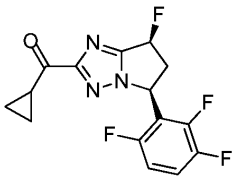
[1465] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.873 및0.897 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 334.0/336.0

[1466] 

시스 혼합물

[1467] **단계 6: rac-(5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[1468] 톨루엔(100 mL) 중의 2-브로모-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(9.2 g, 27.5 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 톨루엔(4 mL) 중의 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(14.6 mL, 110.2 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 중탄산 나트륨(100 mL)에 0℃에서 천천히 가했다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, rac-(5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(1.8 g, 19%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1469] 

[1470] **단계 7: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1471] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(188 mg, 1.47 mmol) 및 rac-(5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(150 mg, 0.72 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.73 ml, 1.46 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(30 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(95 mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.23 - 5.96 (m, 1H), 5.91 - 5.77 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.03 (m, 2H). LCMS R_T = 0.655 min, m/z = 326.1 $[M+H]^+$.

[1472] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.655 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 326.1.

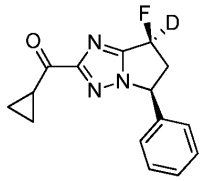
[1473] 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1474] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.856 min)(40 mg, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.19 - 6.03 (m, 1H), 5.86 - 5.83 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 1.34 - 1.31 (m, 2H), 1.13 - 1.08 (m, 2H). LCMS R_T = 0.864 min, m/z = 325.9 $[M+H]^+$.

[1475] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.864 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 325.9.

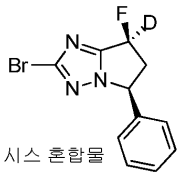
[1476] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OJ-3 150×4.6mm I.D., 3㎛. 이동 상: A: CO2, B: 에탄올(0.05% DEA). 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B. 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[1477] **방법 82**



[1478] 실시예 103

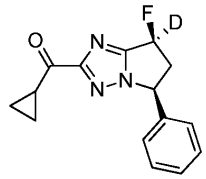
[1479] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-듀테리오-7-플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1480] 시스 혼합물

[1481] **단계 1: 시스-2-브로모-7-듀테리오-7-플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[1482] 톨루엔(10 mL) 중의 트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(400 mg, 1.42 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(917 mg, 5.69 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 중탄산 나트륨(30 mL)을 0℃에서 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-2-브로모-7-듀테리오-7-플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(0.22 g, 55%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H).



[1483]

[1484] **단계 2: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-듀테리오-7-플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1485] 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중의 시스-2-브로모-7-듀테리오-7-플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(210 mg, 0.74 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(192 mg, 1.48 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.74 mL, 1.48 mmol)를 0℃에서

질소 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 44-74%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 사이클로프로필-[시스-7-듀테리오-7-플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(55 mg, 27%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.646 min, m/z = 273.2 $[M+H]^+$.

[1486] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간: 0.646 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 273.2.

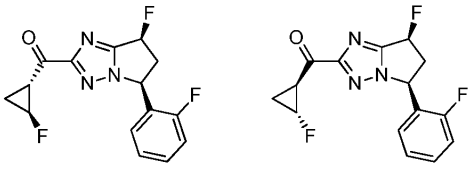
[1487] 상기 시스 혼합물 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1488] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-듀테리오-7-플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 4.354 min)(16.6 mg, 29%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 5.67 - 5.63 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 1.09 (m, 2H). LCMS R_T = 0.738 min, m/z = 273.1 $[M+H]^+$.

[1489] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간: 0.738 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 273.1.

[1490] SFC 조건: 칼럼: 다이아셀 키랄팩 AD-H (250mm×30mm, 5μm) I.D., 5 μm; 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.1% NH_3H_2O IPA); 구배: 5분 내에 30% B로부터 30% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[1491] **방법 83**

[1492]  실시예 104

[1493] **[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 [(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1494] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 트랜스-2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(트랜스 혼합물)(245 mg, 1.65 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(250 mg, 0.85 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘클로라이드(2.1 mL, 4.15 mmol, 테트라하이드로퓨란 중 2 M)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을, 물(10 mL)을 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용-TLC(석유 에터 중 33% 에틸 아세테이트, R_f = 0.6)로 정제하여, [(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(트랜스 혼합물)(105 mg, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.739 min, m/z = 308.1 $[M+H]^+$.

[1495] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.739 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.1.

[1496] 상기 트랜스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1497] [(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.773 min)(48.1 mg, 45%)을 백색 고체로서 수득하였

다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.22 - 6.06 (m, 1H), 5.93 - 5.89 (m, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 0.5H), 4.85 - 4.82 (m, 0.5H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H). LC-MS R_T = 0.852 min, *m/z* = 308.0 $[M+H]^+$.

[1498] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.852 min, ESI^+ 검출치 [M+H] = 308.0.

[1499] 1S,2R-이성질체는 단리하지 않았다.

[1500] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

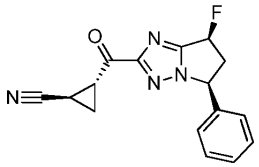
[1501] 더 큰 배치의 트랜스 혼합물(215 mg, 0.70 mmol)을 키랄 SFC로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1502] 백색 고체로서 [(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.445 min)(19.5 mg, 9%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 6.13 - 6.11 (m, 0.5H), 5.99 - 5.98 (m, 0.5H), 5.87 - 5.85 (m, 1H), 5.05 - 5.04 (m, 0.5H), 4.89 - 4.88 (m, 0.5H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 2H). LC-MS R_T = 1.763 min, *m/z* = 308.1 $(M+H)^+$.

[1503] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.763 min, ESI^+ 검출치 [M+H] = 308.1. (주): 1R,2S-이성질체는 AD SFC 조건 하에 피크 2(체류 시간 = 2.728 min)였다.

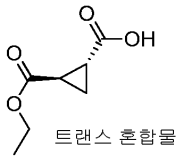
[1504] SFC 조건:칼럼: 다이아셀 키랄팩 AD-H(250mm×30mm, 5μm) 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.1% NH_3H_2O 메탄올); 구배: 5분 내에 15% B로부터 15% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[1505] **방법 84**



[1506] 실시예 105

[1507] **rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카보나이트릴**



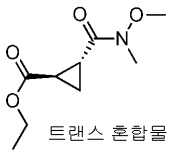
[1508] 트랜스 혼합물

[1509] **단계 1: 트랜스-2-(에톡시카보닐)사이클로프로판카복실산**

[1510] 에탄올(26 mL) 중의 다이에틸 트랜스-사이클로프로판-1,2-다이카복실레이트(2000 mg, 10.74 mmol)의 용액에, 물(3 mL) 중의 수산화 나트륨(429 mg, 10.74 mmol)의 용액을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 수성 잔사를, 수성 염산(4 M)을 0℃에서 가하여 pH 3으로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 트랜스-2-에톡시카보닐사이클로프로판카복실산(820 mg, 48%)을 백색 고체

로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.430 min, *m/z* = 159.1 $[M+H]^+$.

[1511] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.430 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 159.1.

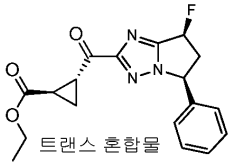


[1512]

[1513] **단계 2: 에틸 트랜스-2-(메톡시(메틸)카바모일)사이클로프로판카복실레이트**

[1514] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 1-하이드록시벤조트라이아졸(684 mg, 5.06mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸 카보다이이미드 하이드로클로라이드(1164 mg, 6.07 mmol), 트랜스-2-에톡시카보닐사이클로프로판 카복실산(800 mg, 5.06 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(740 mg, 7.59 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(1634 mg, 12.65 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하였다. 이 반응 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 트랜스-2-[메톡시(메틸)카바모일]사이클로프로판카복실레이트(600 mg, 59%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.525 min, *m/z* = 202.2 $[M+H]^+$.

[1515] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.525 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 202.2.

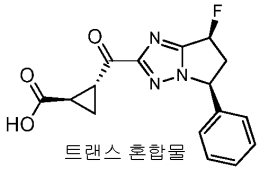


[1516]

[1517] **단계 3: 에틸 트랜스-2-((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐)사이클로프로판카복실레이트**

[1518] 테트라하이드로퓨란(13 mL) 중의 에틸 트랜스-2-[메톡시(메틸)카바모일]사이클로프로판카복실레이트(571 mg, 2.84 mmol) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(400 mg, 1.42 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 2.84 mL, 5.67 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 트랜스-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카복실레이트(350 mg, 72%)를 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.693 min, *m/z* = 344.1 $[M+H]^+$.

[1519] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.693 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 344.1.



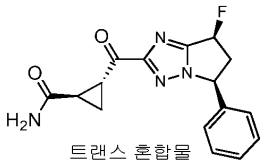
[1520]

[1521] **단계 4: 트랜스-2-((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐)사이클**

로프로판카복실산

[1522] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 에틸 트랜스-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카복실레이트(100 mg, 0.29 mmol)의 용액에, 물(2 mL) 중의 리튬 하이드록사이드(42 mg, 1.75 mmol)의 용액을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 수성 잔사를, 수성 염산(4 M)을 0℃에서 가하여 pH 3으로 조절하였다. 이어서, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 트랜스-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카복실산(90 mg, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.590 min, *m/z* = 316.2 $[M+H]^+$.

[1523] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.590 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 316.2.

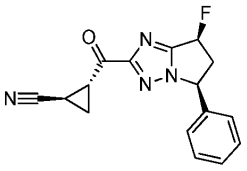
[1524] 

트랜스 혼합물

[1525] **단계 5: 트랜스-2-((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐)사이클로프로판카복스아마이드**

[1526] N,N-다이메틸폼아마이드(3 mL) 중의 1-하이드록시벤조트라이아졸(34 mg, 0.25 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(49 mg, 0.25 mmol), 암모늄 클로라이드(27 mg, 0.51 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(98 mg, 0.76 mmol) 및 트랜스-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카복실산(80 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 메탄올 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 트랜스-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카복스아마이드(75 mg, 94%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.555 min, *m/z* = 315.1 $[M+H]^+$.

[1527] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.555 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 315.1.

[1528] 

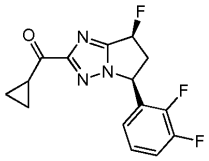
[1529] **단계 6: rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카보나이트릴**

[1530] 1,4-다이옥산(3 mL) 중의 트랜스-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카복스아마이드(65 mg, 0.21 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민(62 mg, 0.62 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 무수물(87 mg, 0.41 mmol)을 가했다. 이 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(15 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 포화된 수성 중탄산 나트륨(20 mL)으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 15-45%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카보나이트릴(24.0 mg, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.39

(m, 3H), 7.32 - 7.30 (m, 2H), 6.22 - 6.20 (m, 0.5H), 6.08 - 6.06 (m, 0.5H), 5.70 - 5.67 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.62 - 3.31(m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 2H). LCMS R_T = 0.957 min, *m/z* = 297.2 $[M+H]^+$.

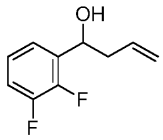
[1531] LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.957 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 297.2.

[1532] **방법 85**



[1533] 실시예 106

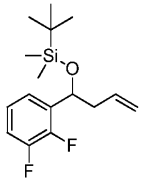
[1534] **사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1535]

[1536] **단계 1: 1-(2,3-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올**

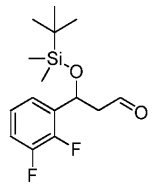
[1537] 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 2,3-다이플루오로벤즈알데하이드(10.0 g, 70.4 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 알릴마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 46.0 mL, 92.0 mmol)를 30분에 걸쳐 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-(2,3-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(12.9 g, 99%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 3H), 2.62 - 2.47 (m, 2H).



[1538]

[1539] **단계 2: 3급-부틸((1-(3,4-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)옥시)다이메틸실란**

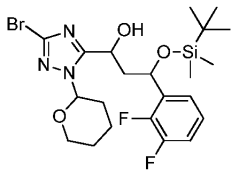
[1540] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 1-(2,3-다이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(12.9 g, 70.6 mmol)의 교반된 용액에, 이미다졸(9.6 g, 141.2 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(12.8 g, 84.7 mmol)을 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(100 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 3급-부틸-[1-(2,3-다이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(21.0 g, 99%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.67 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).



[1541]

[1542] **단계 3: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(3,4-다이플루오로페닐)프로판알**

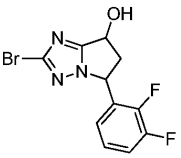
[1543] 테트라하이드로퓨란/물(200 mL, 1:1) 중의 3급-부틸-[1-(2,3-다이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(21.0 g, 70.4 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(0.1 g, 0.39 mmol)를 가했다. 30분 동안 15℃에서 교반한 후, 이 혼합물에, 나트륨 페리오데이트(60.2 g, 281.5 mmol)를 2시간에 걸쳐 소분획들로 나누어 가했다. 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 30℃에서 교반하고, 이어서 차가운 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(300 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 3% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3-다이플루오로페닐)프로판알(15.0 g, 71%)을 황색 오일로서 수득하였다.



[1544]

[1545] **단계 4: 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(3,4-다이플루오로페닐)프로판-1-올**

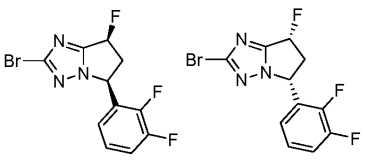
[1546] 테트라하이드로퓨란(150 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(15.7 g, 50.4 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 22.0 mL, 54.9 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3-다이플루오로페닐)프로판알(15.0 g, 49.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3-다이플루오로페닐)프로판-1-올(12.0 g, 45%)을 황색 오일로서 수득하였다.



[1547]

[1548] **단계 5: 2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1549] 트라이플루오로아세트산(150 mL) 중의 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(3,4-다이플루오로페닐)프로판-1-올(56.0 g, 105.2 mmol)의 용액을 55℃에서 16시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 9로 조절하고, 다이클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(22.0 g, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다.



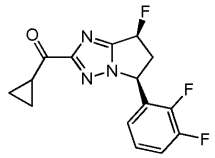
[1550]

[1551] **단계 6: (5S,7S)-2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸 및 (5R,7R)-2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[1552] 톨루엔(200 mL) 중의 2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(30.0 g, 94.9 mmol의 교반된 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(45.9 g, 284.7 mmol)를 0℃에서 천천히 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 교반된 수성 포화된 중탄산 나트륨(200 mL)에 0℃에서 천천히 가했다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 15% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸을 수득하였다. 상기 시스 물질을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1553] 백색 고체로서 (5S,7S)-2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(피크 1, 체류 시간 = 2.828 min)(1.1 g, 3.7%) 및 백색 고체로서 (5R,7R)-2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(피크 2, 체류 시간 = 2.935 min)(1.1 g, 3.7%).

[1554] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OJ-H 150×4.6mm I.D., 5 μm; 이동 상: A: CO2, B:탄올(0.05% DEA); 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 2.5mL/min. 칼럼 온도: 40℃.

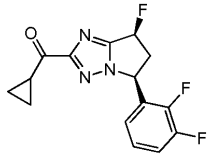
[1555] 

[1556] **단계 7: 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

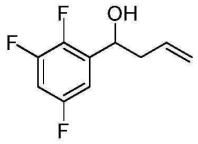
[1557] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(150 mg, 0.47 mmol), N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(122 mg, 0.94 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.47 mL, 0.94mmol)를 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 40-70%/물(0.225% 폼산 함유))로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(49.1 mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 6.13 - 6.10 (m, 0.5H), 5.99 - 5.96 (m, 0.5H), 5.88 - 5.84 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.666 min, m/z = 308.1 $[M+H]^+$.

[1558] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.666 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 308.1.

[1559] **방법 86**

[1560]  실시예 107

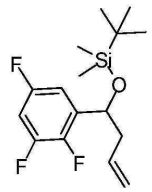
[1561] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1562]

[1563] **단계 1: 1-(2,3,5-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올**

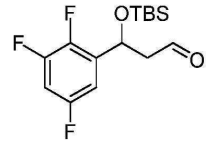
[1564] 다이클로로메탄(120 mL) 및 물(120 mL) 중의 2,3,5-트라이플루오로벤즈알데하이드(20.0 g, 124.93 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 요오다이드(4.6 g, 12.49 mmol) 및 칼륨 알릴트라이플루오로보레이트(40.7 g, 137.42 mmol)를 25℃에서 가했다. 이 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하고, 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-(2,3,5-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(29.0 g, 100%)을 황색 오일로서 수득하였다.



[1565]

[1566] **단계 2: 3급-부틸다이메틸((1-(2,3,5-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)옥시)실란**

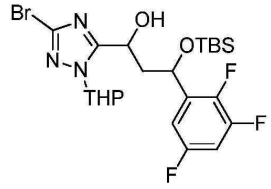
[1567] 다이클로로메탄(120 mL) 중의 1-(2,3,5-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-올(20.5 g, 101.4 mmol) 및 이미다졸(13.8 g, 202.7 mmol)의 혼합물에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(19.9 g, 131.9 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 35℃에서 16시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석하였다. 이 혼합물을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3급-부틸다이메틸((1-(2,3,5-트라이플루오로페닐)부트-3-엔-1-일)옥시)실란(28.0 g, 87%)을 무색 오일로서 수득하였다.



[1568]

[1569] **단계 3: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(2,3,5-트라이플루오로페닐)프로판알**

[1570] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 및 물(20 mL) 중의 3급-부틸-다이메틸-[1-(2,3,5-트라이플루오로페닐)부트-3-엔옥시]실란(5.0 g, 15.8 mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드(5.0 g, 19.7 mmol)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 페리오데이트(13.5 g, 63.2 mmol)를 0.5시간에 걸쳐 3개의 분획으로 나누어 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하고, 포화된 수성 나트륨 티오설페이트(30 mL)를 가하여 켄칭하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3,5-트라이플루오로페닐)프로판알(1.6 g, 32%)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 5.56 - 5.53 (m, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 0.89 (s, 1H), 0.11 (s, 1H), -0.05 (s, 1H).



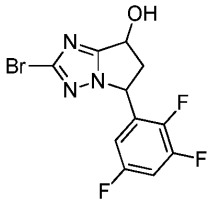
[1571]

[1572] **단계 4: 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)**

옥시)-3-(2,3,5-트라이플루오로페닐)프로판-1-올

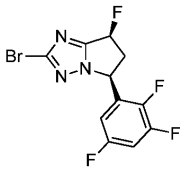
[1573] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(1.6 g, 5.2 mmol)의 혼합물에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 2.1 mL, 5.2 mmol)을 질소 하에 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3,5-트라이플루오로페닐)프로판알(1.5 g, 4.71 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 4시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 15% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3,5-트라이플루오로페닐)프로판-1-올(1.78 g, 69%)을 황색 검으로서 수득하였다. LCMS R_T = 1.056 min, m/z = 466.0 $[M+H]^+$.

[1574] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.056 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 466.0.

[1575] 

[1576] 단계 5: 2-브로모-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올

[1577] 트라이플루오로아세트산(250 mL, 32.3 mmol) 중의 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(2,3,5-트라이플루오로페닐)프로판-1-올(1.8 g, 3.2 mmol)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 트라이플루오로메탄설폰산(1 mL, 3.2 mmol)을 가했다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 수성 수산화 나트륨(20%)을 가하여 pH 8로 조절하였다. 분리된 유기 층을 물(2 x 50 mL) 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 4석유 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 조 생성물을 수득하였다. 이 조 물질을 메틸 t-부틸 에터(20 mL)로 세척하여, 2-브로모-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(0.55 g, 51%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.980 - 6.56 (m, 1H), 5.88 - 5.60 (m, 2H), 5.47 - 5.40 (m, 1H), 3.66 - 3.22 (m, 1H), 3.01 - 3.64 (m, 1H).

[1578] 

[1579] 단계 6: (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸

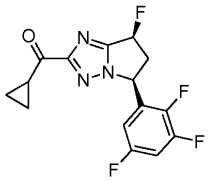
[1580] 톨루엔(10 mL) 중의 2-브로모-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(550 mg, 1.65 mmol)의 혼합물에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(1.06 g, 6.6 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 중탄산 나트륨(50 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 15 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, rac-(5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(197 mg, 36%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.52 - 6.48 (m, 1H),

6.08 - 5.92 (m, 1H), 5.81 - 5.77 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H).

[1581] 상기 라세미체를 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1582] 갈색 고체로서 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(피크 2, 체류 시간= 2.866 min)(80 mg, 41%)(5R,7R-이성질체(피크 1, 체류 시간= 2.345 min)(80 mg, 41%)와 함께).

[1583] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IC-3 150×4.6mm I.D., 3㎛. 이동 상: A: CO_2, B:이소-프로판올(0.05% DEA). 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B. 유속: 2.5mL/min. 칼럼 온도: 35℃.

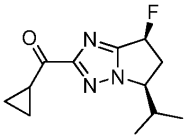
[1584] 

[1585] **단계 7: 사이클로프로필-((5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[1586] 테트라하이드로퓨란(3 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(80 mg, 0.24 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(62 mg, 0.48 mmol)의 혼합물에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 0.24 mL, 0.48 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(10 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(15 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 40-70/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(11 mg, 14%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 6.23 - 6.06 (m, 1H), 5.96 - 5.93 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 1.22 - 1.11 (m, 4H). LCMS R_T = 1.029 min, m/z = 326.2 $[M+H]^+$.

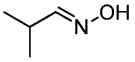
[1587] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.029 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 326.2.

[1588] **방법 87**

[1589] 

실시예 109

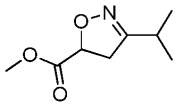
[1590] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1591] 

[1592] **단계 1: (1*E*)-2-메틸프로판알 옥심**

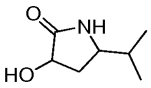
[1593] 물(2.0 L) 중의 이소부티르알데하이드(200.0 g, 2773.5 mmol)의 용액에, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(231.3 g, 3328.3 mmol) 및 탄산 나트륨(587.9 g, 5547.1 mmol)을 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트(3 x 1 L)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(2 x 1 L)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 (1E)-2-메틸프로판알 옥

심(220 g, 91%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1594] 

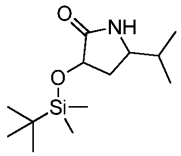
[1595] **단계 2: 메틸 3-이소프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

[1596] 클로로폼(1500 mL) 중의 *n*-클로로석신이미드(268.2 g, 2008.7 mmol)의 용액에, 피리딘(9.73 mL, 120.5 mmol) 및 (1E)-2-메틸프로판알 옥심(175.0 g, 2008.7 mmol)을 25℃에서 가했다. 0.5시간 동안 25℃에서 교반한 후, 클로로폼(100 mL) 중의 메틸 아크릴레이트(227.2 mL, 2506.9 mmol) 및 트라이에틸아민(292.4 mL, 2109.2 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 25℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄(1000 mL)으로 희석하였다. 분리된 유기 층을 물(3 x 500 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 메틸 3-이소프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(240 g, 70%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 - 4.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.21 - 3.19 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[1597] 

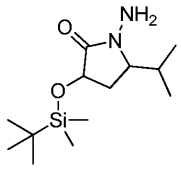
[1598] **단계 3: 3-하이드록시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온**

[1599] 에탄올(2 L) 중의 메틸 3-이소프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(240.0 g, 1402 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 14.9 g)의 혼합물을 45℃에서 16시간 동안 수소화시키고(50 psi), 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 3-하이드록시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온(70 g, 35%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1600] 

[1601] **단계 4: 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온**

[1602] 다이클로로메탄(1120 mL) 중의 3-하이드록시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온(49.0 g, 342.2 mmol) 및 이미다졸(69.9 g, 1026.7 mmol)의 냉각된(0℃) 혼합물에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(77.4 g, 513.3 mmol)을 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(1000 mL)에 부었다. 분리된 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온(35.0 g, 40%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (s, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 0.92 - 0.89 (m, 14H), 0.15 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H).

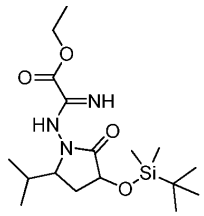
[1603] 

[1604] **단계 5: 1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온**

[1605] N,N-다이메틸폼아마이드(200 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온(5.0 g, 19.42 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 나트륨 하이드라이드(60%, 1.2 g, 29.13 mmol)를 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 o-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(6.8 g, 29.13 mmol)를

가했다. 생성된 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 (1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온(5.3 g, 100%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 1.178 min, *m/z* = 273.3 $[M + H]^+$.

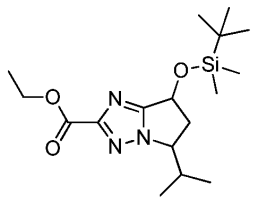
[1606] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2분에 걸쳐), 체류 시간 1.178 min, ESI+검출치 [M +H] = 273.3.

[1607] 

[1608] **단계 6: 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-2-옥소-피롤리딘- 1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트**

[1609] 에탄올(250 mL) 중의 1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-피롤리딘-2-온(5.28 g, 19.38 mmol)의 용액에, 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(8.44 g, 58.14 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(7.10 g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.948 min, *m/z* = 372.2 $[M + H]^+$.

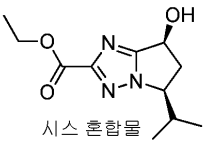
[1610] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.948 min, ESI+검출치 [M +H] = 372.2.

[1611] 

[1612] **단계 7: 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1613] 톨루엔(140 mL) 중의 에틸 2-[[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(7.1 g, 19.11 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산 일수화물(4.4 g, 22.93 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(6.6 g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.952 min, *m/z* = 354.2 $[M + H]^+$.

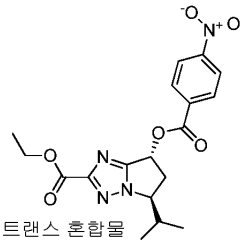
[1614] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.952 min, ESI+검출치 [M +H] = 354.2.

[1615] 

[1616] **단계 7': 에틸 시스-7-하이드록시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

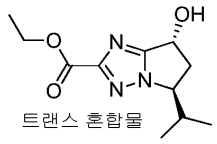
[1617] 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중의 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(6.6 g, 18.67 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테

트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 18.67 mL, 18.67 mmol)를 25℃에서 가했다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔사를 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 시스-7-하이드록시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(2.8 g, 62.7%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.34 - 5.31 (m, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 4.26 - 4.24 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.43 - 1.39 (m, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1618] 

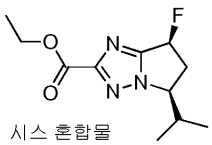
[1619] **단계 8: 에틸 트랜스-5-이소프로필-7-(4-나이트로벤조일)옥시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1620] 테트라하이드로퓨란(40 mL) 중의 에틸 시스-7-하이드록시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(2.0 g, 8.36 mmol), 4-나이트로벤조산(2.1 g, 12.54 mmol) 및 트라이페닐포스핀(6.6 g, 25.08 mmol)의 혼합물에, 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(5.0 mL, 25.08 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 17% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 트랜스-5-이소프로필-7-(4-나이트로벤조일)옥시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(2.5 g, 77%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1621] 

[1622] **단계 9: 에틸 트랜스-7-하이드록시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

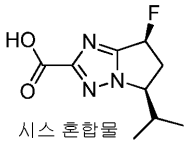
[1623] 에탄올(10 mL)/테트라하이드로퓨란(5 mL)/물(5 mL) 중의 탄산 칼륨(1.23 g, 8.88 mmol) 및 에틸 트랜스-5-이소프로필-7-(4-나이트로벤조일)옥시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(2.3 g, 5.92 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 트랜스-7-하이드록시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(1.10 g, 78%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1624] 

[1625] **단계 10: 에틸 시스-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1626] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 에틸 트랜스-7-하이드록시-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(1.0 g, 4.18 mmol)의 혼합물에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(2.23 mL, 16.72 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 중탄산 나트륨(200 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 용액을 다이클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다.

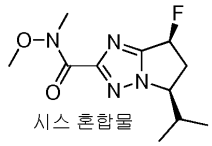
합친 유기 층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 7% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 시스-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(550 mg, 55%)를 무색 오일로서 수득하였다.



[1627]

[1628] **단계 11: 시스-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[1629] 메탄올(10 mL)/테트라하이드로퓨란(5 mL)/물(5 mL) 중의 에틸 시스-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(550 mg, 2.28 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 수화물(191 mg, 4.56 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하였다. 수성 상을, 염산(1 M)을 가하여 pH 6으로 조절하고, 이어서 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 시스-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(420 mg, 86%)을 무색 오일로서 수득하였다.

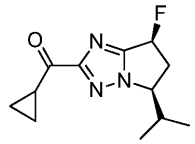


[1630]

[1631] **단계 12: 시스-7-플루오로-5-이소프로필-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[1632] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 시스-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(420 mg, 1.97 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(1.05 mL, 5.91 mmol), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(453 mg, 2.36 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(160 mg, 1.18 mmol) 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(384 mg, 3.94 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 50 내지 60%)로 정제하여, 시스-7-플루오로-5-이소프로필-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(200 mg, 40%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.692 min, *m/z* = 257.1 $[M + H]^+$.

[1633] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.692 min, ESI+검출치 [M +H] = 257.1.



[1634]

[1635] **단계 13: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1636] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 시스-7-플루오로-5-이소프로필-N-메톡시- N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(200 mg, 0.78 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 1.0 mL, 0.50 mmol)를 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에

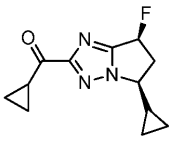
서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필-[시스-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(100 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1637] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 5.136 min)(24 mg, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 - 5.83 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 1.34 - 1.33 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.822 min, *m/z* = 238.0 $[M + H]^+$.

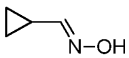
[1638] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.822 min, ESI+검출치 [M +H] = 238.0.

[1639] SFC 조건: 칼럼: 룩스 3u 셀룰로스-2 150 x 4.6mm, 이동 상: A: CO2, B:메탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[1640] **방법 88**

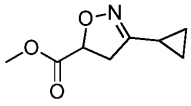
[1641]  실시예 110

[1642] **사이클로프로필-[(5S,7S)-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1643] 

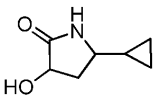
[1644] **단계 1: (E)-사이클로프로판카브알데하이드 옥심**

[1645] 에탄올(500 mL) 중의 사이클로프로판카복스알데하이드(50.0 g, 713.37 mmol)의 용액에, 탄산 나트륨(166.3 g, 1569.4 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(59.5 g, 856.04 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(1000 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 600 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(1000 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 (E)-사이클로프로판카브알데하이드 옥심(40 g, 66%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1646] 

[1647] **단계 2: 메틸 3-사이클로프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

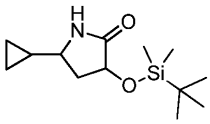
[1648] 클로로폼(500 mL) 중의 피리딘(2.85 mL, 35.25 mmol), N-클로로석신이미드(78.5 g, 587.54 mmol) 및 (E)-사이클로프로판카브알데하이드 옥심(50 g, 587.54 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 클로로폼(100 mL) 중의 메틸 아크릴레이트(66.45 mL, 733.25 mmol) 및 트라이에틸아민(85.35 mL, 615.75 mmol)의 용액을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(200 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 메틸 3-사이클로프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(75.0 g, 76%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1649] 

[1650] **단계 3: 5-사이클로프로필-3-하이드록시-피롤리딘-2-온**

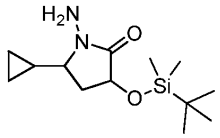
[1651] 에틸렌 글리콜(300 mL) 중의 메틸 3-사이클로프로필-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(35.0 g, 206.88 mmol) 및 백금 옥사이드(6.1 g, 26.89 mmol)의 혼합물을 25℃에서 수소 대기(30 psi) 하에 48시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 5-사이클로프로필-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(15.5 g, 53%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.297 min, *m/z* =142.1 $[M + H]^+$.

[1652] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.297 min, ESI+ 검출치 [M+H] =142.1.

[1653] 

[1654] **단계 4: 3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-피롤리딘-2-온**

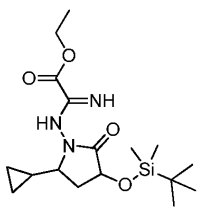
[1655] 다이클로로메탄(150 mL) 중의 5-사이클로프로필-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(13.0 g, 92.09 mmol) 및 이미다졸(18.8 g, 276.26 mmol)의 냉각된(0℃) 혼합물에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(20.8 g, 138.13 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-피롤리딘-2-온(10.2 g, 43%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1656] 

[1657] **단계 5: 1-아미노-3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-피롤리딘-2-온**

[1658] N,N-다이메틸폼아마이드(150 mL) 중의 3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-피롤리딘-2-온(10.2 g, 39.93 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 나트륨 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 2.4 g, 59.9 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 O-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(14.0 g, 59.9 mmol)을 가했다. 생성된 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 (1-아미노-3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-피롤리딘-2-온(10.5 g, 97%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.810 min, *m/z* =271.2 $[M + H]^+$.

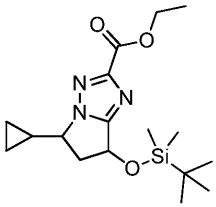
[1659] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.810 min, ESI+ 검출치 [M+H] =271.2.

[1660] 

[1661] **단계 6: 에틸 2-[[3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트**

[1662] 에탄올(150 mL) 중의 1-아미노-3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-피롤리딘-2-온(10.5 g, 38.83 mmol) 및 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(14.1 g, 97.06 mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 2-[[3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(10.0 g, 70%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.804 min, *m/z* =370.2 $[M + H]^+$.

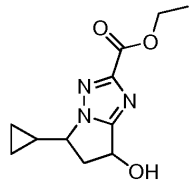
[1663] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.804 min, ESI+ 검출치 [M+H] =370.2.

[1664] 

[1665] **단계 7: 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1666] 톨루엔(120 mL) 중의 에틸 (2Z)-2-아미노-2-[3-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-2-옥소-피롤리딘-1-일] 이미노-아세테이트(10.0 g, 27.06 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산(5.6 g, 32.47 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(9.5 g, 99%)를 적색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.928 min, *m/z* = 352.2 $[M + H]^+$.

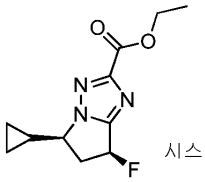
[1667] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.928 min, ESI+ 검출치 [M+H] =352.2.

[1668] 

[1669] **단계 8: 에틸 5-사이클로프로필-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1670] 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 에틸 7-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-5-사이클로프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(9.5 g, 27.03 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 27.0 mL, 27.0 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 5-사이클로프로필-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(2.2 g, 34%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.521 min, *m/z* = 238.1 $[M + H]^+$.

[1671] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.521 min, ESI+ 검출치 [M+H] =238.1.



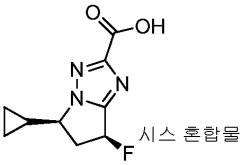
시스 혼합물

[1672]

[1673] **단계 9: 에틸 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1674] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 에틸 5-사이클로프로필-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(2.0 g, 8.43 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(3.26 mL, 25.29 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 12시간 동안 0℃에서 교반하고, 물(5.0 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 생성 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(220 mg, 11 %)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.701 min, *m/z* = 240.1 $[M + H]^+$.

[1675] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.701 min, ESI+ 검출치 [M+H] =240.1.



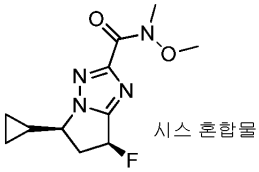
시스 혼합물

[1676]

[1677] **단계 10: 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[1678] 에탄올(0.50 mL)/물(0.50 mL)/테트라하이드로퓨란(0.50 mL) 중의 리튬 하이드록사이드 일수화물(105 mg, 2.51 mmol) 및 에틸 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(200 mg, 0.84 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 수성 잔사를, 수성 염산(1 M)을 가하여 pH 7로 조절하고, 감압 하에 농축하여, 조질 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(175 mg, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.452 min, *m/z* = 212.1 $[M + H]^+$.

[1679] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.452 min, ESI+ 검출치 [M+H] =212.1.



시스 혼합물

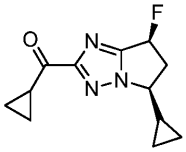
[1680]

[1681] **단계 11: 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[1682] 다이클로로메탄(5 mL) 중의 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(175 mg, 0.83 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(56 mg, 0.41 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(121 mg, 1.24 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(0.34 mL, 2.07 mmol) 및 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(190.6 mg, 0.99 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(10 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔

사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(75 mg, 36 %)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.604 min, *m/z* = 255.1 $[M + H]^+$.

[1683] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.604 min, ESI+ 검출치 [M+H] =255.1.

[1684] 

[1685] **단계 12: 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1686] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(65 mg, 0.26 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 1.24 mL, 0.62 mmol)를 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(3 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여, 사이클로프로필-[시스-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(50 mg, 83%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.676 min, *m/z* = 236.1 $[M + H]^+$.

[1687] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.676 min, ESI+ 검출치 [M+H] =236.1.

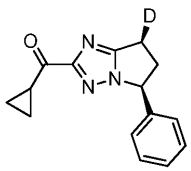
[1688] 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1689] 무색 오일로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 2.841 min)(3.1 mg, 6%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.05 - 5.89 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 5H), 0.79 - 0.67 (m, 3H), 0.58 - 0.52 (m, 1H). LCMS R_T = 0.677 min, *m/z* = 236.1 $[M+H]^+$.

[1690] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.677 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 236.1.

[1691] SFC 조건: 칼럼: DAICEL 키랄팩 IC (250mm×30mm, 5μm), 이동 상: A: CO2, B: 0.1% NH_3H_2O IPA, 시작: B 40%, 종료: B 40%, 구배 시간: 구배: 5분 내에 40% B로부터 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 유속: 60mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[1692] **방법 89**

[1693] 

실시예 111

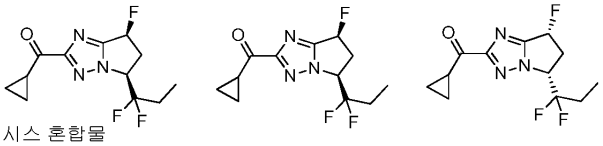
[1694] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-듀테리오-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1695] 메탄올(2.0 mL) 중의 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(50 mg, 0.17 mmol)의 용액에, 니켈(10 mg, 0.17 mmol)을 가했다. 이 혼합물

을 20℃에서 수소 대기(15 psi) 하에 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(물(0.05% 암모니아 하이드록사이드, v/v)- 아세토나이트릴: 33-63%)로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-듀테리오-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(14.8 mg, 33%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.06 - 1.03 (m, 2H). LCMS R_T = 1.551 min, *m/z* =255.1 $[M+H]^+$.

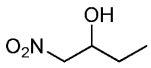
[1696] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.551 min, ESI^+ 검출치 [M+H] =255.1.

[1697] **방법 90**



[1698] 시스 혼합물 실시예 112

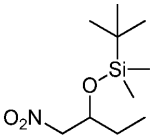
[1699] **사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온, 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R,7R)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1700]

[1701] **단계 1: 1-나이트로부탄-2-올**

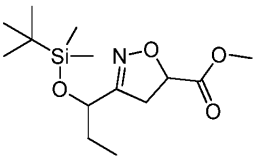
[1702] 물(2.5 L) 중의 나이트로메탄(52.6 g, 860.9 mmol), 헥사데실트라이메틸암모늄 클로라이드(27.6 g, 86.1 mmol), 및 수산화 나트륨(34.4 g, 860.9 mmol)의 혼합물에, 프로피온알데하이드(50.0 g, 860.9 mmol)를 25℃에서 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 클로라이드(700 g)를 가하고, 에틸 아세테이트(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-나이트로부탄-2-올(80.0 g, 78%)을 연갈색 오일로서 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.



[1703]

[1704] **단계 2: 3급-부틸다이메틸((1-나이트로부탄-2-일)옥시)실란**

[1705] N,N-다이메틸폼아마이드(300 mL) 중의 1-나이트로부탄-2-올(40.0 g, 335.8 mmol) 및 이미다졸(48.0 g, 705.2 mmol)의 교반된 용액에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(53.2 g, 352.6 mmol)을 질소 하에 25℃에서 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 물(400 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3급-부틸-다이메틸-[1-(나이트로메틸)프로폭시]실란(28.0 g, 36%)을 연갈색 오일로서 수득하였다.

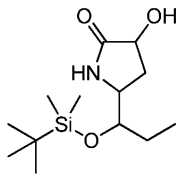


[1706]

[1707] **단계 3:**

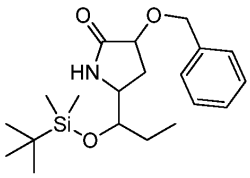
[1708] **메틸 3-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

[1709] 아세토나이트릴(500 mL) 중의 메틸 아크릴레이트(54.4 mL, 599.9 mmol), 다이-3급-부틸다이카보네이트(39.3 g, 179.9 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(1.5 g, 12.0 mmol)의 혼합물에, 아세토나이트릴(10 mL) 중의 3급-부틸-다이메틸-[1-(나이트로메틸)프로폭시]실란(28.0 g, 119.9 mmol)의 용액을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 메틸 3-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(17.0 g, 47%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1710] 

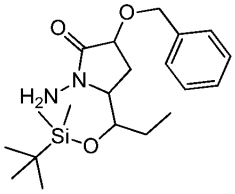
[1711] **단계 4: 5-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)-3-하이드록시피롤리딘-2-온**

[1712] 에탄올(500 mL) 중의 에틸 3-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(17.0 g, 53.89 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 3.0 g)의 혼합물을 40℃에서 수소 대기(50 psi) 하에 48시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(12.0 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1713] 

[1714] **단계 5: 3-(벤질옥시)-5-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)피롤리딘-2-온**

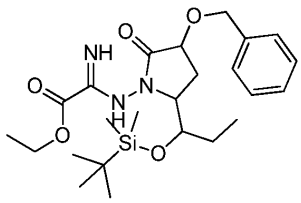
[1715] 다이클로로메탄(440 mL) 중의 5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(8.8 g, 32.2 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 브로마이드(519 mg, 1.6 mmol), 수성 수산화 나트륨(30%, 60 mL) 및 벤질 브로마이드(8.3 g, 48.3 mmol)를 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, 다이클로로메탄(2 x 100mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]피롤리딘-2-온(6.8 g, 58%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1716] 

[1717] **단계 6: 1-아미노-3-(벤질옥시)-5-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)피롤리딘-2-온**

[1718] N,N-다이메틸폼아마이드(150 mL) 중의 3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]피롤리딘-2-온(6.80 g, 18.7 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 1.12 g, 28.1 mmol)를 0℃에서 가했다. 25℃에서 20분 동안 교반한 후, 이 혼합물에 o-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(6.50 g, 28.1 mmol)을 가하고, 25℃에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 1-아미노-3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸 (다이메틸)실릴]옥시프로필]피롤리딘-2-온(7.10 g, 100%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.876 min, *m/z* = 379.3 $[M+H]^+$.

[1719] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.876 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 379.3.

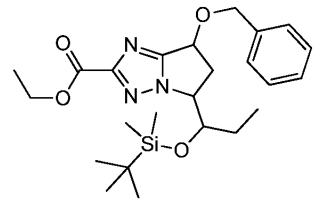


[1720]

[1721] **단계 7: 에틸 2-((3-(벤질옥시)-5-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)-2-옥소피롤리딘-1-일)아미노)-2-이미노아세테이트**

[1722] 에탄올(25 mL) 중의 1-아미노-3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]피롤리딘-2-온(1.87 g, 4.94 mmol) 및 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(1.79 g, 12.35 mmol)의 혼합물을 90℃에서 33시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 2-((3-(벤질옥시)-5-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)-2-옥소피롤리딘-1-일)아미노)-2-이미노아세테이트(2.36 g, 99%)를 황색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS R_T = 1.037및1.061 min, *m/z* = 478.2 $[M+H]^+$.

[1723] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.037 및 1.061 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 478.2.

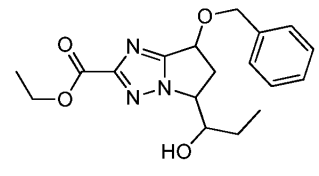


[1724]

[1725] **단계 8: 에틸 7-(벤질옥시)-5-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1726] 톨루엔(50 mL) 중의 에틸 2-[[3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(2.2 g, 4.61 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산 일수화물(1.1 g, 5.53 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 7-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(0.9 g, 43%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.935 min, *m/z* = 460.3 $[M+H]^+$.

[1727] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.935 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 460.3.



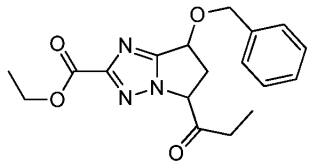
[1728]

[1729] **단계 9: 에틸 7-(벤질옥시)-5-(1-하이드록시프로필)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1730] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 에틸 7-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(800 mg, 1.74 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 5.22 mL, 5.22 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 7-벤질옥시-5-

(1-하이드록시프로필)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(70 mg, 93%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1731] 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

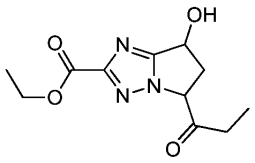


[1732]

[1733] **단계 10: 에틸 7-(벤질옥시)-5-프로피오닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1734] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 에틸 7-벤질옥시-5-(1-하이드록시프로필)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(600 mg, 1.74 mmol) 및 중탄산 나트륨(584 mg, 6.95 mmol)의 혼합물에, 데스-마틴 페리오디난(1473 mg, 3.47 mmol)을 0℃에서 가했다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 나트륨 설파이트(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 분리된 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.3)로 정제하여, 에틸 7-벤질옥시-5-프로파노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(590 mg, 99%)를 연갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.834 min, *m/z* = 344.1 $[M+H]^+$.

[1735] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.834 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 344.1

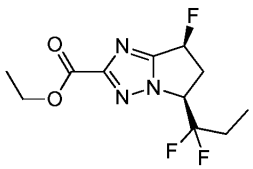


[1736]

[1737] **단계 11: 에틸 7-하이드록시-5-프로피오닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1738] 2,2,2-트라이플루오로아세트산(20 mL) 중의 에틸 7-벤질옥시-5-프로파노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(450 mg, 1.31 mmol)의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄(30 mL)에 재용해시키고, 포화된 수성 중탄산 나트륨(15 mL)으로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 60% 에틸 아세테이트, R_f = 0.3)로 정제하여, 에틸 7-하이드록시-5-프로파노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(220 mg, 66%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43 - 5.39 (m, 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 3H), 1.13 - 1.08 (m, 3H). LC-MS R_T = 0.530및 0.564 min, *m/z* = 254.1 $[M+H]^+$.

[1739] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.530 및 0.564 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 254.1.

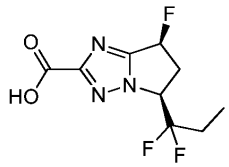


[1740]

[1741] **단계 12: 에틸 시스-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이**

아졸-2-카복실레이트

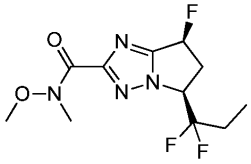
[1742] 에틸 7-하이드록시-5-프로파노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(220 mg, 0.87 mmol) 및 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(140 mg, 0.87 mmol)의 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 중탄산 나트륨(15 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4 시스 이성질체의 경우 및 R_f = 0.6 트랜스 이성질체의 경우)로 정제하여, 에틸 *트랜스*-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(60 mg, 25%) 및 에틸 *시스*-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(60 mg, 25%)를 둘 다 갈색 오일로서 수득하였다.



[1743]

[1744] **단계 13: 시스-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[1745] 테트라하이드로퓨란(2 mL), 에탄올(2 mL) 및 물(0.5 mL) 중의 에틸 시스-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(55 mg, 0.20 mmol)의 용액에, 리튬 하이드록사이드 일수화물(83 mg, 1.98 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 빙수(20 mL)로 희석하고, 수성 염산(4 M)을 가하여 pH 3으로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 시스-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(40 mg, 81%)을 연분홍색 고체로서 수득하였다.

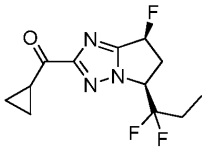


[1746]

[1747] **단계 14: 시스-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[1748] N,N-다이메틸폼아마이드(1 mL) 중의 시스-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(40 mg, 0.16 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(31 mg, 0.32 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(64 mg, 0.17 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(0.08 mL, 0.48 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.3)로 정제하여, 시스-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(27 mg, 58%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.7.14 min, m/z = 293.1 $[M+H]^+$.

[1749] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.714 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 293.1

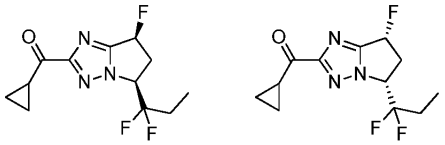


[1750]

[1751] **단계 15: 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1752] 테트라하이드로퓨란(0.5 mL) 중의 시스-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(27 mg, 0.09 mmol)의 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 0.92 mL, 0.46 mmol)를 질소 대기 하에 가했다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 메탄올(10 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.6)로 정제하여, 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(시스 혼합물)(9.9 mg, 35%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.97 - 5.80 (m, 1H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.75 (m, 1H), 2.28 - 2.00 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 5H). LC-MS R_T = 0.766 min, *m/z* = 274.1 $[M+H]^+$.

[1753] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.766 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 274.1.



[1754]

[1755] **단계 16: 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R,7R)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1756] 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(58 mg)을 키랄 SFC로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

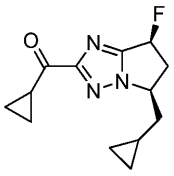
[1757] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 5.085 min)(8.2 mg, 14%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 - 5.84 (m, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.17 - 1.15 (m, 2H), 1.14 - 1.11 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.818 min, *m/z* = 273.9 $[M+H]^+$.

[1758] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.818 min, ESI+검출치 [M +H] = 273.9.

[1759] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5R,7R)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.815 min)(13.9 mg, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.04 - 5.81 (m, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 3.43 - 3.23 (m, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 2H), 2.43 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.16 - 1.15 (m, 2H), 1.15 - 1.12 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.815 min, *m/z* = 273.9 $[M+H]^+$.

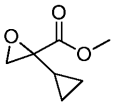
[1760] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.815 min, ESI+검출치 [M +H] = 273.9.

[1761] **방법 91**



[1762] 실시예 113

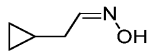
[1763] **사이클로프로필-[(5R,7S)-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1764]

[1765] **단계 1: 메틸 2-사이클로프로필옥시란-2-카복실레이트**

[1766] 메탄올(250 mL) 중의 나트륨 메톡사이드(40.5 g, 749.04 mmol)의 혼합물에 사이클로프로판카복스알데하이드(35.0 g, 499.36 mmol)를 -10℃에서 가하고, 이어서 메틸 클로로아세테이트(81.3 g, 749.04 mmol)를 2시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 아세트산을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 메틸 2-사이클로프로필옥시란-2-카복실레이트를 갈색 오일로서 수득하였다. 상기 오일을 감압 하에 증류시켜, 메틸 2-사이클로프로필옥시란-2-카복실레이트(38 g, 53%)를 무색 오일로서 수득하였다.

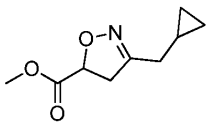


[1767]

[1768] **단계 2: (Z)-2-사이클로프로필아세트알데하이드 옥심**

[1769] 물(70 mL) 중의 수산화 나트륨(19.9 g, 498.07 mmol)의 용액에, 메틸 2-사이클로프로필옥시란-2-카복실레이트(59.0 g, 415.05 mmol)를 25℃에서 2시간에 걸쳐 가했다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 하이드록실아민 설페이트(37.5 g, 228.28 mmol)를 25℃에서 30분에 걸쳐 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(300 mL)로 희석하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, (Z)-2-사이클로프로필아세트알데하이드 옥심(23.5 g, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.265 min, m/z = 100.1 $[M+H]^+$.

[1770] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.265 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 100.1.

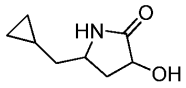


[1771]

[1772] **단계 3: 메틸 3-(사이클로프로필메틸)-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

[1773] 클로로폼(200 mL) 중의 피리딘(0.85 mL, 10.59 mmol), N-클로로석신이미드(28.3 g, 211.84 mmol) 및 (Z)-2-사이클로프로필아세트알데하이드 옥심(21.0 g, 211.84 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 클로로폼(30 mL) 중의 메틸 아크릴레이트(23.96 mL, 264.38 mmol) 및 트라이에틸아민(30.77 mL, 222.01 mmol)의 용액을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(300 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 0 - 석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 메틸 3-(사이클로프로필메틸)-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(21.0 g, 54%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.565 min, m/z = 184.1 $[M+H]^+$.

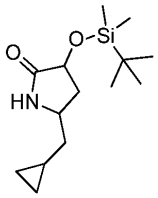
[1774] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.565 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 184.1.

[1775] 

[1776] **단계 4: 5-(사이클로프로필메틸)-3-하이드록시피롤리딘-2-온**

[1777] 메탄올 중의 메틸 3-(사이클로프로필메틸)-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(18.0 g, 98.25 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 10.5 g)의 혼합물을 25℃에서 수소(15 psi) 하에 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 - 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 5-(사이클로프로필메틸)-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(6.2 g, 41%)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.272 min, m/z = 165.2 $[M+H]^+$.

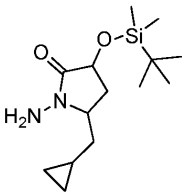
[1778] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.272 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 165.2.

[1779] 

[1780] **단계 5 : 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-2-온**

[1781] 다이클로로메탄(50 mL) 중의 5-(사이클로프로필메틸)-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(5.7 g, 36.73 mmol) 및 이미다졸(5.5 g, 80.80 mmol)의 용액에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(11.1 g, 73.46 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 0 - 석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-2-온(7.7 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.872 min, m/z = 270.2 $[M+H]^+$.

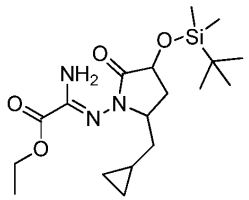
[1782] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.872 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 270.2.

[1783] 

[1784] **단계 6: 1-아미노-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-2-온**

[1785] N,N-다이메틸폼아마이드(10 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-2-온(7.2 g, 26.72 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(60%, 1.6 g, 40.08 mmol)를 0℃에서 가했다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, O-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(9.3 g, 40.08 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-2-온(7.5 g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.772 min, m/z = 285.2 $[M+H]^+$.

[1786] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.772 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 285.2.

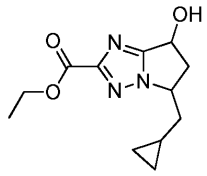


[1787]

[1788] **단계 7: (Z)-에틸 2-아미노-2-((3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(사이클로프로필메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)이미노)아세테이트**

[1789] 에탄올(150 mL) 중의 1-아미노-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-2-온(7.1 g, 24.96 mmol) 및 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(9.1 g, 62.4 mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하여, 조질 (Z)-에틸 2-아미노-2-((3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(사이클로프로필메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)이미노)아세테이트(9.2 g, 96%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.783 min, m/z = 384.3 $[M+H]^+$.

[1790] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.783 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 384.3.

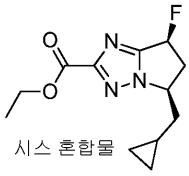


[1791]

[1792] **단계 8: 에틸 5-(사이클로프로필메틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1793] 톨루엔(100 mL) 중의 (Z)-에틸 2-아미노-2-[3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(사이클로프로필메틸)-2-옥소-피롤리딘-1-일]이미노-아세테이트(9.2 g, 23.99 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산(5.0 g, 28.78 mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(200 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 5-(사이클로프로필메틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(4.9 g, 82%)를 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.540 min, m/z = 252.2 $[M+H]^+$.

[1794] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.540 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 252.2.

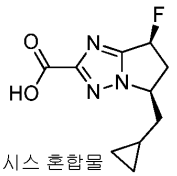


[1795]

[1796] **단계 9: 에틸 시스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1797] 다이클로로메탄(150 mL) 중의 에틸 5-(사이클로프로필메틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(3.0 g, 11.98 mmol)의 용액에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(5.8 g, 35.94 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화된 수성 중탄산 나트륨(200 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 - 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 트랜스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(650 mg, 21%) 및 에틸 시스-5-(사이클로프로필메

틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(850 mg, 28%)를 둘 다 황색 오일로서 수득하였다. (TLC: 석유 에터 중 33% 에틸 아세테이트, R_f = 0.35 시스 이성질체의 경우 및 R_f = 0.85 트랜스 이성질체의 경우).



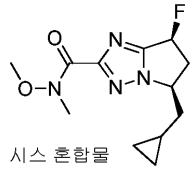
시스 혼합물

[1798]

[1799] **단계 10: 시스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

[1800] 에탄올(3 mL) 및 물(1 mL) 중의 에틸 시스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(750 mg, 2.96 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 일수화물(1.2 g, 29.61 mmol)의 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 빙수(2 mL)로 희석하고, 염산(2 M)을 가하여 pH 3으로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 시스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(660 mg, 99%)을 투명한 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.491 min, m/z = 226.2 $[M+H]^+$.

[1801] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.491 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 226.2.



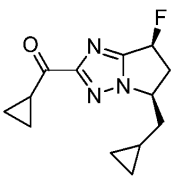
시스 혼합물

[1802]

[1803] **단계 11: 시스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[1804] N,N-다이메틸폼아마이드(10 mL) 중의 시스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(660 mg, 3.11 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(3.32 mL, 18.65 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(606 mg, 6.22 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1536 mg, 4.04 mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 시스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(670 mg, 80%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.706 min, m/z = 269.2 $[M+H]^+$.

[1805] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.706 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 269.2.



[1806]

[1807] **단계 12: 사이클로프로필-[(5R,7S)-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1808] 테트라하이드로퓨란(1 mL) 중의 시스-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(150 mg, 0.56 mmol)의 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 3.35 mL, 1.68 mmol)를 0℃에서 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 물(5 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 30-60%/ 물(0.225% 폼산 함유))로 정제하고, 키랄 SFC로 추가로 정제하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1809] 무색 오일로서 사이클로프로필-[(5R,7S)-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.498 min)(13.6 mg, 9.5%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.02 - 6.00 (m, 0.5H), 5.88 - 5.86 (m, 0.5H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 3.37 - 3.23 (m, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.16 - 1.06 (m, 4H), 0.90 - 0.77 (m, 1H), 0.49 - 0.47 (m, 2H), 0.10 - 0.02 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.635 min, m/z = 250.2 $[M+H]^+$.

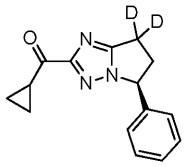
[1810] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.635 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 250.2.

[1811] 또한, 5S,7R-이성질체(피크 1, 체류 시간 = 3.041 min)(13.5 mg, 9%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1812] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: A: CO2, B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 25 mL/min, 칼럼 온도: 40℃.

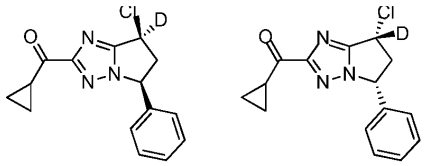
[1813] SFC 조건: 칼럼: 룩스 셀룰로스-2 150×4.6mm I.D., 3μm, 이동 상: A: CO2, B: 에탄올(0.05% DEA), 구배: 5.5분 내에 5% B에서 40% B로, 3분 동안 40% B 유지, 이어서 1.5분 동안 5% B, 유속: 2.5mL/min 칼럼 온도: 40℃.

[1814] **방법 92**



[1815] 실시예 114

[1816] **사이클로프로필-[(5S)-7,7-다이듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1817] 

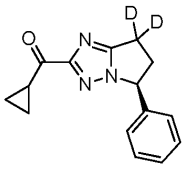
[1818] **단계 1: 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1819] 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(350 mg, 또다른 대규모화 배치로부터)을 키랄 SFC로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1820] 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1: 체류 시간 = 3.132 min, 100 mg, 10%) 및 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2: 체류 시간 = 4.124 min, 100 mg, 10%)(둘 다 백색 고체로서).

[1821] SFC 조건: 칼럼: OJ-H (250mm×30mm, 10 μm); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작: B 30%, 종료: B 30%; 유속 (80

mL/min), 칼럼 온도: 40℃.



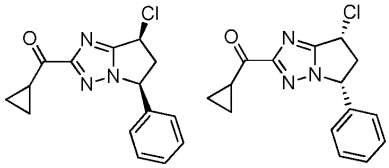
[1822]

[1823] **단계 2: 사이클로프로필-[(5S)-7,7-다이듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1824] 폼산-D_2(2.0 mL, 0.14 mmol) 중의 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(40 mg, 0.14 mmol) 및 아연(40 mg, 0.61 mmol)의 용액을 20℃에서 48시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고, 물(2 x 10 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(0.05 % 암모니아 하이드록사이드 v/v- 아세토나이트릴 36-66 %)로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[(5S)-7,7-다이듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(13.2 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.06 - 1.03 (m, 2H). LCMS R_T = 1.549 min, *m/z* =256.2 $[M+H]^+$.

[1825] LCMS(물(0.1% 암모니아수 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.549 min, ESI^+ 검출치 [M+H] =256.2.

[1826] **방법 93**



[1827] 실시예 115

[1828] **사이클로프로필-[(5S,7S)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1829] 티오닐 클로라이드(441 mg, 3.71 mmol) 및 사이클로프로필-[트랜스-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(400 mg, 1.49 mmol)의 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 물(100 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필-[시스-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(220 mg, 52%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS RT = 0.692 min, m/z = 288.1 [M+H] +.

[1830] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.692 min, [M +H] = 288.1.

[1831] 이 시스 혼합물을 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1832] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 1, 체류 시간 = 3.711 min)(72.9 mg, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 1.34 - 1.31 (m, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 2H). LCMS R_T = 1.034 min, m/z = 288.2 $[M+H]^+$.

[1833] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.034

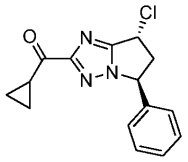
min, ESI+ 검출치 [M+H] = 288.2.

[1834] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 3.949 min)(84.6 mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 1.10 - 1.06 (m, 2H). LCMS R_T = 1.033 min, m/z = 288.2 $[M+H]^+$.

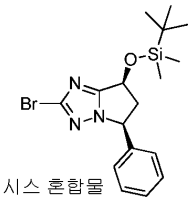
[1835] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.033 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 288.2.

[1836] SFC 방법: 칼럼: 키랄셀 OJ-3 150×4.6mm I.D., 3㎛; 이동 상: A: CO2, B:에탄올(0.05% DEA); 구배: 5분 내에 5% B에서 40% B로, 2.5분 동안 40% B 유지, 2.5분 동안 5% B 유지, 유속: 2.5mL/min, 칼럼 온도: 35℃.

[1837] **방법 94**

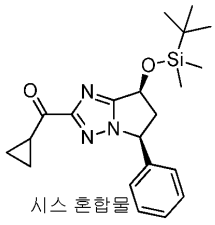
[1838] 
실시예 117

[1839] **사이클로프로필-[(5S,7R)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1840] 
시스 혼합물

[1841] **단계 1: [rac-(5S,7S)-2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란**

[1842] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 rac-(5S,7S)-2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(800 mg, 2.86 mmol), 이미다졸(389 mg, 5.71 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(646 mg, 4.28 mmol)의 혼합물을 15℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, [rac-(5S,7S)-2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란(900 mg, 80%)을 무색 오일로서 수득하였다.

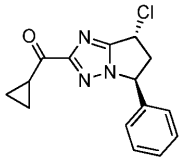
[1843] 
시스 혼합물

[1844] **단계 2: 사이클로프로필-[(rac-5S,7S)-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1845] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(589 mg, 4.56 mmol) 및 [rac-(5S,7S)-2-브로모-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란(900 mg, 2.28 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 3.42 mL, 6.85 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 포화된 수성 암모늄 클로라이드(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조

시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필-[(rac-5S,7S)-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(450 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 1.016 min, m/z = 384.3 $[M + H]^+$.

[1846] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.016min, ESI+ 검출치 [M+H] = 384.3.

[1847] 

[1848] **단계 3: 사이클로프로필-[(5S,7R)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1849] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 사이클로프로필-[(rac-5S,7S)-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(450 mg, 1.17 mmol)의 용액에, 티오닐클로라이드(0.43 mL, 5.87 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 40시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필-[rac-(5S,7R)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(200 mg, 59%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS RT = 0.803 min, m/z = 288.2 [M + H]+

[1850] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.803 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 288.2.

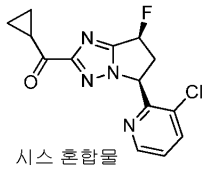
[1851] 상기 라세미체를 키랄 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

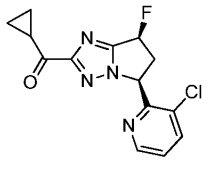
[1852] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7R)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(피크 2, 체류 시간 = 4.690 min)(60 mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 5.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.67 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.03 - 3.00 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.11 - 1.08 (m, 2H). LCMS R_T = 1.028 min, m/z = 288.2 $[M + H]^+$.

[1853] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.028 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 288.2.

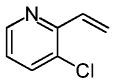
[1854] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OJ-H 100X4.6mm I.D., 3μm; 이동 상: A: CO2, B:메탄올(0.05% DEA); 구배: 30% B로부터 30% B로, 온도: 40℃.

[1855] **방법 95**

[1856] 
시스 혼합물


실시예 118

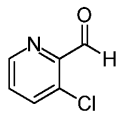
[1857] **사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(3-클로로-2-피리딜)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(3-클로로-2-피리딜)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1858] 

[1859] **단계 1: 에틸 3-클로로-2-비닐피리딘**

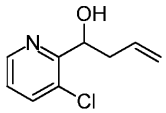
[1860] 1,4-다이옥산(600 mL) 및 물(150 mL) 중의 2-브로모-3-클로로피리딘(62.5 g, 324.78 mmol), 칼륨 비닐트라이플루오로보레이트(47.9 g, 357.25 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(13.2 g, 16.24 mmol) 및 중탄산 나트륨(68.2 g, 811.94 mmol)의 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 석유 에터(500 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-클로로-2-비닐-피리딘(40.0 g, 88%)을 녹색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.554 min, *m/z* = 140.1/142.1 $[M + H]^+$.

[1861] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.554 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 140.1및142.1.

[1862] 

[1863] **단계 2: 3-클로로피콜린알데하이드**

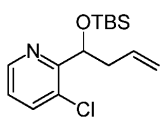
[1864] 물(200 mL) 및 테트라하이드로퓨란(200 mL) 중의 3-클로로-2-비닐-피리딘(35.0 g, 250.75 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(0.89 g, 3.51 mmol)를 가했다. 이 흑색 용액을 30분 동안 25℃에서 교반하고, 나트륨 페리오데이트(214.5 g, 1003 mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 수성 나트륨 설파이트(200 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-클로로피리딘-2-카브알데하이드(18.5 g, 52%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.45 - 10.18 (m, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H).

[1865] 

[1866] **단계 3: 1-(3-클로로피리딘-2-일)부트-3-엔-1-올**

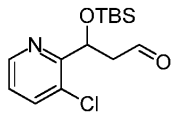
[1867] 테트라하이드로퓨란(200 mL) 중의 3-클로로피리딘-2-카복스알데하이드(18.5 g, 130.7 mmol)의 용액에, 알릴마그네슘 브로마이드(n-헥산 중 1.0 M, 162.2 mL, 162.2 mmol)를 0℃에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 이 반응물을 20℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)를 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(3-클로로-2-피리딜)부트-3-엔-1-올(10.0 g, 42%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.524 min, *m/z* = 184.1/186.1 $[M + H]^+$.

[1868] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.524 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 184.1및186.1.

[1869] 

[1870] **단계 4: 2-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)부트-3-엔-1-일)-3-클로로피리딘**

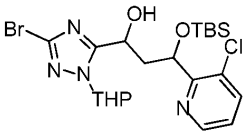
[1871] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 1-(3-클로로-2-피리딜)부트-3-엔-1-올(10.0 g, 54.46 mmol)의 용액에, 이미다졸(7.4 g, 108.91 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(12.3 g, 81.69 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3급-부틸-[1-(3-클로로-2-피리딜)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(10 g, 62%)을 밝은색 오일로서 수득하였다.

[1872] 

[1873] **단계 5: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(3-클로로피리딘-2-일)프로판알**

[1874] 물(100 mL) 및 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 3급-부틸-[1-(3-클로로-2-피리딜)부트-3-엔옥시]-다이메틸-실란(10.0 g, 33.57 mmol)의 용액에, 오스뮴 테트라옥사이드(0.11 g, 0.44 mmol)를 가했다. 30분 동안 15℃에서 교반한 후, 이 혼합물에 나트륨 페리오데이트(28.7 g, 134.27 mmol)를 30분에 걸쳐 소분획들로 나누어 가하고, 25℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을, 포화된 수성 나트륨 설파이트(1.50 L)를 가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(3-클로로-2-피리딜)프로판알(6.5 g, 65%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.719 min, *m/z* = 300.1/302.1 $[M + H]^+$.

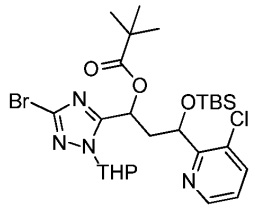
[1875] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.719 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 300.1 및 302.1.

[1876] 

[1877] **단계 6: 1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(3-클로로피리딘-2-일)프로판-1-올**

[1878] 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중의 3,5-다이브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸(8.1 g, 26.01 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, n-부틸리튬(n-헥센 중 2.5 M, 9.97 mL, 24.93 mmol)을 질소 대기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(15 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(3-클로로-2-피리딜)프로판알(6.5 g, 21.68 mmol)의 용액을 가했다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(50 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(3-클로로-2-피리딜)프로판-1-올(10.0 g, 87%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.941min, *m/z* = 533.2 $[M + H]^+$.

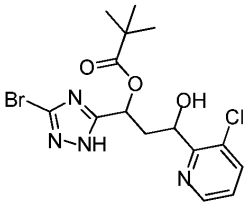
[1879] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.941 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 533.2.



[1880]

[1881] **단계 7: [1-(3-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-(3-클로로피리딘-2-일)프로필] 2,2-다이메틸프로파노에이트**

[1882] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 4-다이메틸아미노피리딘(321 mg, 2.63 mmol), 1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(3-클로로-2-피리딜)프로판-1-올(14.0 g, 26.32 mmol) 및 트라이에틸아민(7.01 mL, 52.64 mmol)의 혼합물에, 피발로일 클로라이드(4.8 g, 39.48 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(50 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 용액을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, [1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(3-클로로-2-피리딜)프로필] 2,2-다이메틸프로파노에이트(12.5 g, 77%)를 무색 오일로서 수득하였다.

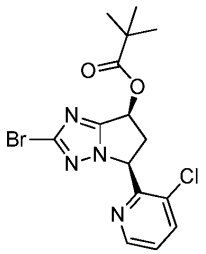


[1883]

[1884] **단계 8: 1-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-(3-클로로피리딘-2-일)-3-하이드록시프로필 2,2-다이메틸프로파노에이트**

[1885] 메탄올(100 mL) 중의 [1-(5-브로모-2-테트라하이드로피란-2-일-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-(3-클로로-2-피리딜)프로필] 2,2-다이메틸프로파노에이트(12.0 g, 19.48 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(4.0 g, 23.37 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 17 - 47%/물(0.05% 암모늄 하이드록사이드 함유))로 정제하여, [1-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-(3-클로로-2-피리딜)-3-하이드록시-프로필] 2,2-다이메틸프로파노에이트(6.8 g, 83%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.760및0.768 min, *m/z* = 417.1/419.0 $[M + H]^+$.

[1886] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.760 및0.768 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 417.1및419.0.



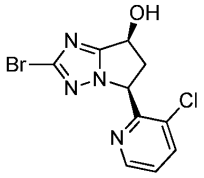
[1887]

[1888] **단계 9: rac-[(5S,7S)-2-브로모-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일] 2,2-다이메틸프로파노에이트**

[1889] 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중의 [1-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-(3-클로로-2-피리딜)-3-하이드록시-프로필] 2,2-다이메틸프로파노에이트(6.2 g, 14.84 mmol), 트라이페닐포스핀(4.7 g, 17.81 mmol)의 혼합물에, 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중의 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(3.6 g, 17.81 mmol)의 용액을 가했다.

이 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, rac-[(5S,7S)-2-브로모-5-(3-클로로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일] 2,2-다이메틸프로파노에이트(2.3 g, 39%)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.753및0.781 min, *m/z* = 399.0/401.0 $[M + H]^+$.

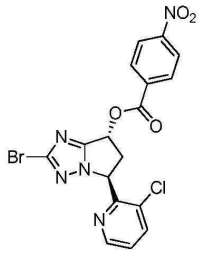
[1890] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.753및0.781 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 399.0및401.0.

[1891] 

[1892] **단계 10: rac-(5S,7S)-2-브로모-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

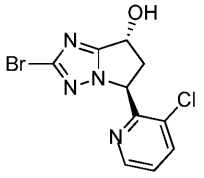
[1893] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 및 물(10 mL) 중의 rac-[(5S,7S)-2-브로모-5-(3-클로로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일] 2,2-다이메틸프로파노에이트(2.3 g, 5.75 mmol), 리튬 하이드록사이드 일수화물(2.4 g, 57.55 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, rac-(5S,7S)-2-브로모-5-(3-클로로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(1.7 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.639 min, *m/z* = 315.0/317.0 $[M + H]^+$.

[1894] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.639 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 315.0 및 317.0.

[1895] 

[1896] **단계 11: rac-(5S,7R)-2-브로모-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일 4-나이트로벤조에이트**

[1897] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 트라이페닐포스핀(1.25 g, 4.75 mmol), rac-(5S,7S)-2-브로모-5-(3-클로로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(1.2 g, 3.80 mmol) 및 4-나이트로벤조산(790 mg, 4.75 mmol)의 혼합물에, 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(0.77 mL, 4.75 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 적가하였다. 이 용액을 0℃에서 12시간 동안 교반하고, 여과하여, 조질 rac-[(5S,7R)-2-브로모-5-(3-클로로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일] 4-나이트로벤조에이트(1.6 g, 91%)를 백색 고체로서 수득하였다.

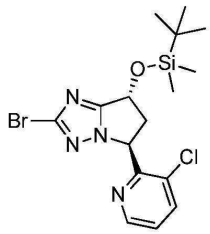
[1898] 

[1899] **단계 12: rac-(5S,7R)-2-브로모-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1900] 메탄올(5 mL) 및 물(5 mL) 중의 탄산 칼륨(713 mg, 5.16 mmol) 및 rac-[(5S,7R)-2-브로모-5-(3-클로로-2-피리

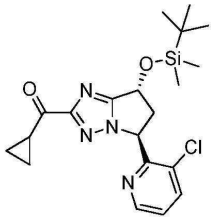
딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일] 4-나이트로벤조에이트(1.6 g, 3.44 mmol)의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(10 mL)로 희석하고, 여과하였다. 고체 생성물을 아세토나이트릴(5 mL)로 세척하여, 조질 rac-(5S,7R)-2-브로모-5-(3-클로로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(800 mg, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.649 min, *m/z* = 315.0/317.0 $[M + H]^+$.

[1901] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.649 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 315.0 및 317.0.

[1902] 

[1903] **단계 13: rac-(5S,7R)-2-브로모-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

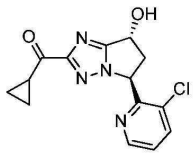
[1904] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 rac-(5S,7R)-2-브로모-5-(3-클로로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(350 mg, 1.11 mmol), 및 이미다졸(151 mg, 2.22 mmol)의 혼합물에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(251 mg, 1.66 mmol)을 0℃에서 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, rac-(5S,7R)-2-브로모-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(450 mg, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.43 - 8.41(m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.22 - 6.19 (m, 1H), 5.49 - 5.46(m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.24 - 0.19 (m, 6H).

[1905] 

[1906] **단계 14: rac-((5S,7R)-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온**

[1907] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 rac-(5S,7R)-2-브로모-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(450 mg, 1.05 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(270 mg, 2.09 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 2.62 mL, 5.23 mmol)를 0℃에서 가했다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, rac-((5S,7R)-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온(125 mg, 28%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.41 - 8.40 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 6.28 - 6.25 (m, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 3.15 - 3.12 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 3.04 - 3.02 (m, 1H), 1.06 - 1.04 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS R_T = 0.857 min, *m/z* = 419.1 $[M + H]^+$.

[1908] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.857 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 419.1.

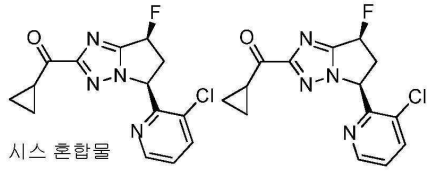


[1909]

[1910] **단계 15: rac-((5S,7R)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온**

[1911] 메탄올(10 mL) 중의 rac-((5S,7R)-7-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온(120 mg, 0.29 mmol) 및 염산(메탄올 중 4.0 M, 3.60 mL, 14.40 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(10 mL)로 희석하고, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가하여 pH 7로 조절하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압 하에 농축하여, 조질 rac-((5S,7R)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온(52 mg, 60%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.567 min, *m/z* = 305.0 $[M + H]^+$.

[1912] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.567 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 305.0.



[1913]

[1914] **단계 16: 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(3-클로로-2-피리딜)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(3-클로로-2-피리딜)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1915] 다이클로로메탄(2 mL) 중의 rac-((5S,7R)-5-(3-클로로피리딘-2-일)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온(90 mg, 0.28 mmol)의 혼합물에, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(40 mg, 0.25 mmol)를 0℃에서 가했다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 물(5 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 32 - 62 /물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(3-클로로-2-피리딜)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(G03345456)(15.0 mg, 28.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 6.24 - 6.03 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 2H), 1.11 - 1.08 (m, 2H). LCMS R_T = 0.780 min, *m/z* = 306.9 $[M + H]^+$.

[1916] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.780 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 306.9.

[1917] 시스 혼합물을 SFC로 추가로 분리하여, 임의 지정된 하기 화합물을 수득하였다:

[1918] 백색 고체로서 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(3-클로로-2-피리딜)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(G03348054)(피크 1, 체류 시간 = 3.920 min)(5.2 mg, 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.14 - 6.12 (m, 1H), 6.11 - 6.10 (m, 0.5H), 5.99 - 5.98 (m, 0.5H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 1.34 -

1.32 (m, 2H), 1.11 - 1.08 (m, 2H). LCMS R_T = 0.617 min, *m/z* = 307.0 $[M + H]^+$.

[1919] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.617 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 307.0.

[1920] SFC 조건: 칼럼: OJ-H (250mm×30mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작: B 35%, 종료: B 35%; 유속 (50 mL/min), 칼럼 온도: 40℃.

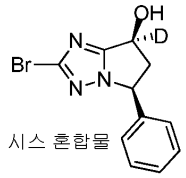
[1921] **방법 96**



시스 혼합물

[1922] 실시예 19

[1923] **사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



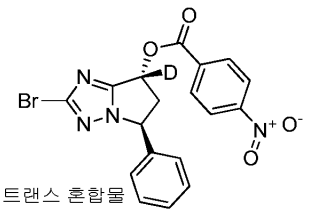
시스 혼합물

[1924]

[1925] **단계 1: 시스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1926] 메탄올(100 mL) 중의 2-브로모-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-온(3.0 g, 10.79 mmol)의 용액에, 나트륨 보로듀테라이드(1.4 g, 32.36 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(50 mL)로 희석하고, 수성 염산(1.0 M, 2 mL) 및 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 시스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(3.0 g, 99%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.681 min, m/z = 283.0 $[M + H]^+$.

[1927] LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.681 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 283.0.

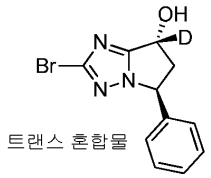


트랜스 혼합물

[1928]

[1929] **단계 2: [트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일] 4-나이트로벤조에이트**

[1930] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 4-나이트로벤조산(1.0 g, 6.24 mmol), 트라이페닐포스핀(1.9 g, 7.21 mmol) 및 시스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(1.4 g, 4.8 mmol)의 혼합물에, 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(1.5 g, 7.21 mmol)를 질소 하에 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 테트라하이드로퓨란(10 mL) 및 메틸 3급-부틸 에터(10 mL)로 세척하여, [트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일] 4-나이트로벤조에이트(800 mg, 39%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.904 min, m/z = 432.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.904 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 432.0.

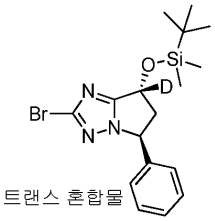


트랜스 혼합물

[1931]

[1932] **단계 3: 트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

[1933] 메탄올(10 mL)/물(5 mL) 중의 탄산 칼륨(514 mg, 3.72 mmol) 및 [트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일] 4-나이트로벤조에이트(800 mg, 1.86 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 35% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(300 mg, 57%)을 희미한 황색 고체로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.689 min, m/z = 281.0 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.689 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 281.0.

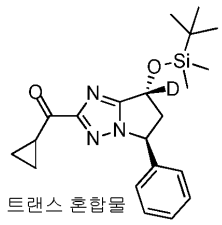


트랜스 혼합물

[1934]

[1935] **단계 4: [트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란**

[1936] 다이클로로메탄(20 mL) 중의 트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(300 mg, 1.07 mmol) 및 이미다졸(145 mg, 2.13 mmol)의 용액에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(241 mg, 1.6 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 희석하였다. 이 용액을 다이클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, [트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란(350 mg, 83%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.931 min, m/z = 397.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.931 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 397.1.



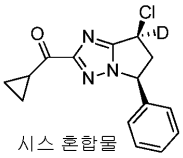
트랜스 혼합물

[1937]

[1938] **단계 5: [트랜스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온**

[1939] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(457 mg, 3.54 mmol) 및 [트랜스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란(350 mg, 0.89 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 1.33 mL, 2.66 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄

클로라이드(20 mL)를 가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, [트랜스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(200 mg, 59%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 0.935 min, m/z = 385.3 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.935 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 385.3.



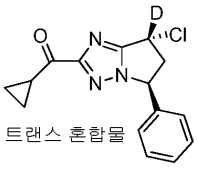
시스 혼합물

[1940]

[1941] **단계 6: 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1942] 다이클로로메탄(3 mL) 중의 [트랜스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(200 mg, 0.52 mmol)의 혼합물에, 티오닐 클로라이드(0.19 mL, 2.6 mmol) 및 2방울의 다이메틸 폼아마이드를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 멎저 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트), 및 이어서 RP-HPLC(아세토나이트릴 54 - 84/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(35.0 mg, 23%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.33 - 7.31 (m, 2H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 2H). LCMS R_T = 1.033 min, m/z = 289.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.033 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 289.1.

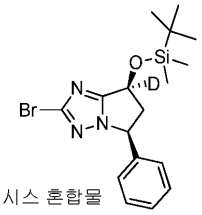
[1943] **방법 97**



트랜스 혼합물

[1944] 실시예 120

[1945] **사이클로프로필-[rac-(5S,7R)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[1946] 시스 혼합물

[1947] **단계 1: [시스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란**

[1948] 다이클로로메탄(50 mL) 중의 시스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(1.5 g, 5.34 mmol) 및 이미다졸(726 mg, 10.67 mmol)의 용액에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(1.2 g, 8.00 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물

을 다이클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, [시스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란(1.8 g, 85%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 1.029 min, m/z = 395.1 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.029 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 395.1.

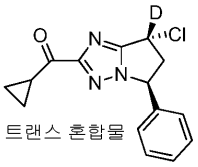


시스 혼합물

[1949]

[1950] **단계 2: [시스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온**

[1951] 테트라하이드로퓨란(40 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-사이클로프로판카복스아마이드(1.2 g, 9.10 mmol) 및 [시스-2-브로모-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-일]옥시-3급-부틸-다이메틸-실란(1.8 g, 4.55 mmol)의 용액에, 이소프로필마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0 M, 6.83 mL, 13.66 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(50 mL)를 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여, [시스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(450 mg, 26%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS R_T = 1.030 min, m/z = 384.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.030 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 384.2.



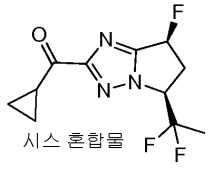
트랜스 혼합물

[1952]

[1953] **단계 3: 사이클로프로필-[rac-(5S,7R)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

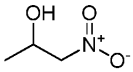
[1954] 다이클로로메탄(4 mL) 중의 [시스-7-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(450 mg, 1.17 mmol)의 혼합물에, 티오닐 클로라이드(1.47 mL, 20.23 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 25시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(40 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 먼저 실리카 상의 칼럼 크로마토그래피(용매 구배: 석유 에터 중 0 - 30% 에틸 아세테이트), 및 이어서 RP-HPLC(아세토나이트릴 40 - 70/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[rac-(5S,7R)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(110 mg, 32.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 - 7.69 (m, 3H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 6.14 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 2H). LCMS R_T = 1.033 min, m/z = 289.2 $[M + H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 2.0분에 걸쳐), 체류 시간 1.033 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 289.2.

[1955] **방법 98**



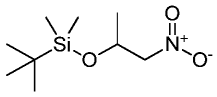
[1956] 실시예 122

[1957] **사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[1958] 

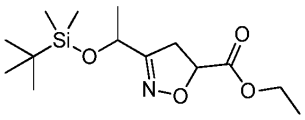
[1959] **단계 1: 1-나이트로프로판-2-올**

[1960] 물(1000 mL) 중 수산화 나트륨(32.8 g, 819.13 mmol) 중의 아세트알데하이드(45.9 mL, 819.13 mmol) 및 나이트로메탄(44.4 mL, 819.13 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 헥사데실트라이메틸암모늄 클로라이드(26.2 g, 81.91 mmol)를 가했다. 이 반응 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하고, 아세트산을 가하여 pH 7로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 1-나이트로프로판-2-올(61.0 g, 71%)을 연갈색 오일로서 수득하였다.

[1961] 

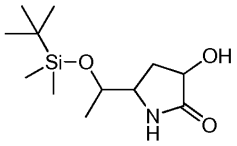
[1962] **단계 2: 3급-부틸-다이메틸-(1-메틸-2-나이트로-에톡시)실란**

[1963] 다이클로로메탄(1.00 L) 중의 이미다졸(83.0 g, 1219 mmol) 및 1-나이트로프로판-2-올(61.0 g, 580.45 mmol)의 혼합물에, 3급-부틸다이메틸클로로실란(104.9 g, 696.55 mmol)을 0℃에서 가했다. 이 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(200 mL)로 희석하였다. 이 용액을 다이클로로메탄(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3급-부틸-다이메틸-(1-메틸-2-나이트로-에톡시)실란(115.0 g, 90%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.53 - 4.68 (m, 1H), 4.24 - 4.53 (m, 2H), 1.25 - 1.32 (m, 3H), 0.87 - 0.90 (m, 9H), 0.07 - 0.12 (m, 6H).

[1964] 

[1965] **단계 3: 에틸 3-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

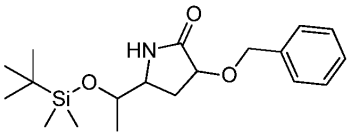
[1966] 아세토나이트릴(1 L) 중의 에틸 아크릴레이트(242.6 mL, 2279.5 mmol), 다이-3급-부틸다이카보네이트(157.1 mL, 683.84 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(5.6 g, 45.59 mmol)의 혼합물에, 3급-부틸-다이메틸-(1-메틸-2-나이트로-에톡시)실란(100.0 g, 455.89 mmol)을 20℃에서 가했다. 이 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 3-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(40.0 g, 29%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 - 5.07 (m, 1H), 4.66 - 4.84 (m, 1H), 4.16 - 4.33 (m, 2H), 3.21 - 3.41 (m, 2H), 1.32 - 1.37 (m, 3H), 1.26 - 1.30 (m, 3H), 0.86 - 0.87 (m, 9H), 0.03 - 0.10 (m, 6H).



[1967]

[1968] **단계 4: 5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-3-하이드록시-피롤리딘-2-온**

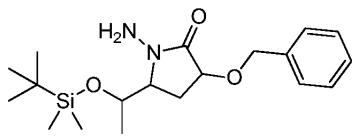
[1969] 에탄올(1.0 L) 중의 에틸 3-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(40.0 g, 132.69 mmol) 및 팔라듐(탄소 상 10%, 7.06 g)의 혼합물을 40℃에서 48시간 동안 수소화시키고(50 psi), 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(37.0 g, 92%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[1970]

[1971] **단계 5: 3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]피롤리딘-2-온**

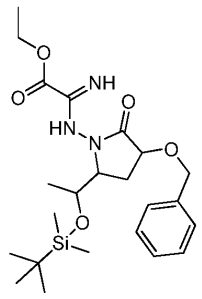
[1972] 다이클로로메탄(500 mL) 중의 5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-3-하이드록시-피롤리딘-2-온(31.2 g, 120.27 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 브로마이드(1.94 g, 6.01 mmol), 수산화 나트륨(물 중 30%, 80.2 g, 601.34 mmol) 및 벤질 브로마이드(30.9 g, 180.4 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하고, 25℃로 냉각시켰다. 분리된 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]피롤리딘-2-온(22.0 g, 52%)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.957 min, m/z = 350.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.957 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 350.2.



[1973]

[1974] **단계 6: 1-아미노-3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]피롤리딘-2-온**

[1975] N,N-다이메틸폼아마이드(400 mL) 중의 3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]피롤리딘-2-온(22.0 g, 62.94 mmol)의 용액에, 나트륨 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 3.78 g, 94.41 mmol)를 0℃에서 가했다. 20℃에서 30분 동안 교반한 후, o-(다이페닐포스포릴)하이드록실아민(19.1 g, 81.82 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여, 조질 1-아미노-3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]피롤리딘-2-온(22.9 g, 99%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

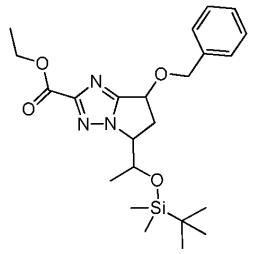


[1976]

[1977] **단계 7: 에틸 2-((3-(벤질옥시)-5-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아미노)-2-이미노아세테이트**

[1978] 에탄올(220 mL) 중의 1-아미노-3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸] 피롤리딘-2-온(22.0 g, 60.4 mmol) 및 에틸 2-에톡시-2-이미노-아세테이트(20.3 mL, 150.9 mmol)의 혼합물을 90℃에서 33시간 동안 교

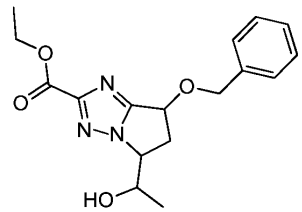
반하고, 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 2-((3-(벤질옥시)-5-(1-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아미노)-2-이미노아세테이트(27.9 g, 99%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.840 min, *m/z* = 365.3 $[M+15]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.840 min, ESI+ 검출치 [M+15] = 365.3.



[1979]

[1980] **단계 8: 에틸 7-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

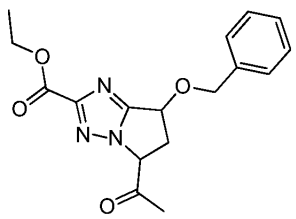
[1981] 톨루엔(500 mL) 중의 에틸 2-[[3-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-2-옥소-피롤리딘-1-일]아미노]-2-이미노-아세테이트(27.0 g, 58.2 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산 일수화물(13.3 g, 69.9 mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 에틸 7-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(11.2 g, 43%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 1.029 min, *m/z* = 446.3 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 1.029 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 446.3.



[1982]

[1983] **단계 9: 에틸 7-벤질옥시-5-(1-하이드록시에틸)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1984] 테트라하이드로퓨란(100 mL) 중의 에틸 7-벤질옥시-5-[1-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(5.1 g, 11.44 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0 M, 34.33 mL, 34.33 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 수성 염산(1 N, 15 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여, 조질 에틸 7-벤질옥시-5-(1-하이드록시에틸)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(3.8 g, 100%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

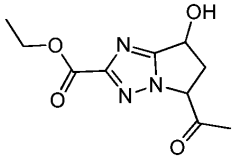


[1985]

[1986] **단계 10: 에틸 5-아세틸-7-벤질옥시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[1987] 다이클로로메탄(25 mL) 중의 에틸 7-벤질옥시-5-(1-하이드록시에틸)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-

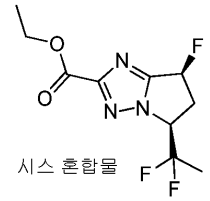
b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(3.8 g, 11.44 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 중탄산 나트륨(3.8 g, 45.75 mmol) 및 데스-마틴 페리오디난(9.7 g, 22.87 mmol)을 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 물(20 mL)로 희석하고, 다이클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.5)로 정제하여, 에틸 5-아세틸-7-벤질옥시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(1.5 g, 40%)를 연갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.655 min, *m/z* = 330.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.655 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 330.2.



[1988]

[1989] **단계 11: 에틸 5-아세틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

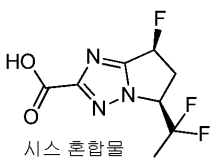
[1990] 2,2,2-트라이플루오로아세트산(3 mL) 중의 에틸 5-아세틸-7-벤질옥시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(1.5 g, 4.6 mmol)의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 5% 메탄올 및 45% 에틸 아세테이트, R_f = 0.2)로 정제하여, 에틸 5-아세틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(350 mg, 32%)를 연갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.278min, *m/z* = 240.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.278 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 240.2.



[1991]

[1992] **단계 12: 에틸 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

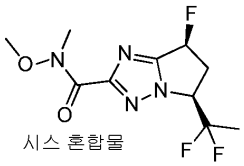
[1993] 다이클로로메탄(10 mL) 중의 에틸 5-아세틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b] [1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(350 mg, 1.46 mmol) 및 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(5.0 mL, 1.46 mmol)의 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하고, 빙냉 포화된 수성 중탄산 나트륨(20 mL)을 가하여 켄칭하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트, R_f = 0.4)로 정제하여, 에틸 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(37 mg, 10%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS R_T = 0.694 min, *m/z* = 264.1 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.694 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 264.1.



[1994]

[1995] **단계 13: 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산**

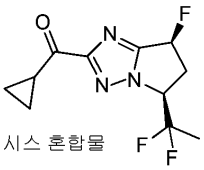
[1996] 메탄올(0.7 mL)/물(0.7 mL)/테트라하이드로퓨란(0.7 mL) 중의 에틸 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(27 mg, 0.10 mmol), 리튬 하이드록사이드 일수화물(22 mg, 0.51 mmol)의 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 빙수(2 mL)로 희석하고, 수성 염산(1 M)을 가하여 pH 4로 조절하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜, 조질 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산을 리튬 클로라이드 염과 함께 수득하였다(28 mg, 98%).



[1997]

[1998] **단계 14: 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[1999] N,N-다이메틸폼아마이드(2 mL) 중의 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실산(28 mg, 0.12 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(23 mg, 0.24 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(48 mg, 0.13 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(62 mg, 0.48 mmol)의 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에터 중 70% 에틸 아세테이트, R_f = 0.3)로 정제하여, 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(15 mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 - 5.73 (m, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 3H), 3.54 - 3.21 (m, 5H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 3H).

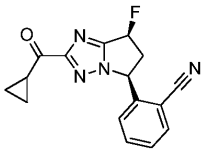


[2000]

[2001] **단계 15: 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**

[2002] 테트라하이드로퓨란(1 mL) 중의 시스-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(10 mg, 0.04 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에, 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(테트라하이드로퓨란 중 0.5 M, 0.5 mL, 0.25 mmol)를 질소 대기 하에 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을, 포화된 수성 암모늄 클로라이드(0.5 mL)를 가하여 켄칭하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄(50 mL)에 재용해시키고, 여과하여 고체를 제거하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(아세토나이트릴 36-66%/물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 함유))로 정제하여, 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(2.2 mg, 23%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 - 5.84 (m, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 1.86 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.36 - 1.33 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.828 min, m/z = 259.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.03% 트라이플루오로아세트산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 1.5분에 걸쳐), 체류 시간 0.828 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 259.9.

[2003] **방법 99**



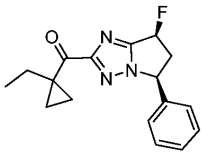
[2004] 실시예 124

[2005] **2-[(5S,7S)-2-(사이클로프로판카보닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-5-일]벤조나이트릴**

[2006] 물(5 mL) 및 1,4-다이옥산(5 mL) 중의 [(5S,7S)-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-사이클로프로필-메탄온(40 mg, 0.13 mmol), 칼륨 헥사시아노퍼레이트(II) 삼수화물(28 mg, 0.07 mmol), 칼륨 아세테이트(2 mg, 0.02 mmol), t-BuXPhos Phos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트(10 mg, 0.01 mmol) 및 2-다이-3급-부틸포스피노-2',4',6'-트라이이소프로필바이페닐(6 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 질소 대기 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC(40-70/물 중 10 mM NH_4HCO_3(0.04% NH_3H_2O 함유))로 정제하여, 2-[(5S,7S)-2-(사이클로프로판카보닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-5-일]벤조나이트릴(6.1 mg, 16%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.15 - 6.12 (m, 0.5H), 6.00 - 5.98 (m, 1.5H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H). LC-MS R_T = 0.915 min, m/z = 397.2 $[M+H]^+$.

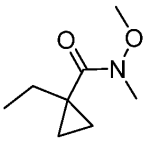
[2007] LCMS(물(0.03% 중탄산 암모늄 함유) 중 10 내지 80% 아세토나이트릴, 3.0분에 걸쳐), 체류 시간 0.915 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 397.2.

[2008] **방법 100**



[2009] 실시예 125

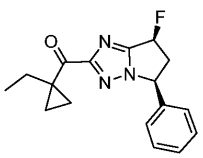
[2010] **(1-에틸사이클로프로필)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**



[2011]

[2012] **단계 1: 1-에틸-*N*-메톡시-*N*-메틸사이클로프로판-1-카복스아마이드**

[2013] 방법 5를 사용하여, 1-에틸사이클로프로판카복실산으로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-100% 이소프로필 아세테이트/헵탄)로 정제하여, 1-에틸-*N*-메톡시-*N*-메틸사이클로프로판-1-카복스아마이드(435 mg, 63% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.59 - 0.52 (m, 2H). LCMS R_T = 0.92 min, *m/z* = 157.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6 분에 걸쳐), 체류 시간 0.92 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 157.9.

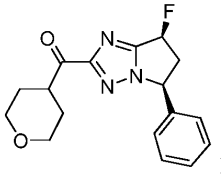


[2014]

[2015] **단계 2: (1-에틸사이클로프로필)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

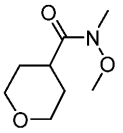
[2016] 방법 2를 사용하여, 1-에틸-*N*-메톡시-*N*-메틸사이클로프로판-1-카복스아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(30-70% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, (1-에틸사이클로프로필)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(134 mg, 72% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.20 (ddd, *J* = 56.5, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.69 (ddd, *J* = 8.5, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 3.72 (dddd, *J* = 26.1, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.68 (dddd, *J* = 26.6, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.73 (qd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 1.58 (dq, *J* = 4.4, 1.7, 1.2 Hz, 2H), 0.93 (q, *J* = 3.2, 2.6 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS R_T = 5.29 min, *m/z* = 300.1 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 5.29 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 300.1.

[2017] **방법 101**



[2018] 실시예 126

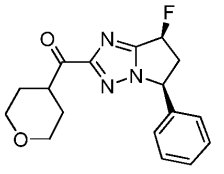
[2019] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메탄온**



[2020]

[2021] **단계 1: *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아마이드**

[2022] 방법 5를 사용하여, 테트라하이드로피란-4-카복실산으로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-100% 이소프로필 아세테이트/헵탄)로 정제하여, *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아마이드(721 mg, 정량적 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (td, J = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.91 (tt, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H). LCMS R_T = 0.70 min, *m/z* = 173.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.70 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 173.9.



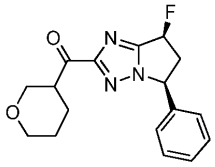
[2023]

[2024] **단계 2: ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메탄온**

[2025] 방법 2를 사용하여, *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% NH_4OH 함유), 10 min)로 정제하여, ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메탄온(167 mg, 85% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, *J* = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 8.9, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (ddt, *J* = 11.0, 4.6, 2.4

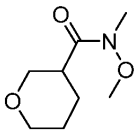
Hz, 2H), 3.74 (dddd, *J* = 26.1, 15.5, 8.6, 7.2 Hz, 1H), 3.60 (tt, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.42 (tdd, *J* = 11.4, 3.6, 2.2 Hz, 2H), 2.70 (dddd, *J* = 26.7, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.76 (tdt, *J* = 10.8, 4.5, 2.2 Hz, 2H), 1.58 (dtdd, *J* = 13.3, 11.7, 8.8, 4.5 Hz, 2H). LCMS R_T = 4.22 min, *m/z* = 316.1 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.22 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 316.1.

[2026] **방법 102**

[2027] 

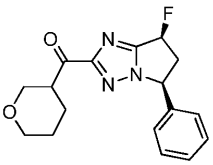
실시예 127

[2028] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메탄온**

[2029] 

[2030] **단계 1: *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-3-카복스아마이드**

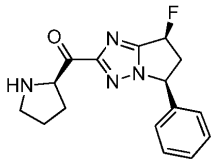
[2031] 방법 5를 사용하여, 테트라하이드로피란-3-카복실산으로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0-100% 이소프로필 아세테이트/헵탄)로 정제하여, *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-3-카복스아마이드(697 mg, 정량적 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 1.94 (dtd, J = 11.1, 3.7, 1.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.61 (m, 3H). LCMS R_T = 0.73 min, *m/z* = 173.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.73 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 173.9.

[2032] 

[2033] **단계 2: ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메탄온**

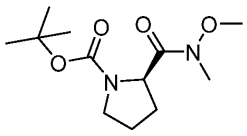
[2034] 방법 2를 사용하여, *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-3-카복스아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% NH_4OH 함유), 10 min)로 정제하여,((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메탄온(169 mg, 86% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.25 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.23 (dddd, *J* = 56.4, 7.2, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 8.8, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (tdd, *J* = 10.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.57 (tdd, *J* = 9.8, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 3.45 (ddd, *J* = 10.9, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 2.79 - 2.62 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.47 (m, 3H). LCMS R_T = 4.42 min, *m/z* = 316.1 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.42 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 316.1.

[2035] **방법 103**



[2036] 실시예 128

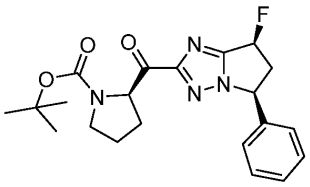
[2037] **(5*S*,7*S*)-2-(*D*-프롤릴)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸**



[2038]

[2039] **단계 1: *3급*-부틸 (*R*)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트**

[2040] 방법 1을 사용하여, *N*-Boc-D-프롤린으로부터 제조하였다(1.23 g, 정량적 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.65 (ddd, J = 42.4, 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 25.4 Hz, 3H), 3.57 (dddd, J = 15.0, 10.5, 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.44 (ddt, J = 28.9, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.74 (m, 3H), 1.43 (d, J = 17.9 Hz, 9H). LCMS R_T = 1.03 min, *m/z* = 158.9 $[(M-Boc)+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 1.03 min, ESI+ 검출치 [(M-Boc)+H] = 158.9.

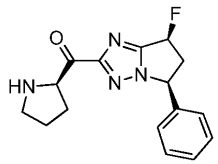


[2041]

[2042] **단계 2: *3급*-부틸 (*R*)-2-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트**

[2043] 방법 3을 사용하여, *3급*-부틸 (*R*)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트로부터 제조하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 1.30 min, *m/z* = 300.9 $[(M-Boc)+H]^+$.

[2044] LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 1.30 min, ESI+ 검출치 [(M-Boc)+H] = 300.9.



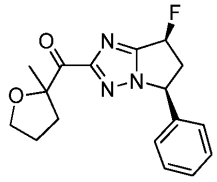
[2045]

[2046] **단계 3: (5*S*,7*S*)-2-(*D*-프롤릴)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸**

[2047] *3급*-부틸 (*R*)-2-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트를 다이클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 트라이플루오로아세트산(2 mL)을 가하고, 이 반응 혼합물을 0℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하고, SFC(5-60% 메탄올/이산화탄소, 피리딜 아마이드 칼럼, 12 min)로 정제하여, (5*S*,7*S*)-2-(*D*-프롤릴)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸(3.7 mg, 3% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (ddt, *J* = 11.8, 6.1, 1.6 Hz, 2H), 6.35 - 5.99 (m, 1H), 5.82 - 5.52 (m, 1H), 4.37 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.45 (m, 1H), 3.12 - 2.51 (m, 3H), 2.40 - 0.29 (m, 4H). LCMS R_T = 0.88 min, *m/z* = 300.9 $[M+H]^+$.

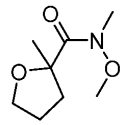
[2048] LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.88 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 300.9.

[2049] **방법 104**



[2050] 실시예 129

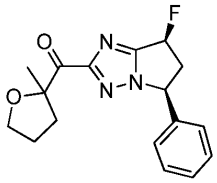
[2051] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(2-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)메탄온**



[2052]

[2053] **단계 1: *N*-메톡시-*N*,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-2-카복스아마이드**

[2054] 방법 2를 사용하여, 2-메틸테트라하이드로퓨란-2-카복실산으로부터 제조하였다(76 mg, 38% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.82 min, *m/z* = 174.0 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.82 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 174.0.

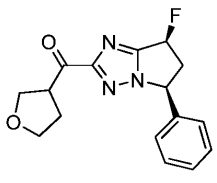


[2055]

[2056] **단계 2: ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(2-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)메탄온**

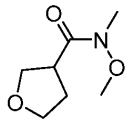
[2057] 방법 3을 사용하여, *N*-메톡시-*N*,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-2-카복스아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(2-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)메탄온(24 mg, 17% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 6.23 (ddt, *J* = 56.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (ddt, *J* = 8.9, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 2.71 (dddd, *J* = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H). LCMS R_T = 4.66 min, *m/z* = 316.1 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.66 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 316.1.

[2058] **방법 105**



[2059] 실시예 130

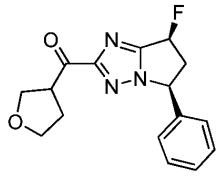
[2060] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온**



[2061]

[2062] **단계 1: *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로퓨란-3-카복스아마이드**

[2063] 방법 3을 사용하여, 테트라하이드로퓨란-3-카복실산으로부터 제조하였다(97 mg, 47% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.80 min, *m/z* = 160.0 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.80 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 160.0.



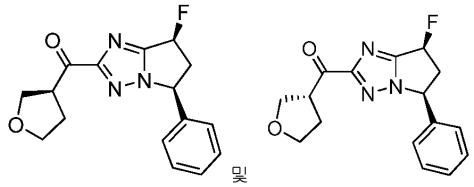
[2064]

[2065] **단계 2: ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온**

[2066] 방법 3을 사용하여, *N*-메톡시-*N*-메틸테트라하이드로퓨란-3-카복스아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온(49 mg, 37% 수율)의 부분입체 이성질체 혼합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, *J* = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, *J* = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 2H). LCMS R_T = 4.33 min, *m/z* = 302.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.33 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.2.

[2067] **방법 106**

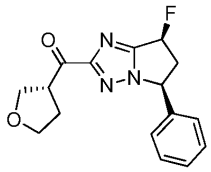
[2068] 실시예 131 및 132



[2069]

[2070] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*S*)-테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온**

[2071] ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 1.241 min)로 정제하여, 임의 지정된 ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*S*)-테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온(15 mg, 11% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, *J* = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, *J* = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 2H). LCMS R_T = 4.33 min, *m/z* = 302.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.33 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.2.



[2072]

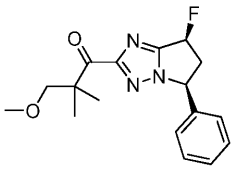
[2073] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*R*)-테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온**

[2074] ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 1.627 min)로 정제하여, 임의 지정된 ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*R*)-테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온(23 mg, 17% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, *J* = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, *J* = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 2H). LCMS R_T = 4.33 min, *m/z* = 302.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.33 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 302.2.

[2075] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IA (150 mm×21.2 mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_4OH MeOH; 시작 B: 10%, 종료 B: 10%; 유속 (70 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

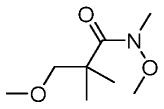
[2076] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IA (150 mm×21.2 mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_4OH MeOH; 시작 B: 10%, 종료 B: 10%; 유속 (70 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

[2077] **방법 107**



[2078] 실시예 133

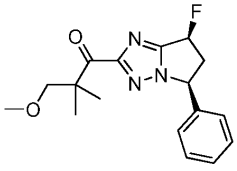
[2079] **1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-3-메톡시-2,2-다이메틸프로판-1-온**



[2080]

[2081] **단계 1: *N*,3-다이메톡시-*N*,2,2-트라이메틸프로판아마이드**

[2082] 방법 2를 사용하여, 3-메톡시-2,2-다이메틸프로판산으로부터 제조하였다(184 mg, 46% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.93 min, *m/z* = 176.0 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.93 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 176.0.



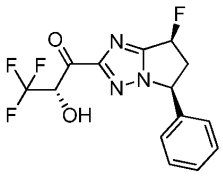
[2083]

[2084] **단계 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-3-메톡시-2,2-다이메틸프로판-1-온**

[2085] 방법 3을 사용하여, *N*,3-다이메톡시-*N*,2,2-트라이메틸프로판아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을

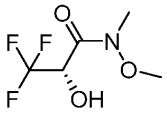
RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, 1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-3-메톡시-2,2-다이메틸프로판-1-온(16 mg, 18% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.23 (ddd, *J* = 56.5, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 8.9, 6.5, 2.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (dddd, *J* = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LCMS R_T = 5.44 min, *m/z* = 318.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 5.44 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 318.2.

[2086] **방법 108**



[2087] 실시예 134

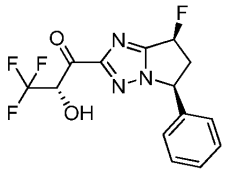
[2088] **(*S*)-3,3,3-트라이플루오로-1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-하이드록시프로판-1-온**



[2089]

[2090] **단계 1: (*S*)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-*N*-메톡시-*N*-메틸프로판아마이드**

[2091] 방법 2를 사용하여, (*S*)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판산으로부터 제조하였다(52 mg, 13% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.72 min, *m/z* = 187.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.72 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 187.9.

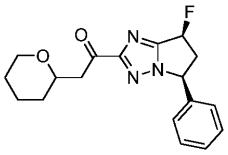


[2092]

[2093] **단계 2: (*S*)-3,3,3-트라이플루오로-1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-하이드록시프로판-1-온**

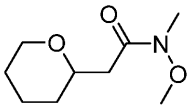
[2094] 방법 3을 사용하여, (*S*)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-*N*-메톡시-*N*-메틸프로판아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, 임의 지정된 (*S*)-3,3,3-트라이플루오로-1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-하이드록시프로판-1-온(7.5 mg, 9% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (dddd, *J* = 9.2, 7.4, 6.3, 3.3 Hz, 3H), 7.26 (td, *J* = 8.3, 7.8, 1.6 Hz, 2H), 6.27 (dddd, *J* = 56.3, 7.3, 3.5, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 9.0, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.77 (dddd, *J* = 25.7, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H). LCMS R_T = 4.82 min, *m/z* = 330.1 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.82 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 330.1.

[2095] **방법 109**



[2096] 실시예 135

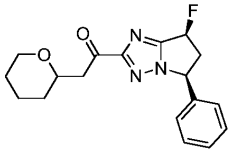
[2097] **1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)에탄-1-온**



[2098]

[2099] **단계 1: *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세트아마이드**

[2100] 방법 2를 사용하여, 2-테트라하이드로피란-2-일아세트산으로부터 제조하였다(200 mg, 77% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.84 min, *m/z* = 188.0 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.84 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 188.0.

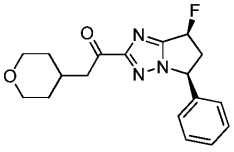


[2101]

[2102] **단계 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)에탄-1-온**

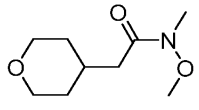
[2103] 방법 3을 사용하여, *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세트아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(5-85% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, 1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)에탄-1-온(2.5 mg, 3% 수율)을 수득하였다. LCMS R_T = 4.94 min, *m/z* = 330.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.94 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 330.2.

[2104] **방법 110**



[2105] 실시예 136

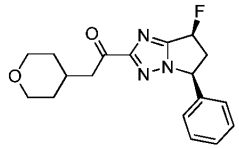
[2106] **1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-1-온**



[2107]

[2108] **단계 1: *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아세트아마이드**

[2109] 방법 2를 사용하여, 2-테트라하이드로피란-4-일아세트산으로부터 제조하였다(154 mg, 59% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.78 min, *m/z* = 188.0 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.78 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 188.0.



[2110]

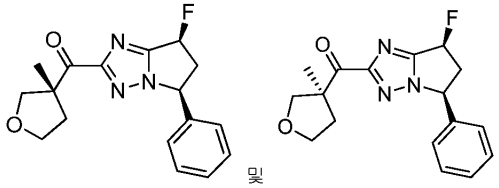
[2111] **단계 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-1-온**

[2112] 방법 3을 사용하여, *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아세트아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, 1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에탄-1-온(46 mg, 52% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.22 (ddd, *J* = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 2.71 (dddd, *J* = 26.7, 15.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 2.10 (ttt, *J* = 11.0, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 1.55 (ddd, *J* = 12.9, 4.2, 2.0 Hz, 2H), 1.23 (qd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 0.87 - 0.65 (m, 1H). LCMS R_T = 2.51 min, *m/z* = 330.2 $[M+H]^+$.

[2113] LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 2.51 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 330.2.

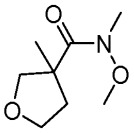
[2114] **방법 111**

[2115] 실시예 137 및 138



[2116]

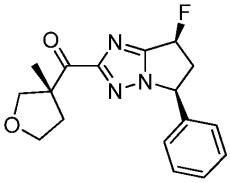
[2117] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*R*)-3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온 및 ((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((S)-3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온**



[2118]

[2119] **단계 1: *N*-메톡시-*N*,3-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-카복스아마이드**

[2120] 방법 2를 사용하여, 3-메틸테트라하이드로퓨란-3-카복실산으로부터 제조하였다(386 mg, 58% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.89 min, *m/z* = 173.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.89 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 173.9.



[2121]

[2122] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*R*)-3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온**

[2123] 방법 3을 사용하여, *N*-메톡시-*N*,3-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-카복스아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온(31 mg, 28% 수율)의 부분입체 이성질체 혼합물을 수득하였다. 상기 ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 0.785 min)로 정제하여, 임의 지정된 ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*R*)-3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온(11 mg, 10%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 56.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 8.9, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 3H), 3.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.71 (dddd, *J* = 26.6, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 12.6, 8.2, 6.8 Hz, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 13.0, 7.6, 5.6 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H). LCMS R_T = 4.68 min, *m/z* = 316.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.68 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 316.2.

[2124] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IG (150 mm×21.2 mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_4OH MeOH; 시작 B: 20%, 종료 B: 20%; 유속 (70 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

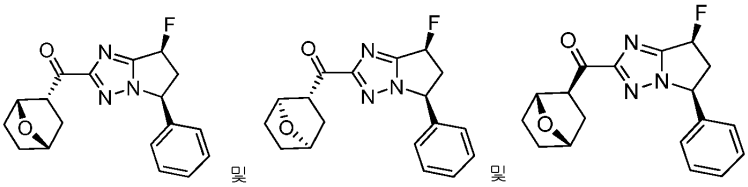
[2125] **((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*S*)-3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온**

[2126] 상기 ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)(3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 0.966 min)로 정제하여, 임의 지정된 ((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)((*S*)-3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄온(12 mg, 11% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 56.3, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 8.9, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 89. Hz, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 3H), 3.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.71 (dddd, *J* = 26.6, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.82 (ddd, *J* = 12.6, 7.6, 5.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H). LCMS R_T = 4.68 min, *m/z* = 316.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.68 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 316.2.

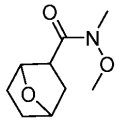
[2127] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IG (150 mm×21.2 mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_4OH MeOH; 시작 B: 25%, 종료 B: 25%; 유속 (70 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

[2128] **방법 112**

[2129] 실시예 139, 140 및 141

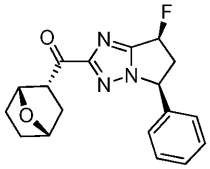
[2130]  및 및

[2131] **((1*R*,2*R*,4*S*)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 ((1S,2R,4R)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 ((1R,2S,4S)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2132] 

[2133] **단계 1: *N*-메톡시-*N*-메틸-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복스아마이드**

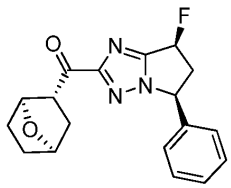
[2134] 방법 2를 사용하여, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산으로부터 제조하였다(184 mg, 70% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.76 min, *m/z* = 185.8 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.76 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 185.8.

[2135] 

[2136] **단계 2: ((1*R*,2*R*,4*S*)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2137] 방법 3을 사용하여, *N*-메톡시-*N*-메틸-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복스아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, (7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(41 mg, 31% 수율)의 부분입체 이성질체 혼합물을 수득하였다. 상기 (7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 0.442min)로 정제하여, 임의 지정된 ((1*R*,2*R*,4*S*)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(3 mg, 2% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.25 (ddd, *J* = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 9.1, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.75 (dddd, *J* = 25.8, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dddd, *J* = 26.7, 15.1, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 1.75 (dddd, *J* = 12.0, 10.9, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 1H). LCMS R_T = 4.61 min, *m/z* = 328.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.61 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 328.2.

[2138] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 ID (250 mm×21.2 mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH4OH MeOH; 시작 B: 25%, 종료 B: 25%; 유속 (70 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

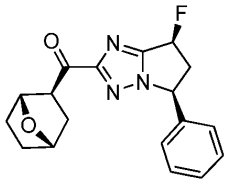
[2139] 

[2140] **((1*S*,2*R*,4*R*)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2141] 상기 (7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 0.523 min)로 정제하여, 임의 지정된 ((1*S*,2*R*,4*R*)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(3 mg, 2% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.03 (ddd, J = 55.8, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J =

8.8, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.51 (m, 2H), 2.95 (dddd, J = 25.0, 15.4, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 2.32 (dtd, J = 12.2, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.63 (m, 5H). LCMS R_T = 4.54 min, *m/z* = 328.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.54 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 328.2.

[2142] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 ID (250 mm×21.2 mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_4OH MeOH; 시작 B: 25%, 종료 B: 25%; 유속 (70 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

[2143] 

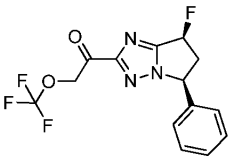
[2144] **((1*R*,2*S*,4*S*)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2145] 상기 (7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 1.220 min)로 정제하여, 임의 지정된 ((1*R*,2*S*,4*S*)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(21 mg, 16% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.23 (ddd, *J* = 56.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 8.9, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.75 (dddd, *J* = 26.1, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dddd, *J* = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dddd, *J* = 11.9, 10.8, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 1.59 (ddt, *J* = 12.8, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.28 - 1.17 (m, 1H). LCMS R_T = 4.61 min, *m/z* = 328.2 $[M+H]^+$.

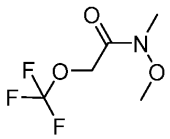
[2146] LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.61 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 328.2.

[2147] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 ID (250 mm×21.2 mm, 5 μm); 조건: 0.1% NH_4OH MeOH; 시작 B: 25%, 종료 B: 25%; 유속 (70 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

[2148] **방법 113**

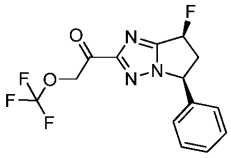
[2149]  실시예 142

[2150] **1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(트라이플루오로메톡시)에탄-1-온**

[2151] 

[2152] **단계 1: *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(트라이플루오로메톡시)아세트아마이드**

[2153] 방법 2를 사용하여, 2-(트라이플루오로메톡시)아세트산으로부터 제조하였다(129 mg, 20% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.88 min, *m/z* = 187.8 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.88 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 187.8.

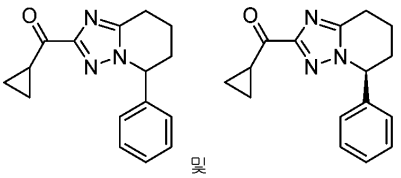


[2154]

[2155] **단계 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(트라이플루오로메톡시)에탄-1-온**

[2156] 방법 3을 사용하여, *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(트라이플루오로메톡시)아세트아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, 1-((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-(트라이플루오로메톡시)에탄-1-온(2 mg, 2% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.26 (ddd, *J* = 56.2, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 8.8, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 2.74 (dddd, *J* = 26.8, 15.3, 3.2, 1.9 Hz, 1H). LCMS R_T = 5.39 min, *m/z* = 330.1 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 5.39 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 330.1.

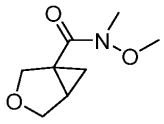
[2157] **방법 114**



[2158] 및

[2159] 실시예 143 실시예 144

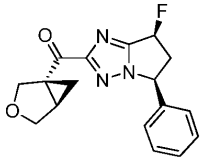
[2160] **((1*R*,5*R*)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 ((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**



[2161]

[2162] **단계 1: *N*-메톡시-*N*-메틸-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-카복스아마이드**

[2163] 방법 3을 사용하여, 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-카복실산으로부터 제조하였다. (150 mg, 56% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS R_T = 0.72 min, *m/z* = 171.9 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 100% 아세토나이트릴, 1.6분에 걸쳐), 체류 시간 0.72 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 171.9.



[2164]

[2165] **단계 2: ((1*R*,5*R*)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2166] 방법 3을 사용하여, *N*-메톡시-*N*-메틸-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-카복스아마이드로부터 제조하였다. 조질 반응 혼합물을 RP-HPLC(20-60% 아세토나이트릴/물(0.1% 폼산 함유), 10 min)로 정제하여, (3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)

메탄온(30 mg, 27% 수율)의 부분입체 이성질체 혼합물을 수득하였다. 상기 (3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 0.736 min)로 정제하여, 임의 지정된 ((1*R*,5*R*)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(28 mg, 25% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.24 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 6.22 (dddd, *J* = 56.4, 7.2, 3.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 3H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 1.84 (td, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 1.13 (dd, *J* = 5.7, 4.0 Hz, 1H). LCMS R_T = 4.58 min, *m/z* = 314.1 $[M+H]^+$.

[2167] LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.58 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 314.1.

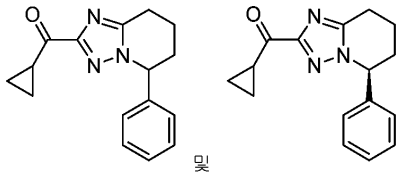
[2168] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OX (50 mm×4.6 mm, 3 μm); 조건: 0.1% NH_4OH MeOH; 시작 B: 25%, 종료 B: 25%; 유속 (4 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

[2169] **((1*S*,5*S*)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2170] 상기 (3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온의 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(체류 시간 = 0.914 min)로 정제하여, 임의 지정된 ((1*S*,5*S*)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(0.5 mg, 0.05% 수율)을 수득하였다. LCMS R_T = 4.58 min, *m/z* = 314.2 $[M+H]^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 2 내지 98% 아세토나이트릴, 7분에 걸쳐), 체류 시간 4.58 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 314.2.

[2171] SFC 조건: 칼럼: 키랄셀 OX (50 mm×4.6 mm, 3 μm); 조건: 0.1% NH_4OH MeOH; 시작 B: 25%, 종료 B: 25%; 유속 (4 mL/min); 칼럼 온도: 40℃.

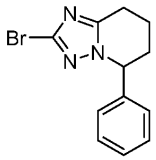
[2172] **방법 115**

[2173]  및

[2174] 실시예 145 실시예 146

[2175] **사이클로프로필-(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온 및**

[2176] **(S)-사이클로프로필(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온**

[2177] 

[2178] **단계 1: 2-브로모-5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘**

[2179] 수소를 아세트산(43 mL) 중의 5-페닐-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-아민(0.90 g, 4.28 mmol) 및 백금(IV) 옥사이드(97.2 mg, 0.428 mmol)의 용액을 통해 버블링하였다. 5분 후, 상기 용액으로부터 니들을 제거하고, 이 반응물을 수소 대기 하에 48시간 동안 교반하였다(약 50% 전환율). 이 반응물을, 메탄올을 사용하여 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다.

[2180] 아세토나이트릴(7.6 mL) 중의 구리(II) 브로마이드(1.72 g, 7.61 mmol) 및 3급-부틸 나이트라이트(0.750 mL, 5.71 mmol)의 용액에, 60℃에서 조질 5-페닐-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-아민(0.80 g, 3.81 mmol)을 가했다. 이어서, 이 반응물을 75℃에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 1M HCl을 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 50% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 2-브로모-5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘(0.354 g, 1.27 mmol, 33% 수율)을 수득하였다. LCMS R_T = 1.15 min, *m/z* = 277.8 $[M + H]^+$.

[2181] **단계 2: 사이클로프로필-(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온**

[2182] **(S)-사이클로프로필(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온**

[2183] 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 M, 0.27 mL, 0.540 mmol)를, THF(1.8 mL) 중의 2-브로모-5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘(50 mg, 0.180 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(71 mg, 0.54 mmol)의 용액에 0℃에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 TLC(100% 이소프로필 아세테이트)로 정제하여, 사이클로프로필-(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온(20.9 mg, 0.078 mmol, 44% 수율)을 수득하였다. 조 물질을 분취용 SFC로 추가로 정제하여, 임의 지정된 (S)-사이클로프로필(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온을 수득하였다.

[2184] **사이클로프로필-(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온:**

[2185] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 - 7.27 (m, 3H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.12 - 2.83 (m, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.04 - 0.92 (m, 4H). LCMS R_T = 4.37 min, *m/z* = 268.1 $[M + H]^+$.

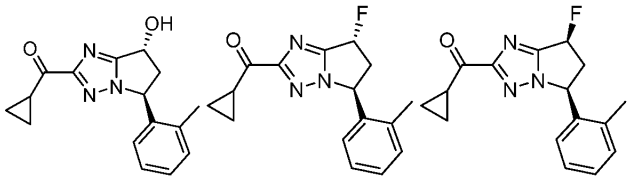
[2186] (S)-사이클로프로필(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온:

[2187] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.85 (m, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.05 - 0.93 (m, 4H). LCMS R_T = 4.39 min, *m/z* = 268.1 $[M + H]^+$.

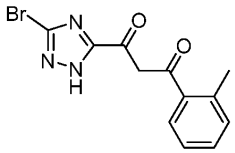
[2188] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 키랄셀 OJ 5 μm, (250 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(0.1 % 암모늄 하이드록사이드 함유)(B), 등용매 용리 프로그램: 15% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 30℃, 파장: 220 nm.

[2189] **방법 116**

[2190] 실시예 147, 148 및 149

[2191] 

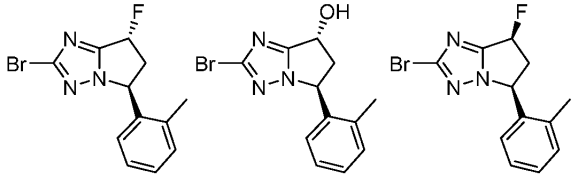
[2192] **사이클로프로필((5S,7R)-7-하이드록시-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 사이클로프로필-[rac-(5S,7R)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 및 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온**



[2193]

[2194] **단계 1: 1-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-(o-톨릴)프로판-1,3-다이온**

[2195] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 1.0 M, 26 mL, 26 mmol)를, THF(32 mL) 중의 1-(o-톨릴)에탄온(1.9 mL, 15 mmol) 및 메틸 3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-카복실레이트(2.0 g, 9.7 mmol)의 용액에 -78℃에서 가했다. 이후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 5% 시트르산 용액(100 mL)을 가하고, 수성 층을이소프로필 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 80% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 1-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-(o-톨릴)프로판-1,3-다이온(2.03 g, 6.59 mmol, 68% 수율)을 수득하였다. LCMS R_T = 1.28 min, *m/z* = 307.8 $[M + H]^+$.



[2196]

[2197] **단계 2: (5S,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸 및 (5S,7R)-2-브로모-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올 및**

[2198] **(5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

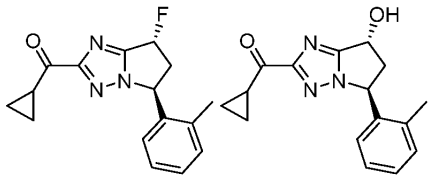
[2199] 나트륨 보로하이드라이드(3.84 g, 97.4 mmol)를, 에탄올(130 mL) 중의 1-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-(o-톨릴)프로판-1,3-다이온(2.00 g, 6.49 mmol)의 용액에 실온에서 가했다. 1시간 후, 암모늄 클로라이드의 포화된 수용액을 가하고, 이 반응물을 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 이소프로필 아세테이트 및 물에 용해시켰다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(6 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. LCMS R_T = 0.96 min, *m/z* = 311.8 $[M + H]^+$. 트라이플루오로아세트산(65 mL)을, 다이클로로메탄(65 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 실온에서 가했다. 30분 후, 이 반응물을 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 다이클로로메탄에 용해시켰다. 여기에 물 및 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가했다. 수성 층을 다이클로로메탄(4 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. LCMS R_T = 1.08 min, *m/z* = 293.8 $[M + H]^+$ 및 LCMS R_T = 0.98 min, *m/z* = 293.8 $[M + H]^+$. 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(3.60 mL, 26.0 mmol)를, 다이클로로메탄(65 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 실온에서 가했다. 30분 후, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 조심스럽게 가했다. 수성 층을 다이클로로메탄(4 x 50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 10% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄, 이어서 10% 메탄올 -다이클로로메탄)로 정제하여, (5S,7R)-2-브로모-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올 및 (5S,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸의 2:1 혼합물(0.470 g) 및 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(0.350 g, 1.18 mmol, 18% 수율)을 수득하였다.

[2200] (5S,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸:

[2201] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 - 7.18 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (ddd, *J* = 56.2, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.11 (td, *J* = 6.8, 3.8 Hz, 1H), 3.44 - 3.27 (m, 1H), 2.92 (ddt, *J* = 27.9, 15.2, 6.5 Hz,

1H), 2.36 (s, 3H). LCMS R_T = 1.26 min, *m/z* = 295.8 $[M + H]^+$.

[2202] (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 - 7.09 (m, 3H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 6.20 (ddd, *J* = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 3.69 (dddd, *J* = 25.4, 15.4, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.39 (s, 3H). LCMS R_T = 1.25 min, *m/z* = 295.7 $[M + H]^+$.



[2203]

[2204] **단계 3: 사이클로프로필((5S,7R)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 사이클로프로필((5S,7R)-7-하이드록시-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

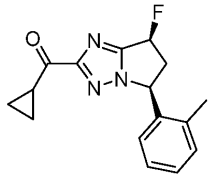
[2205] 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 M, 2.4 mL, 4.76 mmol)를, THF(15.9 mL) 중의 (5S,7R)-2-브로모-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올 및 (5S,7R)-2-브로모-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸의 2:1 혼합물(0.470 g) 및 N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(0.634 g, 4.76 mmol)의 용액에 0℃에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 HPLC/SFC로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필((5S,7R)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(137 mg, 0.480 mmol) 및 사이클로프로필((5S,7R)-7-하이드록시-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(33.8 mg, 0.119 mmol)을 수득하였다.

[2206] 사이클로프로필((5S,7R)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 - 7.14 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (ddd, *J* = 56.2, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.19 (td, *J* = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.27 (m, 1H), 3.11 - 2.91 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 4H). LCMS R_T = 4.81 min, *m/z* = 286.1 $[M + H]^+$.

[2207] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 토러스 다이올(Torus Diol) 5 μm, (150 x 30 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(0.1 % 암모늄 하이드록사이드 함유)(B), 등용매 용리 프로그램: 5% B, 유속: 150 mL/min, 칼럼 온도: 25℃, 파장: 220 nm.

[2208] 사이클로프로필((5S,7R)-7-하이드록시-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 - 7.13 (m, 3H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.25 (bs, 1H), 5.75 (dd, *J* = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 - 2.14 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 4H). LCMS R_T = 4.08 min, *m/z* = 284.1 $[M + H]^+$.

[2209] 분취용 HPLC 정보: 칼럼: 게미니(Gemini)-NX C18, 5μm (50 x 30 mm), 이동 상: 물(0.1 % 암모늄 하이드록사이드 함유)(A)/아세토나이트릴(B), 용리 프로그램 구배: 10% 내지 60% B, 유속: 60 mL/min, 칼럼 온도: 25℃, 파장: 254 nm.



[2210]

[2211] **단계 4: 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

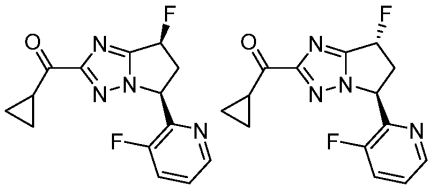
[2212] 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 M, 1.80 mL, 3.55 mmol)를, THF(11.8 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(0.350 g, 1.18 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(0.472 g, 3.55 mmol)의 용액에 0℃에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 SFC로 정제하여, 임의 지정된
사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(0.179 g, 0.627 mmol, 53% 수율)을 수득하였다.

[2213] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.14 (m, 3H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.26 (ddd, J = 56.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.94 (ddd, J = 8.5, 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.48 (m, 1H), 3.01 (ddt, J = 7.6, 6.1, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (dddd, J = 26.8, 15.1, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.18 - 0.99 (m, 4H). LCMS R_T = 4.80 min, m/z = 286.1 $[M + H]^+$.

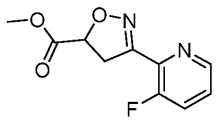
[2214] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 토러스 다이올 5 μm, (150 x 30 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(0.1 % 암모늄 하이드록사이드 함유)(B), 등용매 용리 프로그램: 5% B, 유속: 150 mL/min, 칼럼 온도: 25℃, 파장: 220 nm.

[2215] **방법 117**

[2216] 실시예 150 실시예 151

[2217] 

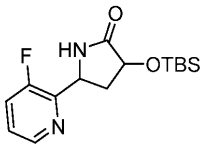
[2218] **사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 사이클로프로필((5S,7R)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2219] 

[2220] **단계 1: 메틸 3-(3-플루오로피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트**

[2221] 트라이에틸아민(9.8 mL, 70 mmol)을, 다이클로로메탄(460 mL) 중의 (2Z)-3-플루오로-N-하이드록시-피리딘-2-카복스이미도일 클로라이드(12.0 g, 68.7 mmol) 및 메틸 아크릴레이트(6.3 mL, 70 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 이 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 수성 층을 다이클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 메틸 3-(3-플루오로-2-피리딜)-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(10.6 g, 47.3 mmol, 68% 수율)를 수득하였다.

[2222] (2Z)-3-플루오로-N-하이드록시-피리딘-2-카복스이미도일 클로라이드의 참조는, 국제 특허 출원 공개 제 WO2006/114706 A1 호(2006)를 참조한다. LCMS R_T = 0.89 min, m/z = 224.8 $[M + H]^+$.

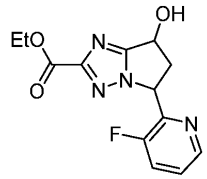


[2223]

[2224] **단계 2: 3-((3급-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(3-플루오로피리딘-2-일)피롤리딘-2-온**

[2225] 니켈(II) 클로라이드 육수화물(21.6 g, 89.2 mmol) 및 메틸 3-(3-플루오로-2-피리딜)-4,5-다이하이드로이속사졸-5-카복실레이트(10.0 g, 44.6 mmol)를 메탄올(372 mL)에 용해시키고, 질소 하에 -30℃로 냉각시켰다. 나트륨 보로하이드라이드(8.79 g, 223 mmol)를 10분에 걸쳐 분획들로 나누어 가했다. 이후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 암모니아 하이드록사이드(100 ml)를 가하고, 이 반응물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 침전물을 여과 제거하였다. 여액을 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. LCMS R_T = 0.75 min, *m/z* = 196.8 $[M + H]^+$. 4-다이메틸아미노피리딘(0.545 g, 4.46 mmol)을, 다이메틸 설폭사이드(89 mL) 중의 조질 기질 및 이미다졸(9.11 g, 134 mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(13.9 g, 89.2 mmol)의 용액에 40℃에서 가했다. 24시간 후, 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(3-플루오로-2-피리딜)피롤리딘-2-온(9.6 g, 31 mmol, 69% 수율)을 수득하였다.

[2226] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) 1:1 부분입체 이성질체들의 혼합물: δ 8.41 - 8.36 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.21 (s, 0.5H), 5.87 (s, 0.5H), 5.18 - 5.10 (m, 0.5H), 4.90 (ddd, *J* = 9.5, 6.3, 1.3 Hz, 0.5H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 0.5H), 2.61 (ddd, *J* = 13.0, 7.5, 3.7 Hz, 0.5H), 2.48 (ddd, *J* = 13.2, 8.1, 6.5 Hz, 0.5H), 2.21 (dt, *J* = 12.3, 9.5 Hz, 0.5H), 0.93 (s, 4.5H), 0.91 (s, 4.5H), 0.22 - 0.13 (m, 6H). LCMS R_T = 1.38 min, *m/z* = 311.0 $[M + H]^+$.

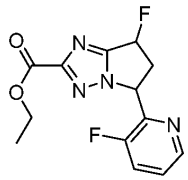


[2227]

[2228] **단계 3: 에틸 5-(3-플루오로피리딘-2-일)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

[2229] 나트륨 하이드라이드(오일 중 60%, 0.390 g, 9.7 mmol)를, N,N-다이메틸폼아마이드(64 mL) 중의 3-[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(3-플루오로-2-피리딜)피롤리딘-2-온(2.0 g, 6.4 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 30분 후, O-다이페닐포스포릴하이드록실아민(2.3 g, 9.7 mmol)을 가했다. 이 반응물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 반응에 적용하였다. LCMS R_T = 1.34 min, *m/z* = 326.0 $[M + H]^+$ 및 LCMS R_T = 1.30 min, *m/z* = 326.0 $[M + H]^+$. 에틸 2-에톡시-2-이미노아세테이트(2.50 g, 16 mmol) 및 조질 잔사를 에탄올(23 mL)에 용해시키고, 이 반응물을 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 반응에 적용하였다. LCMS R_T = 1.38 min, *m/z* = 425.0 $[M + H]^+$ 및 LCMS R_T = 1.34 min, *m/z* = 425.0 $[M + H]^+$. p-톨루엔설폰산 일수화물(1.5 g, 7.7 mmol)을, 톨루엔(25 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 가했다. 이 반응물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 반응에 적용하였다. LCMS R_T = 1.55 min, *m/z* = 407.0 $[M + H]^+$ 및 LCMS R_T = 1.50 min, *m/z* = 407.1 $[M + H]^+$. 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1.0 M, 6.4 mL, 6.4 mmol)를, THF(21 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 가하고, 이 반응물을 40℃에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가했다.

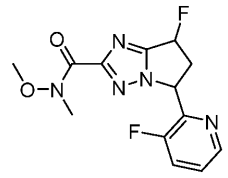
수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 10% 메탄올/ 다이클로로메탄)로 정제하여, 에틸 5-(3-플루오로-2-피리딜)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(0.800 g, 2.74 mmol, 42% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) 1:1 부분입체 이성질체들의 혼합물: δ 8.41 - 8.29 (m, 1H), 7.63 - 7.26 (m, 2H), 6.12 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 0.5H), 6.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.5H), 5.64 (dd, *J* = 7.6, 4.0 Hz, 0.5H), 5.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.5H), 4.51 - 4.38 (m, 2H), 3.45 (ddd, *J* = 14.7, 8.3, 6.6 Hz, 0.5H), 3.29 (ddd, *J* = 13.8, 7.5, 4.3 Hz, 0.5H), 3.10 (ddd, *J* = 13.8, 8.1, 4.0 Hz, 0.5H), 2.74 (d, *J* = 14.4 Hz, 0.5H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS R_T = 0.89 min, *m/z* = 292.9 $[M + H]^+$.



[2230]

[2231] **단계 4: 에틸 7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트**

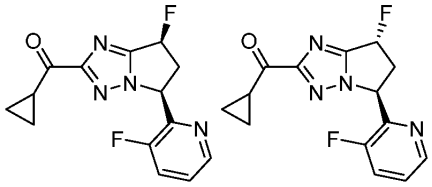
[2232] 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(1.53 mL, 10.9 mmol)를, 다이클로로메탄(27.4 mL) 중의 에틸 5-(3-플루오로-2-피리딜)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(0.800 g, 2.74 mmol)의 용액에 실온에서 가했다. 20분 후, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가했다. 수성 층을 다이클로로메탄(4 x 30 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 10 % DCM - 메탄올)로 정제하여, 에틸 7-플루오로-5-(3-플루오로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(0.800 g, 2.72 mmol, 99% 수율)를 수득하였다. LCMS R_T = 1.01 min, *m/z* = 294.8 $[M + H]^+$.



[2233]

[2234] **단계 5: 7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드**

[2235] 리튬 하이드록사이드 일수화물(1.20 g, 27 mmol)을, THF(9.1 mL), 물(4.5 mL), 및 메탄올(9.1 mL) 중의 에틸 7-플루오로-5-(3-플루오로-2-피리딜)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복실레이트(0.80 g, 2.7 mmol)의 용액에 실온에서 가했다. 1시간 후, 이 반응물을 1 M HCl(27 mL)로 중화시켰다. 이 반응물을 이소프로필 아세테이트(10 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 반응에 적용하였다. LCMS R_T = 0.83 min, *m/z* = 266.8 $[M + H]^+$. 트라이에틸아민(1.5 mL, 11 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(9.1 mL) 중의 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(0.790 g, 4.1 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(0.370 g, 2.7 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.540 g, 5.4 mmol) 및 조질 잔사의 용액에 실온에서 가했다. 2시간 후, 이 반응물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(0% 내지 10% 메탄올 -다이클로로메탄)로 정제하여, 7-플루오로-5-(3-플루오로-2-피리딜)-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(0.224 g, 0.724 mmol, 27% 수율)를 수득하였다. LCMS R_T = 0.85 min, *m/z* = 309.9 $[M + H]^+$.



[2236]

[2237] **단계 6: 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 및 사이클로프로필((5S,7R)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2238] 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5 M, 5.7 mL, 2.85 mmol)를, THF(2.4 mL) 중의 7-플루오로-5-(3-플루오로-2-피리딜)-N-메톡시-N-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카복스아마이드(0.220 g, 0.711 mmol)의 용액에 -50℃에서 가했다. 20분 후, 이 반응물을 실온 욕에 놓고, 3분 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 이 반응물을 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 SFC로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(16.59 mg, 0.057 mmol, 8% 수율) 및 사이클로프로필((5S,7R)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(23.7 mg, 0.082 mmol, 12% 수율)을 수득하였다.

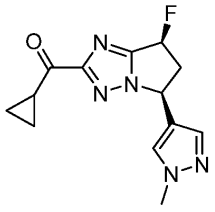
[2239] 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 10.0, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.26 (ddd, J = 56.6, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 3.74 (dddd, J = 19.7, 14.7, 8.5, 7.7 Hz, 1H), 3.16 - 2.84 (m, 2H), 1.18 - 0.93 (m, 4H). LCMS R_T = 3.64 min, m/z = 291.1 $[M + H]^+$.

[2240] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 키랄셀 OJ 5 μm, (250 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(B), 등용매 용리 프로그램: 15% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 35℃, 파장: 261 nm.

[2241] 사이클로프로필((5S,7R)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 10.0, 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.32 (m, 2H), 3.55 - 3.19 (m, 2H), 2.95 (tt, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 1.13 - 0.98 (m, 4H). LCMS R_T = 3.82 min, m/z = 291.1 $[M + H]^+$.

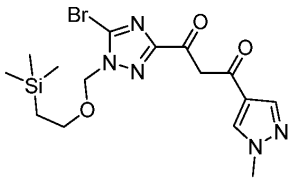
[2242] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 키랄셀 OJ 5 μm, (250 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(B), 등용매 용리 프로그램: 15% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 35℃, 파장: 261 nm.

[2243] **방법 118**



[2244] 실시예 152

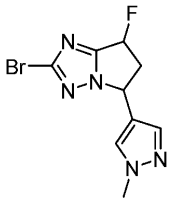
[2245] **사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**



[2246]

[2247] **단계 1: 1-(5-브로모-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-1,3-다이온**

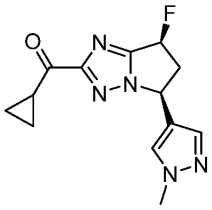
[2248] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 1.0 M, 9.5 mL, 9.5 mmol)를, THF(40 mL) 중의 메틸 5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-카복실레이트(2.0 g, 5.9 mmol) 및 1-(1-메틸피라졸-4-일)에탄온(1.20 g, 9.5 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 이후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 5% 시트르산 용액을 가하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여,1-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-일]-3-(1-메틸피라졸-4-일)프로판-1,3-다이온(2.40 g, 5.60 mmol, 94% 수율)을 수득하였다. LCMS R_T = 1.57 min, *m/z* = 427.9 $[M + H]^+$.



[2249]

[2250] **단계 2: 2-브로모-7-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[2251] 나트륨 보로하이드라이드(3.30 g, 84 mmol)를, 에탄올(110 mL) 중의 1-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-일]-3-(1-메틸피라졸-4-일)프로판-1,3-다이온(2.4 g, 5.6 mmol)의 용액에 실온에서 가했다. 30분 후, 이 반응물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 켄칭하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조질 잔사를 이소프로필 아세테이트에 용해시키고, 물로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. LCMS R_T = 1.17 min, *m/z* = 431.9 $[M + H]^+$. 조질 잔사에 트라이플루오로아세트산(56 mL) 및 다이클로로메탄(56 mL)을 가하고, 이 반응물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응물을 감압 하에 농축하였다. 조질 잔사를 다이클로로메탄에 용해시키고, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가했다. 수성 층을 다이클로로메탄(4 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. LCMS R_T = 0.82 min, *m/z* = 283.8 $[M + H]^+$. 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(3.1 mL, 22 mmol)를 다이클로로메탄(56 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 실온에서 가했다. 20분 후, 이 반응물에 중탄산 나트륨(5.0 g)을 가했다. 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 염수를 가하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(50% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 2-브로모-7-플루오로-5-(1-메틸피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(0.379 g, 1.32 mmol, 24% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1:1 부분입체 이성질체들의 혼합물: δ 7.84 (s, 0.5H), 7.78 (s, 0.5H), 7.52 (d, *J* = 0.8 Hz, 0.5H), 7.45 (d, *J* = 0.8 Hz, 0.5H), 6.33 - 6.03 (m, 1H), 5.88 - 5.74 (m, 0.5H), 5.63 - 5.51 (m, 0.5H), 3.83 (s, 1.5H), 3.82 (s, 1.5H), 3.65 - 3.47 (m, 0.5H), 3.25 - 3.00 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 0.5H). LCMS R_T = 0.92 min, *m/z* = 285.8 $[M + H]^+$.



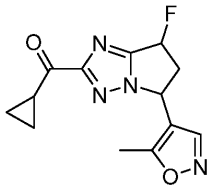
[2252]

[2253] **단계 3: 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2254] 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 M, 2.0 mL, 3.97 mmol)를, THF(13.2 mL) 중의 2-브로모-7-플루오로-5-(1-메틸피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(0.379 g, 1.32 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(0.529 g, 3.97 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 5분 후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 이 반응물을 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 염수를 가하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 SFC로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(44.23 mg, 0.161 mmol, 12% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.21 (ddd, J = 56.4, 7.0, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (ddd, J = 8.2, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 - 3.55 (m, 1H), 2.99 (tt, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 2.80 (dddd, J = 26.4, 14.9, 3.7, 2.4 Hz, 1H), 1.14 - 0.95 (m, 4H). LCMS R_T = 3.10 min, m/z = 276.1 $[M + H]^+$.

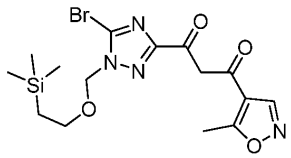
[2255] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 웰코-01 5 μm, (150 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(0.1% 암모늄 하이드록사이드 함유)(B), 등용매 용리 프로그램: 35% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 40℃, 파장: 220 nm.

[2256] **방법 119**



[2257] 실시예 153

[2258] **사이클로프로필(7-플루오로-5-(5-메틸이속사졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

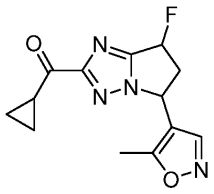


[2259]

[2260] **단계 1: 1-(5-브로모-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(5-메틸이속사졸-4-일)프로판-1,3-다이온**

[2261] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 1.0 M, 7.1 mL, 7.1 mmol)를, THF(30 mL) 중의 메틸 5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-카복실레이트(1.5 g, 4.5 mmol) 및 1-(5-메틸이속사졸-4-일)에탄온(0.890 g, 7.1 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 5분 후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 이 반응물을 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 10% 수성 시트르산 용액을 가하여, pH 2로 조절하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 1-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-일]-3-(5-메틸이속사졸-4-일)프로판-1,3-다이온(1.6 g, 3.7 mmol, 84% 수율)을 수득하였다. LCMS R_T =

1.35 min, *m/z* = 428.9 $[M + H]^+$.



[2262]

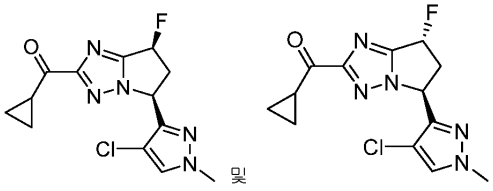
[2263] **단계 2: 사이클로프로필(7-플루오로-5-(5-메틸이속사졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2264] 나트륨 보로하이드라이드(3.30 g, 84 mmol)를 에탄올(110 mL) 중의 1-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-일]-3-(5-메틸이속사졸-4-일)프로판-1,3-다이온(2.4 g, 5.6 mmol)의 용액에 실온에서 가했다. 30분 후, 이 반응물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 켄칭하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조질 잔사를 이소프로필 아세테이트에 용해시키고, 물로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. LCMS R_T = 1.27 min, *m/z* = 432.9 $[M + H]^+$. 황산(10 mL)을 조질 잔사에 가하고, 이 반응물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응물을 물로 희석하였다. 수성 층이 염기성이 될 때까지, 수산화 나트륨(물 중 3 M)을 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(0.470 mL, 3.37 mmol)를 다이클로로메탄(8.4 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 실온에서 가했다. 20분 후, 중탄산 나트륨(2.0 g)를 가했다. 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 염수를 가하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사(0.110 g, 0.383 mmol)를 추가의 정제 없이 다음 반응에 적용하였다. LCMS R_T = 1.02 min, *m/z* = 286.8 $[M + H]^+$. 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 M, 0.38 mL, 0.766 mmol)를, THF(3.8 mL) 중의 조질 잔사 및 N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(0.153 g, 1.15 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 5분 후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 20분 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 이 반응물을 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 SFC로 정제하여, 사이클로프로필(7-플루오로-5-(5-메틸이속사졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온(1.26 mg, 0.0046 mmol)의 부분입체 이성질체 혼합물을 수득하였다. LCMS R_T = 3.63 min, *m/z* = 277.1 $[M + H]^+$.

[2265] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 키랄셀 OX 5 μm, (150 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(B) 등용매 용리 프로그램: 20% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 40℃, 파장: 220 nm

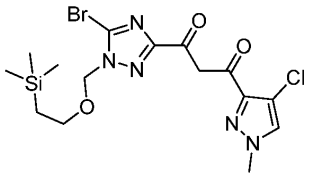
[2266] **방법 120**

[2267] 실시예 154 실시예 155



[2268]

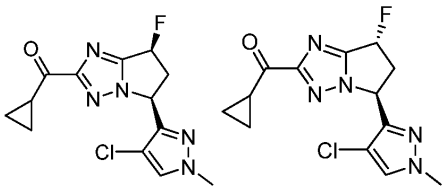
[2269] **((5S,7S)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온 및 ((5S,7R)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온**



[2270]

[2271] **단계 1: 1-(5-브로모-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-1,3-다이온**

[2272] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 1.0 M, 5.9 mL, 5.9 mmol)를, THF(40 mL) 중의 메틸 5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-카복실레이트(2.0 g, 5.9 mmol) 및 1-(4-클로로-1-메틸-피라졸-3-일)에탄온(0.940 g, 5.9 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 5분 후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 이 반응물을 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 10% 수성 시트르산 용액을 가하여, pH 2로 조절하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 1-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-일]-3-(4-클로로-1-메틸-피라졸-3-일)프로판-1,3-다이온(2.40 g, 5.19 mmol, 87% 수율)을 수득하였다. LCMS R_T = 1.68 min, *m/z* = 461.9 $[M + H]^+$.



[2273]

[2274] **단계 2: ((5S,7S)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온 및 ((5S,7R)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온**

[2275] 나트륨 보로하이드라이드(3.10 g, 78 mmol)를, 에탄올(100 mL) 중의 1-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-일]-3-(4-클로로-1-메틸-피라졸-3-일)프로판-1,3-다이온(2.4 g, 5.2 mmol)의 용액에 실온에서 가했다. 30분 후, 이 반응물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 켄칭하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 이 용액을 이소프로필 아세테이트에 용해시키고, 물로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. 황산(10 mL)을 조질 잔사에 가하고, 이 반응물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응물을 물로 희석하였다. 수성 층이 염기성이 될 때까지, 수산화 나트륨(물 중 3 M)을 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다.

[2276] 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(1.5 mL, 10 mmol)를, 다이클로로메탄(26 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 실온에서 가했다. 20분 후, 중탄산 나트륨(2.0 g)을 가했다. 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 염수를 가하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사(0.40 g, 1.25 mmol)를 추가의 정제 없이 다음 반응에 적용하였다. 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 M, 1.2 mL, 2.50 mmol)를, THF(12.5 mL) 중의 조질 잔사 및 N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(0.498 g, 3.74 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 5분 후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 20분 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 이 반응물을 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 SFC로 정제하여, 임의 지정된 ((5S,7S)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온(8.4 mg, 0.027 mmol) 및 ((5S,7R)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온(38.8 mg, 0.125 mmol)을 수득하였다.

[2277] ((5S,7S)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이

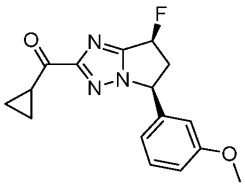
아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 6.23 (ddd, J = 56.8, 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 8.4, 6.5, 5.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (ddt, J = 16.3, 14.6, 8.1 Hz, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 1.14 - 0.99 (m, 4H). LCMS R_T = 3.86 min, m/z = 310.0 $[M + H]^+$.

[2278] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 키랄팩 IB-N 5 μm, (150 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(0.1% 암모늄 하이드록사이드 함유)(B), 등용매 용리 프로그램: 20% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 40℃, 파장: 225 nm

[2279] ((5S,7R)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 6.58 - 6.22 (m, 1H), 6.04 (ddd, J = 7.4, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (tt, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 1.14 - 1.00 (m, 4H). LCMS R_T = 4.01 min, m/z = 310.0 $[M + H]^+$.

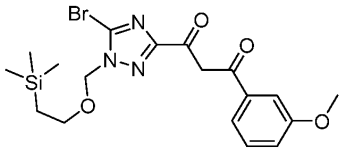
[2280] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 키랄팩 IB-N 5 μm, (150 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(0.1% 암모늄 하이드록사이드 함유)(B), 등용매 용리 프로그램: 20% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 40℃, 파장: 225 nm.

[2281] **방법 121**



[2282] 실시예 156

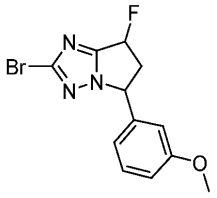
[2283] **사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-메톡시페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**



[2284]

[2285] **단계 1: 1-(5-브로모-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(3-메톡시페닐)프로판-1,3-다이온**

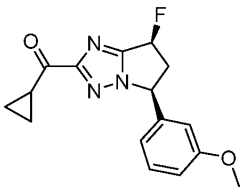
[2286] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 1.0 M, 14 mL, 14 mmol)를, THF(59 mL) 중의 메틸 5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-카복실레이트(3.00 g, 8.9 mmol) 및 1-(3-메톡시페닐)에탄온(2.0 mL, 14 mmol)의 용액에 0℃에서 가했다. 5분 후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 이 반응물을 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 10% 수성 시트르산 용액을 가하여, pH 2로 조절하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 1-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-일]-3-(3-메톡시페닐)프로판-1,3-다이온(4.10 g, 9.02 mmol, 100% 수율; 생성물은 1-(3-메톡시페닐)에탄온으로 오염됨)을 수득하였다. LCMS R_T = 1.80 min, m/z = 453.9 $[M + H]^+$.



[2287]

[2288] **단계 2: 2-브로모-7-플루오로-5-(3-메톡시페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[2289] 나트륨 보로하이드라이드(5.30 g, 140 mmol)를, 에탄올(180 mL) 중의 1-[5-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,2,4-트라이아졸-3-일]-3-(3-메톡시페닐)프로판-1,3-다이온(4.1 g, 9.0 mmol)의 용액에 실온에서 가했다. 30분 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가했다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조질 잔사를 이소프로필 아세테이트에 용해시키고, 물로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. LCMS R_T = 1.40 min, *m/z* = 357.9 $[M + H]^+$. 황산(10 mL)을, 조질 잔사의 용액에 가하고, 이 반응물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응물을 물로 희석하였다. 수성 층이 염기성이 될 때까지, 수산화 나트륨(물 중 3 M)을 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다. LCMS R_T = 1.02 min, *m/z* = 309.8 $[M + H]^+$. 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(2.50 mL, 17.9 mmol)를, 다이클로로메탄(89 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 실온에서 가했다. 20분 후, 중탄산 나트륨(5.0 g)을 가했다. 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 염수를 가하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 2-브로모-7-플루오로-5-(3-메톡시페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.160 mmol, 1.79% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.35 - 7.26 (m, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.97 (ddd, *J* = 56.0, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 - 3.46 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H). LCMS R_T = 1.16 min, *m/z* = 311.8 $[M + H]^+$.



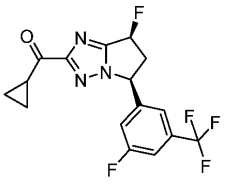
[2290]

[2291] **단계 3: 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-메톡시페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2292] 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 M, 0.24 mL, 0.481 mmol)를, THF(1.6 mL) 중의 (5S,7S)-2-브로모-7-플루오로-5-(3-메톡시페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(50 mg, 0.160 mmol) 및 N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(64 mg, 0.481 mmol)의 용액에 0℃에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 이후, 이 반응물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 SFC로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(3-메톡시페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(2.35 mg, 0.0078 mmol, 5% 수율)을 수득하였다. LCMS R_T = 4.92 min, *m/z* = 302.1 $[M + H]^+$.

[2293] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 셀룰로스-1 5 μm, (150 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(B), 등용매 용리 프로그램: 15% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 40℃, 파장: 220 nm

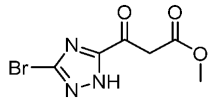
[2294] **방법 122**



[2295] 실시예 157

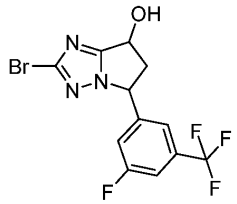
[2296] **사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로**

[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온

[2297] 

[2298] **단계 1: 메틸 3-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-옥소-프로파노에이트**

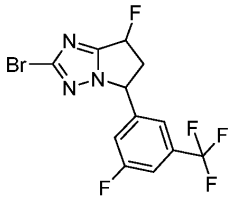
[2299] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 1.0 M, 194 mL, 194 mmol)를, THF(324 mL) 중의 메틸 3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-카복실레이트(20.0 g, 97.1 mmol) 및 메틸 아세테이트(15.5 mL, 194 mmol)의 용액에 -20℃에서 가했다. 첨가 후, 이 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새도록 교반하였다. 이 반응물의 반응 pH를, 10% 수성 시트르산을 가하여 pH 1로 조절하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 메틸 3-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-옥소-프로파노에이트(15.4 g, 62.1 mmol, 64.0% 수율)를 수득하였다. LCMS R_T = 0.91 min, *m/z* = 247.7 $[M + H]^+$.

[2300] 

[2301] **단계 2: 2-브로모-5-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올**

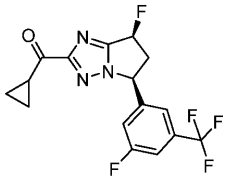
[2302] 피페리디늄 아세테이트(0.250 g, 1.6 mmol)를, 벤젠(8.1 mL) 중의 메틸 3-(3-브로모-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)-3-옥소-프로파노에이트(2.00 g, 8.1 mmol) 및 3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드(1.2 mL 8.1 mmol)의 용액에 가했다. 이 반응물에 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩 및 환류 농축기를 장착하고, 3시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 메틸 2-브로모-5-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-7-하이드록시-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-6-카복실레이트(0.60 g, 1.4 mmol, 18% 수율)를 수득하고, 이를 즉시 다음 반응에 사용하였다. LCMS R_T = 1.28 min, *m/z* = 421.8 $[M + H]^+$.

[2303] 나트륨 클로라이드(0.830 g, 14 mmol)를, 다이메틸 설폭사이드(4.7 mL) 및 물(0.47 mL) 중의 조질 잔사의 용액에 가했다. 이어서, 이 반응물을 120℃에서 15분 동안 가열시키고, 이 시점에서, 이 반응물을 실온의 수욕에 두고, 나트륨 보로하이드라이드(0.270 g, 7.1 mmol)를 가했다. 10분 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가하고, 이 반응물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 2-브로모-5-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(0.320 g, 0.874 mmol, 61% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) 3:1 부분입체 이성질체들의 혼합물: δ 7.45 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 5.46 - 5.35 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 0.75H), 3.18 (ddd, *J* = 14.3, 7.5, 2.5 Hz, 0.25 H), 2.90 (ddd, *J* = 14.2, 7.1, 6.1 Hz, 0.25H), 2.66 (ddd, *J* = 14.5, 3.9, 3.0 Hz, 0.75H). LCMS R_T = 1.19 min, *m/z* = 365.8 $[M + H]^+$.

[2304] 

[2305] **단계 3: 2-브로모-7-플루오로-5-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸**

[2306] 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(0.230 mL, 1.75 mmol)를, 다이클로로메탄(17.5 mL) 중의 2-브로모-5-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-7-올(0.320 g, 0.874 mmol)의 용액에 40℃에서 가했다. 10분 후, 포화된 수성 중탄산 나트륨을 가했다. 이 반응물을 물 및 다이클로로메탄으로 희석하였다. 수성 층을 다이클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카, 0% 내지 100% 이소프로필 아세테이트 - 헵탄)로 정제하여, 2-브로모-7-플루오로-5-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(0.250 g, 0.679 mmol, 78% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) 3:1 부분입체 이성질체들의 혼합물: δ 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.14 - 5.88 (m, 1H), 5.72 (td, *J* = 6.8, 3.6 Hz, 0.75H), 5.60 - 5.44 (m, 0.25H), 3.70 - 3.52 (m, 0.25H), 3.41 (dddd, *J* = 22.4, 15.3, 7.0, 1.3 Hz, 0.75H), 3.01 - 2.80 (m, 1H). LCMS R_T = 1.35 min, *m/z* = 367.7 $[M + H]^+$.

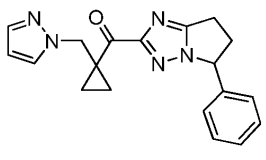
[2307] 

[2308] **단계 4: 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2309] 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2.0 M, 1.0 mL, 2.04 mmol)를, THF(6.8 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸사이클로프로판카복스아마이드(0.271 g, 2.04 mmol) 및 2-브로모-7-플루오로-5-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸(0.250 g, 0.679 mmol)의 용액에 0℃에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가했다. 수성 층을 이소프로필 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 조질 잔사를 분취용 SFC로 정제하여, 임의 지정된 사이클로프로필-[7-플루오로-5-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온(3.47 mg, 0.0097 mmol, 1.4% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (dt, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (dt, *J* = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.26 (ddd, *J* = 56.2, 7.0, 2.1 Hz, 1H), 5.89 (ddd, *J* = 8.9, 6.2, 3.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.66 (dddd, *J* = 25.2, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.83 (dddd, *J* = 26.1, 15.2, 3.4, 2.2 Hz, 1H), 1.16 - 0.99 (m, 4H). LCMS R_T = 5.51 min, *m/z* = 358.1 $[M + H]^+$.

[2310] 분취용 SFC 정보: 칼럼: 웰코-01 5 μm, (150 x 21.2 mm), 이동 상: 이산화탄소(A)/메탄올(B), 등용매 용리 프로그램: 20% B, 유속: 70 mL/min, 칼럼 온도: 40℃, 파장: 220 nm.

[2311] **방법 123**

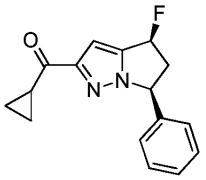
[2312]  실시예 158

[2313] **(1-((1H-피라졸-1-일)메틸)사이클로프로필)(5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온**

[2314] (1-((1H-피라졸-1-일)메틸)사이클로프로필)(5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온을, 방법 2 및 3에 따라, (1R,2R)-2-(1-메틸피라졸-4-일)사이클로프로판카복실산으로부터 제조하였다. 조질 잔사를 분취용-HPLC(게미니-NX C18 50x30 mm, 5 μm, 20-60% 물(0.1% 폼산 함유)/아세토나이트릴)로 추가로 정제하여, 최종 생성물(20.2 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 3.22 - 2.81 (m, 2H), 2.61 - 2.28 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.35 - 1.13 (m, 3H). LCMS R_T = 4.31 min, m/z = 334.2 $(M+H)^+$. LCMS(물(0.1% 폼산 함유) 중 5 내지 95% 아세토나이트릴, 10분에 걸쳐), 체류 시간 4.31 min, ESI+ 검출치 [M+H] = 334.2.

[2315] **추가적인 SFC 정제 및 분석 조건**

[2316] SFC 1

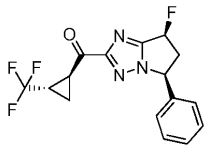


[2317] 실시예 159

[2318] **사이클로프로필((4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)메탄온**

[2319] 임의 지정된 사이클로프로필((4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)메탄온(7.9 mg, 55% 수율). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.34 - 5.96 (m, 1H), 5.88 - 5.51 (m, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2.76 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.04 - 0.74 (m, 4H). LC-MS R_T = 5.11 min, *m/z* = 271.1 $(M+H)^+$.

[2320] SFC 2

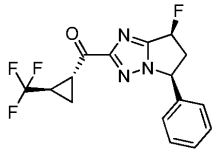


[2321] 실시예 160

[2322] **[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,2S)-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온**

[2323] 임의 지정된 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,2S)-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온(4.2 mg, 31% 수율). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 - 7.08 (m, 5H), 6.50 - 6.06 (m, 1H), 5.93 - 5.55 (m, 1H), 3.76 - 3.25 (m, 1H), 2.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.15 (m, 2H). LC-MS R_T = 5.36 min, *m/z* = 340.1 $(M+H)^+$.

[2324] SFC 3

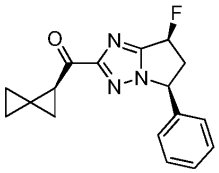


[2325] 실시예 161

[2326] [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1R,2R)-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온

[2327] 임의 지정된 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1R,2R)-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온(12.2 mg, 89% 수율). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 - 7.13 (m, 5H), 6.51 - 6.05 (m, 1H), 5.93 - 5.49 (m, 1H), 3.90 - 3.54 (m, 1H), 2.84 - 2.59 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.64 - 1.26 (m, 2H). LC-MS R_T = 5.40 min, *m/z* = 340.1 $(M+H)^+$.

[2328] SFC 4

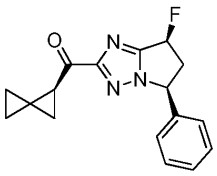


[2329] 실시예 162

[2330] [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(2S)-스파이로[2.2]펜탄-2-일]메탄온.

[2331] 임의 지정된 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(2S)-스파이로[2.2]펜탄-2-일]메탄온(3.2 mg, 39% 수율). LC-MS R_T = 4.95 min, *m/z* = 298.1 $(M+H)^+$.

[2332] SFC 5



[2333] 실시예 163

[2334] [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(2R)-스파이로[2.2]펜탄-2-일]메탄온

[2335] 임의 지정된 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(2R)-스파이로[2.2]펜탄-2-일]메탄온(x mg, x% 수율). LC-MS R_T = 4.94min, *m/z* = 298.1 (M+H).

방법*	장치	용매 A	용매 B	초기 %B	최종 %B	λ [nM]	칼럼	칼럼 치수
SFC 1 분석 피크 1 R.T = 0.693 min	워터스 UPC	이산화탄소	MeOH w/ 0.1% NH4OH	10	10	220	키랄팩 IB-N	
SFC 1 분취 피크 1	PIC 200 키랄	이산화탄소	MeOH w/ 0.1% NH4OH	15	15	236	키랄팩 IB-N	150 x 21.2 mm, 5μM
SFC 2 분석 피크 2 0.900 min	워터스 UPC	이산화탄소	MeOH w/ 0.1% NH4OH	25	25	220	웰크-01 S,S	
SFC 2 분취 피크 2	PIC 200 키랄	이산화탄소	MeOH w/ 0.1% NH4OH	30	30	220	웰크-01 S,S	150 x 21.2 mm, 5μM
SFC 3 분석 피크 1 0.790 min	워터스 UPC	이산화탄소	MeOH w/ 0.1% NH4OH	25	25	220	웰크-01 S,S	
SFC 3 분취 피크 1	PIC 200 키랄	이산화탄소	MeOH w/ 0.1% NH4OH	30	30	220	웰크-01 S,S	150 x 21.2 mm, 5μM
SFC 4 분취 피크 1	PIC 200 키랄	이산화탄소	MeOH	15	15	230	셀룰로스-1	150 x 21.2 mm, 5μM
SFC 5 분취 피크 2	PIC 200 키랄	이산화탄소	MeOH	15	15	230	키랄팩 AD	150 x 21.2 mm, 5μM
* 모든 칼럼 온도는 40℃이되, 단, SFC 1 분취의 경우, 30℃임.								

[2336]

[2337] **RIP1 키나아제 억제 분석(생화학적 분석)**

[2338] 본 발명의 화합물을, 후술되는 바와 같이, RIP1K 활성을 억제하는 이의 능력에 대해 시험하였다.

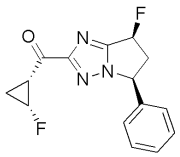
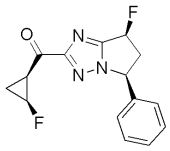
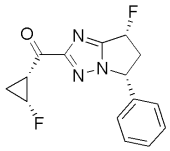
[2339] **효소 분석:** 수용체 상호작용 단백질 키나아제(RIPK1)가 아데노신-5'-트라이포스페이트(ATP)의 가수분해를 촉진하는 능력을, 트랜스스크리너(Transcreener) ADP(아데노신-5'-다이포스페이트) 분석(벨브룩 랩스(BellBrook Labs))을 이용하여 모니터링하였다. 배큘로바이러스-감염된 곤충 세포 발현 시스템으로부터 유도된 정제된 인간 RIP1 키나아제 도메인(2-375)(50 nM)을 시험 화합물과 함께, 30 mM $MgCl_2$, 1 mM 다이티오트레이톨, 50 μM ATP, 0.002% Brij-35, 및 0.5% 다이메틸 설폭사이드(DMSO)를 함유하는 50 mM Hepes 완충액(pH 7.5) 중에서 2시간 동안 배양하였다. 추가적인 12 mM EDTA, 55 ug/mL ADP2 항체 및 4 nM ADP-알렉사플루오르(AlexaFluor)(등록상표) 633 트레이서를 함유하는 1X 벨 브룩스(Bell Brooks) 중지 완충액 B(20mM Hepes (ph7.5), 40 mM 에틸렌다이아민테트라아세트산 및 0.02% Brij-35)를 가하여 반응을 켄칭하였다. 상기 항체에 결합된 트레이서는, RIP1K 반응 동안 생성된 ADP로 대체되었으며, 이는, FP 마이크로 플레이트 판독기 M1000을 사용하여 633 nm에서의 레이저 여기에 의해 측정되는 형광 편광의 감소를 유발한다. 부분 활성(fractional activity)을 시험 물품 농도에 대해 도시하였다. 젠데이터(Genedata)(스위스 바젤 소재)를 사용하여, 이 데이터를 친밀 결합(tight-binding) 겉보기 억제 상수(K_i^{app}) 모리슨(Morrison) 방정식에 대해 피팅하였다(문헌[Williams, J.W. and Morrison, J. F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. *Methods Enzymol* **63**: 437-67]). 하기 식을 사용하여 부분 활성 및 K_i^{app}를 계산하였다:

[2340]
$$\text{부분 활성} = \frac{v_i}{v_o} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{app}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{app})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

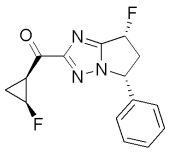
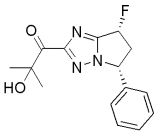
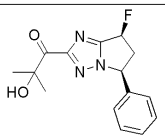
[2341] 상기 식에서, $[E]_T$ 및 $[I]_T$는 각각, 활성 효소 및 시험 물품의 총 농도이다.

[2342] 본 발명의 예시적인 화합물을, 이의 물리화학적 특성 및 시험관 내 RIP1 키나아제 억제 활성 데이터와 함께 하기 표 1 및 2에 제공한다. 각각의 표의 첫번째 칼럼에서 "방법"은, 상기 실시예에 도시된 각각의 화합물의 제조에 사용되는 합성 방법(들)을 지칭한다. 특정 예에서, 특정 입체 이성질체에 대한 키랄 칼럼 체류 시간(분)이 제공된다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 구조에 도시된 입체화학은, 단일 입체 이성질체의 상대적 배치를 나타내는 것이고, 절대 배치(즉, "R" 및/또는 "S")는 임의 지정된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법이 입체 이성질체의 분리를 포함하는 것으로 기술되는 경우, 하기 표 1 또는 표 2의 화합물의 단일 입체 이성질체가 제공된다.

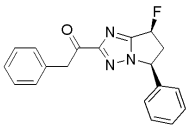
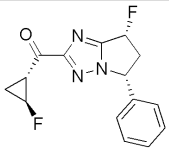
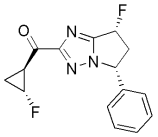
[2343] [표 1]

K_i (uM) 방법	실시예 번호	구조	^{1}H NMR	MS (m/z) R.T.
0.014 방법 1	1	 ((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.20 – 6.18 (m, 0.5H), 6.06 – 6.04 (m, 0.5H), 5.65 – 5.64 (m, 1H), 5.04 – 5.02 (m, 0.5H), 4.90 – 4.87 (m, 0.5H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 1H).	290.1 1.654 min
0.053 방법 1	2	 ((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.18 (m, 0.5H), 6.06 – 6.05 (m, 0.5H), 5.66 – 5.65 (m, 1H), 5.05 – 5.04 (m, 0.5H), 4.90 – 4.87 (m, 0.5H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.23 – 3.20 (m, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.34 – 1.30	290.1 1.662 min,
>10 방법 2	3	 ((5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 1H), 5.99 – 5.97 (m, 1H), 5.53 – 5.50 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H).	289.9 0.849 min

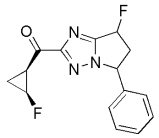
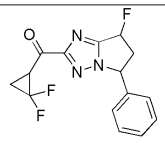
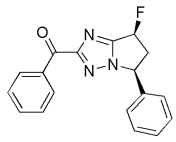
[2344]

>10 방법 2	4	 ((5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 1H), 5.99 – 5.97 (m, 1H), 5.53 – 5.49 (m, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.27 – 3.24 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H).	289.9 0.846 min,
0.023 방법 SP 5	5	 2-하이드록시-2-메틸-1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온 (공지된 절대 입체화학이 아니라 상대적인 것)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 2H), 6.40 – 6.05 (m, 1H), 5.81 – 5.63 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.98 – 2.56 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	290.1 4.029 min
3.4 방법 SP 6	6	 2-하이드록시-2-메틸-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온 (공지된 절대 입체화학이 아니라 상대적인 것)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.12 (m, 2H), 6.37 – 6.01 (m, 1H), 5.82 – 5.53 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.85 – 2.59 (m, 1H), 1.52 – 1.47 (m, 6H).	290.1 4.029 min

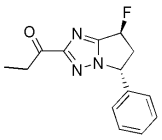
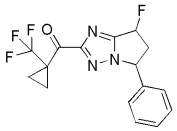
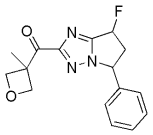
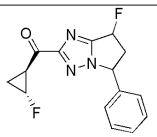
[2345]

0.0122 방법 3	7	 2-페닐-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.57 – 7.15 (m, 10H), 6.25 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 9.1, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.75 (dddd, J = 26.1, 15.5, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.72 (dddd, J = 26.9, 15.4, 3.2, 1.9 Hz, 1H).	322.1 5.24 min
>10 방법 4	8	 ((5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.12 – 5.97 (m, 1H), 5.54 – 5.50 (m, 1H), 5.03 – 4.87 (m, 1H), 3.69 – 3.51 (m, 2H), 3.04 – 2.97 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 2H).	289.9 0.865 min
>10 방법 4	9	 ((5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.54 – 5.51 (m, 1H), 5.02 – 4.84 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 2H).	289.9 0.866 min,

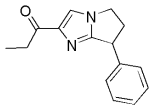
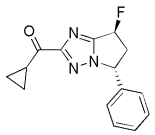
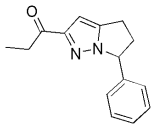
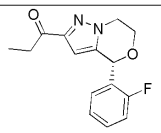
[2346]

0.116 방법 5	10	 (7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[rac-(1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.19 – 6.18 (m, 0.5H), 6.04 – 6.03 (m, 0.5H), 5.67 – 5.61 (m, 1H), 5.08 – 4.89 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 2.91 – 2.75 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 1H), 1.36 – 1.29 (m, 1H)	290.1 1.038 min
0.078 방법 6	11	 (2,2-다이플루오로사이클로프로필)-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.29 (m, 2H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 5.69 – 5.64 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 1H).	307.9 0.875 min
0.0212 방법 7	12	 페닐-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J = 8.5, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.78 (dddd, J = 25.8, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.74 (dddd, J = 26.7, 15.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H).	308.1 5.04 min

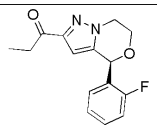
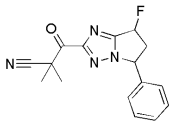
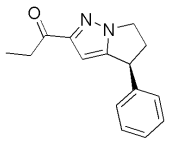
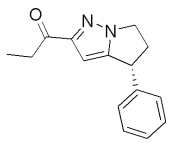
[2347]

0.193 방법 8	13	 1-[rac-(5R,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.27 – 6.26 (m, 0.5H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 5.87 – 5.84 (m, 1H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 3.12 –3.02 (m, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	260.1 0.840 min
0.0112 방법 9	14	 (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.61 – 5.60 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 2H).	339.9 0.933 min,
0.030 방법 10	15	 (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.01 (m, 1H), 5.65 – 5.63 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 2H), 4.52 – 4.48 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H).	302.0 0.816 min
0.0236 방법 11	16	 (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[rac-(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.54 – 5.52 (m, 1H), 5.03 – 4.85 (m, 1H), 3.71 – 3.51 (m, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 2H).	289.9 0.862 min

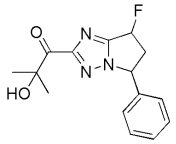
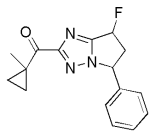
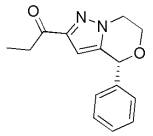
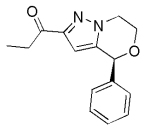
[2348]

0.94 방법 12	17	 1-(7-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 4.42 – 4.38 (m, 1H), 4.25 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.12 – 3.10 (m, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 1.14 – 1.10 (m, 3H)	241.1 0.634 min
0.235 방법 13	18	 사이클로프로필-[rac-(5R,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.29 – 6.26 (m, 0.5H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 5.92 – 5.87 (m, 1H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 3.01 – 3.02 (m, 2H), 1.19 – 1.16 (m, 2H), 1.12 – 1.09 (m, 2H).	272.0 0.849 min
0.0442 방법 14	19	 1-(6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.11 – 7.09 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.54 – 5.50 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 3H), 2.95 – 2.89 (m, 2H), 2.52 – 2.48 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	241.2 1.858 min
>10 방법 15	20	 1-[rac-(4R)-4-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 – 4.15 (m, 4H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	275.2 1.755 min

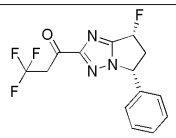
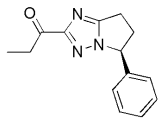
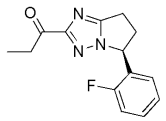
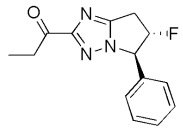
[2349]

0.198 방법 15	21	 1-[rac-(4S)-4-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 2.96 – 2.92 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	275.2 1.761 min
0.0331 방법 16	22	 3-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2,2-다이메틸-3-옥소-프로판나이트릴	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.15 – 6.13 (m, 0.5H), 6.01 – 5.99 (m, 0.5H), 5.57 – 5.56 (m, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).	299.2 1.734 min
2.18 방법 17	23	 (S)-1-(4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 – 7.22 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 1H), 4.37 – 4.33 (m, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 3.14 – 3.12 (m, 1H), 3.02 – 2.96 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	241.0 0.838 min
>10 방법 17	24	 (R)-1-(4-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 – 7.21 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.33 (m, 1H), 4.24 – 4.22 (m, 1H), 3.13 – 3.10 (m, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	240.9 0.843 min

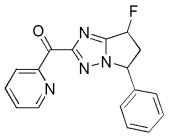
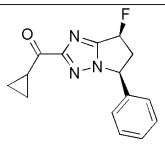
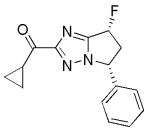
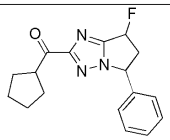
[2350]

0.0899 방법 18	25	 1-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.20 – 6.03 (m, 1H), 5.66 – 5.57 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).	290.1 0.771 min
0.038 방법 19	26	 (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(1-메틸사이클로프로필)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.23 (m, 2H), 6.15 – 6.13 (m, 0.5H), 6.01 – 5.99 (m, 0.5H), 5.60 – 5.59 (m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.97 – 0.92 (m, 2H)	286.1 1.068 min
>10 방법 20	27	 1-[rac-(4R)-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 – 7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.21 – 4.19 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	257.1 1.023 min
0.237 방법 20	28	 1-[rac-(4S)-4-페닐-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 – 7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.30 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 1H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	257.1 1.026 min

[2351]

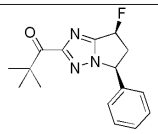
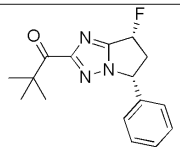
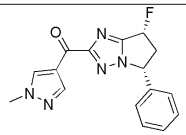
0.134 방법 21	29	 3,3,3-트라이플루오로-1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.19 – 6.17 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.65 – 5.63 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.78 – 3.29 (m, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 1H).	314.1 1.072 min
0.0215 방법 22	30	 1-[rac-(5S)-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.12 – 7.10 (m, 2H), 5.49 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 3.17 – 3.01 (m, 4H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	242.2 1.523 min
0.00739 방법 23	31	 1-[rac-(5S)-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 3.01 – 2.97 (m, 2H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 1.12 (t, J =7.2 Hz, 3H).	260.1 0.977 min
0.737 방법 24	32	 1-[rac-(5R,6S)-6-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 7.31 (m, 3H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 5.63 – 5.61 (m, 0.5H), 5.59 – 5.57 (m, 1H), 5.46 – 5.44 (m, 0.5H), 3.42 – 3.28 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.03 – 3.01 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	260.1 0.977 min

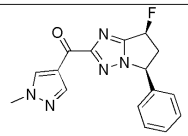
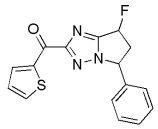
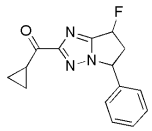
[2352]

2.36 방법 25	33	 (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(2-피리딜)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 – 8.65 (m, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.30 – 6.22 (m, 0.5H), 6.18 – 6.14 (m, 0.5H), 5.75 – 5.55 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 2.74 – 2.45 (m, 1H).	309.1 1.510 min
0.0036 방법 26	34	 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.27 (m, 5H), 6.20 – 6.17 (m, 0.5H), 6.06 – 6.03 (m, 0.5H), 5.66 – 5.64 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 1H), 3.01 – 2.81 (m, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 4H).	272.0 0.817 min
>9.4 방법 26	35	 사이클로프로필-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.19 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 6.05 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.66 – 5.62 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 1H), 3.01 – 2.81 (m, 1H), 1.29 – 1.09 (m, 4H)	271.9 0.816 min
0.0188 방법 27	36	 사이클로펜틸-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.19 – 6.17 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.64 – 5.63 (m, 1H), 3.89 – 3.68 (m, 2H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.02 – 1.60 (m, 8H).	300.2 2.070 min

[2353]

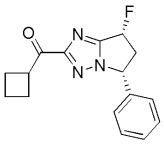
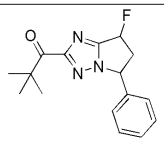
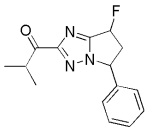
[2354]

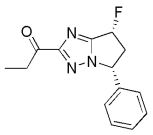
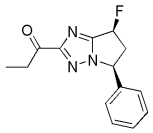
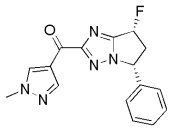
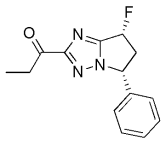
2.83 방법 SP 37	37	 2,2-다이메틸-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온 (공지된 절대 입체화학이 아니라 상대적인 것)	생성된 NMR 없음	288.1 5.26 min
0.00417 방법 SP 38	38	 2,2-다이메틸-1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온 (공지된 절대 입체화학이 아니라 상대적인 것)	생성된 NMR 없음	288.1 5.26 min
0.225 방법 SP 39	39	 (1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (공지된 절대 입체화학이 아니라 상대적인 것)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.43 – 6.09 (m, 1H), 5.88 – 5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.58 (m, 1H).	312.1 3.99 min

>10 방법 SP 40	40	 (1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (공지된 절대 입체화학이 아니라 상대적인 것)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.06 (m, 2H), 6.43 – 6.08 (m, 1H), 5.92 – 5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96 – 2.57 (m, 1H).	312.1 3.99 min
0.0267 방법 28	41	 (rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-(2-티엔일)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 – 8.49 (m, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.24 – 6.22 (m, 0.5H), 6.10 – 6.08 (m, 0.5H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 1H).	314.1 0.891 min
0.0468 방법 26	42	 사이클로프로필-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.18 – 6.15 (m, 0.5H), 6.05 – 6.00 (m, 0.5H), 5.65 – 5.60 (m, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.90 – 2.70 (m, 1H), 1.17 – 1.13 (m, 2H), 1.10 – 1.05 (m, 2H)	272.3 1.031 min

[2355]

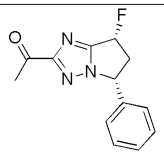
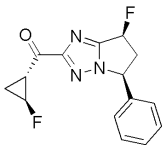
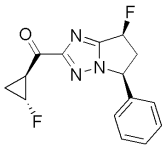
[2356]

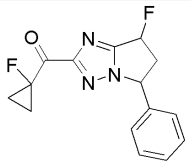
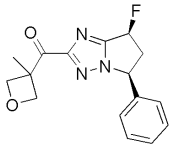
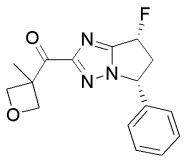
0.012 방법 29	43	 사이클로부틸-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.15 – 6.10 (m, 0.5H), 6.01 – 5.95 (m, 0.5H), 5.60 – 5.55 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 3H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.85 (m, 1H).	286.0 0.883 min
0.0115 방법 30	44	 1-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2,2-다이메틸-프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 6.16 – 6.13 (m, 0.5H), 6.02 – 5.99 (m, 0.5H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).	288.0 0.907 min
0.0143 방법 31	45	 1-(7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-2-메틸-프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	274.2 1.971 min,

1.21 방법 32	46	 1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.14 (m, 0.5H), 6.03 – 6.00 (m, 0.5H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	260.0 0.817 min,
0.00356 방법 32	47	 1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.14 (m, 0.5H), 6.02 – 6.00 (m, 0.5H), 5.65 – 5.58 (m, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.88 – 2.69 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)	260.0 0.822 min
0.416 방법 33	48	 (1-메틸피라졸-4-일)-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 6.22 – 6.19 (m, 0.5H), 6.08 – 6.05 (m, 0.5H), 5.72 – 5.65 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 – 3.70 (m, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 1H).	311.9 0.791 min,
0.0236 방법 32	49	 1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.15 – 6.13 (m, 0.5H), 6.01 – 5.99 (m, 0.5H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	260.2 1.038 min,

[2357]

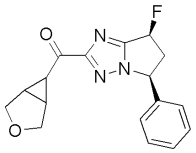
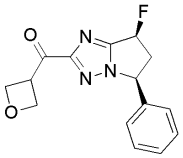
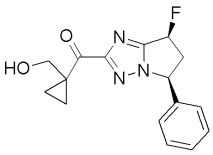
[2358]

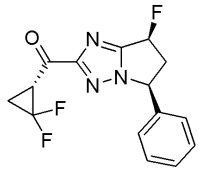
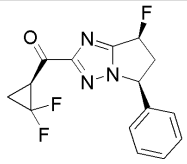
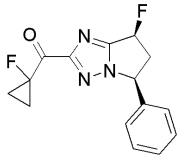
0.0767 방법 34	50	 1-[rac-(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]에탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.16 – 6.14 (m, 0.5H), 6.01 – 6.00 (m, 0.5H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H).	246.2 0.954 min
0.003 방법 35	51	 ((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄온	1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 6.21 – 6.04 (m, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.00 – 4.82 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H).	290.1 1.756 min
0.005 방법 35	52	 ((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메탄온	1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.03 (m, 1H), 5.68 – 5.64 (m, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H).	290.1 1.765min

0.0224 방법 36	53	 (1-플루오로사이클로프로필)-(rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.96 – 5.93 (m, 0.5H), 5.51 – 5.50 (m, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 2H), 1.62 – 1.58 (m, 2H).	290.1 1.726 min
0.028 방법 37	54	 (3-메틸옥세탄-3-일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.15 (m, 0.5H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 5.09 – 5.02 (m, 2H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H).	302.1 0.675 min
>10 방법 38	55	 (3-메틸옥세탄-3-일)-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.15 (m, 0.5H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 5.09 – 5.02 (m, 2H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H).	302.1 0.678 min,

[2359]

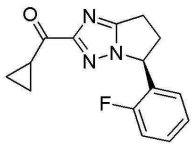
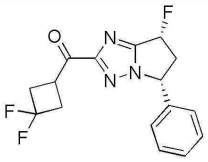
[2360]

0.221 방법 39	56	 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.53 – 5.49 (m, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 2H), 3.82 – 3.80 (m, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.07 – 3.05 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.45 – 2.43 (m, 2H).	313.9 0.821 min
0.0423 방법 40	57	 옥세탄-3-일-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.11 – 5.95 (m, 1H), 5.50 – 5.49 (m, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 4H), 4.72 – 4.68 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H).	287.9 0.782 min,
0.0287 방법 41	58	 [1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.17 – 6.15 (m, 0.5H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.63 – 5.61 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.10 – 1.07 (m, 2H).	302.1 0.648 min

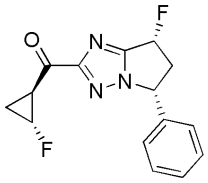
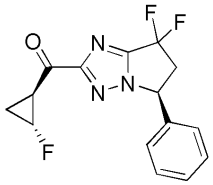
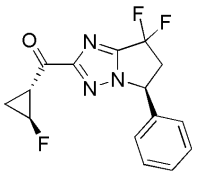
0.0032 방법 42	59	 [(1R)-2,2-다이플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.19 (m, 0.5H), 6.07 – 6.05 (m, 0.5H), 5.66 – 5.65 (m, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 1.98 – 1.97 (m, 1H).	308.1 1.822 min
0.0183 방법 42	60	 [(1S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 6.21 – 6.19 (m, 0.5H), 6.07 – 6.05 (m, 0.5H), 5.68 – 5.66 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 2.86 – 2.83 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 1.96 – 1.93 (m, 1H).	308.1 1.834min
0.0003 방법 43	61	 (1-플루오로사이클로프로필)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.40 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.96 – 5.94 (m, 0.5H), 5.51 – 5.49 (m, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 2H), 1.62 – 1.60 (m, 2H).	290.1 1.736 min

[2361]

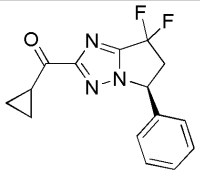
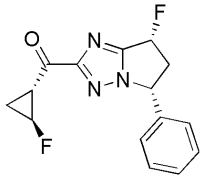
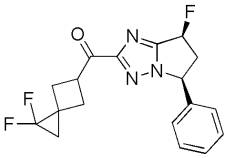
[2362] [표 2]

K_i (uM) 방법	실시예 번호	구조	^{1}H NMR	MS (m/z) R.T.
0.004 방법 44	62	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.16 –7.13 (m, 1H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.92 – 5.88 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.93 – 2.78 (m, 1H), 1.22 – 1.17 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H).	290.2 1.043 min
0.01 방법 45	63	 사이클로프로필-[rac-(5S)-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 5.81 – 5.77 (m, 1H), 3.37 – 3.29 (m, 1H), 3.21 – 3.03 (m, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 1.16 – 1.09 (m, 2H), 1.09 – 1.00 (m, 2H).	272.1 0.699 min
0.78 방법 46	64	 (3,3-다이플루오로사이클로부틸)-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.19 – 6.17 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.64 – 5.63 (m, 1H), 3.94 – 3.93 (m, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 5H).	322.1 1.904 min

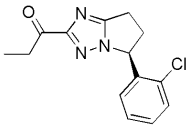
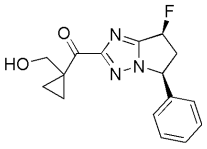
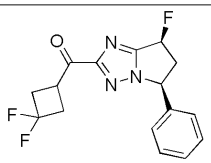
[2363]

0.68 방법 35	65	 [(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.03 (m, 1H), 5.68 – 5.64 (m, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H).	290.1 1.765 min
0.0033 방법 47	66	 [(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 5.99 – 5.92 (m, 1H), 5.02 – 5.00 (m, 0.5H), 4.86 – 4.82 (m, 0.5H), 3.89 – 3.86 (m, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.34 – 3.33 (m, 0.5H), 3.32 – 3.22 (m, 0.5H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.57 (m, 1H).	308.0 0.822 min
0.027 방법 47	67	 [(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 5.98 – 5.94 (m, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 0.5H), 4.86 – 4.83 (m, 0.5H), 3.91 – 3.86 (m, 1H), 3.47 – 3.45 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.56 (m, 1H).	308.1 0.818 min,

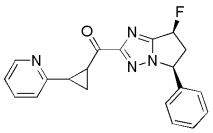
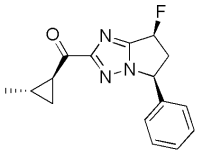
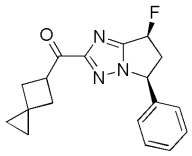
[2364]

0.013 방법 48	68	 사이클로프로필-[(5S)-7,7-다이플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 2H).	290.2 1.238 min
0.790 방법 35	69	 [(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5R,7R)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 6.21 – 6.04 (m, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.00 – 4.82 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H).	290.1 1.756 min
0.017 방법 49	70	 (2,2-다이플루오로스파이로[2.3]헥산-5-일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.64 – 5.62 (m, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.87 – 3.64 (m, 1H), 2.91 – 2.74 (m, 1H), 2.68 – 2.28 (m, 4H), 1.32 – 1.23 (m, 2H).	348.1 1.281및1.298 min,

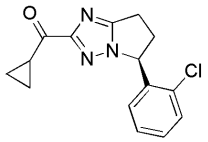
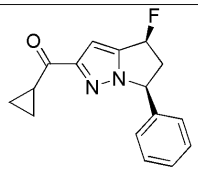
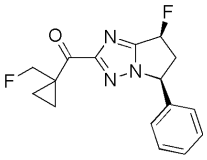
[2365]

0.014 방법 50	71	 1-[(5S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 5.99 – 5.96 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.14 – 3.11 (m, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 2.68 – 2.65 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H).	276.1 1.185 min
0.0049 방법 51	72	 [1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.19 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 2H), 3.84 – 3.68 (m, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 1.72 – 1.67 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H).	0.695 min, 302.1
0.0034 방법 52	73	 (3,3-다이플루오로사이클로부틸)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.20 – 6.17 (m, 0.5H), 6.06 – 6.03 (m, 0.5H), 5.66 – 5.64 (m, 1H), 3.97 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.74 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 5H).	322.2 1.241 min

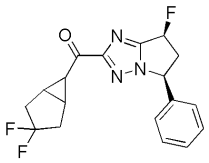
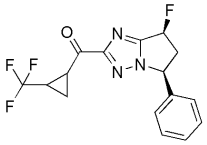
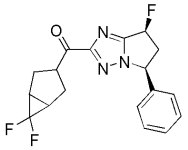
[2366]

0.018 방법 53	74	 [2-(2-피리딜)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 – 8.37 (m, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 4H), 7.27 – 7.17 (m, 3H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 3.83 – 3.67 (m, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H).	348.9 0.745 min
0.0037 방법 54	75	 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.20 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.63 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.19 – 1.14 (m, 3H), 1.01 – 0.91 (m, 1H).	286.1 0.793 min
0.0035 방법 55	76	 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.3]헥산-5-일-메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.10 – 5.94 (m, 1H), 5.50 – 5.47 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m,1H), 3.01 – 2.70 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.31 – 2.26 (m, 2H), 0.51 – 0.47 (m, 2H), 0.43 – 0.40 (m, 2H).	312.0 0.904 min

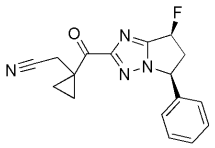
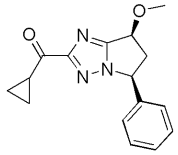
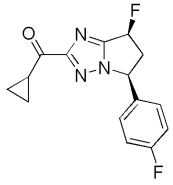
[2367]

0.014 방법 56	77	 사이클로프로필-[(5S)-5-(2-클로로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.00 – 5.96 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 1.20 – 1.15 (m, 2H), 1.11 – 1.07 (m, 2H).	288.1 1.187 min
0.020 방법 57	78	 사이클로프로필-[rac-(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온 (거울상 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 6.90 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.09 – 5.92 (m, 1H), 5.53 – 5.49 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 2.97 – 2.79 (m, 2H), 1.22 – 1.19 (m, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 2H).	270.9 0.870 min
0.0034 방법 58	79	 [1-(플루오로메틸)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.12 (m, 0.5H), 6.01 – 5.98 (m, 0.5H), 5.62 – 5.60 (m, 1H), 4.83 – 4.76 (m, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 2H).	304.2 1.188 min

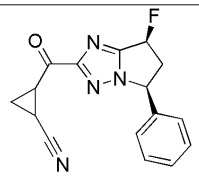
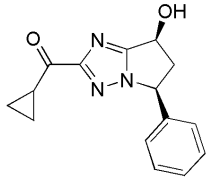
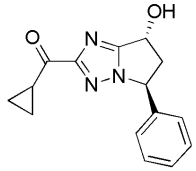
[2368]

0.033 방법 59	80	 (3,3-다이플루오로-6-바이사이클로[3.1.0]헥산일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.19 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.64 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.03 – 3.02 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.54 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 2H), 2.20 – 2.18 (m, 2H).	348.2 1.255 min
0.028 방법 60	81	 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 6.22 – 6.05 (m, 1H), 5.70 – 5.65 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 1.53 – 1.46 (m, 2H).	339.9 0.904 min
0.010 방법 61	82	 (6,6-다이플루오로-3-바이사이클로[3.1.0]헥산일)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.12 – 5.94 (m, 1H), 5.52 – 5.48 (m, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 0.5H), 3.88 – 3.85 (m, 0.5H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 4H), 2.08 – 2.04 (m, 2H).	347.9 0.896 min

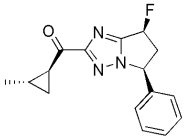
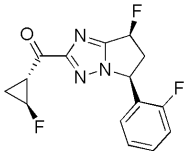
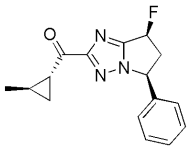
[2369]

0.0037 방법 62	83	 2-[1-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로필]아세토나이트릴	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.14 (m, 0.5H), 6.03 – 6.00 (m, 0.5H), 5.65 – 5.59 (m, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H).	311.1 0.717 min
0.15 방법 63	84	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-메톡시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.31 (m, 5H), 5.56 – 5.52 (m, 1H), 4.94 – 4.92 (m, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 4H), 3.02 – 3.01 (m, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 1H), 1.17 – 1.15 (m, 2H), 1.10 – 1.07 (m, 2H).	284.1 0.709 min
0.009 방법 64	85	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.20 – 6.04 (m, 1H), 5.65 – 5.65 (m, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 1.20 – 1.09 (m, 4H).	289.9 0.833 min

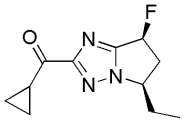
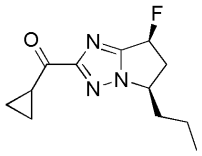
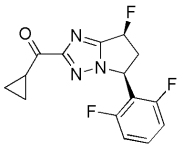
[2370]

0.16 방법 65	86	 2-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]-사이클로프로판카보나이트릴 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 – 7.42 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.56 – 5.53 (m, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H).	296.9 0.818 min
0.013 방법 66	87	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.36 (m, 5H), 5.44 – 5.41 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.99 – 2.96 (m, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 1.30 – 1.29 (m, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H).	270.2 2.061 min
0.180 방법 67	88	 사이클로프로필-[(5S,7R)-7-하이드록시-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 5.76 – 5.73 (m, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.52 – 5.49 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 2H), 1.06 – 1.04 (m, 2H).	270.2 0.906 min

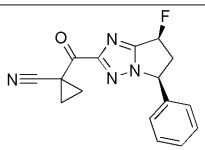
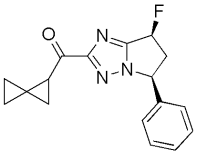
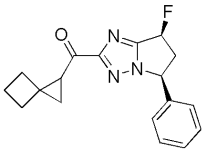
[2371]

0.015 방법 68	89	 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1S,2S)-2-메틸사이클로프로필]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.19 – 6.17 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.67 – 5.62 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.45 – 1.39 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.99 – 0.96 (m, 1H).	286.1 0.756 min
0.0034 방법 69	90	 [(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.93 – 5.89 (m, 1H), 5.01 – 4.87 (m, 0.5H), 4.85 – 4.82 (m, 0.5H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 1H).	308.0 0.852 min
0.0034 방법 70	91	 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[(1R,2R)-2-메틸사이클로프로필]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.20 – 6.16 (m, 0.5H), 6.06 – 6.02 (m, 0.5H), 5.67 – 5.61 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 1.64 – 1.60 (m, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.00 – 0.95 (m, 1H).	286.1 0.757 min

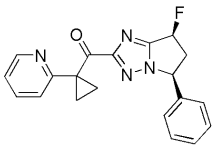
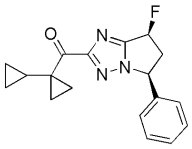
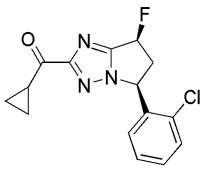
[2372]

0.870 방법 71	92	 사이클로프로필-[(5R,7S)-5-에틸-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.09 – 5.89 (m, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H), 1.17 – 1.11 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	224.0 0.770 min
0.041 방법 72	93	 사이클로프로필-[(5R,7S)-7-플루오로-5-프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.07 – 5.91 (m, 1H), 4.59 – 4.53 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.11 – 3.07 (m, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), 1.23 – 1.11 (m, 4H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	238.2 0.972 min
0.0031 방법 73	94	 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,6-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.24 – 6.21 (m, 0.5H), 6.10 – 6.07 (m, 0.5H), 5.98 – 5.94 (m, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 1.18 – 1.16 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H).	308.1 0.740 min

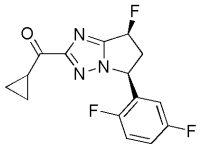
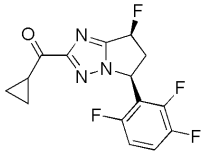
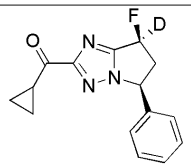
[2373]

0.0027 방법 74	95	 1-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐]사이클로프로판카보나이트릴	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.78 – 7.27 (m, 2H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.57 – 5.55 (m, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.84 – 1.81 (m, 2H).	296.9 0.813 min
0.0036 방법 75	96	 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.2]펜탄-2-일-메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.33 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.09 – 5.93 (m, 1H), 5.52 – 5.44 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.63 – 1.61 (m, 1H), 1.05 – 0.97 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 1H), 0.88 – 0.83 (m, 1H).	298.1 0.786 min
0.0084 방법 76	97	 [(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-스파이로[2.3]헥산-2-일-메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.11 – 5.95 (m, 1H), 5.51 – 5.48 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.38 – 2.13 (m, 4H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.56 – 1.52 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H).	312.1 0.821 min

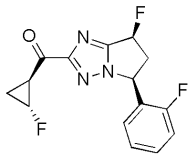
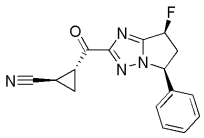
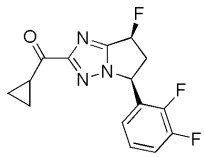
[2374]

0.11 방법 77	98	 [1-(2-피리딜)사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 – 8.40 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 3H), 7.26 – 7.10 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 3H), 6.00 – 5.83 (m, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 1H).	349.2 1.678 min
0.0029 방법 78	99	 (1-사이클로프로필사이클로프로필)-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.09 – 5.91 (m, 1H), 5.52 – 5.45 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.54 – 1.50 (m, 2H), 0.78 – 0.76 (m, 2H), 0.43 – 0.39 (m, 2H), 0.07 – 0.03 (m, 2H).	312.1 0.816 min
0.0035 방법 79	100	 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2-클로로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 6.10 – 6.06 (m, 0.5H), 6.01 – 5.95 (m, 1H), 5.95 – 5.93 (m, 0.5H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 2H).	306.1 1.049 min

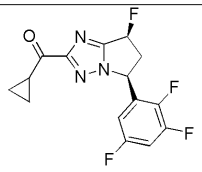
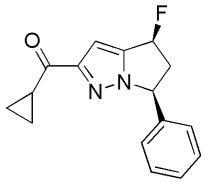
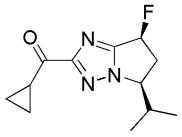
[2375]

0.0036 방법 80	101	 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,5-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.90 – 5.86 (m, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 1.21 – 1.18 (m, 2H), 1.15 – 1.11 (m, 2H).	308.1 1.007 min
0.0036 방법 81	102	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,6-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.93 – 6.90 (m, 1H), 6.19 – 6.03 (m, 1H), 5.86 – 5.83 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 1.34 – 1.31 (m, 2H), 1.13 – 1.08 (m, 2H).	325.9 0.864 min
0.0079 방법 82	103	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-듀테리오-7-플루오로-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 5.67 – 5.63 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 1.19 – 1.16 (m, 2H), 1.12 – 1.09 (m, 2H).	273.1 0.738 min

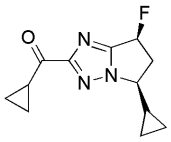
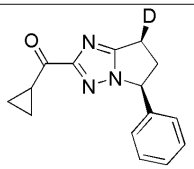
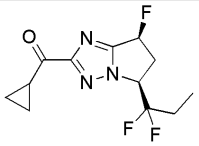
[2376]

0.0032 방법 83	104	 [(1S,2R)-2- 플루오로사이클로프로필]-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2-플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 6.98 – 6.97 (m, 1H), 6.13 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.98 (m, 0.5H), 5.87 – 5.85 (m, 1H), 5.05 – 5.04 (m, 0.5H), 4.89 – 4.88 (m, 0.5H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.58 – 3.54 (m, 1H), 3.01 – 2.95 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 2H).	308.1 1.763 min
0.013 방법 84	105	 rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-카보닐] 사이클로프로판카보나이트릴 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 6.22 – 6.20 (m, 0.5H), 6.08 – 6.06 (m, 0.5H), 5.70 – 5.67 (m, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.62 – 3.31(m, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 2H).	297.2 0.957 min
0.0031 방법 85	106	 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(2,3-다이플루오로페닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.88 – 5.84 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 1.36 – 1.31 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 2H).	308.1 0.666 min

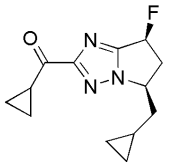
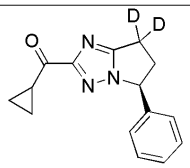
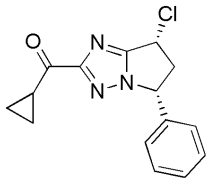
[2377]

0.0039 방법 86	107	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-(2,3,5-트라이플루오로페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 – 7.26 (m, 1H), 6.78 – 6.75 (m, 1H), 6.23 – 6.06 (m, 1H), 5.96 – 5.93 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 1.22 – 1.11 (m, 4H).	326.2 1.029 min
0.0037 방법 57	108	 사이클로프로필-[(4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, *J*= 2.8Hz, 1H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.95 – 5.93 (m, 0.5H), 5.51 – 5.49 (m, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 1H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 1.23 – 1.20 (m, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 2H).	271.0 0.883 min
0.150 방법 87	109	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-플루오로-5-이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 – 5.83 (m, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 3.22 – 3.18 (m, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 1.34 – 1.33 (m, 2H), 1.13 – 1.10 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).	238.0 0.822 min

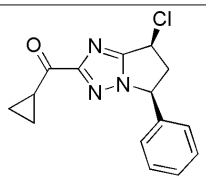
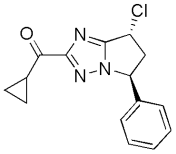
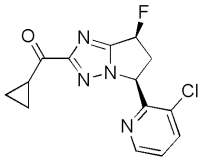
[2378]

0.310 방법 88	110	 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-사이클로프로필-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.05 – 5.89 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.51 – 3.35 (m, 1H), 3.14 – 3.10 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 5H), 0.79 – 0.67 (m, 3H), 0.58 – 0.52 (m, 1H).	236.1 0.677 min
0.0082 방법 89	111	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-듀테리오-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 5.52 – 5.48 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H).	255.1 1.551 min
0.071 방법 90	112	 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (거울상 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.97 – 5.80 (m, 1H), 4.90 – 4.78 (m, 1H), 3.45 – 3.25 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.95 – 2.75 (m, 1H), 2.28 – 2.00 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H), 1.07 – 0.98 (m, 5H).	274.1 0.766 min

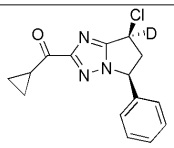
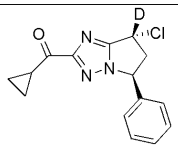
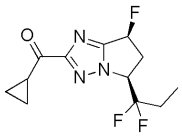
[2379]

0.043 방법 91	113	 사이클로프로필-[(5R,7S)-5-(사이클로프로필메틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.02 – 6.00 (m, 0.5H), 5.88 – 5.86 (m, 0.5H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 3.37 – 3.23 (m, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.68 – 1.65 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 4H), 0.90 – 0.77 (m, 1H), 0.49 – 0.47 (m, 2H), 0.10 – 0.02 (m, 2H).	250.2 0.635 min
0.018 방법 92	114	 사이클로프로필-[(5S)-7,7-다이듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 5.52 – 5.48 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H).	256.2 1.549 min
0.790 방법 93	115	 사이클로프로필-[(5R,7R)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 2H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.10 – 1.06 (m, 2H).	288.2 1.033 min

[2380]

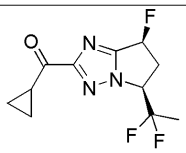
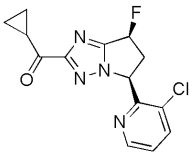
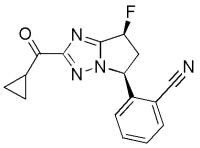
0.004 방법 93	116	 사이클로프로필-[(5S,7S)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 1.34 – 1.31 (m, 2H), 1.11 – 1.07 (m, 2H).	288.2 1.034 min
0.56 방법 94	117	 사이클로프로필-[(5S,7R)-7-클로로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.34 – 7.32 (m, 2H), 5.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.69 – 5.67 (m, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 3.03 – 3.00 (m, 1H), 1.19 – 1.16 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H).	288.2 1.028 min
0.032 방법 95	118	 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(3-클로로-2-피리딜)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (거울상 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 6.24 – 6.03 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 1.18 – 1.15 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H).	306.9 0.780 min

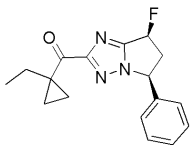
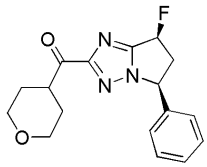
[2381]

0.036 방법 96	119	 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (거울상 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.33 – 7.31 (m, 2H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 1.21 – 1.16 (m, 2H), 1.13 – 1.09 (m, 2H).	289.1 1.033 min
0.910 방법 97	120	 사이클로프로필-[rac-(5S,7R)-7-클로로-7-듀테리오-5-페닐-5,6-다이하이드로피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (거울상 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 – 7.69 (m, 3H), 7.63 – 7.61 (m, 2H), 6.14 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.59 (m, 1H), 1.48 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.37 (m, 2H).	289.2 1.033 min
<0.005 방법 90	121	 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로프로필)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 – 5.84 (m, 1H), 4.71 – 4.66 (m, 1H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.35–1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.17 – 1.15 (m, 2H), 1.14 – 1.11 (m, 2H).	273.9 0.818 min

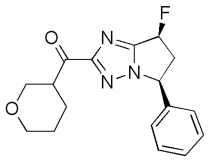
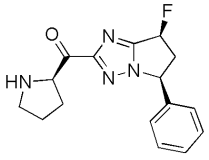
[2382]

[2383]

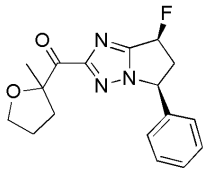
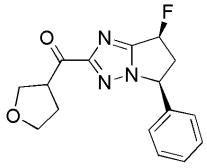
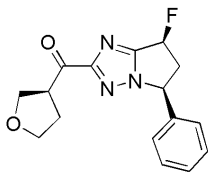
0.360 방법 98	122	 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-다이플루오로에틸)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (거울상 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 – 5.84 (m, 1H), 4.75 – 4.55 (m, 1H), 3.38 – 3.29 (m, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 1.86 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H), 1.36 – 1.33 (m, 2H), 1.16 – 1.12 (m, 2H).	259.9 0.828 min
0.010 방법 95	123	 사이클로프로필-[(5S,7S)-5-(3-클로로-2-피리딜)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 6.14 – 6.12 (m, 1H), 6.11 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.98 (m, 0.5H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 2H), 1.34 – 1.32 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H).	307.0 0.617 min
0.061 방법 99	124	 2-[(5S,7S)-2-(사이클로프로판카보닐)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-5-일]벤조나이트릴	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.15 – 6.12 (m, 0.5H), 6.00 – 5.98 (m, 1.5H), 3.90 – 3.74 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 2H).	397.2 0.915 min

0.004 방법 100	125	 (1-에틸사이클로프로필)-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.20 (ddd, J = 56.5, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.69 (ddd, J = 8.5, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 26.1, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.68 (dddd, J = 26.6, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.73 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 1.58 (dq, J = 4.4, 1.7, 1.2 Hz, 2H), 0.93 (q, J = 3.2, 2.6 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	300.1 5.29 min
0.057 방법 101	126	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-테트라하이드로피란-4-일-메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 8.9, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (ddt, J = 11.0, 4.6, 2.4 Hz, 2H), 3.74 (dddd, J = 26.1, 15.5, 8.6, 7.2 Hz, 1H), 3.60 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.42 (tdd, J = 11.4, 3.6, 2.2 Hz, 2H), 2.70 (dddd, J = 26.7, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.76 (tdt, J = 10.8, 4.5, 2.2 Hz, 2H), 1.58 (dtdd, J = 13.3, 11.7, 8.8, 4.5 Hz, 2H).	316.1 4.22 min

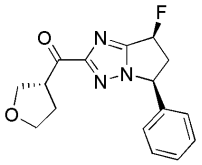
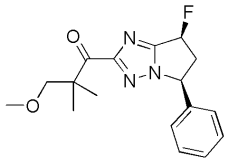
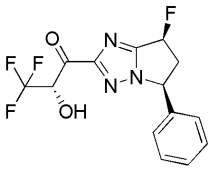
[2384]

0.016 방법 102	127	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-테트라하이드로피란-3-일-메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 – 7.34 (m, 3H), 7.25 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.23 (dddd, J = 56.4, 7.2, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 8.8, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (tdd, J = 10.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.65 (m, 2H), 3.57 (tdd, J = 9.8, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 10.9, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 1H), 1.78 – 1.47 (m, 3H).	316.1 4.42 min
0.65 방법 103	128	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(2R)-피롤리딘-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (ddt, J = 11.8, 6.1, 1.6 Hz, 2H), 6.35 – 5.99 (m, 1H), 5.82 – 5.52 (m, 1H), 4.37 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.45 (m, 1H), 3.12 – 2.51 (m, 3H), 2.40 – 0.29 (m, 4H).	300.9 0.88 min

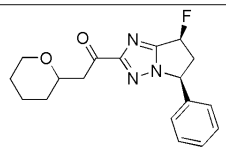
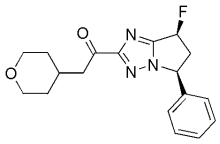
[2385]

0.047 방법 104	129	 (2-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 6.23 (ddt, J = 56.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (ddt, J = 8.9, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 2H), 2.71 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.53 (d, J = 3.6 Hz, 3H).	316.1 4.66 min
0.008 방법 105	130	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 2H).	302.2 4.33 min
<0.005 방법 106	131	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(3S)-테트라하이드로퓨란-3-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 2H).	302.2 4.33 min

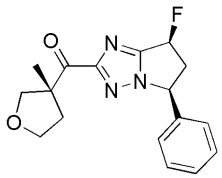
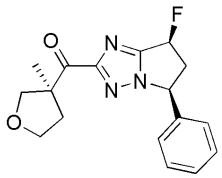
[2386]

<0.005 방법 106	132	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(3R)-테트라하이드로퓨란-3-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 2H).	302.2 4.33 min
<0.005 방법 107	133	 3-메톡시-2,2-다이메틸-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.5, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 8.9, 6.5, 2.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	318.2 5.44 min
0.220 방법 108	134	 rac-(2S)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]프로판-1-온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.42 (dddd, J = 9.2, 7.4, 6.3, 3.3 Hz, 3H), 7.26 (td, J = 8.3, 7.8, 1.6 Hz, 2H), 6.27 (dddd, J = 56.3, 7.3, 3.5, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 9.0, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.77 (dddd, J = 25.7, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 1H).	330.1 4.82 min

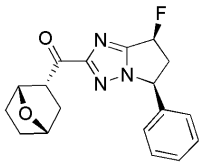
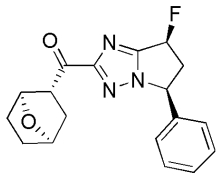
[2387]

0.180 방법 109	135	 1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-2-테트라하이드로피란-2-일-에탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	생성된 NMR 없음	330.2 4.94 min
0.032 방법 110	136	 1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-2-테트라하이드로피란-4-일-에탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.22 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (ddd, J = 8.5, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.84 – 3.63 (m, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 2.71 (dddd, J = 26.7, 15.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 2.10 (ttt, J = 11.0, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 1.55 (ddd, J = 12.9, 4.2, 2.0 Hz, 2H), 1.23 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 0.87 – 0.65 (m, 1H).	330.2 2.51 min

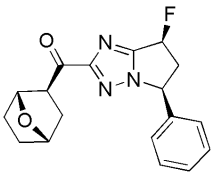
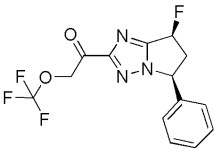
[2388]

<0.005 방법 111	137	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(3R)-3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 8.9, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 3H), 3.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.71 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J = 12.6, 8.2, 6.8 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 13.0, 7.6, 5.6 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H).	316.2 4.68 min
<0.005 방법 111	138	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(3S)-3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.3, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 8.9, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 89. Hz, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 3H), 3.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.71 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 1.82 (ddd, J = 12.6, 7.6, 5.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H).	316.2 4.68 min

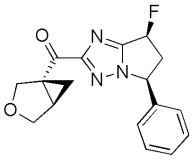
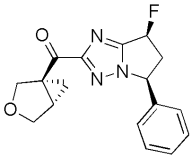
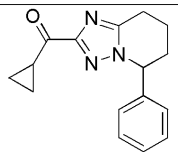
[2389]

0.140 방법 112	139	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1R,2R,4S)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.25 (ddd, J = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 9.1, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.75 (dddd, J = 25.8, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dddd, J = 26.7, 15.1, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 1.75 (dddd, J = 12.0, 10.9, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.50 – 1.36 (m, 2H), 1.29 – 1.17 (m, 1H).	328.2 4.61 min
0.150 방법 112	140	 ((1S,2R,4R)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.03 (ddd, J = 55.8, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 8.8, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 2H), 2.95 (dddd, J = 25.0, 15.4, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 2.32 (dtd, J = 12.2, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.63 (m, 5H).	328.2 4.54 min

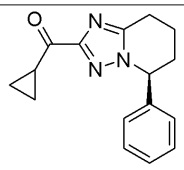
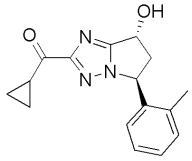
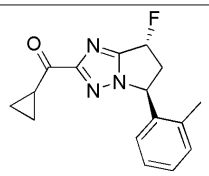
[2390]

0.009 방법 112	141	 ((1*R*,2*S*,4*S*)-7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)((5*S*,7*S*)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[1,2-*b*][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 8.9, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.75 (dddd, J = 26.1, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dddd, J = 11.9, 10.8, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 1.59 (ddt, J = 12.8, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 1H).	328.2 4.61 min
0.009 방법 113	142	 1-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-2-(트라이플루오로메톡시)에탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.26 (ddd, J = 56.2, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 8.8, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.84 – 3.63 (m, 1H), 2.74 (dddd, J = 26.8, 15.3, 3.2, 1.9 Hz, 1H).	330.1 5.39 min

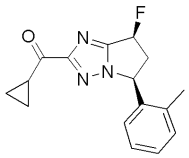
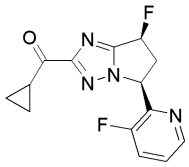
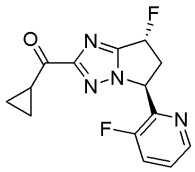
[2391]

<0.005 방법 114	143	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1R,5R)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.24 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 6.22 (dddd, J = 56.4, 7.2, 3.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 – 5.65 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 3H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 1.84 (td, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 1.13 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H).	314.1 4.58 min
0.230 방법 114	144	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일]메탄온	생성된 NMR 없음	314.2 4.58 min
0.26 방법 115	145	 사이클로프로필-(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 – 7.27 (m, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.12 – 2.83 (m, 3H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.04 – 0.92 (m, 4H).	268.1 4.37 min

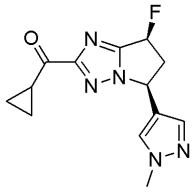
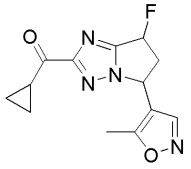
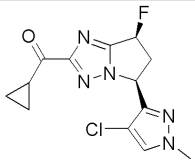
[2392]

0.07 방법 115	146	 (S)-사이클로프로필(5-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.42 – 7.23 (m, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.12 – 2.85 (m, 3H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.05 – 0.93 (m, 4H).	268.1 4.39 min
0.45 방법 116	147	 사이클로프로필((5S,7R)-7-하이드록시-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 – 7.13 (m, 3H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.25 (bs, 1H), 5.75 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 1.09 – 0.96 (m, 4H).	284.1 4.08 min
0.73 방법 116	148	 사이클로프로필-[rac-(5S,7R)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.33 – 7.14 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (ddd, J = 56.2, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.19 (td, J = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 3.59 – 3.27 (m, 1H), 3.11 – 2.91 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.14 – 1.01 (m, 4H).	286.1 4.81 min

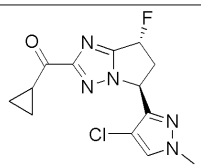
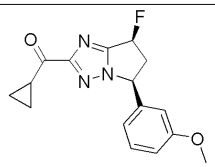
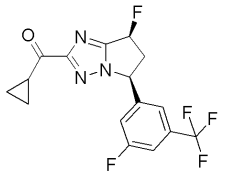
[2393]

0.039 방법 116	149	 사이클로프로필-[rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-(o-톨릴)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.35 – 7.14 (m, 3H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 6.26 (ddd, J = 56.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.94 (ddd, J = 8.5, 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.94 – 3.48 (m, 1H), 3.01 (ddt, J = 7.6, 6.1, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (dddd, J = 26.8, 15.1, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.18 – 0.99 (m, 4H).	286.1 4.80 min
0.010 방법 117	150	 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 10.0, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.26 (ddd, J = 56.6, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 6.10 – 5.99 (m, 1H), 3.74 (dddd, J = 19.7, 14.7, 8.5, 7.7 Hz, 1H), 3.16 – 2.84 (m, 2H), 1.18 – 0.93 (m, 4H).	291.1 3.64 min
0.230 방법 117	151	 사이클로프로필((5S,7R)-7-플루오로-5-(3-플루오로피리딘-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 10.0, 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.58 – 6.32 (m, 2H), 3.55 – 3.19 (m, 2H), 2.95 (tt, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 4H).	291.1 3.82 min

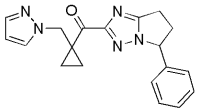
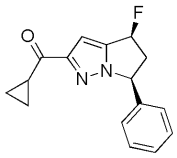
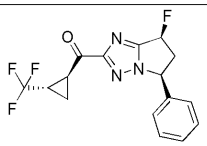
[2394]

0.030 방법 118	152	 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.21 (ddd, J = 56.4, 7.0, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (ddd, J = 8.2, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 – 3.55 (m, 1H), 2.99 (tt, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 2.80 (dddd, J = 26.4, 14.9, 3.7, 2.4 Hz, 1H), 1.14 – 0.95 (m, 4H).	276.1 3.10 min
0.380 방법 119	153	 사이클로프로필(7-플루오로-5-(5-메틸이속사졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	생성된 NMR 없음	277.1 3.63 min
0.032 방법 120	154	 ((5S,7S)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 6.23 (ddd, J = 56.8, 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 8.4, 6.5, 5.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (ddt, J = 16.3, 14.6, 8.1 Hz, 1H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 1.14 – 0.99 (m, 4H).	310.0 3.86 min

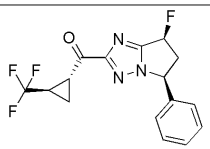
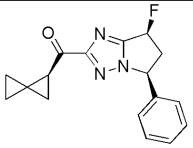
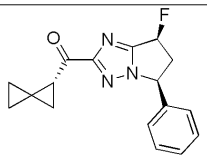
[2395]

0.970 방법 120	155	 ((5S,7R)-5-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-플루오로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)(사이클로프로필)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 6.58 – 6.22 (m, 1H), 6.04 (ddd, J = 7.4, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 – 3.21 (m, 2H), 2.97 (tt, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 4H).	310.0 4.01 min
0.020 방법 121	156	 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-메톡시페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	생성된 NMR 없음	302.1 4.92 min
0.117 방법 122	157	 사이클로프로필((5S,7S)-7-플루오로-5-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (dt, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.26 (ddd, J = 56.2, 7.0, 2.1 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J = 8.9, 6.2, 3.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.66 (dddd, J = 25.2, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 1H), 2.83 (dddd, J = 26.1, 15.2, 3.4, 2.2 Hz, 1H), 1.16 – 0.99 (m, 4H).	358.1 5.51 min

[2396]

0.650 방법 123	158	 (5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일)-[1-(피라졸-1-일메틸)사이클로프로필]메탄온 (부분입체 이성질체들의 혼합물)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 3.22 – 2.81 (m, 2H), 2.61 – 2.28 (m, 1H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.35 – 1.13 (m, 3H).	334.2 4.31 min
0.005 SFC 1	159	 사이클로프로필((4S,6S)-4-플루오로-6-페닐-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.07 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.34 – 5.96 (m, 1H), 5.88 – 5.51 (m, 1H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.04 – 0.74 (m, 4H).	271.1 5.11 min
0.003 SFC 2	160	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1S,2S)-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 – 7.08 (m, 5H), 6.50 – 6.06 (m, 1H), 5.93 – 5.55 (m, 1H), 3.76 – 3.25 (m, 1H), 2.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.88 – 1.15 (m, 2H).	340.1 5.36 min

[2397]

0.050 SFC 3	161	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(1R,2R)-2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 – 7.13 (m, 5H), 6.51 – 6.05 (m, 1H), 5.93 – 5.49 (m, 1H), 3.90 – 3.54 (m, 1H), 2.84 – 2.59 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.64 – 1.26 (m, 2H).	340.1 5.40 min
0.016 SFC 4	162	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(2S)-스파이로[2.2]펜탄-2-일]메탄온	생성된 NMR 없음	298.1 4.95 min
0.004 SFC 5	163	 [rac-(5S,7S)-7-플루오로-5-페닐-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-b][1,2,4]트라이아졸-2-일]-[rac-(2R)-스파이로[2.2]펜탄-2-일]메탄온	생성된 NMR 없음	298.1 4.94 min

[2398]

[2399] 본원 명세서에 인용된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 출원, 해외 특허, 해외 특허 출원 및 비특허 문헌 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[2400] 전술된 발명은 이해를 용이하게 하기 위해 일부 자세히 기술되었지만, 첨부된 특허청구범위의 범주 내에서 특정 변화 및 변형이 수행될 수 있음은 자명할 것이다. 따라서, 기술된 실시양태는 예시적인 것이며 제한적이 아닌 것으로 간주되어야 하며, 본 발명은 본원에 제시된 세부사항으로 한정되어서는 안되며, 첨부된 특허청구범위 내에서 변형될 수 있다.