



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0105449
(43) 공개일자 2012년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/407
(2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7013101
(22) 출원일자(국제) 2010년10월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년05월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/053606
(87) 국제공개번호 WO 2011/050198
국제공개일자 2011년04월28일
(30) 우선권주장
61/254,509 2009년10월23일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
차이 웨닝
미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 코르테 알
프레스코 4318
레타빅 마이클 에이.
미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 미스트럴
플레이스 4379
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최규팔

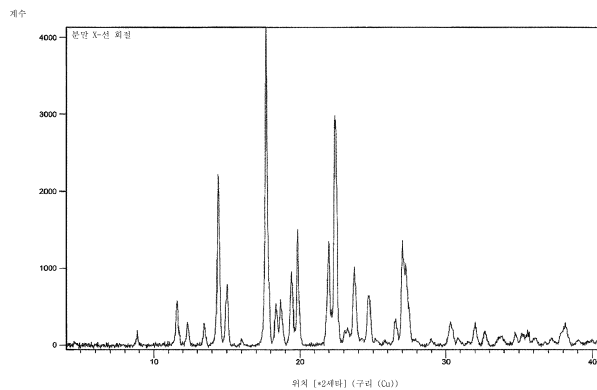
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 오렉신 수용체 조절제로서의 이치환된 옥타하이드로피롤로 [3,4-c] 피롤

(57) 요약

2치환된 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 화합물이 기재되며, 이는 오렉신 수용체 조절제로서 유용하다. 이러한 화합물은 오렉신 활성화에 의해 매개되는 질환 상태, 장애 및 병상, 예컨대 불면증을 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법에 유용할 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

라이 키브 에스.

미국 캘리포니아주 92192 샌디에이고 피. 오. 박
스 927992

피펠 다니엘 제이.

미국 캘리포니아주 92014 텔 마 카미니토 마 빌라
13106

루돌프 데일 에이.

미국 캘리포니아주 92128 샌디에이고 알론드라 코
트 12721

스트로더 캐슬린 씨.

미국 캘리포니아주 92117 샌디에이고 보레손 스트
리트 3429

사발 브래드 엠.

미국 캘리포니아주 92123 샌디에이고 론다 애비뉴
9512

샤 찬드라바덴 알.

미국 캘리포니아주 92129 샌디에이고 델호우사이
드 로드 14213

셔먼 브락 티.

미국 캘리포니아주 92064 포웨이 버치브룩 코트
12625

소요데-존슨 아키놀라

미국 캘리포니아주 92122 샌디에이고 코스타 버드
블리바드 1409 8530

스톡킹 에밀리 엠.

미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 멜로스 애비
뉴 310

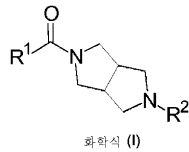
스완슨 데빈 엠.

미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 모닝 웨이 3121

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 화학 물질 (chemical entity):



상기 식에서,

R^1 은

A) 1개 또는 2개의 R^a 구성원으로 치환되거나 비치환되고, 오르토 위치에서 R^b 로 치환된 페닐 (R^a 는 -H, 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 2개의 인접한 R^a 구성원이 함께, 6-원의 방향족 고리를 형성할 수 있고;

R^b 는

- a) 할로, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-OCF_3$ 또는 $-CN$;
- b) 하나의 산소 또는 하나의 황 구성원을 함유하는 5-원의 헤테로아릴 고리;
- c) 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬로 치환되거나 비치환된, 하나의 산소 구성원을 임의로 함유하는, 1개, 2개 또는 3개의 질소 구성원을 함유하는 5 내지 6-원의 헤테로아릴 고리; 및
- d) 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 으로 치환되거나 비치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다);

B) 1개 또는 2개의 R^c 구성원으로 치환되거나 비치환되고, R^d 로 치환된 피리딘 (여기서 R^d 는 R^1 에 의한 부착점 근처에 위치하며;

R^c 는 C_{1-4} 알킬이고;

R^d 는

- a) 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 1H-피라졸-5-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일, 피리디닐, 3-메틸-피리딘-2-일; 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일), 페닐 및 피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 6-원의 헤테로아릴 고리; 및
- b) $-CF_3$, $-Br$ 및 $-C_{1-4}$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다);
- C) 각각이 -F로 치환되거나 비치환된 페닐로 치환된, 2-메틸-1,3-티아졸-일, 1H-피라졸-5-일, 옥사졸, 아이소사졸릴, 티오펜-2-일 및 푸란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원의 헤테로아릴 고리; 및
- D) 3-메틸푸란-2-일, 9H-플루오렌, 퀴놀린, 시놀린; 3-(1H-피롤-1-일)티오펜-2-일, 8-[1,2,3]-트리아졸-2-일-나프탈렌-1-일, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일, 1H-인돌-7-일, 4-플루오로나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 13-원의 아릴 또는 헤테로아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

R^2 는

A) 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CD_3$, $-D$, $-C_{1-4}$ 알콕시, 사이클로프로필, 모르폴린-2-일, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C(O)N(C_{1-4}알킬)_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}알킬)_2$, 페닐, 푸란-2-일, 티오펜-2-일, 1H-피라졸-4-일 및 피

폴리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 구성원으로 치환된 2개의 질소 구성원을 함유하는 6-원의 헤테로아릴 고리;

B) 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 피리딘;

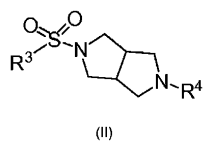
C) 벤조옥사졸-2-일, 6-플루오로-1,3-벤조티아졸, 1,3-벤조티아졸, 6-메톡시-1,3-벤조티아졸, 6-메틸-1,3-벤조티아졸, 6-클로로-벤조티아졸-2-일 및 4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 9-원의 헤테로아릴 고리;

D) 퀴녹살린-2-일, 3-메틸퀴녹살린-2-일, 6,7-다이플루오로퀴녹살린-2-일, 3-(트라이플루오로메틸)퀴녹살린, 퀴놀린, 4-메틸퀴놀린 및 6-플루오로퀴나졸린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 10-원의 헤테로아릴 고리; 및

E) 4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일 또는 2-메틸피리미딘-4(3H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 구성원이다.

청구항 2

화학식 (II)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화학 물질:



상기 식에서,

R^3 은 $-C_{1-4}$ 알콕시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 구성원으로 치환되거나 비치환된 페닐 이고;

R^4 는 (5-트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일, (5-트라이플루오로메틸)-피리미딘-2-일, 4,6-다이메틸피리미딘-2-일 및 퀴녹살린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며, R^a 가 $-F$, $-I$, $-Cl$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ 및 $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며, R^b 가 $-Br$, $-F$, $-I$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며, R^a 가 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCH_2CH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^b 가 $-Br$, $-F$, $-I$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 물질.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며, R^b 가 2-티오펜-2-일 또는 2-푸란-2-일인 화학 물질.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며,

R^b 가 페닐, 3-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-메틸페닐 및 4-트라이플루오로메틸페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 물질.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며,

R^b 가 1H-피롤-1-일, 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-5-일, 1H-이미다졸-2-일, 1-메틸-1H-이미다졸-2-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,4-트리아졸-5-일, 2H-1,2,4-트리아졸-1-일, 2H-1,2,4-트리아졸-3-일, 4H-1,2,4-트리아졸-3-일, 4H-1,2,4-트리아졸-4-일, 1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일, 1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일 및 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며,

R^b 가 피리딘-2-일, 3-클로로피리딘-2-일, 3-플루오로피리딘-2-일, 3-메틸피리딘-2-일, 4-메틸피리딘-2-일, 5-메틸피리딘-2-일, 6-메틸피리딘-2-일, 2-피리딘-3-일 및 2-피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 10

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며,

R^b 가 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일 및 옥사졸-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 11

제1항에 있어서, R^1 이 페닐이며,

R^a 가 할로, $-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-C_{1-4}$ 알콕시이며, R^b 가 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬로 치환되거나 비치환된 트리아졸 또는 피리미딘인 화학 물질.

청구항 12

제1항에 있어서, R^1 이 (1-메틸에틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐, 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐, 3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐, 3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐, 4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐, 4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐, 5-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조[1,3]다이옥솔-4-일, 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 5-아이오도-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 1-[1,2,3]트리아졸-2-일-나프탈렌-2-일, 2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐, 2-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐, 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐, 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐, 2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐, 2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐, 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐, 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐, 2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐, 4,5-다이플루오로-2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐, 2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐, 2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 3-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐, 4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐, 4-메톡

시-2-(피리미딘-2-일)페닐, 5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐 및 5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐인 화학 물질.

청구항 13

제1항에 있어서, R^1 이 피리딘이며,

R^d 가 $-CF_3$, $-Br$ 및 $-OCH_2CH_2CH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 14

제1항에 있어서, R^1 이 피리딘이며,

R^d 가 1H-피라졸-5-일, 2H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 4H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일, 3-메틸피리딘-2-일 및 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 15

제1항에 있어서, R^1 이 피리딘이며,

R^d 가 1H-피라졸-5-일, 2H-1,2,3-트리아졸-1-일 및 2H-1,2,3-트리아졸-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 16

제1항에 있어서, R^1 이 1-페닐-1H-피라졸-5-일, 3-페닐티오펜-2-일, 3-페닐푸란-2-일, 5-페닐-1,3-옥사졸-4-일, 5-페닐아이소옥사졸-4-일, 5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일, 2-메틸-5-페닐-티아졸-4-일 또는 5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일인 화학 물질.

청구항 17

제1항에 있어서, R^1 이 3-메틸푸란-2-일, 9H-플루오렌, 퀴놀린, 시놀린; 3-(1H-피롤-1-일)티오펜-2-일, 8-[1,2,3]-트리아졸-2-일-나프탈렌-1-일, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일, 1H-인돌-7-일, 4-플루오로나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 가 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 4-페닐-피리미딘-2-일, 퀴놀살린 및 4-메톡시피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 물질.

청구항 18

제1항에 있어서, R^2 가 $-F$, $-Cl$, $-D$, $-CD_3$, $-CH_3$, 에틸, 아이소프로필, 프로필, tert-부틸, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NO_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)N(CH_3)_2$, 페닐, 푸란-2-일, 티오펜-2-일, 1H-피라졸-4-일, 사이클로프로필, 피롤리딘-1-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 구성원으로 치환된 피리미딘인 화학 물질.

청구항 19

제1항에 있어서, R^2 가 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 4,5-다이메틸피리미딘-2-일, 4,6-다이메톡시피리미딘-2-일, 4-페닐-피리미딘-2-일, 4-푸란-2-일피리미딘-2-일, 4-메틸피리미딘-2-일, 4-메톡시피리미딘-2-일, 4-티오펜-2-일피리미딘-2-일, N,N,6-트라이메틸-피리미딘-4-아민, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실산, 5-니트로-피리미딘-2-일, 6-메틸피리미딘-4-카복실산, N,N-다이메틸-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복사미드, N,N,6-트라이메틸피리미딘-카복사미드, 6-메틸피리미딘-4-카보니트릴, 4,6-비스(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 6-메틸-피리미딘-4-올, 4-(푸란-2-일)-6-메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로피리미딘-2-일, 4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일, 4-에틸-6-메틸피리미딘-2-일, 4-아이소프로필-6-메틸피리미딘-2-일, 4-tert-부틸-6-메틸피리미

딘-2-일, 4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일, 4-메틸-6-모르폴린-4-일피리미딘-2-일, 5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일, 4,6-비스[(²H₃)메틸](²H)피리미딘-2-일 및 5-에틸-4,6-다이메틸피리미딘-2-일인 화학 물질.

청구항 20

제1항에 있어서, R²가 -Cl, -F, -CH₃, -CF₃, -N(CH₃)₂, -D 및 -CD₃으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 구성원으로 치환된 피리미딘인 화학 물질.

청구항 21

제1항에 있어서, R²가 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 4,5-다이메틸피리미딘-2-일, 4,6-다이메톡시피리미딘-2-일, 4-메틸피리미딘-2-일, 4-메톡시피리미딘-2-일, N,N,6-트라이메틸-피리미딘-4-아민, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일, 4,6-비스(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 6-메틸-피리미딘-4-올, 5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로피리미딘-2-일, 4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일 및 4,6-비스[(²H₃)메틸](²H)피리미딘-2-일인 화학 물질.

청구항 22

제1항에 있어서, R²가 하나 이상의 -CH₃으로 치환된 피라진 또는 트라이아진인 화학 물질.

청구항 23

제1항에 있어서, R²가 -F, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃ 및 -CF₃으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 구성원으로 치환된 피리딘인 화학 물질.

청구항 24

제1항에 있어서, R²가 벤조옥사졸-2-일, 2-메틸피리미딘-4(3H)-온 및 4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고, R¹이 오르토 위치에서 R^b로 치환된 페닐이며, R^b가 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-1-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일 또는 2-피리미딘-2-일인 화학 물질.

청구항 25

제1항에 있어서, R²가 퀴녹살린-2-일, 3-메틸퀴녹살린-2-일, 6,7-다이플루오로퀴녹살린-2-일, 3-(트라이플루오로메틸)퀴녹살린, 4-메틸퀴놀린 및 6-플루오로퀴나졸린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고, R¹이 오르토 위치에서 R^b로 치환된 페닐이며, R^b가 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-1-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일 또는 2-피리미딘-2-일인 화학 물질.

청구항 26

제2항에 있어서, R³이 바이페닐 또는 2-메톡시페닐이며, R⁴가 (5-트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일, (5-트라이플루오로메틸)-피리미딘-2-일, 4,6-다이메틸피리미딘-2-일 또는 퀴녹살린-2-일인 화학 물질.

청구항 27

제1항에 있어서, R¹이 2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐, 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아

아졸-2-일)페닐, 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아아졸-1-일)페닐, 3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아아졸-1-일)페닐, 3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아아졸-1-일)페닐, 4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아아졸-1-일-페닐, 4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아아졸-2-일-페닐, 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 2-(1H-1,2,4-트리아아졸-1-일)페닐, 2-(1H-1,2,4-트리아아졸-5-일)페닐, 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아아졸-5-일)페닐, 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐, 2-(4H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐, 2-(4H-1,2,4-트리아아졸-4-일)페닐, 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아아졸-5-일)페닐, 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아아졸-5-일)페닐, 2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아아졸-5-일)페닐, 4,5-다이플루오로-2-(4H-1,2,4-트리아아졸-4-일)페닐, 2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐, 2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 3-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐, 4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐, 5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐 및 5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고, R²가 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 4,5-다이메틸피리미딘-2-일, 4,6-다이메톡시피리미딘-2-일, 4-메틸피리미딘-2-일, 4-메톡시피리미딘-2-일, N,N,6-트라이메틸-피리미딘-4-아민, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일, 4,6-비스(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 6-메틸-피리미딘-4-올, 5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로피리미딘-2-일, 4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일 및 4,6-비스[(²H₃)메틸](²H)피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 28

제1항에 있어서, R¹이 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아아졸-5-일)페닐, 6-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐 및 3-[1,2,3]트리아아졸-2-일-피리딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고, R²가 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일 및 5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원인 화학 물질.

청구항 29

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 물질:

4-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메톡시-N,N-다이메틸피리미딘-2-아민;

N,N-다이메틸-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민;

6-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민;

4-[5-{[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메톡시-N,N-다이메틸피리미딘-2-아민;

4-메톡시-N,N-다이메틸-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]피리미딘-2-아민;

6-[5-{[4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민;

4-[5-{[4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메톡시-N,N-다이메틸피리미딘-2-아민;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[3-(1H-피롤-1-일)티오펜-2-일]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;

6-[5-{[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-

N,N-다이메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(1-페닐-1H-피라졸-5-일)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

8-{[5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]카보닐}-퀴놀린;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-페닐티오펜-2-일)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-페닐푸란-2-일)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-6-플루오로-1,3-벤조티아졸;

2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-1,3-벤조티아졸;

2-{5-[(2-(1H-피라졸-1-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-{5-[(2-티오펜-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-{5-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일)카보닐)-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-{[2-(1H-피라졸-1-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-{[2-(1H-피롤-1-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-퀴녹살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;-2-카보닐)-벤조니트릴;

2-{5-[(2-(1H-피롤-1-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-{5-[(4'-플루오로바이페닐-2-일)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-{5-[(3'-플루오로바이페닐-2-일)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-{5-[(2-메틸페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-(바이페닐-2-일)카보닐)-5-(4-푸란-2-일)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4-메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;

2-{5-[(2-티오펜-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴놀린;

2-(4-푸란-2-일)피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;

2-{5-[(2-에틸페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-[5-(1H-인돌-7-일)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-[(2-티오펜-2-일)페닐]카보닐)-5-(4-티오펜-2-일)피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;

2-(바이페닐-2-일)카보닐)-5-(4-티오펜-2-일)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-메탄온;

2-[(2-브로모페닐)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-{5-[(3'-클로로바이페닐-2-일)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-{5-[(2-브로모페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 6-플루오로-2-{5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-1,3-벤조티아졸
 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(3'-플루오로바이페닐-2-일)카보닐]-5-(4-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(3'-플루오로바이페닐-2-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3'-플루오로바이페닐-2-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-페닐)-메탄온;
 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-[(4'-메틸바이페닐-2-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(3'-클로로바이페닐-2-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(2-에톡시나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(4-플루오로나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-(나프탈렌-1-일카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(2-에톡시페닐)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(2-메톡시나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-[4-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[4-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일]-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(3,5-다이메틸피라진-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-메틸-3-{5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;
 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-3-메틸퀴녹살린;
 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(1H-피라졸-1-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-피리딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-피리딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-에틸페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-에톡시나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-(1H-피라졸-1-일)페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-페닐-1,3-옥사졸-4-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-페닐아이속사졸-4-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
- [5-(2-아이소프로필-6-메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;
- 2-[(2-브로모페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[5-[(2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴녹살린;
- 2-[5-[(2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-에톡시페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(4-플루오로나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-(1-메틸에틸)페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-메톡시-2-메틸페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-(나프탈렌-1-일카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[5-[(2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-3-(트라이플루오로메틸)퀴녹살린;
- 2-메틸-3-[5-[(2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴녹살린;
- 2-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-5-[(2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-5-[(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(6-메틸피라진-2-일)-5-[(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-[(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-[(5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([5-아이오도-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

4-[5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

N,N-다이메틸-4-[5-([5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-[5-([5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-[5-([5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-[5-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

2-[(5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐]카보닐]-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐]카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-([5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

[5-(2,6-다이메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;

4-[5-([2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

2-[(2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐]카보닐]-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

N,N,6-트라이메틸-2-[5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]피리미딘-4-아민;

N,N,4-트라이메틸-6-[5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]피리미딘-2-아민;

N,N-다이메틸-4-[5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

2-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

[5-(3,6-다이메틸-피라진-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;

2-[5-([5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N,6-트라이메틸피리미딘-4-아민;

2-(5-메톡시피리딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

- 2-[(2-에톡시나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- (4-클로로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
- 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]-5-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(6-메틸피리딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4-메틸피리딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(6-메톡시피리딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-{5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-1,3-벤족사졸;
- 2-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]-5-[3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- [5-(4-페닐-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-[2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-페닐]-메탄온;
- 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-{[5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4-티오펜-2-일피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-1,3-벤족사졸;
- 2-{5-[(2-에톡시나프탈렌-1-일)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;
- 2-{5-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린;
- 2-(6-에톡시피리딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]-5-[4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴녹살린
- 2-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4-푸란-2-일피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(5-플루오로피리딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-[4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-([2-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-([5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(6-메틸피라진-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;
 (2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-[5-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 6-클로로-2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-1,3-벤조티아졸;
 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-{5-[(2,6-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴놀살린;
 2-[(2,6-다이메톡시페닐)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린;
 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-1,3-벤조티아졸;
 2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-4-메틸퀴놀린;
 2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-6-메톡시-1,3-벤조티아졸;
 2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-6-메틸-1,3-벤조티아졸;
 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(6-메틸피리딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀린;
 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-플루오로-1,3-벤조티아졸;
 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-4-메틸퀴놀린;
 (2,4-다이메톡시-페닐)-[5-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 (5-벤조옥사졸-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-메톡시-페닐)-메탄온;
 (2-피리딘-3-일-페닐)-(5-퀴놀살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온;
 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-[2-(1H-이미다졸-2-일)-페닐]-메탄온;
 (5-벤조옥사졸-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2,4-다이메톡시-페닐)-메탄온;
 (5-벤조옥사졸-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-바이페닐-2-일-메탄온;

(2,4-다이메톡시-페닐)-[5-(6-메틸-피리딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 (2,4-다이메톡시-페닐)-[5-(4-메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 바이페닐-2-일-[5-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 바이페닐-2-일-[5-(6-메틸-벤조티아졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 [5-(6-클로로-벤조티아졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2,6-다이메톡시-페닐)-메탄온;
 바이페닐-2-일-[5-(6-클로로-벤조티아졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 (2,4-다이메톡시-페닐)-(5-퀴녹살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온;
 (5-벤조옥사졸-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2,6-다이메톡시-페닐)-메탄온;
 (4'-메틸-바이페닐-2-일)-(5-퀴녹살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온;
 (5-퀴녹살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(4'-트라이플루오로메틸-바이페닐-2-일)-메탄온;
 (4'-메틸-바이페닐-2-일)-[5-(4-페닐-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 [5-(4-페닐-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(4'-트라이플루오로메틸-바이페닐-2-일)-메탄온;
 (4-메톡시-2-메틸-페닐)-(5-퀴녹살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온;
 (3'-클로로-바이페닐-2-일)-[5-(4-페닐-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 (2-메톡시-페닐)-[5-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 (2-메톡시-페닐)-[5-(4-메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-메톡시-페닐)-메탄온;
 2-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤]-2-카보닐-벤조니트릴;
 시놀린-4-일-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 (5-플루오로-2-피리미딘-2-일-페닐)-[5-(6-메틸-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;
 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-메탄온;
 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-메탄온;
 [5-(4,6-다이메톡시-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(3-페닐-피리딘-2-일)-메탄온;
 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(3-페닐-피리딘-2-일)-메탄온;
 [5-(6-메틸-2-프로필-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;
 [5-(2-메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;
 [5-(6-메틸-피라진-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;
 [5-(3,6-다이메틸-피라진-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-플루오로-2-피리미딘-2-일-페닐)-메탄온;
 [5-(3,6-다이메틸-피라진-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-[2-(2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-페닐]-메탄온;
 [5-(2-피롤리딘-1-일-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;
 2-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-5-{[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤

로[3,4-c]피롤;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-니트로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-푸란-2-일-페닐)-메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-메틸-5-페닐-티아졸-4-일)-메탄온;

2-[(2,3-다이메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-플루오로-2-메틸페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(4-클로로-2-메톡시페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(5-클로로-2-메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(2,5-다이메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(2,6-다이메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-플루오로-2-메틸페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(2,4-다이메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(2,5-다이에톡시페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(2,6-다이에톡시페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[(2-클로로-6-메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-아이오도페닐)메탄온;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-브로모피리딘-3-일)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)메탄온;

(2-(1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(6-플루오로퀴나졸린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(5-(6-플루오로퀴나졸린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(2-브로모-3-플루오로페닐)(5-(6-플루오로퀴나졸린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(2-브로모피리딘-3-일)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(2-(1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

6-[5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-2-메틸피리미딘-4(3H)-온;

2-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-5-([5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

6-[5-([5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-2-메틸피리미딘-4(3H)-온;

6-{5-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-2-메틸피리미딘-4(3H)-온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(5-니트로피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

메틸 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트;

2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실산;

- (2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
- 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-6-메틸피리미딘-4-카복실산;
- (4,5-다이플루오로-2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
- (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄온;
- 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N,N,6-트라이메틸피리미딘-4-카복사미드;
- 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N,N-다이메틸-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복사미드;
- (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(메시틸)메탄온;
- (2,3-다이플루오로페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
- (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;
- (2,3-다이메톡시페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
- (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)메탄온;
- [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-피리딘-3-일)-메탄온;
- (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-메톡시-4-메틸페닐)메탄온;
- (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-메틸페닐)메탄온;
- (2,6-다이플루오로페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
- 2-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메틸피리미딘-4-카보니트릴;
- 2-[4,6-비스(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메틸피리미딘-4-올;
- (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(4-(푸란-2-일)-6-메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[4-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
- 2-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-(4,5-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-(4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-(4-에틸-6-메틸피리미딘-2-일)-5-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]-5-{{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-{{[5-(1-메틸에틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-(4-tert-부틸-6-메틸피리미딘-2-일)-5-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-(4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)-5-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-{{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-(4-메틸-6-모르폴린-4-일피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-{{[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{{[2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{{[2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};
- 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{{[2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤};

2-([2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-[5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

4-메틸-2-[5-([2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘;

2-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-에틸-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-([3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐)-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-(9H-플루오렌-4-일카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(8-[1,2,3]트리아졸-2-일-나프탈렌-1-일)-메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-피리딘-3-일)-메탄온;

(5-tert-부틸-2-메톡시-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄

온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(1-[1,2,3]트리아졸-2-일-나프탈렌-2-일)-메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(3-[1,2,3]트리아졸-2-일-피리딘-2-일)-메탄온;

(2-브로모-4,5-다이메톡시-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;

(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-6-일)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-1-일-피리딘-3-일)-메탄온;

(1-브로모-나프탈렌-2-일)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(8-[1,2,3]트리아졸-2-일-나프탈렌-1-일)-메탄온;

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(1-메톡시-나프탈렌-2-일)-메탄온;

(4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;

(4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-프로폭시피리딘-2-일)메탄온;

(3-프로폭시피리딘-2-일)(5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(3-프로폭시피리딘-2-일)(5-(퀴녹살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

2-(5-([1,1'-바이페닐]-2-일설포닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)퀴녹살린;

2-[(2,6-다이메톡시페닐)카보닐]-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

(2,6-다이메톡시페닐)(5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(2,6-다이메톡시페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-메틸푸란-2-일)메탄온;

2-[(3-메틸푸란-2-일)카보닐]-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

(3-메틸푸란-2-일)(5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(3-메틸푸란-2-일)(5-(퀴녹살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

2-([1,1'-바이페닐]-2-일설포닐)-5-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-([1,1'-바이페닐]-2-일설포닐)-5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-([1,1'-바이페닐]-2-일설포닐)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-((2-메톡시페닐)설포닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-((2-메톡시페닐)설포닐)-5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-((2-메톡시페닐)설포닐)-5-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(5-((2-메톡시페닐)설포닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)퀴녹살린;
 (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(5-(퀴녹살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
 (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
 (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(5-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)메탄온;
 [2,3'-바이피리딘]-2'-일(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;
 (2-(3-클로로피리딘-2-일)-3-플루오로페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)메탄온;
 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온;
 2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-([4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-([4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;
 2-(4,5-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로

[3,4-c]피롤;

2-[(3-프로폭시피리딘-2-일)카보닐]-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-{4,6-비스[(2H3)메틸](2H)피리미딘-2-일}-5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-{4,6-비스[(2H3)메틸](2H)피리미딘-2-일}-5-{[3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-{4,6-비스[(2H3)메틸](2H)피리미딘-2-일}-5-{[4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(5-에틸-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[3-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)피리딘-2-일]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤;

(5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(6-(다이메틸아미노)피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(6-(다이메틸아미노)-2-메틸피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(6-(다이메틸아미노)-2-메틸피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(6-(다이메틸아미노)피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;

(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(5-(5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(5-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;

(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(5-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온;

(5-(4,5-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)메탄온;

(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온;

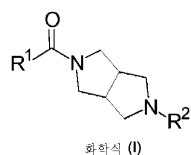
(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(5-(퀴녹살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온; 및

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 · HCl · 1.65H₂O.

청구항 30

(a) 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 화학 물질; 및

(b) 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 오렉신 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 병상을 치료하기 위한 약제학적 조성물;



상기 식에서,

R¹은

A) 1개 또는 2개의 R^a 구성원으로 치환되거나 비치환되고, 오르토 위치에서 R^b로 치환된 페닐

(R^a는 -H, 할로, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₄알콕시 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 2개의 인접한 R^a 구성원이 함께, 6-원의 방향족 고리를 형성할 수 있고;

R^b는

a) 할로, -C₁₋₄알콕시, -C₁₋₄알킬, -CF₃, -OCF₃ 또는 -CN;

- b) 하나의 산소 또는 하나의 황 구성원을 함유하는 5-원의 헤테로아릴 고리;
- c) 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬로 치환되거나 비치환된, 하나의 산소 구성원을 임의로 함유하는, 1개, 2개 또는 3개의 질소 구성원을 함유하는 5 내지 6-원의 헤테로아릴 고리; 및
- d) 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 으로 치환되거나 비치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다);

B) 1개 또는 2개의 R^c 구성원으로 치환되거나 비치환되고, R^d 로 치환된 피리딘(여기서 R^d 는 R^1 에 의한 부착점 근처에 위치하며;

R^c 는 C_{1-4} 알킬이고;

R^d 는

a) 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 1H-피라졸-5-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일, 피리디닐, 3-메틸-피리딘-2-일; 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일), 페닐 및 피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 6-원의 헤테로아릴 고리; 및

b) $-CF_3$, $-Br$ 및 $-C_{1-4}$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다);

C) 각각이 $-F$ 로 치환되거나 비치환된 페닐로 치환된, 2-메틸-1,3-티아졸-일, 1H-피라졸-5-일, 옥사졸, 아이속사졸릴, 티오펜-2-일 및 푸란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원의 헤테로아릴 고리; 및

D) 3-메틸푸란-2-일, 9H-플루오렌, 퀴놀린, 시놀린; 3-(1H-피롤-1-일)티오펜-2-일, 8-[1,2,3]-트리아졸-2-일-나프탈렌-1-일, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일, 1H-인돌-7-일, 4-플루오로나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 13-원의 아릴 또는 헤테로아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

R^2 는

A) 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CD_3$, $-D$, $-C_{1-4}$ 알콕시, 사이클로프로필, 모르폴린-2-일, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C(O)N(C_{1-4}알킬)_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}알킬)_2$, 페닐, 푸란-2-일, 티오펜-2-일, 1H-피라졸-4-일 및 피롤리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 구성원으로 치환된 2개의 질소 구성원을 함유하는 6-원의 헤테로아릴 고리;

B) 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 피리딘;

C) 벤조옥사졸-2-일, 2-메틸피리미딘-4(3H)-온, 6-플루오로-1,3-벤조티아졸, 1,3-벤조티아졸, 6-메톡시-1,3-벤조티아졸, 6-메틸-1,3-벤조티아졸, 6-클로로-벤조티아졸-2-일 및 4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 9-원의 헤테로아릴 고리;

D) 퀴놀살린-2-일, 3-메틸퀴놀살린-2-일, 6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일, 3-(트라이플루오로메틸)퀴놀살린, 퀴놀린, 4-메틸퀴놀린 및 6-플루오로퀴나졸린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 10-원의 헤테로아릴 고리; 및

E) 4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 구성원이다.

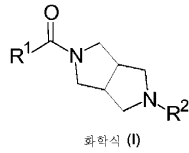
청구항 31

유효량의 제29항의 적어도 하나의 화학 물질 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 32

화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 화학 물질, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 오렉신 수용체 활성으로 매개되는 질환, 장애, 또는 의학적 병상의 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 오렉신 수용체 활성으로

매개되는 질환, 장애, 또는 의학적 병상을 앓거나 이것으로 진단을 받은 대상의 치료방법:



상기 식에서,

R^1 은

A) 1개 또는 2개의 R^a 구성원으로 치환되거나 비치환되고, 오르토 위치에서 R^b 로 치환된 페닐 (R^a 는 -H, 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 2개의 인접한 R^a 구성원이 함께, 6-원의 방향족 고리를 형성할 수 있고;

R^b 는

- a) 할로, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-OCF_3$ 또는 $-CN$;
- b) 하나의 산소 또는 하나의 황 구성원을 함유하는 5-원의 헤테로아릴 고리;
- c) 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬로 치환되거나 비치환된, 하나의 산소 구성원을 임의로 함유하는, 1개, 2개 또는 3개의 질소 구성원을 함유하는 5 내지 6-원의 헤테로아릴 고리; 및
- d) 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 으로 치환되거나 비치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다);

B) 1개 또는 2개의 R^c 구성원으로 치환되거나 비치환되고, R^d 로 치환된 피리딘(여기서 R^d 는 R^1 에 의한 부착점 근처에 위치하며;

R^c 는 C_{1-4} 알킬이고;

R^d 는

- a) 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 1H-피라졸-5-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일, 피리디닐, 3-메틸-피리딘-2-일; 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일, 페닐 및 피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 6-원의 헤테로아릴 고리; 및
- b) $-CF_3$, $-Br$ 및 $-C_{1-4}$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다);
- C) 각각이 -F로 치환되거나 비치환된 페닐로 치환된, 2-메틸-1,3-티아졸-일, 1H-피라졸-5-일, 옥사졸, 아이속사졸릴, 티오펜-2-일 및 푸란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원의 헤테로아릴 고리; 및
- D) 3-메틸푸란-2-일, 9H-플루오렌, 퀴놀린, 시놀린; 3-(1H-피롤-1-일)티오펜-2-일, 8-[1,2,3]-트리아졸-2-일-나프탈렌-1-일, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일, 1H-인돌-7-일, 4-플루오로나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 13-원의 아릴 또는 헤테로아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

R^2 는

- A) 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CD_3$, $-D$, $-C_{1-4}$ 알콕시, 사이클로프로필, 모르폴린-2-일, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C(O)N(C_{1-4}알킬)_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}알킬)_2$, 페닐, 푸란-2-일, 티오펜-2-일, 1H-피라졸-4-일 및 피롤리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 구성원으로 치환된 2개의 질소 구성원을 함유하는 6-원의 헤테로아릴 고리;
- B) 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 피리딘;

C) 벤조옥사졸-2-일, 2-메틸피리미딘-4(3H)-온, 6-플루오로-1,3-벤조티아졸, 1,3-벤조티아졸, 6-메톡시-1,3-벤조티아졸, 6-메틸-1,3-벤조티아졸, 6-클로로-벤조티아졸-2-일 및 4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 9-원의 헤테로아릴 고리;

D) 퀴녹살린-2-일, 3-메틸퀴녹살린-2-일, 6,7-다이플루오로퀴녹살린-2-일, 3-(트라이플루오로메틸)퀴녹살린, 퀴놀린, 4-메틸퀴놀린 및 6-플루오로퀴나졸린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 10-원의 헤테로아릴 고리; 및

E) 4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 구성원이다.

청구항 33

제32항에 있어서, 질환, 장애 또는 의학적 병상이 수면-기상 주기의 장애, 불면증, 하지 불안 증후군, 비행시차증후군, 수면 방해 (disturbed sleep), 신경 장애에 대한 부차적인 수면 장애, 조증, 우울증, 조울증, 정신분열병, 통증 증후군, 섬유근육통, 신경병성 통증, 긴장증, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 불안, 섬망 (delirium), 치매, 과체중 또는 비만 및 과체중 또는 비만과 관련된 병상, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 폐양, 과민성 장 증후군, 설사 및 위식도 역류로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 질환, 장애 또는 의학적 병상이 불면증인 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2009년 10월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/254,509호의 이익을 주장한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 특정의 이치환된 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 화합물, 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 이들을 제조하는 방법, 및 오렉신 수용체의 조절에 이들을 사용하는 방법과, 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 병태 (disease state), 장애 및 병상의 치료에 이들을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 오렉신 (또는 히포크레틴) 신호전달은 2개의 수용체 및 2개의 펩티드 작용제 (agonist)에 의해 매개된다. 본 명세서에서 하기에 오렉신으로 지칭되는 2개의 오렉신 펩티드 (오렉신 A 및 오렉신 B)는 오렉신-1 및 오렉신-2 수용체로 명명되는 2개의 높은 친화성 수용체에 결합한다. 오렉신-1 수용체는 오렉신 A에 유리하게 선택적인 한편, 오렉신-2 수용체는 유사한 친화성으로 오렉신 둘 모두에 결합한다. 오렉신들은 동일한 유전자의 절단 생성물, 프리프로 (prepro) 오렉신이다. 프리프로-오렉신을 발현하는 중추신경계 뉴런에서, 오렉신이 생성되는 전구체는 뇌활주위핵, 등쪽 시상하부 및 가쪽 시상하부에서 관찰된다 (문헌[C. Peyron et al., J. Neurosci., 1998, 18(23), 9996-10015]). 이들 핵 내의 오렉신유발 (orexinergic) 세포는 후각 망울에 부리 모양으로, 그리고 척수에 꼬리 모양으로 연장된 뇌의 많은 영역에 투사된다 (문헌[van den Pol, A.N. et al., J. Neuroscience., 1999, 19(8), 3171-3182]).

[0006] 오렉신 투사 및 오렉신 수용체를 발현하는 뉴런의 넓은 CNS 분포는 섭식, 음용, 각성, 스트레스, 보상, 대사 및 생식을 비롯한 많은 생리적 기능에서의 오렉신의 관여를 암시한다 (문헌[T. Sakurai, Nature Reviews Neuroscience, 2007, 8(3), 171-181]).

[0007] 프리프로-오렉신을 발현하는 세포의 표적화된 과사에 의해, 오렉신의 생리적으로 가장 중요한 역할이 아마도 각성, 섭식 및 대사에 영향을 미칠 것으로 제안되었다 (문헌[J. Hara et al., Neuron, 2001, 30, 345-354]). 미주 신경을 통한 중요한 오렉신 신경 투사는 아마도 심장 파라미터 (문헌[W.K. Samson et al., Brain Res., 1999, 831, 248-253]; 문헌[T. Shirasaka et al., Am. J. Physiol., 1999, 277, R1780-R1785]; 문헌[C.-T. Chen et al., Am. J. Physiol., 2000, 278, R692-R697]), 위산 분비 및 위운동 (문헌[A.L. Kirchgeessner and

M.-T. Liu, Neuron, 1999, 24, 941-951]; 문헌[N. Takahashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 254, 623-627]]에서의 주요한 오렉신 효과를 매개할 것이다.

[0008]

몇몇의 증거는 오렉신 시스템이 각성의 중요한 조절제임을 나타낸다. 오렉신을 뇌혈관내로 투여한 설치류는 더 많은 시간을 깨어있는 상태로 소비한다 (문헌[Piper et al., J. Neurosci. 2000, 12, 726-730]). 각성에서의 오렉신 매개의 효과는 조면유두체핵 (TMN) 내에서 히스타민성 뉴런에 대한 오렉신 뉴런 투사와 관련된 다 (문헌[Yamanaka et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 2002, 290, 1237-1245]). TMN 뉴런은 오렉신-2 수용체를 주로 발현하고, 오렉신-1 수용체를 더 적은 범위로 발현한다. 프리프로 오렉신 유전자가 녹아웃되거나 오렉신유발 뉴런에 병변이 있는 설치류는 기면증과 유사한 변경된 수면/기상 주기를 나타낸다 (문헌[Chemelli et al., Cell 1999, 98, 437-451]; 상기 문헌[Hara et al., 2001]). 기면증의 개 모델은 돌연변이 또는 비-작용성 오렉신-2 수용체를 갖는 것으로 나타났다 (문헌[Lin et al., Cell 1999, 98, 365-376]). 인간 기면증은 결함이 있는 오렉신 신호전달과 관련이 있고, 가족 시상하부 내에서 오렉신유발 뉴런의 면역 차단과 관련이 있을 수 있거나 (문헌[Mignot et al., Am. J. Hum. Genet. 2001, 68: 686-699]; 문헌[Minot & Thorsby, New England J. Med. 2001, 344, 692]), 드문 경우에, 오렉신-2 유전자의 돌연변이에 관련이 있는 것으로 보인다 (문헌[Peyron et al., Nature Med. 2000, 6, 991-997]). 이중 오렉신-1/2 수용체 길항제인 ACT-078573으로 처리한 랫트, 개 및 인간 (문헌[Brisbare-Roch et al., Nature Medicine, 2007, 13, 150-155])이 수면의 특징적인 임상 및 EEG (뇌파) 신호와 함께 감소된 각성을 나타낸다는 개시내용은 각성, 수면 및 기상 상태의 조절에서의 오렉신 시스템의 역할을 지지하는 증거를 제공한다. EEG 데이터는 수면/기상의 조절에서 오렉신-2가 오렉신-1 보다 더 중요할 수 있음을 나타낸다 (문헌[P. Malherbe et al., Molecular Pharmacology (2009) 76(3):618-31]; 문헌[C. Dugovic et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 330(1), 142-151]). 따라서, 수면-기상 주기의 장애는 아마도 오렉신-2 수용체 길항제 치료법을 위한 표적일 것 같다. 이러한 장애의 예에는 수면-기상 이행 장애 (sleep-wake transition disorder), 불면증, 하지 불안 증후군, 비행시차증후군, 수면 방해 (disturbed sleep) 및 신경 장애 (예를 들어, 조증, 우울증, 조울증, 정신분열병 및 통증 증후군 (예를 들어, 섬유근육통, 신경병성 통증))에 대한 부차적인 수면 장애가 포함된다.

[0009]

또한, 오렉신 시스템은 뇌 도파민 시스템과 상호작용한다. 마우스 내의 오렉신의 뇌실내 주사는 운동성, 그루밍 (grooming) 및 상동증을 증가시키며; 이들 행동 효과는 D₂ 도파민 수용체 길항제의 투여에 의해 역행된다 (문헌[Nakamura et al., Brain Research, 873(1), 181-7]). 따라서, 오렉신-2 조절제는 다양한 신경 장애를 치료하는데 유용할 수 있으며; 예를 들어, 긴장증을 치료하기 위한 작용제 또는 상향조절제, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 불안, 델리리움 (delerium) 및 치매를 치료하기 위한 길항제 또는 하향조절제로 유용할 수 있다.

[0010]

최근의 증거는 알츠하이머 병의 발병에서의 오렉신에 대한 역할을 나타낸다 (문헌[Kang et al, Science Express, 2009, 1-10]). 아밀로이드-베타의 뇌간질액 수준은 설치류에서 수면 부족이 있는 설치류 및 인간 둘 모두에서 주간에 변동하여, 아밀로이드-베타의 뇌간질액 수준에서 상당한 증가를 야기하는 것으로 나타났다. 설치류 내의 이중 오렉신 길항제의 주입으로, 아밀로이드-베타의 간질 수준이 억제되고, 아밀로이드-베타의 천연의 주간 변이가 제거되었다. 간질액 아밀로이드-베타 수준의 감소는 알츠하이머병의 증표인 아밀로이드 플라그 형성의 감소와 상호관련되며, 결과적으로, 수면 시간의 조절은 아밀로이드-베타 응집을 유력하게 억제시키고, 알츠하이머병의 진행을 늦출 수 있다.

[0011]

약물 섭취, 보상 및 복구의 동물 모델에 중점을 둔 보상 기능 (T. Sakurai, supra) 및 연구와 관련된 뇌의 많은 영역에 대한 오렉신 뉴런 투사는 오렉신 시스템과 중독 간의 관계를 확대시켰다. 포괄적인 데이터 세트는 약물의 남용이 오렉신 시스템을 활성화시키며, 차례로 약물 보상 또는 약물 추구를 증가시키는 것을 시사한다 (문헌[G. Aston-Jones et al., Neuropharmacology, 2009, 56 (Suppl 1) 112-121]). 따라서, 니코틴 (문헌[J. K. Kane et al., Endocrinology, 2000, 141(10), 3623-3629]; 문헌[J. K. Kane et al., Neurosci. Lett., 2001, 298(1), 1-4]), 모르핀 (문헌[D. Georgescu, et al., J. Neurosci., 2003, 23(8), 3106-3111]) 및 암페타민 (문헌[C. J. Winrow et al., Neuropharmacology, 2010, 58(1), 185-94])과 오렉신 시스템 간의 상호작용이 기재되어 있다. 수많은 실험실로부터의 추가의 연구에서는 오렉신 시스템과 에탄올 소비 간의 중요한 관계가 나타났다. 예로서, 랫트의 알코올-선호 스트레인 (strain)에서의 에탄올 소비가 가족 시상하부에서 오렉신 mRNA를 상향조절하는 것으로 보이며, 오렉신-1 수용체 길항제는 에탄올에 대한 오페란트 (operant) 반응을 감소시킨다 (문헌[Lawrence, et. al., Br. J. Pharmacol., 2006, 148, 752-759]). 또한, 오렉신-1 길항제로의 처리는 에탄올에 대한 오페란트 반응을 감소시키는 것으로 보인다 (문헌[Richards, et. al., Psychopharmacology, 2008, 199 (1), 109-117]). 다른 연구에서는 에탄올 추구에 대한 정황적 복구 후에, 오렉신 뉴런의 증가된 Fos 활성화가 나타났다 (문헌[Dayas, et. al., Biol. Psychiatry, 2008, 63 (2), 152-

157] 및 문헌[Hamlin, et. al., Neuroscience, 2007, 146, 525-536]). 또한, 연구에서는 시상하부의 실방핵 또는 가측 시상하부 내로의 오렉신 주입 후에 에탄올 소비의 증가가 나타났다 (문헌[Schneider, et. al., Alcohol. Clin. Exp. Res., 2007, 31(11), 1858-1865]). 이들 연구는 오렉신 시스템의 조절이 알코올 선호에 영향을 미치는 증거를 제공하며, 이에 따라 오렉신 수용체 길항제는 아마도 알코올중독의 치료에 유용할 것 같다.

[0012] 오렉신 및 이들의 수용체는 장의 신경계의 근육층신경절기 및 점막밑신경절기 둘 모두에서 관찰되었으며, 여기서, 오렉신은 시험관 내에서 운동성을 증가시키고 (문헌[Kirchgessner & Liu, Neuron 1999, 24, 941-951]), 시험관 내에서 위산 분비를 자극하는 것으로 보인다 (문헌[Takahashi et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 254, 623-627]). 소화관에서의 오렉신 매개의 효과는 미주 신경을 통한 투사에 의해 작동될 수 있는데 (상기 문헌[van den Pol, 1999]), 이는 미주 신경 절제술 또는 아트로핀이 위산 분비에서의 오렉신의 뇌실내 주입의 효과를 막기 때문이다 (상기 문헌[Takahashi et al., 1999]). 이에 따라, 오렉신 수용체 길항제 또는 오렉신 수용체-매개의 시스템의 다른 하향조절제는 궤양, 과민성 대장 증후군, 설사 및 위식도 역류에 대한 유력한 치료제이다.

[0013] 또한, 체중이 식욕 및 대사의 오렉신-매개의 조절에 의해 영향을 받을 수 있다 (문헌[T. Sakurai et al., Cell, 1998, 92(4), 573-585]; 문헌[T. Sakurai, Reg. Pept., 1999, 85(1), 25-30]). 대사 및 식욕에서의 오렉신의 몇몇 효과가 소화관에서 매개될 수 있으며, 여기서, 언급된 바와 같이, 오렉신은 위운동 및 위산 분비를 변경시킨다. 따라서, 오렉신 수용체 길항제는 과체중 또는 비만 및 과체중 또는 비만과 관련된 병상, 예컨대 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류 및 골관절염의 치료에 유용할 것 같다. 역으로, 오렉신 수용체 작용제는 체중미달 및 관련 병상, 예컨대 저혈압, 느린맥, 무월경 및 관련 불임증 및 섭식 장애, 예컨대 식욕부진 및 폭식증의 치료에 유용할 것 같다.

[0014] 뇌실내 투여된 오렉신은 자유롭게 이동하는 (깨어 있는) 동물에서 평균 동맥 혈압 및 심박동수를 증가시키는 것으로 보이며 (문헌[Samson et al., Brain Res. 1999, 831, 248-253]; 문헌[Shirasaka et al., Am. J. Physiol. 1999, 277, R1780-R1785]), 우레탄-마취된 동물에서 유사한 결과를 가졌다 (문헌[Chen et al., Am. J. Physiol. 2000, 278, R692-R697]). 따라서, 오렉신 수용체 작용제는 이와 관련된 저혈압, 느린맥 및 심부전의 치료에 대한 후보물질일 수 있으며, 한편, 오렉신 수용체 길항제는 고혈압, 빈맥 및 다른 부정맥, 협심증 및 급성 심부전의 치료에 유용할 수 있다.

[0015] 상기 논의로부터, 오렉신 수용체 조절제, 일 실시형태에서 오렉신-2 수용체의 조절제의 동정이 이들 수용체 시스템을 통해 매개되는 매우 다양한 장애의 치료를 위한 치료제의 개발에 아주 유익할 것임을 알 수 있다.

[0016] 본 명세서에서 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 종래 기술이라는 승인으로 간주되어서는 안된다. 본 명세서에 언급된 모든 참고문헌은 그들 전문이 참고로 포함된다.

[0017] 다양한 소분자 오렉신 수용체 조절제, 예를 들어, N-아로일 사이클릭 아민 유도체 (국제 특허 공개 제 W02003002561호, 2003년 1월 9일), 에틸렌 다이아민 유도체 (국제 특허 공개 제 W02003051872호, 2003년 6월 26일), 설포닐아미노-아세트산 유도체 (국제 특허 공개 제 W02004033418호, 2004년 4월 22일), N-아릴 아세틸 사이클릭 아민 유도체 (국제 특허 공개 제 W02004041791호, 2004년 5월 21일), 다이아제판 유도체 (국제 특허 공개 제 W02007126935호, 2007년 11월 8일), 아미도에틸티오에테르 유도체 (국제 특허 공개 제 W02007126934호, 2007년 11월 8일), 2-치환된 프롤린 비스-아미드 유도체 (국제 특허 공개 제 W02008008551호, 2008년 1월 17일), 가교된 다이아제판 유도체 (국제 특허 공개 제 W02008008517호, 2008년 1월 17일), 치환된 다이아제판 유도체 (국제 특허 공개 제 W02008008518호, 2008년 1월 17일; 제 US20080132490호, 제 W02009058238호), 옥소가교된 다이아제판 유도체 (국제 특허 공개 제 W02008143856호, 2008년 11월 27일), 1,2-다이아미도 에틸렌 유도체 (국제 특허 공개 제 W02009022311호, 2009년 2월 19일), 헤테로아릴 유도체 (국제 특허 공개 제 W020090163485호, 2009년 6월 25일), 메틸 치환된 피페리딘 유도체 (국제 특허 공개 제 W02009124956호, 2009년 10월 15일), N,N-이치환된-1,4-다이아제판 유도체 (문헌[Cox et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(11), 2997-3001]), 오렉신 /하이포크레틴 수용체 리간드 (문헌[Boss, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(4), 891-903]) 3,9-다이아자바이사이클로[4.2.1]노난 (문헌[Coleman et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(14), 4201-4205]), 이중 오렉신 수용체 길항제, [(7R)-4-(5-클로로-1,3-벤조사졸-2-일)-7-메틸-1,4-다이아제판-1-일][5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]메탄온 (문헌[Cox, et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 2010 53(14) 5320-5332]), 피리다진 카복사미드 유도체 (국제 특허 공개 제 W02010051238호), 2,5-이치환된 벤즈아미드 유도체 (국제 특허

공개 제W02010051237호, 2010년 5월 6일), 아이소니코틴아미드 (국제 특허 공개 제W02010051236호), 헤테로사이클릴벤조일피페리딘 유도체 (국제 특허 공개 제W0201048012호), 치환된 다이아제판 유도체 (국제 특허 공개 제W02010048017호), 치환된 피롤리딘 유도체 (국제 특허 공개 제W02010048014호), 트라이아졸릴벤조일피페리딘 유도체 (국제 특허 공개 제W02010048010호), 트라이아졸릴벤조일모르폴린 유도체 (국제 특허 공개 제W02010048013호), 입체배좌적으로 억제된 N,N 이치환된 1,4-다이아제판 유도체 (문헌[Coleman et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(7), 2311-2315]), 트라이피리딜 카복사미드 유도체 (국제 특허 공개 제W02010017260호), 이미다조피리디메틸 치환된 피페리딘 유도체 (국제 특허 공개 제W02010072722호), 이미다조피라진 치환된 피페리딘 유도체 (미국 특허 공개 제2010160344호, 2010년 6월 24일; 미국 특허 공개 제20100160345호, 2010년 6월 24일; 국제 특허 공개 제W02010060472호, 2010년 6월 3일), N-([(1R,4S,6R)-3-(2-피리디닐카보닐)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵트-4-일)메틸]-2-헤테로아릴아민 유도체 (국제 공개 제W02010063663호), N-([(1S,4S,6S)-3-(2-피리디닐카보닐)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵트-4-일)메틸]-2-헤테로아릴아민 유도체 (국제 특허 공개 제W02010063662호), 이미다조피리미딘 유도체 (국제 특허 공개 제W02010060471호) 및 이미다조피라진 유도체 (국제 특허 공개 제W02010060470호)가 보고되어 있다. 그러나, 바람직한 약제학적 특성을 갖는 강력한 오렉신 수용체 조절제가 여전히 필요하다.

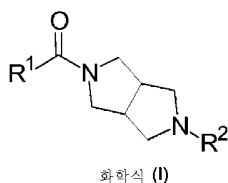
[0018] 치환된 다이아자-바이사이클릭 화합물은 중추신경계 활성제 (국제 특허 공개 제W02001081347호, 2001년 11월 1일; 미국 특허 공개 제2002/0019388호, 2002년 2월 14일), $\alpha 7$ 아세틸콜린 수용체 조절제 (미국 특허 공개 제2005/101602호, 2005년 5월 12일; 미국 특허 공개 제2005/0065178호, 2005년 3월 24일 및 문헌[Frost et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(26), 7843-7853]), 인지 장애의 치료용 (국제 특허 공개 제W02008067121호, 2008년 6월 5일) 및 인지능력 개선용 (국제 특허 공개 제W02006124897호, 2006년 11월 23일 및 미국 특허 공개 제20060258672호, 2006년 11월 16일) 프롤린 수용체 억제제, 암을 비롯한 안드로젠 수용체 관련 병상의 치료용 안드로젠 수용체 리간드 (국제 특허 공개 제W02009081197호, 2009년 7월 2일) 및 암, 신경변성 질환 및 자가면역 질환의 치료용 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 (국제 특허 공개 제W020060123121호, 2006년 11월 23일)로서 보고되어 있다.

발명의 내용

[0019] 발명의 요약

[0020] 특정의 이치환된 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 유도체는 오렉신-조절 활성을 갖는 것으로 관찰되었다. 따라서, 본 발명은 본 명세서에 참고로 포함된 본 명세서에 첨부된 청구범위 독립항 및 종속항에 의해 각각 정의된 일반적인 실시형태 및 바람직한 실시형태에 관한 것이다.

[0021] 일반적인 일 태양에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화학 물질 (chemical entity)에 관한 것이다:



[0022]

[0023] 상기 식에서,

[0024] R^1 은

[0025] A) 1개 또는 2개의 R^a 구성원으로 치환되거나 비치환되고, 오르토 위치에서 R^b 로 치환된 페닐

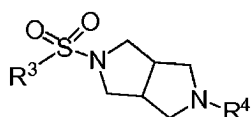
[0026] (R^a 는 -H, 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 2개의 인접한 R^a 구성원이 함께, 6-원의 방향족 고리를 형성할 수 있고;

[0027] R^b 는

[0028] a) 할로, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CF_3$, $-OCF_3$ 또는 $-CN$;

[0029] b) 하나의 산소 또는 하나의 황 구성원을 함유하는 5-원의 헤테로아릴 고리;

- [0030] c) 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬로 치환되거나 비치환된, 하나의 산소 구성원을 임의로 함유하는, 1개, 2개 또는 3개의 질소 구성원을 함유하는 5 내지 6-원의 헤테로아릴 고리; 및
- [0031] d) 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 으로 치환되거나 비치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다);
- [0032] B) 1개 또는 2개의 R^c 구성원으로 치환되거나 비치환되고, R^d 로 치환된 피리딘(여기서 R^d 는 R^1 에 의한 부착점 근처에 위치하며;
- [0033] R^c 는 C_{1-4} 알킬이고;
- [0034] R^d 는
- [0035] a) 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 1H-피라졸-5-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일, 피리디닐, 3-메틸-피리딘-2-일; 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일), 페닐 및 피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 6-원의 헤테로아릴 고리; 및
- [0036] b) $-CF_3$, $-Br$ 및 $-C_{1-4}$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다);
- [0037] C) 각각이 $-F$ 로 치환되거나 비치환된 페닐로 치환된, 2-메틸-1,3-티아졸-일, 1H-피라졸-5-일, 옥사졸, 아이속사졸릴, 티오펜-2-일 및 푸란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-원의 헤테로아릴 고리; 및
- [0038] D) 3-메틸푸란-2-일, 9H-플루오렌, 퀴놀린, 시놀린; 3-(1H-피롤-1-일)티오펜-2-일, 8-[1,2,3]-트리아졸-2-일-나프탈렌-1-일, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일, 1H-인돌-7-일, 4-플루오로나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 13-원의 아릴 또는 헤테로아릴 고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;
- [0039] R^2 는
- [0040] A) 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-CD_3$, $-D$, $-C_{1-4}$ 알콕시, 사이클로프로필, 모르폴린-2-일, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C(O)N(C_{1-4}알킬)_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}알킬)_2$, 페닐, 푸란-2-일, 티오펜-2-일, 1H-피라졸-4-일 및 피롤리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 구성원으로 치환된 2개의 질소 구성원을 함유하는 6-원의 헤테로아릴 고리;
- [0041] B) 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 피리딘;
- [0042] C) 벤조옥사졸-2-일, 6-플루오로-1,3-벤조티아졸, 1,3-벤조티아졸, 6-메톡시-1,3-벤조티아졸, 6-메틸-1,3-벤조티아졸, 6-클로로-벤조티아졸-2-일 및 4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 9-원의 헤테로아릴 고리;
- [0043] D) 퀴녹살린-2-일, 3-메틸퀴녹살린-2-일, 6,7-다이플루오로퀴녹살린-2-일, 3-(트라이플루오로메틸)퀴녹살린, 퀴놀린, 4-메틸퀴놀린 및 6-플루오로퀴나졸린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 10-원의 헤테로아릴 고리; 및
- [0044] E) 4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일 또는 2-메틸피리미딘-4(3H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 구성원이다.
- [0045] 일반적인 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화학 물질에 관한 것이다:



(III)

[0046]

[0047]

상기 식에서,

- [0048] R^3 은 $-C_{1-4}$ 알콕시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 구성원으로 치환되거나 비치환된 페닐 이고;
- [0049] R^4 는 (5-트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일, (5-트라이플루오로메틸)-피리미딘-2-일, 4,6-다이메틸피리미딘-2-일 및 퀴놀살린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이다.
- [0050] 추가의 실시형태는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물 (prodrug) 및 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적 활성 대사물질에 의해 제공된다.
- [0051] 특정 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 하기의 상세한 설명에서 기재되거나 예시된 그러한 화학종으로부터 선택된 화합물이다.
- [0052] 추가의 태양에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물 및 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 약제학적 활성 대사물질로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 화학 물질을 포함하는, 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 병상의 치료를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0053] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0054] 다른 태양에서, 본 발명의 화합물질 실시형태는 오렉신 수용체 조절제로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 오렉신 수용체가 대상에 있는 경우, 오렉신 수용체를 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물 및 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적 활성 대사물질로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 화학 물질에 노출시키는 것을 포함하는, 오렉신 수용체 활성화의 조절방법에 관한 것이다.
- [0055] 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물 및 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적 활성 대사물질로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 화학 물질을 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 병상의 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 병상을 앓고 있거나 이로 진단을 받은 대상의 치료방법에 관한 것이다. 치료방법의 추가의 실시형태는 상세한 설명에 기재된다.
- [0056] 다른 태양에서, 대사물질 연구 (바람직하게는, ^{14}C 를 사용), 반응 속도론 연구 (예를 들어, 2H 또는 3H 를 사용), 약물 또는 기질 조직 분포 분석을 비롯한 검출 또는 영상화 기법 [예컨대, 양전자 단층 촬영 (PET) 또는 단일 광자 단층 촬영 (SPECT)] 또는 환자의 방사성 치료에서의 동위원소로 표시된 화합물의 연구 방법이 제공된다. 예를 들어, ^{18}F 또는 ^{11}C 표시된 화합물은 PET에 특히 바람직하거나, 또는 I^{123} 은 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다.
- [0057] 본 발명의 목적은 통상적인 방법 및/또는 종래 기술의 적어도 하나의 단점을 극복하거나 개선하거나, 이에 대해 유용한 대안을 제공하는 것이다. 본 발명의 추가의 실시형태, 특징 및 이점은 하기의 상세한 설명으로부터 그리고 본 발명의 실시를 통해 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

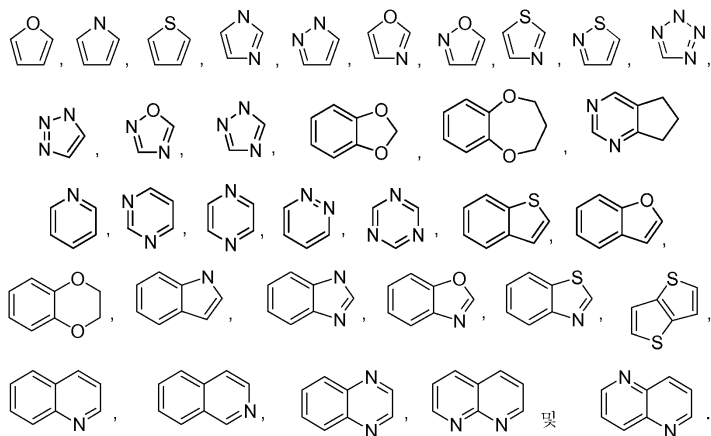
- [0058] <도 1>

도 1은 예시된 화합물 X의 분말 X-선 회절이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0059] 본 발명은 하기의 용어 사전 및 마지막의 실시예를 비롯한, 하기의 설명을 참고하여 더 완전히 이해될 수 있다. 간략함을 위해, 본 명세서에 인용된 특허를 비롯한 간행물들의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0060] 본 명세서에 사용되는 "포함하는", "함유하는" 및 "포함하고 있는"이라는 용어는 그들의 개방적인, 비제한적

- 33 -



[0071]

[0072]

당해 기술분야의 숙련자는 상기에 기재되거나 예시된 헤테로아릴기, 사이클로알킬기, 아릴기 및 헤테로사이클로알킬기의 화학종이 총망라된 것은 아니며, 이들 정의된 용어의 범위 내의 추가의 화학종도 선택될 수 있음을 인지할 것이다.

[0073]

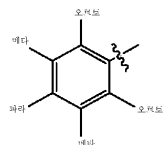
"할로젠"이라는 용어는 염소, 불소, 브롬, 또는 요오드를 나타낸다. "할로"라는 용어는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 요오도를 나타낸다.

[0074]

"치환된"이라는 용어는 명시된 기 또는 부분이 하나 이상의 치환기를 가짐을 의미한다. "비치환된"이라는 용어는 명시된 기가 치환기를 갖지 않음을 의미한다. "임의로 치환된"이라는 용어는 명시된 기가 비치환되거나 하나 이상의 치환기로 치환됨을 의미한다. "치환된"이라는 용어가 구조적 시스템을 설명하는 데 사용될 경우, 이러한 치환은 시스템 상의 임의의 원자가-허용된 (valency-allowed) 위치에서 일어나는 것을 의미한다. 특정의 부분 또는 기가 임의의 특정의 치환기로 임의로 치환되거나 치환되는 것으로 명시되지 않은 경우에, 그러한 부분 또는 기는 치환되지 않은 것을 의도하는 것으로 이해된다.

[0075]

"파라", "메타" 및 "오르토"라는 용어는 해당 분야에 이해되는 의미를 갖는다. 따라서, 예를 들어, 완전 치환된 페닐기는 후술되는 바와 같이, 페닐 고리의 부착점 근처의 둘 모두의 "오르토" (o) 위치, 둘 모두의 "메타" (m) 위치 및 부착점을 가로지르는 하나의 "파라" (p) 위치에서 치환기를 갖는다.



[0076]

[0077]

보다 간결한 기술을 제공하기 위해서, 본 명세서에 주어진 정량적인 표현의 일부는 "약"이라는 용어로 수식되지 않는다. "약"이라는 용어는 명시적으로 사용되든지 사용되지 않든지 간에, 본 명세서에서 주어진 모든 양은 실제 주어진 값을 지칭하고자 하며, 또한 이것은 그러한 주어진 값에 있어서 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 당량 및 근사치를 비롯하여 당업계 통상적인 기술에 기초하여 합리적으로 추론될 그러한 주어진 값의 근사치를 지칭하고자 하는 것으로 이해된다. 수율이 백분율로서 제공되는 경우에는 언제나, 이러한 수율은 수율이 특정 비화학양론적 조건 하에서 수득될 수 있는 최대량의 동일한 물질에 관하여 제공되는 물질의 질량을 지칭한다. 백분율로서 제공되는 농도는 상이하게 기재되지 않는 한, 질량 비를 지칭한다.





[0078]

용어 "완충된" 용액 또는 "완충" 용액은 본 명세서에서 그들의 표준 의미에 따라 상호호환적으로 사용된다. 완충된 용액은 매질의 pH를 조절하기 위해 사용되며, 이들의 선택, 용도 및 작용은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 특히 완충 용액 및 완충액 구성성분의 농도가 완충액의 pH와 어떻게 관련되는지를 기재하고 있는 문헌[G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5th ed. (2005)]을 참고한다. 또한, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed., pp. 8-37 내지 8-44]을 참고한다. 예를 들어, 완충된 용액은 10:1 중량/중량비로 MgSO_4 및 NaHCO_3 을 용액에 첨가함으로써 수득하여, 용액의 pH를 약 7.5로 유지한다.

[0079]

본 명세서에 제공된 임의의 화학식은 구조식에 의해 도시된 구조뿐 아니라 소정의 변형 또는 형태를 가진 화합물도 나타내는 것으로 의도된다. 특히, 본 명세서에 제공된 임의의 화학식의 화합물은 비대칭 중심을 가질

수 있으므로, 상이한 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 일반식의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체 이성질체, 및 그의 혼합물은 화학식의 범주내에 있는 것으로 간주된다. 따라서, 본 명세서에 제공된 임의의 화학식은 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체 이성질체 형태, 하나 이상의 회전장애 이성질체 형태, 및 그의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 또한, 소정의 구조는 기하 이성질체 (즉, 시스 및 트랜스 이성질체), 토토머 또는 회전장애 이성질체로서 존재할 수 있다.

[0080] 기호  및  는 본 명세서에 나타낸 화학 구조에서 동일한 공간적 배치를 의미하는 것으로 사용된다. 유사하게, 기호  및  는 본 명세서에 나타낸 화학 구조에서 동일한 공간적 배치를 의미하는 것으로 사용된다.

[0081] 또한, 본 명세서에 제공된 임의의 화학식은 이러한 형태가 명확히 나타나 있지 않더라도, 또한 이러한 화합물의 수화물, 용매화물 및 다형체, 및 이들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 특정 화합물 또는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 용매화물로서 수득될 수 있다. 용매화물은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매와의, 용액에서의 또는 고체 또는 결정질 형태로서의 상호작용 또는 착화로부터 형성된 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매가 물이면 용매화물은 수화물이다. 또한, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 특정 결정질 형태는 공동-결정으로서 수득될 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 결정질 형태로서 수득되었다. 다른 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 결정질 형태는 천연에서 정육면체였다. 다른 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 결정질 형태로서 수득되었다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 결정질 형태의 혼합물로서, 다형체로서 또는 무정형으로서의 몇몇 다형체 중 하나로 수득되었다. 다른 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 용액 중에서, 하나 이상의 결정형 및/또는 다형체 사이에서 전환한다.

[0082] 본 명세서에서 화학 물질에 대한 언급은 하기 중 어느 하나에 대한 언급을 의미한다: (a) 그러한 화학 물질의 실제로 인용된 형태, 및 (b) 화학물이 명명될 때 고려되고 있는 매질 내에서의 그러한 화학 물질의 임의의 형태. 예를 들어, 본 명세서에서 화합물, 예컨대 R-COOH에 대한 언급은 예를 들어, R-COOH_(s), R-COOH_(sol) 및 R-COO⁻_(sol) 중 임의의 것에 대한 언급을 포함한다. 이러한 예에서, R-COOH_(s)는 고체 화합물을 말하는데, 이것이 예를 들어, 정제 또는 몇몇의 다른 고체 약제학적 조성물 또는 제제로 있을 수 있기 때문이며; R-COOH_(sol)는 용매 중의 화합물의 비해리된 형태를 말하고; R-COO⁻_(sol)는 그러한 해리된 형태가 R-COOH로부터 유래되는지, 그의 염으로부터 유래되는지, 또는 고려하고 있는 매질에서의 해리시 R-COO⁻를 산출하는 임의의 다른 물질로부터 유래되는지 간에, 수성 환경에서의 화합물의 해리된 형태와 같은 용매 중의 화합물의 해리된 형태를 말한다. 다른 예에서, "화학식 RCOOH의 화합물에 대한 물질의 노출"과 같은 표현은 그러한 노출이 일어나는 매질에 존재하는 화합물 R-COOH의 형태 또는 형태들에 대한 그러한 물질의 노출을 말한다. 또 다른 실시예에서, "물질과 화학식 R-COOH의 화합물의 반응"과 같은 표현은 (a) 그러한 반응이 일어나는 매질에 존재하는 그러한 물질의 화학적으로 관련된 형태 또는 형태들의 그러한 물질과, (b) 그러한 반응이 일어나는 매질에 존재하는 화합물 R-COOH의 화학적으로 관련된 형태 또는 형태들의 반응을 말한다. 이와 관련하여, 그러한 물질이, 예를 들어 수성 환경 내에 있다면, 화합물 R-COOH가 그러한 동일한 매질 내에 있으며, 따라서, 물질은 R-COOH_(aq) 및/또는 R-COO⁻_(aq) (여기서, 하첨자 "(aq)"는 화학 및 생화학에서의 그의 통상적인 의미에 따라, "수성"을 의미한다)와 같은 화학종에 노출되고 있음이 이해된다. 카복실산 작용기는 이들 명명법 예에서 선택되었으나; 이러한 선택은 단지 예시적일뿐 제한되지 않는 것이다. 유사한 예가 다른 작용기의 견지에서 제공될 수 있음이 이해되며, 이러한 다른 작용기에는 하이드록실, 염기성 질소 구성원, 예를 들어 아민 내의 것, 및 상기 화합물을 포함하는 매질에서 공지된 방법에 따라 상호작용하거나 변형되는 임의의 다른 기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 그러한 상호작용 및 변형에는 해리, 회합, 상호변이성, 가용매분해 - 가수분해를 포함함 -, 용매화 - 수화를 포함함 -, 양성자화, 및 탈양성자화가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이와 관련하여 추가의 어떤 예도 본 명세서에 제공되지 않으며, 이는 주어진 매질에서의 이러한 상호작용과 변형이 당업자에게 공지되어 있기 때문이다.

[0083] 다른 예에서는, 명백하게 쓰비터이온 형태로 명명되지 않더라도, 쓰비터이온을 형성하는 것으로 알려진 화합물을 지칭함에 의해 본 명세서에서는 쓰비터이온 화합물이 포함된다. 쓰비터이온, 쓰비터이온들, 및 그들의

동의어 쓰비터이온 화합물(들)과 같은 용어는 잘 알려져 있으며 규정된 과학 명칭의 표준 세트의 일부인 표준 IUPAC-보충 명칭이다. 이러한 면에서, 명칭 쓰비터이온은 분자 물질의 생물학적 이너레스트 (Biological Interest (ChEBI)) 사전의 화학적 물질에 의해 명칭 규명 CHEBI:27369로서 지정된다. 일반적으로 알려진 바처럼, 쓰비터이온 또는 쓰비터이온 화합물은 반대 기호의 형식 단위 전하를 갖는 중성 화합물이다. 때때로 이들 화합물은 용어 "내부 염"으로 불린다. 다른 문헌들은 이들 화합물을 "이극성 이온"으로 부르지만, 후자의 용어는 또 다른 문헌에서는 부적절한 명칭으로 간주된다. 구체적인 예로서, 아미노에탄산 (아미노산 글리신)은 화학식 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ 를 가지며, 이것은 일부 매질에서는 (이 경우에는 중성 매질에서) 쓰비터이온 형태 $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ 로 존재한다. 공지의 그리고 잘 확립된 이들 용어의 의미에서 쓰비터이온, 쓰비터이온 화합물, 내부 염 및 이극성 이온은 당업자가 그렇게 이해할 임의의 경우에서처럼, 본 발명의 범위내이다. 당업자에 의해 인식될 각각의 그리고 모든 실시형태를 명명할 필요가 없으므로, 본 발명의 화합물과 관련되는 쓰비터이온 화합물의 어떤 구조도 본 명세서에서 명시적으로 주어지지 않는다. 그러나, 그들은 본 발명의 실시형태의 일부이다. 이와 관련하여 추가의 어떤 예도 본 명세서에 제공되지 않으며, 이는 주어진 화합물의 다양한 형태를 야기하는 주어진 매질에서의 상호작용과 변형이 당업자에게 알려져 있기 때문이다.

[0084] 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 화합물의 표지되지 않은 형태뿐만 아니라 동위원소로 표지된 형태도 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소로 표지된 화합물은, 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본 명세서에 주어진 화학식에 의해 나타내어진 구조를 가진다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I 를 포함한다. 그러한 동위원소로 표지된 화합물은 대사 연구 (바람직하게는 ^{14}C 를 사용함), 반응 속도 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 를 사용함), 약물 또는 기질의 조직 분포 분석을 비롯한 검출 또는 영상화 기술 [예를 들어, 양전자 단층 촬영 (PET) 또는 단일-광자 단층 촬영 (SPECT)]이나, 또는 환자의 방사능 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 ^{11}C 표지된 화합물은 PET를 위해 특히 바람직하거나, 또는 ^{123}I 은 SPECT 연구를 위해 특히 바람직할 수 있다. 더욱이, 더 무거운 동위원소, 예를 들어 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성에서 생기는 소정의 치료적 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 동위원소로 비-표지된 시약 대체에 용이하게 이용가능한 동위원소로 표지된 시약을 사용하여, 하기에 기재된 도식에 개시되거나 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 일반적으로 제조될 수 있다.

[0085] 본 명세서에 주어진 임의의 화학식을 언급할 때, 명시된 변수에 대하여 가능한 화학종의 목록으로부터 특정 부분을 선택하는 것은 어떤 다른 곳에서 나타나는 변수에 대하여 동일한 화학종의 선택을 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 바꿔 말하면, 변수가 한 번보다 많이 나타나는 경우, 달리 진술되지 않으면, 명시된 목록으로부터의 화학종의 선택은 그 화학식의 어떤 다른 곳의 동일한 변수에 대한 화학종의 선택과 무관하다.

[0086] 치환 용어에 대한 첫번째 예로서, 치환기 S_1^1 가 S_1 및 S_2 중 하나이고, 치환기 S_2^2 가 S_3 및 S_4 중 하나라면, 이들 지정은 하기의 선택에 따라 주어지는 본 발명의 실시형태, 및 그러한 선택 중 각각의 하나의 등가물을 말한다: S_1^1 은 S_1 이고, S_2^2 은 S_3 이며; S_1^1 은 S_1 이고, S_2^2 은 S_4 이며; S_1^1 은 S_2 이고, S_2^2 은 S_3 이며; S_1^1 은 S_2 이고, S_2^2 은 S_4 이다. 따라서, 보다 짧은 술어 " S_1^1 은 S_1 및 S_2 중 하나이고, S_2^2 은 S_3 및 S_4 중 하나이다"가 제한하는 것이 아닌 간략함을 위해 본 명세서에서 사용된다. 치환기 술어에 대한 전술된 첫 번째 예 - 이는 일반 용어로 기술됨 - 는 본 명세서에 기재된 다양한 치환기 지정들을 예시함을 의미한다. 치환기에 대한 본 명세서에서 주어진 전술한 약속은 적용가능한 경우, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j 및 R^k 와 같은 구성원 및 본 명세서에서 사용되는 임의의 다른 일반적인 치환기 기호에까지 확대된다.

[0087] 더욱이, 하나보다 많은 지정이 임의의 구성원 또는 치환기에 대하여 주어질 때, 본 발명의 실시형태는 열거된 지정으로부터 독립적으로 취해져 만들어질 수 있는 다양한 기 및 이들의 등가물을 포함한다. 치환기 용어의 두번째 예로서, 치환기 $S_{\text{예}}$ 가 S_1 , S_2 및 S_3 중 하나인 것으로 기재된다면, 이러한 목록은 $S_{\text{예}}$ 가 S_1 이고; $S_{\text{예}}$ 가 S_2 이며; $S_{\text{예}}$ 가 S_3 이고; $S_{\text{예}}$ 가 S_1 및 S_2 중 하나이고; $S_{\text{예}}$ 가 S_1 및 S_3 중 하나이며; $S_{\text{예}}$ 가 S_2 및 S_3 중 하나이고; $S_{\text{예}}$ 가

S_1 , S_2 및 S_3 중 하나이며; S_4 는 이들 선택 중 각각의 하나의 임의의 등가물인 본 발명의 실시형태를 말한다. 따라서, 보다 짧은 술어 " S_4 는 S_1 , S_2 및 S_3 중 하나이다"가 제한하는 것이 아닌 간략함을 위해 본 명세서에서 사용된다. 치환기 술어에 대한 전술된 두 번째 예 - 이는 일반 용어로 기술됨 - 는 본 명세서에 기재된 다양한 치환기 지정을 예시함을 의미한다. 치환기에 대한 본 명세서에서 주어진 전술한 약속은 적용가능한 경우, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j 및 R^k 와 같은 구성원, 및 본 명세서에서 사용되는 임의의 다른 일반적인 치환기 기호에까지 확대된다.

[0088] 명명법 " C_{i-j} " ($j > i$)는 이것이 본 명세서에서 치환기의 부류에 적용되는 경우, i 및 j 를 포함하는 i 내지 j 까지의 탄소 구성원의 수 중 각각 및 모든 것이 독립적으로 실현되는 본 발명의 실시형태를 말하는 것을 의미한다. 예로서, C_{1-3} 이라는 용어는 독립적으로, 1개의 탄소 구성원 (C_1)을 갖는 실시형태, 2개의 탄소 구성원 (C_2)을 갖는 실시형태, 그리고 3개의 탄소 구성원 (C_3)을 갖는 실시형태를 말한다.

[0089] C_{n-m} 알킬이라는 용어는 $n \leq N \leq m$ ($m > n$)을 충족시키는 사슬 내 탄소 구성원의 총 수가 N 인 직쇄 또는 분지쇄의 지방족 사슬을 말한다. 본 명세서에서 언급되는 임의의 이치환기 (disubstituent)는 하나보다 많은 부착 가능성이 허용될 때 다양한 부착 가능성을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 이치환기 -A-B- (여기서, $A \neq B$ 임)에 대한 언급은 본 명세서에서, 제1 치환 구성원에 부착된 A 및 제2 치환 구성원에 부착된 B를 갖는 그러한 이치환기를 말하며, 그것은 또한, 제2 치환 구성원에 부착된 A 및 제1 치환 구성원에 부착된 B를 갖는 그러한 이치환기를 말한다.

[0090] 지정 및 명명법에 대한 전술된 해석적인 고려사항에 따르면, 한 세트에 대한 본 명세서에서의 명시적인 언급이, 화학적으로 유의미하고 달리 지시되지 않으면, 그러한 세트의 실시형태에 대한 독립적인 언급 및 명시적으로 언급된 상기 세트의 하위세트의 가능한 실시형태들 각각에 대한 그리고 모든 것에 대한 독립적인 언급을 의미함이 이해된다.

[0091] 일부 실시형태는 R^1 이 R^a 로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공되며, 여기서, R^a 는 -F, -I, -Cl, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ 또는 -NO₂이다.

[0092] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 치환된 페닐이며, 여기서, R^b 는 -Br, -F, -I, -C₁₋₄알킬, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -CF₃ 또는 -OCF₃이다.

[0093] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 R^a 로 치환된 페닐이며, 여기서, R^a 는 -H, -F, -Cl, -CH₃, -C(CH₃)₃, -OCH₃ 또는 -OCH₂CH₃이고, R^b 는 -Br, -F, -I, -C₁₋₄알킬, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -CF₃ 또는 -OCF₃이다.

[0094] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 치환된 페닐이며, 여기서, R^b 는 2-티오펜-2-일 또는 2-푸란-2-일이다.

[0095] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 치환된 페닐이며, 여기서, R^b 는 페닐, 3-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-메틸페닐 또는 4-트라이플루오로메틸페닐이다.

[0096] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 치환된 페닐이며, 여기서, R^b 는 1H-피롤-1-일, 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-5-일, 1H-이미다졸-2-일, 1-메틸-1H-이미다졸-2-일, 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,4-트리아졸-5-일, 2H-1,2,4-트리아졸-1-일, 2H-1,2,4-트리아졸-3-일, 4H-1,2,4-트리아졸-3-일, 4H-1,2,4-트리아졸-4-일, 1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일, 1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일 또는 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일이다.

[0097] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 치환된 페닐이며, 여기서, R^b 는 피리딘-2-일, 3-클로로피리딘-2-일, 3-플루오로피리딘-2-일, 3-메틸피리딘-2-일, 4-메틸피리딘-2-일, 5-메틸피리딘-2-일, 6-메틸피리딘-2-일, 2-피리딘-3-일 또는 2-피리미딘-2-일이다.

[0098] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 치환된 페닐이며, 여기서, R^b 는 3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일 또는 옥사졸-2-일이다.

- [0099] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 R^a 로 치환된 페닐이며, 여기서, R^a 는 할로, $-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-C_{1-4}$ 알콕시이고, R^b 는 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬로 치환되거나 비치환된 트라이아졸 또는 피리미딘이다.
- [0100] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 (1-메틸에틸)-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 2-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐, 2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 2-메틸-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐, 3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐, 3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 3-메틸-2-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐, 4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(1H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트라이아졸-1-일-페닐, 4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-페닐, 5-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조[1,3]다이옥솔-4-일, 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 5-아이오도-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐, 1-[1,2,3]트라이아졸-2-일-나프탈렌-2-일, 2-(1H-1,2,4-트라이아졸-1-일)페닐, 2-(1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)페닐, 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)페닐, 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)페닐, 2-(4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)페닐, 2-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)페닐, 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)페닐, 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)페닐, 2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)페닐, 4,5-다이플루오로-2-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)페닐, 2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐, 2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 3-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐, 4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐, 5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐 또는 5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐이다.
- [0101] 일부 실시형태는 R^1 이 치환된 피리딘인 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공되며, 여기서, R^d 는 $-CF_3$, $-Br$ 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 이다.
- [0102] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 치환된 피리딘이고, R^d 는 1H-피라졸-5-일, 2H-1,2,3-트라이아졸-1-일, 2H-1,2,3-트라이아졸-2-일, 4H-1,2,3-트라이아졸-1-일, 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일, 3-메틸피리딘-2-일 또는 3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일이다.
- [0103] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 치환된 피리딘이고, R^d 는 1H-피라졸-5-일, 2H-1,2,3-트라이아졸-1-일 또는 2H-1,2,3-트라이아졸-2-일이다.
- [0104] 이들 일부 실시형태에서, R^1 은 1-페닐-1H-피라졸-5-일, 3-페닐티오펜-2-일, 3-페닐푸란-2-일, 5-페닐-1,3-옥사졸-4-일, 5-페닐아이소옥사졸-4-일, 5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일, 2-메틸-5-페닐-티아졸-4-일 또는 5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일이다.
- [0105] 일부 실시형태는 R^1 이 3-메틸푸란-2-일, 9H-플루오렌, 퀴놀린, 시놀린; 3-(1H-피롤-1-일)티오펜-2-일, 8-[1,2,3]-트라이아졸-2-일-나프탈렌-1-일, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일, 1H-인돌-7-일, 4-플루오로나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-1-일이고, R^2 가 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 4-페닐-피리미딘-2-일, 퀴녹살린 또는 4-메톡시피리미딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공된다.
- [0106] 일부 실시형태는 R^2 가 $-F$, $-Cl$, $-D$, $-CD_3$, $-CH_3$, 에틸, 아이소프로필, 프로필, tert-부틸, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NO_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)N(CH_3)_2$, 페닐, 푸란-2-일, 티오펜-2-일, 1H-피라졸-4-일, 사이클로프로필, 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일로 치환된 피리미딘인 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공된다.
- [0107] 이들 일부 실시형태에서, R^2 는 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 4,5-다이메틸피리미딘-2-일, 4,6-다이메톡시피리미딘-2-일, 4-페닐-피리미딘-2-일, 4-푸란-2-일피리미딘-2-일, 4-메틸피리미딘-2-일, 4-메톡시피리미딘-2-일, 4-티오펜-2-일피리미딘-2-일, N,N,6-트라이메틸-피리미딘-4-아민, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실산, 5-니트로-피리미딘-2-일, 6-메틸피리미딘-4-카복실산, N,N-다이메틸-4-(트라이플루오로메

틸)피리미딘-5-카복사미드, N,N,6-트라이메틸피리미딘-카복사미드, 6-메틸피리미딘-4-카보니트릴, 4,6-비스(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 6-메틸-피리미딘-4-올, 4-(푸란-2-일)-6-메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로피리미딘-2-일, 4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일, 4-에틸-6-메틸피리미딘-2-일, 4-아이소프로필-6-메틸피리미딘-2-일, 4-tert-부틸-6-메틸피리미딘-2-일, 4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일, 4-메틸-6-모르폴린-4-일피리미딘-2-일, 5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일, 4,6-비스[(²H₃)메틸](²H)피리미딘-2-일 또는 5-에틸-4,6-다이메틸피리미딘-2-일이다.

[0108] 이들 일부 실시형태에서, R²는 하나 이상의 -Cl, -F, -CH₃, -CF₃, -N(CH₃)₂, -D 또는 -CD₃으로 치환된 피리미딘이다.

[0109] 이들 일부 실시형태에서, R²는 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 4,5-다이메틸피리미딘-2-일, 4,6-다이메톡시피리미딘-2-일, 4-메틸피리미딘-2-일, 4-메톡시피리미딘-2-일, N,N,6-트라이메틸-피리미딘-4-아민, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일, 4,6-비스(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 6-메틸-피리미딘-4-올, 5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로피리미딘-2-일, 4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일 또는 4,6-비스[(²H₃)메틸](²H)피리미딘-2-일이다.

[0110] 일부 실시형태는 R²가 하나 이상의 -CH₃으로 치환된 피라진 또는 트리아진인 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공된다.

[0111] 일부 실시형태는 R²가 하나 이상의 -F, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃ 또는 -CF₃으로 치환된 피리딘인 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공된다.

[0112] 이들 일부 실시형태에서, R²는 벤조옥사졸-2-일, 2-메틸피리미딘-4(3H)-온 및 4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘이고, R¹은 오르토 위치에서 R^b로 치환된 페닐이며, 여기서, R^b는 2H-1,2,3-트리아자졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아자졸-1-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다리아자졸-5-일 또는 2-피리미딘-2-일이다.

[0113] 일부 실시형태는 R²가 퀴녹살린-2-일, 3-메틸퀴녹살린-2-일, 6,7-다이플루오로퀴녹살린-2-일, 3-(트라이플루오로메틸)퀴녹살린, 4-메틸퀴놀린 또는 6-플루오로퀴나졸린-2-일이고, R¹이 오르토 위치에서 R^b로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공되며, 여기서, R^b는 2H-1,2,3-트리아자졸-2-일, 2H-1,2,3-트리아자졸-1-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다리아자졸-5-일 또는 2-피리미딘-2-일이다.

[0114] 일부 실시형태는 R³이 바이페닐 또는 2-메톡시페닐이고, R⁴가 (5-트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일, (5-트라이플루오로메틸)-피리미딘-2-일, 4,6-다이메틸피리미딘-2-일 또는 퀴녹살린-2-일인 화학식 (II)의 화합물에 의해 제공된다.

[0115] 일부 실시형태는 R¹이 2-(1H-1,2,3-트리아자졸-1-일)페닐, 2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아자졸-1-일)페닐, 3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아자졸-1-일)페닐, 3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아자졸-1-일)페닐, 4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아자졸-1-일-페닐, 4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아자졸-2-일-페닐, 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아자졸-2-일)페닐, 2-(1H-1,2,4-트리아자졸-1-일)페닐, 2-(1H-1,2,4-트리아자졸-5-일)페닐, 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아자졸-5-일)페닐, 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아자졸-3-일)페닐, 2-(4H-1,2,4-트리아자졸-3-일)페닐, 2-(4H-1,2,4-트리아자졸-4-일)페닐, 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아자졸-5-일)페닐, 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아자졸-5-일)페닐, 2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아자졸-5-일)페닐, 4,5-다이플루오로-2-(4H-1,2,4-트리아자졸-4-일)페닐, 2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐,

2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 3-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐, 4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐, 5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐 또는 5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐이고, R^2 가 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 4,5-다이메틸피리미딘-2-일, 4,6-다이메톡시피리미딘-2-일, 4-메틸피리미딘-2-일, 4-메톡시피리미딘-2-일, N,N,6-트라이메틸-피리미딘-4-아민, 4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일, 4,6-비스(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일, 6-메틸-피리미딘-4-올, 5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로피리미딘-2-일, 4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일, 5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일 또는 4,6-비스[(2H_3)메틸](2H)피리미딘-2-일인 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공된다.

[0116] 일부 실시형태는 R^1 이 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐, 6-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐, 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐 또는 3-[1,2,3]트리아졸-2-일-피리딘-2-일이고, R^2 가 4,6-다이메틸피리미딘-2-일, 5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일 또는 5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일인 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공된다.

[0117] 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 활성 성분과 병용하여 사용하여, 약제학적 조성물을 제형화한다. 따라서, 약제학적 조성물은 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0118] 또한, 본 발명은 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물, 바람직하게는 전술된 것들 및 본 명세서에 예시되는 특정 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 및 그러한 염을 이용한 치료방법을 포함한다.

[0119] "약제학적으로 허용되는 염"은 비독성이거나, 생물학적 내성을 나타내거나, 아니면 대상에게 투여하기에 생물학적으로 적절한 화학식 (I) 및 화학식 (II)로 나타내는 화합물의 유리 산 또는 유리 염기의 염을 의미하는 것으로 의도된다. 통상 문헌[G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72], 문헌[S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19] 및 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002]을 참조한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 약리학적으로 효과적이고, 과도한 독성, 자극, 또는 알러지 반응 없이 환자의 조직과 접촉하기에 적절한 것이다. 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 충분히 산성인 기, 충분히 염기성인 기, 또는 이들 둘 모두의 유형의 작용기를 가질 수 있으며, 따라서 다수의 무기 또는 유기 염기, 그리고 무기 및 유기 산과 반응하여 약제학적으로 허용되는 염을 형성한다.

[0120] 약제학적으로 허용되는 염을 형성하기 위한 염기, 무기 및 유기산.

[0121] 약제학적으로 허용되는 염의 예에는 황산염, 파이로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 인산염, 일수소 인산염, 이수소 인산염, 메타인산염, 파이로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세트산염, 프로피온산염, 데칸산염, 카프릴산염, 아크릴산염, 포름산염, 아이소부티르산염, 카프로익산염, 헵탄산염, 프로피올산염, 옥살산염, 말론산염, 석신산염, 수베린산염, 세바신산염, 푸마르산염, 말레산염, 부탄-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 다이니트로벤조산염, 하이드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 프탈산염, 설펜산염, 자일렌설펜산염, 페닐아세트산염, 페닐프로피온산염, 페닐부티르산염, 시트르산염, 락트산염, γ -하이드록시 부티르산염, 글리콜산염, 타르타르산염, 메탄-설펜산염, 프로판설펜산염, 나프탈렌-1-설펜네이트, 나프탈렌-2-설펜네이트 및 만델산염이 포함된다.

[0122] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이 염기성 질소를 함유하는 경우에, 원하는 약제학적으로 허용되는 염은 당해 기술분야에서 이용가능한 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 유리 염기를 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 설펜산, 질산, 붕산, 인산 등으로 처리하거나, 유기 산, 예컨대 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 락트산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 이세티온산, 석신산, 발레르산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 피라노시딜산 (pyranosidyl acid), 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예컨대 만델산, 시트르산, 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산, 글루타르산 또는 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 나프토산, 또는 신남산, 설펜산, 예컨대 라우릴설펜산, p-톨루엔설펜산, 메탄설펜산, 에탄설펜산, 산의 임의의 상용성 혼합물, 예컨대 본 명세서에 예로서 주어진 것, 및 당해 기술분야의 통상의 기술 수준을 고려하여, 등가물 또는 허용되는 대체물로서 간주되는 임의의 다른 산 및 이들의 혼합물과 처리함으로써

제조될 수 있다.

- [0123] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이 산, 예컨대 카복실산 또는 설폰산인 경우에는, 원하는 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 적절한 방법, 예를 들면, 유리 산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (일차, 이차 또는 삼차), 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 토금속 수산화물, 염기의 임의의 상용성 혼합물, 예컨대 본 명세서에 예로서 주어진 것, 및 당해 기술분야의 통상의 기술 수준을 고려하여, 등가물 또는 허용되는 대체물로서 간주되는 임의의 다른 염기 및 이들의 혼합물과 처리함으로써 제조될 수 있다. 적절한 염의 예시적인 예로는 아미노산, 예컨대 N-메틸-D-글루타민, 라이신, 콜린, 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 탄산염, 중탄산염, 일차, 이차, 및 삼차 아민, 및 사이클릭 아민, 예컨대 트로메타민, 벤질아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 및 피페라진으로부터 유도되는 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄, 및 리튬으로부터 유도되는 무기 염이 포함된다.
- [0124] 또한, 본 발명은 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물, 및 이러한 약제학적으로 허용되는 전구약물을 사용하는 치료방법에 관한 것이다. 용어 "전구약물"은 대상에게 투여된 후에, 화학 또는 생리적 과정, 예컨대 가용매 분해 또는 효소적 절단을 통해, 또는 생리적 조건하에서 (예를 들면, 생리적 pH에 가져온 전구약물이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물로 전환된다) 생체 내에서 화합물을 산출하는 지정된 화합물의 전구체를 의미한다. "약제학적으로 허용되는 전구약물"은 비독성이며, 생물학적으로 용인되며, 다르게는 대상에 투여하기에 생물학적으로 적절한 전구약물이다. 적절한 전구약물 유도체의 선택과 제조를 위한 예시적인 절차는 예를 들어, 문헌["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 개시되어 있다.
- [0125] 예시적인 전구약물에는 아마이드 또는 에스테르 결합을 통해 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 유리 아미노기, 하이드록시기, 또는 카복실산기에 공유 결합되는, 아미노산 잔기 또는 2개 이상 (예를 들면, 2개, 3개 또는 4개)의 아미노산 잔기로 된 폴리펩티드쇄를 갖는 화합물이 포함된다. 아미노산 잔기의 예로는 통상 3개의 문자 기호로 나타내는 20개의 천연 발생 아미노산, 및 4-하이드록시프롤린, 하이드록시라이신, 데모신, 아이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티온 설포이 포함된다.
- [0126] 추가의 전구약물 유형은 예를 들어, 아마이드 또는 알킬 에스테르로서 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 구조의 유리 카복실기를 유도체화함으로써 제조될 수 있다. 아마이드의 예로는 암모니아, 일차 C₁₋₆알킬 아민 및 이차 다이(C₁₋₆알킬) 아민이 포함된다. 이차 아민에는 5- 또는 6-원의 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 고리 부분이 포함된다. 아마이드의 예에는 암모니아, C₁₋₃알킬 일차 아민 및 다이(C₁₋₂알킬)아민으로부터 유도된 것이 포함된다. 본 발명의 에스테르의 예에는 C₁₋₇알킬, C₆₋₇사이클로알킬, 페닐 및 페닐(C₁₋₆알킬) 에스테르가 포함된다. 바람직한 에스테르에는 메틸 에스테르가 포함된다. 또한, 전구약물은 헤미석신산염, 포스페이트 에스테르, 다이메틸아미노아세트산염, 및 포스포릴옥시메틸옥시카보닐을 포함하는 기를 사용하여, 절차, 예컨대 문헌[Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130]에 약술된 것과 같은 절차에 따라, 유리 하이드록시기를 유도체화함으로써 제조될 수 있다. 하이드록시기 및 아미노기의 카바메이트 유도체는 또한 전구약물을 산출할 수 있다. 하이드록시기의 탄산염 유도체, 설포네이트 에스테르, 및 설페이트 에스테르도 전구약물을 제공할 수 있다. 아실기가 하나 이상의 에테르, 아민, 또는 카복실산 작용기로 임의로 치환되는 알킬 에스테르일 수 있거나, 아실기가 상술한 아미노산 에스테르인 경우에는, (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서의 하이드록시기의 유도체화도 전구약물을 산출하기에 유용하다. 이러한 유형의 전구약물은 문헌[Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39(I),10-18]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 유리 아민은 또한 아마이드, 설포아미드, 또는 포스포아미드로서 유도체화될 수 있다. 이러한 모든 전구약물 부분은 에테르, 아민 및 카복실산 작용기를 비롯한 기를 포함할 수 있다.
- [0127] 또한, 본 발명은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적 활성 대사물질에 관한 것이며, 이 대사물질은 또한 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. "약제학적 활성 대사물질"은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염의 체내 대사의 약리학적으로 활성인 생성물을 의미한다. 화합물의 전구약물 및 활성 대사물질은 당해 기술분야에 공지되거나 이용가능한 통상적인 기술을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016]; 문헌[Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767]; 문헌[Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230]; 문헌[Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331]; 문헌[Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985)]; 및 문헌[Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood

Academic Publishers, 1991)]을 참고한다.

- [0128] 본 발명의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 전구약물 및 약제학적 활성 대사물질은 본 발명의 방법에서 오렉신 수용체의 조절제로서 유용하다. 이러한 조절제로서, 상기 화합물은 길항제, 작용제 (agonist) 또는 역작용제로서 작용할 수 있다. "조절제"라는 용어는 억제제 및 활성화제 둘 모두를 포함하며, 여기서, "억제제"는 오렉신 수용체 발현 또는 활성을 줄이거나, 방지하거나, 불활성화시키거나, 탈감작화시키거나, 또는 하향조절하는 화합물을 지칭하며, "활성화제"는 오렉신 수용체 발현 또는 활성을 증가시키거나, 활성화시키거나, 용이하게하거나, 감작화하거나 또는 상향조절하는 화합물이다.
- [0129] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 오렉신 수용체 활성의 조절을 통한 치료 또는 예방 효과를 달성하기 위해 본 발명의 활성제 또는 조성물을 대상에게 투여하는 것을 말하는 것으로 의도된다. 치료는 질환, 장애, 또는 병상, 또는 오렉신 수용체 활성의 조절을 통해 매개되는 이러한 질환, 장애, 또는 병상의 하나 이상의 징후를 역전시키거나, 개선하거나, 경감하거나, 그 진행을 억제하거나, 그 중증도를 완화하거나, 예방하는 것을 포함한다. 용어 "대상"은 이러한 치료를 요하는 포유동물 환자, 예컨대 인간을 말한다.
- [0130] 따라서, 본 발명은 오렉신 수용체 활성에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 병상, 예컨대 수면-기상 주기의 장애, 대사 장애, 신경 장애 및 다른 장애 (예컨대 섭식, 음용, 각성, 스트레스, 중독, 대사 및 생식)를 앓고 있거나 이로 진단을 받은 대상을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물의 사용방법에 관한 것이다. 징후 또는 병태는 "의학적 병상, 장애 또는 질환"의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0131] 수면 장애에는 수면-기상 이행 장애, 불면증, 하지 불안 증후군, 비행시차증후군, 수면 방해 및 신경 장애 (예를 들어, 조증, 우울증, 조울증, 정신분열병 및 통증 증후군 (예를 들어, 섬유근육통, 신경병성 통증))에 부차적인 수면 장애가 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0132] 대사 장애에는 과체중 또는 비만 및 과체중 또는 비만과 관련된 병상, 예컨대 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류 및 골관절염이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0133] 신경 장애에는 파킨슨병, 알츠하이머병, 뚜렛 증후군, 긴장증, 불안, 텔레리움 및 치매가 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0134] 다른 장애에는 궤양, 과민성 대장 증후군, 설사 및 위식도 역류가 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0135] 본 발명에 따른 치료방법에 있어서, 유효량의 본 발명에 따른 약제는 이러한 질환, 장애, 또는 병상을 앓고 있거나 이를 갖는 것으로 진단을 받은 대상에게 투여된다. "유효량"은 통상 지정된 질환, 장애 또는 병상의 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 있어서의 바람직한 치료 또는 예방 효과를 가져오기에 충분한 양 또는 용량을 의미한다. 본 발명의 화합물의 유효량 또는 용량은 통상적인 방법, 예컨대 모델링, 용량 점증 연구 또는 임상 시험에 의해, 통상적인 인자, 예를 들어, 투여 또는 약물 전달 방법 또는 경로, 화합물의 약물 동태학, 질환, 장애 또는 병상의 중증도 및 과정, 대상의 약력 또는 진행 요법, 대상의 건강 상태 및 약물 반응, 및 주치의의 판단을 고려함으로써 확인될 수 있다. 용량의 일 예는 단위 또는 분할 투여 단위 (예를 들어, BID, TID, QID)로 화합물 약 0.001 내지 약 200 mg/kg (대상 체중)/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 100 mg/kg/일 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg의 인간에 관해서는, 적절한 용량에 대한 예시적인 범위는 약 0.05 내지 7 g/일, 또는 약 0.2 내지 약 2.5 g/일이다.
- [0136] 환자의 질환, 장애, 또한 병상의 개선이 일어났다면, 용량은 예방적 치료 또는 유지 치료를 위해 조절될 수 있다. 예를 들어, 투여 용량 또는 투여 빈도, 또는 이들 둘다는 징후의 함수로서 원하는 치료 또는 예방 효과가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 물론, 징후가 적절한 수준으로 경감되었다면, 치료는 중단될 수 있다. 그러나, 환자는 임의의 징후의 재발 시에 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0137] 또한, 본 발명의 활성제는 상기 병상의 치료에 있어서 추가의 활성 성분과 병용하여 사용될 수 있다. 추가의 활성 성분은 표 1의 화합물의 활성제와 별도로 동시 투여될 수 있거나, 이러한 약제와 함께 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 추가의 활성 성분은 오렉신 활성에 의해 매개되는 병상, 장애, 또는 질환의 치료에 유효한 것으로 알려져 있거나 발견된 것들, 예를 들어 다른 오렉신 조절제 또는 특정의 병상, 장애, 또는 질환과 관련된 다른 표적에 대하여 활성을 나타내는 화합물이다. 병용은 유효성을 증가시키거나 (예를 들어, 본 발명에 따른 활성제의 효능 또는 유효성을 높이는 화합물과 병용함으로써), 하나 이상의 부작용을 감소시키거나, 본 발명의 활성제에 따른 필요 용량을 감소시키는 작용을 할 수 있다.

- [0138] 본 발명의 활성제는 단독으로 사용되거나, 하나 이상의 추가의 활성 성분들과 조합되어 사용되어, 본 발명의 약제학적 조성물을 제형화한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 (a) 유효량의 본 발명에 따른 적어도 하나의 활성제; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0139] "약제학적으로 허용되는 부형제"는 비독성이면서 생물학적 내성을 나타내며, 그 밖에 대상에게 투여하기에 생물학적으로 적절한 물질, 예컨대 생리학적 조성물에 첨가되거나, 아니면 약제의 투여를 촉진시키도록 비히클, 담체, 또는 희석제로서 사용되고 이것과 상용성을 갖는 불활성 물질을 말한다. 부형제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당 및 전분 종류, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유, 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다.
- [0140] 활성제의 하나 이상의 용량 단위를 포함하는 약제학적 조성물의 전달 형태는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지되거나 이용할 수 있게 된 적절한 약제학적 부형제 및 배합 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 조성물은 적절한 전달 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 직장, 국소, 또는 안구 경로에 의해, 또는 흡입에 의해 본 발명의 방법에서 투여될 수 있다.
- [0141] 제제는 정제, 캡슐, 사세 (sachet), 당의정, 분제, 과립, 로젠지 (lozenge), 재구성용 분제, 액체 제제, 또는 좌제의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 정맥내 주사, 국소 투여, 또는 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0142] 경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 정제 또는 캡슐 형태로, 또는 액제, 유제, 또는 현탁제로서 제공될 수 있다. 경구용 조성물을 제조하기 위해, 화합물은 예를 들어, 1일 투여량이 약 0.05 내지 약 100 mg/kg이거나, 1일 투여량이 약 0.05 내지 약 35 mg/kg이거나, 1일 투여량이 약 0.1 내지 약 10 mg/kg이 되도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 약 5 mg 내지 5 g/일의 총 1일 투여량은 1일에 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여함으로써 달성할 수 있다.
- [0143] 경구용 정제는 약제학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 불활성 희석제, 붕괴제, 결합제, 윤활제, 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제와 혼합되는 본 발명에 따른 화합물을 포함할 수 있다. 적절한 불활성 충전제로는 탄산나트륨 및 탄산칼슘, 인산나트륨 및 인산칼슘, 락토스, 전분, 당, 글루코스, 메틸셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 소르비톨 등이 포함된다. 예시적인 액체 경구 부형제로는 에탄올, 글리세롤, 물 등이 포함된다. 전분, 폴리비닐-피롤리돈 (PVP), 나트륨 전분 글리콜레이트, 미결정성 셀룰로스, 및 알긴산은 적절한 붕괴제이다. 결합제로는 전분 및 젤라틴이 포함될 수 있다. 윤활제는 존재하는 경우, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 톨크일 수 있다. 필요에 따라, 정제는 위장관에서의 흡수를 지연시키도록 물질, 예컨대 모노스테아르산글리세릴 또는 다이스테아르산글리세릴로 코팅하거나, 장용 코팅으로 코팅할 수 있다.
- [0144] 경구 투여용 캡슐은 경질 및 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해, 본 발명의 화합물은 고체, 반고체, 또는 액체 희석제와 혼합될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 본 발명의 화합물을 물, 낙화생유 또는 올리브유 등의 오일, 유동 파라핀, 단쇄 지방산의 모노글리세라이드와 다이글리세라이드의 혼합물, 폴리에틸렌 글리콜 400, 또는 프로필렌 글리콜과 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0145] 경구 투여용 액체는 현탁액, 액제, 유제 또는 시럽의 형태일 수 있거나, 사용하기 전에 물 또는 다른 적절한 비히클과 재구성하기 위한 건조물로서 동결 건조되거나 제시될 수 있다. 이러한 액체 조성물은 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨, 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 스테아르산알루미늄 겔 등); 비수성 비히클, 예를 들어, 오일 (예를 들어, 아몬드유 또는 분별 코코넛유), 프로필렌글리콜, 에틸알콜 또는 물; 방부제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산); 습윤제, 예컨대 레시틴; 및, 필요에 따라, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0146] 본 발명의 활성제는 또한 비경구 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 좌제로서 직장 투여용으로 제형화될 수 있다. 정맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하 경로를 비롯하여 비경구적으로 사용하기 위해, 본 발명의 화합물은 적절한 pH 및 등장성으로 완충화된 멸균 수용액 또는 현탁액, 또는 비경구적으로 허용되는 오일로 제공될 수 있다. 적절한 수성 비히클은 링거액 및 등장 식염수를 포함한다. 이러한 형태는 단위 투여형, 예컨대 앰플 또는 일회용 주사기구, 다중 투여형, 예컨대 적절한 용량이 배출될 수 있는 바이알, 또는 주사가 가능한 제형을 제조하는데 사용될 수 있는 고체 형태 또는 예비 농축물 (pre-concentrate)로 제시될 것이다. 예시적인 주입량은 수분 내지 수일간의 기간에 걸쳐서 약제학적 담체와 혼합되는 화합물이 약 1 내지 1000 μg /kg/분의 범위일 수 있다.
- [0147] 국소 투여를 위해서는, 화합물은 비히클에 대하여 약 0.1% 내지 약 10%의 약물의 농도로 약제학적 담체와 혼

합될 수 있다. 본 발명의 화합물의 다른 투여 방법은 경피적 전달에 영향을 주도록 패치 제형을 이용할 수 있다.

[0148] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 방법에서, 예를 들어 적절한 담체를 또한 포함하는 분무 제형으로 비강 또는 경구 경로를 통하여 흡입에 의해 투여될 수 있다.

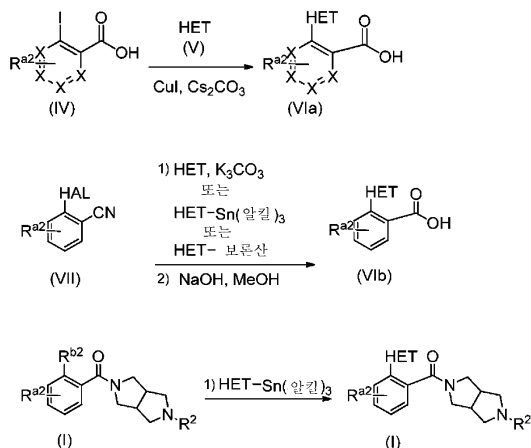
[0149] 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 화합물은 이제부터 하기 이들의 일반적인 제법에 관한 예시적인 합성 반응식 및 후술하는 구체적인 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 숙련가는 본 명세서의 각종 화합물을 얻기 위해, 최종적으로 원하는 치환기가 필요에 따라 보호되거나 보호되지 않고서 반응식을 통해 가지게 되어, 원하는 생성물을 얻도록 출발물질이 적절히 선택될 수 있음을 인지할 것이다. 대안적으로, 최종적으로 원하는 치환기를 대체하여, 반응식을 통해 가질 수 있으며, 필요에 따라 원하는 치환기로 치환될 수 있는 적절한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 변수는 화학식 (I)을 참고로 상기에서 정의된 바와 같다. 반응은 용매의 융점과 환류 온도 사이, 바람직하게는 0℃ 내지 용매의 환류 온도에 수행될 수 있다. 반응은 통상적인 가열 또는 마이크로파 가열을 사용하여 가열할 수 있다. 또한, 반응은 용매의 정상 환류 온도 초과 온도에서, 밀봉된 가압 용기에서 행해질 수 있다.

[0150] 본 발명에서 사용되는 약어 및 두문자어는 다음을 포함한다:

용어	두문자어
고압 액체 크로마토그래피	HPLC
박막 크로마토그래피	TLC
다이아이소프로필에틸아민	DIPEA
테트라하이드로퓨란	THF
tert-부틸카바모일	Boc
카복시벤질	Cbz
다이클로로메탄	DCM
트라이플루오로아세트산	TFA
아세트산	HOAc
N,N-다이메틸포름아미드	DMF
메탄올	MeOH
아이소프로판올	IPA
에탄올	EtOH
아세토니트릴	ACN
에틸 아세테이트	EtOAc 또는 EA
트라이에틸아민	TEA
2-(1H-9-아조벤조트라이아졸-1-일)- 1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트	HATU
1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸	HOAT
메틸 3 차 부틸 에테르	MTBE
N-(3-다이메틸아미노프로필)-N- 에틸카보다이이미드	EDCI
[1,1'- 비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드 다이클로로메탄 부가물	PdCl ₂ (dppf)-dcm 부가물

[0151]

[0152] 반응식 A



[0153]

[0154]

화학식 (VIa) 및 (VIb)의 중간체 화합물은 반응식 A에 약술된 바와 같이, 상업적으로 입수할 수 있거나, 합성하여 이용하기 쉬운 화학식 (IV)의 화합물로부터 용이하게 제조된다. 화학식 (VIa)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물 (여기서, R^{a2} 는 -H, 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-NO_2$, $-NHCOCH_3$ 이거나, 또는 2개의 R^{a2} 구성원은 함께 6-원의 아릴 고리를 형성할 수 있고, X는 C 또는 N이나, 단 오직 하나의 X 구성원이 N일 수 있다)을 요오드화구리(I), Cs_2CO_3 및 N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민의 존재 하에서, DMF 또는 다이옥산과 같은 용매 중에, 60℃ 내지 100℃ 범위의 온도 (통상적인 가열 또는 마이크로파 가열을 사용)에서, 화학식 (V)의 상업적으로 입수할 수 있는 HET 화합물 (여기서, HET는 1 내지 3개의 질소 구성원을 함유하는 5 내지 6원의 헤테로아릴 고리이다)과 반응시킴으로써 수득된다. 당업자는 1,2,3-트리아졸이 2H-[1,2,3]트리아졸 및 1H-[1,2,3]트리아졸로 규정된 2개의 토토머 (tautomer) 형태로 존재하여, 2개의 입체이성질체의 형성을 설명할 수 있음을 인식할 것이다.

[0155]

대안적으로, 화학식 (VIb)의 화합물은 DMF 등과 같은 용매 중에서, K_2CO_3 등과 같은 무기 염기의 존재 하에서, 100℃ 내지 130℃ 범위의 온도에서의 화학식 (VII)의 할로벤조니트릴 화합물과 HET (여기서, HET는 트리아졸 또는 피라졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 5원의 헤테로아릴 고리이다)의 반응에 의해 제조된다. 메탄올과 같은 용매 중에서의 NaOH 수용액 등과 같은 염기를 사용한 니트릴의 이후의 가수분해로, 화학식 (VIb)의 화합물이 제공된다.

[0156]

또한, 화학식 (VIb)의 화합물은 DME와 같은 용매 중에서, $Pd(PPh_3)_4$ 와 같은 팔라듐 촉매의 존재 하에, 촉매량의 요오드화구리의 존재 또는 부재 하에, 통상적인 가열 또는 마이크로파 가열을 사용한 100℃ 내지 160℃ 범위의 온도에서의 화학식 (VII)의 할로벤조니트릴 화합물과 HET-Sn(알킬)₃ (여기서, HET-Sn(알킬)₃은 상업적으로 입수할 수 있거나 합성하여 이용하기 쉬운 트라이알킬틴헤테로아릴 화합물이다)의 반응에 의해 제조된다. 메탄올과 같은 용매 중에서의 NaOH 수용액 등과 같은 염기를 사용한 니트릴의 이후의 가수분해로, 화학식 (VIb)의 화합물이 제공된다.

[0157]

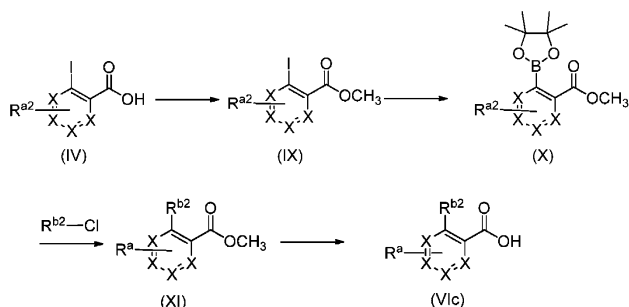
또한, 화학식 (VIb)의 화합물은 DME와 같은 용매 중에서, $NaHCO_3$ 와 같은 염기, $Pd(PPh_3)_4$ 와 같은 팔라듐 촉매의 존재 하에, 80℃ 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서의 화학식 (VII)의 할로벤조니트릴 화합물과 HET-보론산 (여기서, HET-보론산은 상업적으로 입수할 수 있거나, 합성하여 이용하기 쉬운 헤테로아릴보론산이다)의 반응에 의해 제조된다. 메탄올과 같은 용매 중에서의 NaOH 수용액 등과 같은 염기를 사용한 이후의 가수분해로, 화학식 (VIb)의 화합물이 제공된다.

[0158]

화학식 (I)의 화합물 (여기서, R^{b2} 는 -I이다)은 화학식 (I)의 화합물 (여기서, R^{b2} 는 HET이며, HET는 1개의 산소 구성원을 임의로 함유하는 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로아릴 고리이다)로 추가로 정교화된다. DME와 같은 용매 중에서, $Pd(PPh_3)_4$ 와 같은 팔라듐 촉매의 존재 하에, 촉매량의 요오드화구리의 존재 또는 부재 하에, 통상적인 가열 또는 마이크로파 가열을 사용한 100℃ 내지 160℃ 범위의 온도에서의 화학식 (I)의 화합물 (여기서, R^{b2} 는 -I이다)과 HET-Sn(알킬)₃ (여기서, HET-Sn(알킬)₃은 상업적으로 입수할 수 있거나 합성하여 이용하기 쉬운 트라이알킬틴헤테로아릴 화합물이다)의 반응으로, 화학식 (I)의 화합물이

제공된다.

[0159] 반응식 B



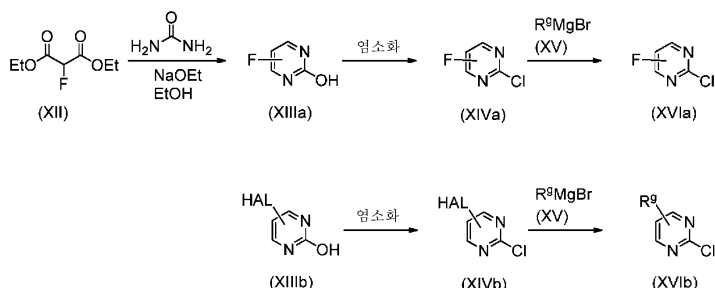
[0160]

[0161] 반응식 B에 따르면, 화학식 (VIc)의 화합물은 먼저, 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물의 알코올 용액을 산으로 처리함으로써, 상업적으로 입수할 수 있거나 합성하여 이용하기 쉬운 화학식 (IV)의 화합물 (여기서, R^{a2} 는 -H, 할로, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-CF_3$ 또는 $-NO_2$ 이고, X는 C 또는 N이나, 단 오직 1개의 X만이 N일 수 있다)을 에스테르화 조건 하에서 화학식 (IX) 중 하나로 전환시킴으로써, 화학식 (IV)의 화합물로부터 수득된다. 바람직한 방법에서, 화학식 (IV)의 화합물을 MeOH와 같은 용매 중에 용해시키고, H_2SO_4 로 처리하여, 화학식 (IX)의 화합물을 제공한다. 화학식 (X)의 화합물은 적절한 화학식 (IX)의 화합물을 포스핀 및 팔라듐 촉매의 존재 하에, 아민 염기의 존재 하에, THF와 같은 용매 중에서, 실온 내지 $70^\circ C$ 범위의 온도에서, 피나콜 보란과 반응시킴으로써 수득된다. 바람직한 방법에서, 포스핀은 트라이(o-톨릴)포스핀이고, 팔라듐 촉매는 $Pd(OAc)_2$ 이며, 아민 염기는 트라이에틸아민이다.

[0162]

화학식 (VIc)의 화합물은 화학식 (X)의 화합물을 팔라듐 촉매, Na_2CO_3 등과 같은 염기의 존재 하에, 2-메틸-테트라하이드로푸란 (2-메틸-THF) 등과 같은 용매 중에서, 실온 내지 $80^\circ C$ 범위의 온도에서, 화합물 $R^{b2}-Cl$ (여기서, $R^{b2}-Cl$ 은 적절한 상업적으로 입수할 수 있거나 합성하여 이용하기 쉬운 6-원의 클로로-치환된 헤테로아릴 화합물이다)과 반응시킴으로써 수득된다. 바람직한 방법에서, 팔라듐 촉매는 $PdCl_2(dppf)-dcm$ 부가물이며, 염기는 Na_2CO_3 이고, 용매는 2-메틸-THF이다. 화학식 (VIc)의 화합물은 에스테르 가수분해를 통하여 화학식 (XI)의 화합물로부터 수득된다. 가수분해의 바람직한 방법에서, 메틸-THF 중의 화학식 (XI)의 화합물을 NaOH 수용액으로 처리하여, 화학식 (VIc)의 화합물을 제공한다.

[0163] 반응식 C



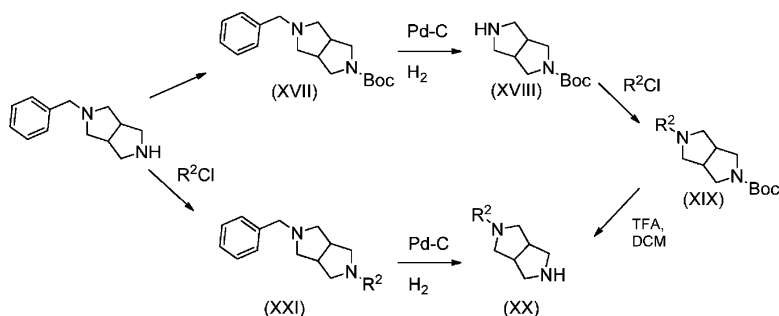
[0164]

[0165] 반응식 C에 따르면, 화학식 (XIVa) 및 (XVIb)의 치환된 헤테로아릴 화합물 R^eCl 은 상업적으로 입수할 수 있거나 합성하여 이용하기 쉬운 화학식 (XIIIa) 또는 (XIIIb)의 화합물로부터 제조된다. 화학식 (XIIIa) 또는 화학식 (XIIIb)의 피리미딘은 상업적으로 입수할 수 있거나, 화학식 (XII)의 치환된 알킬 말로네이트 (여기서, R^e 는 할로이다)를 소듐 에톡사이드 등과 같은 염기의 존재 하에서, 에탄올과 같은 적절한 용매 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도에서, 우레아와 반응시킴으로써 제조된다. CH_2Cl_2 와 같은 용매 중에서, N,N-다이메틸아닐린 등과 같은 염기의 존재 하에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 염화옥살릴 등과 같은 염소화제를 사용한, 화학식 (XIIIb)의 상업적으로 입수할 수 있는 피리미디놀 또는 화학식 (XIIIa)의 합성하여 이용하기 쉬운 화합물의 염소화로, 화학식 (XIVa) 또는 (XIVb)의 클로로피리미딘이 제공된다. 또한,

화학식 (XIVa) 또는 (XIVb)의 클로로피리미딘을 추가로 정교화한다. 화학식 (XIVa) 또는 (XIVb)의 클로로피리미딘을 촉매량의 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 의 존재 하에서, Et_2O 와 같은 용매 중에, 0°C 에서, 화학식 (XV)의 그리냐르 (Grignard) 시약 (R^2MgBr)과 반응시켜, 화학식 (XVIa) 또는 (XVIb)의 알킬 크롤로피리미딘을 제공한다.

[0166]

반응식 D



[0167]

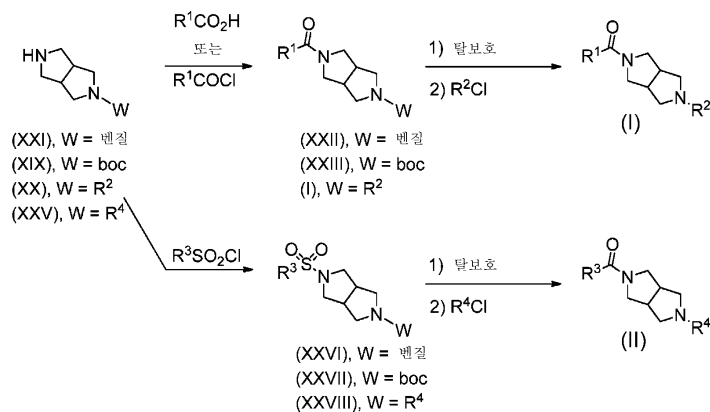
[0168]

반응식 D에 따르면, 화학식 (XX)의 화합물은 먼저, 카바메이트로서 2-벤질-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤의 2차 질소를 보호시킴으로써, 합성하여 이용하기 쉽거나 상업적으로 입수할 수 있는 2-벤질-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤로부터 취득된다. 바람직한 실시형태에서, 카바메이트는 tert-부틸카바메이트 (boc)이며, 이를 2-벤질-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤을 DCM과 같은 용매 중에서, 다이-tert-부틸-다이카보네이트로 처리함으로써 도입시켜, 화합물 (XVII)를 제공한다. 화합물 (XVIII)는 화합물 (XVII)을 촉매의 존재 하에서, 수소 기체로 처리하여 취득된다. 특히 바람직한 실시형태에서, 촉매는 AcOH 의 존재 하에서의 MeOH 와 같은 용매 중의 탄소상 Pd이다. 화학식 (XIX)의 화합물은 화합물 (XVIII)을 화학식 R^2Cl (여기서, R^2 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다)의 화합물로 처리함으로써 취득된다. 화학식 R^2Cl 의 상업적으로 입수할 수 있거나 합성하여 이용하기 쉬운 적당한 헤테로아릴 화합물을 Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , TEA 등과 같은 적절하게 선택된 3차 유기 또는 무기 염기의 존재 하에서, DMF, 다이클로로메탄, THF, n-부탄올 등과 같은 용매 중에서, 통상적인 가열 또는 마이크로파 가열을 사용하여 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도에서, 화합물 (XVIII)과 반응시켜, 화학식 (XIX)의 화합물을 제공한다. 바람직한 실시형태에서, 염기는 Cs_2CO_3 이고, 용매는 DMF이다. 화학식 (XIX)의 화합물 중의 tert-부틸카바메이트 (boc)의 제거는 CH_3OH , 다이옥산 또는 CH_2Cl_2 와 같은 용매 중의 HCl, TFA 또는 p-톨루엔설폰산과 같이, 당업자에게 공지되어 있는 방법을 사용함으로써 달성된다. 바람직한 실시형태에서, 화학식 (XIX)의 화합물을 DCM 또는 HCl 중의 TFA로 처리하여, 화학식 (XX)의 화합물을 제공한다.

[0169]

또한, 화학식 (XX)의 화합물은 2-벤질-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤로부터 취득된다. 반응식 D를 참조하여, 2-벤질-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤을 R^2Cl (여기서, R^2 는 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 같다)로 처리한다. 상업적으로 입수할 수 있거나 합성하여 이용하기 쉬운 화학식 R^2Cl 의 적절하게 치환된 헤테로아릴 화합물을 Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , TEA 등과 같은 3차 유기 또는 무기 염기의 존재 하에서, DMF, 다이클로로메탄, THF 등과 같은 용매 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도에서, 화합물 2-벤질-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤과 반응시켜, 화학식 (XXI)의 화합물을 제공한다. 바람직한 실시형태에서, 염기는 Cs_2CO_3 이고, 용매는 DMF이다. 화학식 (XX)의 화합물은 화학식 (XXI)의 화합물을 촉매의 존재 하에서, AcOH 와 같은 용매 중에서, 수소 기체로 처리함으로써 취득된다. 바람직한 실시형태에서, 촉매는 탄소상 Pd이다.

[0170] 반응식 E



[0171]

[0172]

반응식 E를 참조하면, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XIX), (XX) 또는 (XXI)의 화합물을 아미드 형성 조건 하에서 화학식 R¹CO₂H의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (XIX), (XX) 또는 (XXI)의 화합물로부터 취득된다.

화학식 R¹CO₂H의 화합물 (여기서, R¹은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다)은 기재된 바와 같이 상업적으로 입수할 수 있거나, 합성하여 이용하기 쉬운 적절하게 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 카복실산이다. 바람직한 실시형태에서, 유리 염기로서 또는 산 염기로서 화학식 (XIX), (XX) 또는 (XXI)의 화합물을 HOBT/EDAC, CDI, HATU, HOAT와 같은 탈수제; DIPEA, TEA 등과 같은 적절하게 선택된 염기의 존재 하에서, 톨루엔, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, DMF, THF, 염화메틸렌 등과 같은 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중에서, 화학식 R¹CO₂H의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXII), (XXIII) 또는 (I)의 화합물을 제공한다. 특히 바람직한 실시형태에서, 탈수제는 HATU이고, 염기는 DIPEA이다.

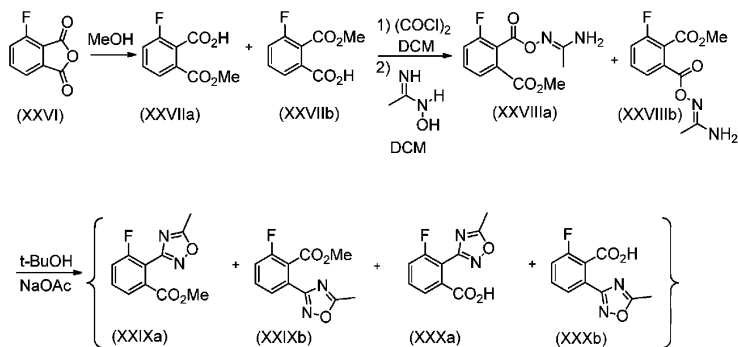
[0173]

대안적인 실시형태에서, 화학식 R¹CO₂H의 화합물 (상술된 바와 같음)이 먼저 화학식 R¹COC₂H₅의 화합물로 전환될 수 있거나, 또는 화학식 R¹COC₂H₅의 화합물은 상업적으로 입수할 수 있는 치환된 아릴 설포닐 클로라이드이다. 바람직한 실시형태에서, 화학식 R¹CO₂H의 화합물을 톨루엔과 같은 용매 중에서 염화티오닐로 처리하여, 화학식 R¹COC₂H₅의 화합물을 제공한다. 화학식 (I)의 화합물은 화학식 R¹COC₂H₅의 화합물을 TEA 등과 같은 적절하게 선택된 3차 유기 염기의 존재 하에서, 다이클로로메탄, THF 등과 같은 용매 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 또는 그 온도에서, 화학식 (XIX), (XX) 또는 (XXI)의 화합물로 처리하여 취득된다. 화학식 (II)의 화합물은 화학식 R¹SO₂Cl의 화합물을 TEA 등과 같은 적절하게 선택된 3차 유기 염기의 존재 하에, 다이클로로메탄, THF 등과 같은 용매 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도에서, 화학식 (XIX), (XXI) 또는 (XXV)의 화합물 (여기서, R⁴는 (5-트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일, (5-트라이플루오로메틸)-피리미딘-2-일, 4,6-다이메틸피리미딘-2-일 또는 퀴놀살린-2-일이다)로 처리함으로써 취득된다.

[0174]

반응식 E를 참조하면, 당업자는 아미드 결합 형성이 초기 반응일 수 있게 반응식 D 및 E에 나타난 변환 순서가 재배열되어, 화학식 (XXII) 및 (XXIII)의 화합물을 제공할 수 있음을 인식할 것이다. 화학식 (XXII)의 화합물로부터의 N-벤질기의 제거 또는 화학식 (XXIII)의 화합물로부터의 카바메이트의 제거에 이은 화합물 R²Cl (여기서, R²Cl은 상술된 바와 같다)과의 반응으로, 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0175] 반응식 F

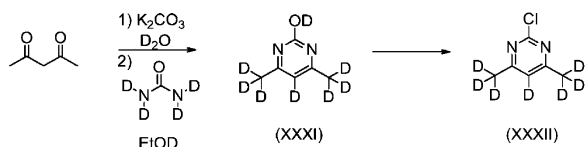


[0176]

[0177] 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산 및 2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산은 반응식 H에 따라 제조된다. 3-플루오로프로탈산 무수물을 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, MeOH와 같은 용매 중에 용해시켜, 산-에스테르 (XXVIIa) 및 (XXVIIb)를 제공한다. 산의 산 염화물로 전환은 표준 염소화 조건 하에서 달성된다. 바람직한 방법에서, 산을 DCM과 같은 용매 중의 염화옥살릴과 함께 가열한다. CH₂Cl₂와 같은 용매 중의 산 염화물과 N-하이드록시아세트아미드의 이후의 반응으로, 에스테르 (XXVIIIa) 및 (XXVIIIb)의 혼합물이 제공된다. 마지막으로, 에스테르 (XXVIIIa) 및 (XXVIIIb)는 용매, 바람직하게는 t-BuOH의 존재 하에서, 염기, 바람직하게는 아세트산나트륨으로 처리에 의하여, 에스테르 (XXIXa) 및 (XXIXb)와 산 (XXXa) 및 (XXXb)의 혼합물로 전환된다.

[0178] 대안적으로, 산 (XXXa)은 먼저, 2-플루오로-6-아이오도벤조산을 DCM과 같은 용매 중에서, 촉매량의 DMF를 사용하여, 0℃의 온도에서의 염화옥살릴과 같은 염소화제와의 반응에 의하여 산 염화물로 전환시킴으로써 제조된다. CH₂Cl₂와 같은 용매 중의 산 염화물과 N-하이드록시아세트아미드의 이후의 반응으로, (Z)-N'-((2-플루오로-6-아이오도벤조일)옥시)아세트아미드아미드가 제공된다. 5-(2-플루오로-6-아이오도페닐)-3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸은 (Z)-N'-((2-플루오로-6-아이오도벤조일)옥시)아세트아미드아미드를 tert-부탄올과 같은 용매 중에서, 100℃ 내지 110℃ 범위의 온도에서, 아세트산나트륨과 반응시킴으로써 제조된다. 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산 (XXXa)은 5-(2-플루오로-6-아이오도페닐)-3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸을 THF 등과 같은 적절한 용매 중에, -78℃의 온도에서, i-PrMgCl과 같은 그리냐르 시약과 반응시킴으로써 제조된다. 이후의 -78℃의 온도에서의 CO₂ 기체의 첨가로, 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산 (XXXa)이 제공된다.

[0179] 반응식 H



[0180]

[0181] 화학식 (XXXII)의 중수소화 피리미딘 화합물은 반응식 H에 따라 제조된다. 아세틸아세톤을 중수 (deuterated water) 중에서, 100℃ 내지 120℃ 범위의 온도에서, K₂CO₃과 같은 무기 염기와 반응시켜, 1,1,1,3,3,3,5,5-옥타듀테리오펜탄-2,4-다이온을 제공한다. 1,1,1,3,3,3,5,5-옥타듀테리오펜탄-2,4-다이온을 이후에 중수소화 에탄올, D₂O 중의 35 중량% DCl과 같은 용매 중에서, 90℃ 내지 100℃ 범위의 온도에서, 중수소화 우레아와 반응시켜, 화학식 (XXXI)의 중수소화 피리미딘을 제공한다. 표준 염소화 조건 하에서의 염소화로, 화학식 (XXXII)의 클로로 중수소화 피리미딘 화합물을 제공한다.

[0182] 화학식 (I)의 화합물은 당업자에게 공지되어 있는 방법을 사용하여 그들의 상응하는 염으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 아민은 다이에틸 에테르 (Et₂O), CH₂Cl₂, 테트라하이드로푸란 (THF) 또는 메탄올 (MeOH)과 같은 용매 중에서, 트라이플루오로아세트산 (TFA), HCl, 말레산 또는 시트르산으로 처리하여, 상응하는 염 형태를 제공할 수 있다. 특히 바람직한 실시형태에서, 산은 HCl이고, 용매는 아이소프로판올이다.

[0183] 상술된 반응식에 따라 제조된 화합물은 거울상이성질체 특이적, 부분입체이성질체 특이적 또는 입체이성질체

특이적 합성에 의하여 또는 분해에 의하여, 단일의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 입체이성질체로서 수득될 수 있다. 상기 반응식에 따라 제조된 화합물은 대안적으로 라세미 (1:1) 또는 비-라세미 (1:1이 아님) 혼합물로서, 또는 부분입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물로서 수득될 수 있다. 거울상이성질체의 라세미 및 비-라세미 혼합물이 수득되는 경우, 단일의 거울상이성질체는 키랄 크로마토그래피, 재결정, 부분입체이성질체 염 형성, 부분입체이성질체 부가물로의 유도체화, 생물전환 또는 효소적 전환과 같은 당업자에게 공지되어 있는 통상적인 분리 방법을 사용하여 분리될 수 있다. 입체이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물이 수득되는 경우, 단일의 이성질체는 크로마토그래피 또는 결정화와 같은 통상적인 방법을 사용하여 분리될 수 있다.

[0184] 하기의 실시예는 본 발명 및 다양한 바람직한 실시형태를 추가로 예시하기 위하여 제공된다.

[0185] 실시예

[0186] 화학:

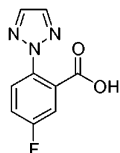
[0187] 이하의 실시예에 기재된 화합물들 및 그것에 대응하는 분석 데이터를 획득함에 있어서, 달리 지시되지 않으면, 하기의 실험 프로토콜 및 분석 프로토콜을 따랐다.

[0188] 다르게 언급되지 않는 한, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에, 실온(rt)에서 자기 교반시켰다. 용액을 "건조시키는" 경우, 이들을 일반적으로 Na_2SO_4 또는 MgSO_4 와 같은 건조제로 건조시켰다. 혼합물, 용액 및 추출물을 "농축시키는" 경우, 이들을 전형적으로 감압 하에서 회전식 증발기에서 농축시켰다. 마이크로파 조사 조건 하에서의 반응을 바이오타지 (Biotage) 개시제 또는 CEM 디스커버 (Discover) 기기에서 수행하였다.

[0189] 순상 (normal-phase) 플래시 컬럼 크로마토그래피 (FCC)를 사전팩킹된 카트리지를 사용하여 실리카 겔 (SiO_2)에서 수행하고, 지정된 용매로 용리시켰다. 분취용 역상 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 엑스테라 프렙 (Xterra Prep) RP_{18} 또는 엑스브리지(XBridge) C18 OBD ($5\ \mu\text{m}$, $30 \times 100\ \text{mm}$ 또는 $50 \times 150\ \text{mm}$) 컬럼 및 12 내지 18분에 걸친 10 내지 99% 아세트오니트릴/물 ($20\ \text{mM}\ \text{NH}_4\text{OH}$)의 기울기와, $30\ \text{mL}$ /분의 유속을 사용하여 길슨 (Gilson) HPLC에서 수행하였다. 달리 나타내지 않는 한, 질량 스펙트럼 (MS)을 포지티브 모드 (positive mode)에서 전기분무 이온화 (ESI)를 사용하여, 애질런트 시리즈 (Agilent series) 1100 MSD에서 수득하였다. 계산된 (계산치) 질량은 실제 질량에 해당한다. 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼을 브루커 (Bruker) 모델 DRX 분광광도계에서 수득하였다. 하기 ^1H NMR 데이터의 형식은 테트라메틸실란 기준물질의 ppm 다운필드의 화학적 이동이다 (다중도, Hz 단위의 커플링 상수 J, 통합 (integration)).

[0190] 화학명은 쉐드로우 울트라 (ChemDraw Ultra) 6.0.2 (캠브리지소프트 코퍼레이션(CambridgeSoft Corp.), Cambridge, MA) 또는 ACD/네임 (Name) 버전 9 (어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트 (Advanced Chemistry Development), Toronto, Ontario, Canada)를 사용하여 생성하였다.

[0191] 중간체 1: 5-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.

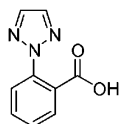


[0192]

[0193] 5-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산. 5-플루오로-2-아이오도-벤조산 ($3.86\ \text{g}$, $14.65\ \text{mmol}$), 2H -[1,2,3]트리아졸 ($2.5\ \text{g}$, $36.2\ \text{mmol}$), Cs_2CO_3 ($8.62\ \text{g}$, $24.5\ \text{mmol}$), 트랜스-N,N'-다이메틸-사이클로헥산-1,2-다이아민 ($0.4\ \text{mL}$), CuI ($244\ \text{mg}$) 및 DMF ($13\ \text{mL}$)의 용액을 마이크로파 처리된 용기에 첨가하고, 100°C 로 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수성층을 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축하였다. 크로마토그래피 (DCM 내지 $10\%\ \text{MeOH}/1\%\ \text{HOAc}/\text{DCM}$)에 의해, 생성물을 백색 분말 ($2.14\ \text{g}$, 71%)로 제공하였다. ^1H NMR ($400\ \text{MHz}$, CD_3OD): $7.91\ (\text{s}, 2\text{H})$, $7.76\ (\text{dd}, J = 8.9, 4.8\ \text{Hz}, 1\text{H})$, $7.59\ (\text{dd}, J = 8.5, 2.9\ \text{Hz}, 1\text{H})$, $7.49 - 7.42\ (\text{m}, 1\text{H})$.

[0194] 중간체 2 내지 12를 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

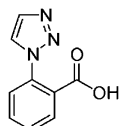
[0195] 중간체 2: 2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



[0196]

[0197] 2-아이오도벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 이러한 반응에서 2개의 생성물인 1,2,3-트리아졸의 토토머 형태의 결과로서의 2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산 및 2-[1,2,3]트리아졸-1-일-벤조산이 형성되었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.91 (s, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H).

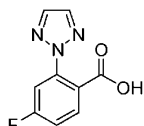
[0198] 중간체 3: 2-[1,2,3]트리아졸-1-일-벤조산.



[0199]

[0200] 표제 화합물을 중간체 2의 합성으로부터 분리하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 6.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.24, 6.18 (m, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 6.01 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H).

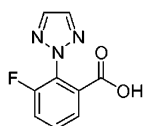
[0201] 중간체 4: 4-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



[0202]

[0203] 단계 A에서 4-플루오로-2-아이오도-벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.93 (s, 2H), 7.88 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H).

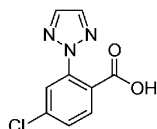
[0204] 중간체 5: 3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



[0205]

[0206] 단계 A에서 3-플루오로-2-아이오도-벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.93 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.29 (td, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H).

[0207] 중간체 6: 4-클로로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.

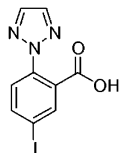


[0208]

[0209] 단계 A에서 4-클로로-2-아이오도-벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.93 (s, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.59

(dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H).

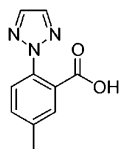
[0210] 중간체 7: 5-아이오도-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



[0211]

[0212] 단계 A에서 2-브로모-5-아이오도벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (d, J = 2.0, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.4, 1H).

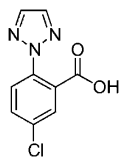
[0213] 중간체 8: 5-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



[0214]

[0215] 단계 A에서 2-아이오도-5-메틸 벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (s 2H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

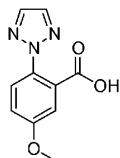
[0216] 중간체 9: 5-클로로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



[0217]

[0218] 단계 A에서 5-클로로-2-아이오도-벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.91 (s, 2H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H).

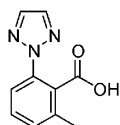
[0219] 중간체 10: 5-메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



[0220]

[0221] 단계 A에서 2-아이오도-5-메톡시 벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.81 (s, J = 6.4, 2H), 7.55 (d, J = 8.8, 1H), 7.33 (d, J = 2.9, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.9, 1H), 3.85 (s, 3H).

[0222] 중간체 11: 2-메틸-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.

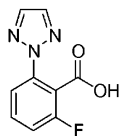


[0223]

[0224] 단계 A에서 2-아이오도-6-메틸 벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체

1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.89 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0225] 중간체 12: 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



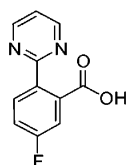
[0226]

[0227] 방법 A: 2-플루오로-6-아이오도-벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.96 (s, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.70 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.7, 8.4, 1.4 Hz, 1H).

[0228]

방법 B: 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산. 오버헤드 (overhead) 기계식 교반기, 열전대 프로브 (thermocouple probe), 히팅 맨틀 (heating mantle), 환류 응축기 및 질소 주입구가 장착된 2 L, 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 2-플루오로-6-아이오도벤조산 (127.6 g, 480 mmol), 요오드화구리 (4.57 g, 24 mmol) 및 Cs_2CO_3 (312.6 g, 959 mmol)을 첨가하였다. 이들 고체에, 다이옥산 (640 mL)에 이어서, 물 (2.6 mL, 144 mmol)에 이어서, 1H-1,2,3-트리아졸 (55.6 mL, 959 mmol)을 첨가하고, 마지막으로 트랜스-1,2-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (15.1 mL, 96 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 30분 동안 60°C로 가온시킨 다음, 30분 동안 83°C에 이어서, 3시간 동안 100°C로 가온시켰다. 100°C에서의 3시간 후에, 혼합물을 냉각시킨 다음, 1 L의 MTBE 및 1 L의 물을 첨가하였다. 격렬한 혼합 후에, 층을 분리하고 하층의 수성층을 약 148 mL의 진한 염산을 사용하여 pH 1.72로 산성화시켰다. 그 다음, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 암색의 오일을 제공하였다. 오일을 EtOAc (450 mL) 중에서 밤새 교반하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 모액을 갈색 고체 (106.21 g, 정량적 HPLC에 의해 75 중량%, 79.7 g, 80%)로 농축시켰다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.22 - 8.13 (bs, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H).

[0229] 중간체 13: 5-플루오로-2-피리미딘-2-일-벤조산.



[0230]

[0231] 단계 A: 5-플루오로-2-아이오도-벤조산 메틸 에스테르. 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (230 mL) 중의 5-플루오로-2-아이오도-벤조산 (23 g, 86.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액에 진한 황산 (2.3 mL, 43.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C로 가온시키고 15시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 미정제 생성물을 제공하고, 이어서 EtOAc (250 mL)와 $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ 반 포화 용액 (250 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 완전히 혼합한 다음, 분리하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 황색 오일 (23 g, 95% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.94 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 9.0, 3.1Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.94 (s, 3H).

[0232]

단계 B: 5-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르. 환류 응축기, 온도 프로브 및 질소 라인 (line)이 장착된 1L 둥근 바닥 플라스크에, 무수 THF (250 mL) 중의 5-플루오로-2-아이오도-벤조산 메틸 에스테르 (23 g, 82 mmol)를 첨가하였다. 무수 트라이에틸아민 (34 mL, 246.4 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 스파지 (sparge)로 5분 동안 탈기시켰다. 피나콜 보란 (17.9 mL, 123.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 1회 이상 탈기시켰다. 마지막으로, 트라이(o-톨릴)포스핀 (1.25 g, 4.1 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (461 mg, 2.053 mmol)를 첨가하였다. 다시 말하면, 반응 혼합물을 질소 스파지로 탈기시켰다. 혼합물을 65°C로 가열시키고, 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 염화암모늄 반 포화 용액 (250 mL)으로 켄칭하고, 생성된 층을 분리하였다. 수성층을 추가의

에틸 아세테이트 (250 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후에, 미정제 생성물을 황색 오일 (23 g)로 수득하였다. 그 다음, 미정제 생성물을 25% EtOAc /헥산 (250 mL)에서 슬러리화시켰다. 생성된 고체는 목적 생성물이 아니었으며, 여과에 의해 제거하였다. 그 다음, 생성된 용액을 황색 오일 (21 g, 75 중량%의 목적물질, 16.1 g의 실제 생성물, 70% 수율)로 농축시키고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 에 의해, 미정제 생성물이 14 중량% 피나콜, 6.5 중량% 리간드 및 4 중량% 테스-아이오도 출발 물질을 함유하는 것으로 관찰되었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.61 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.21 (td, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (s, 12H).

[0233]

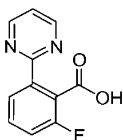
단계 C: 5-플루오로-2-피리미딘-2-일-벤조산 메틸 에스테르. 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-메틸-THF (50 mL) 중의 5-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (5.9 g, 21.06 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에 2-클로로피리미딘 (2.9 g, 25.28 mmol), 탄산나트륨 (6.7 g, 63.19 mmol) 및 물 (17 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 탈기시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-dcm}$ 부가물 (CAS#72287-26-4) (0.688 g, 0.843 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 1회 이상 탈기시켰다. 반응 혼합물을 74°C 로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 생성된 용액에 다이에틸 에테르 (100 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하였다. 층을 완전히 혼합한 다음, 분리하였다. 수성층을 추가의 다이에틸 에테르 (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 갈색의 미정제 물질 (5.85 g, 49%의 목적물질, 2.87의 실제 생성물)로 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 10% EtOAc /헥산 중에서의 재결정화를 통하여 추가로 정제하였다. 혼합물을 70°C 로 가온시키고, 실온으로 천천히 냉각시켰다. 여과 후에, 목적 생성물을 갈색 고체 (1.72 g의 실제 생성물, 재결정화 후 전체 35% 수율)로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.09 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 3.77 (s, 3H).

[0234]

단계 D: 5-플루오로-2-피리미딘-2-일-벤조산. 2-메틸-THF (20 mL) 중의 5-플루오로-2-피리미딘-2-일벤조산 메틸 에스테르 (1.72 g, 7.407 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (0.74 g, 18.517 mmol) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 72°C 로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 추가의 MTBE로 추출하였다. 그 다음, 50% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 용액을 pH 1에 도달할 때까지 수성층에 적가하였다. 생성된 고체를 여과하여, 원하는 생성물을 회백색 고체 (1.34 g, 83% 수율)로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H).

[0235]

중간체 14: 2-플루오로-6-피리미딘-2-일-벤조산.



[0236]

[0237]

단계 A: 2-플루오로-6-아이오도-벤조산 메틸 에스테르. 200 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-플루오로-6-아이오도-벤조산 (7.5 g, 28.2 mmol), $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.42 g, 33.8 mmol) 및 THF (100 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C 로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 다이메틸 설페이트 (4.03 mL, 42.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 65°C 로 가온시켰다. 2시간 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (50 mL, 13 중량% 용액)을 첨가하였다. 2개의 생성된 층을 완전히 혼합한 다음, 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 밝은 갈색의 오일 (7.79 g, 99% 수율)로 감압 하에 농축시켰다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

[0238]

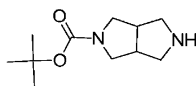
단계 B: 2-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르. 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-플루오로-6-아이오도-벤조산 메틸 에스테르 (7.29, 26.0 mmol) 및 무수 THF (150 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, $i\text{-PrMgCl}$ (13.7 mL, THF 중의 2 M, 27.3 mmol)을 적가하였다. 10분 후에, 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란 (5.58 mL, 27.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물이 실온으로 가온되게 하고, 30분 후에 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (150 mL, 13 중량% 용액)을 첨가하였다. 층을 혼합한

다음, 분리하고, 수성층을 100 mL의 MTBE로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 최종 질량 6.07 g (90 중량%, 75% 수율)으로 농축시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

[0239] 단계 C: 2-플루오로-6-피리미딘-2-일-벤조산 메틸 에스테르. 질소 하에서 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-메틸-THF (50 mL) 중의 2-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (5.46 g, 19.5 mmol), 2-클로로피리미딘 (2.68 g, 23.4 mmol) 및 수 (17 mL) 중의 탄산나트륨 (6.2 g, 58.5 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-dcm}$ 부가물 (CAS#72287-26-4) (1.27 g, 1.56 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 74°C로 가온시키고, 2.5시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 MTBE (50 mL) 및 물 (80 mL)로 희석하였다. 층을 완전히 혼합한 다음 분리하였다. 수성층을 추가의 MTBE (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 플래시 크로마토그래피 (0-25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 표제 화합물 (1.72 g, 72 중량%, 30% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0240] 단계 D: 2-플루오로-6-피리미딘-2-일-벤조산. 2-메틸-THF (20 mL) 중의 2-플루오로-6-피리미딘-2-일-벤조산 메틸 에스테르 (1.36 g, 5.85 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (수 중의 2 M, 9.3 mL, 18.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 72°C로 가열하고 9시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 50% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (3.1 mL)의 적가에 의하여 pH 2로 산성화시켰다. 생성된 고체를 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 물, MTBE 및 헵탄으로 세정한 다음, 목적 생성물을 백색 고체 (1.12 g, 88% 수율)로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 9.4, 8.4, 1.0 Hz, 1H).

[0241] 중간체 15: 헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르.

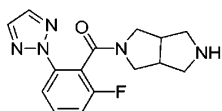


[0242]

[0243] 단계 A: 5-벤질-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르. DCM (100 mL) 중의 2-벤질-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (5.62 g, 27.8 mmol)의 용액에 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6.16 g, 28.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 302.41; m/z 실험치, 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36 - 7.20 (m, 5H), 3.61 - 3.46 (m, 4H), 3.24 (br s, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (s, 9H).

[0244] 단계 B: 헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르. 5-벤질-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (19.85 g, 65.6 mmol), MeOH (200 mL), HOAc (3 mL) 및 10% Pd/C 데구사 (Degussa) 유형 (400 mg)을 파르 (Parr) 셰이커 바이얼에 충전하고, 482.6 kPa (70 psi) 수소 기체에서 3일 동안 셰이킹하였다. 생성된 물질을 셀라이트 (Celite)[®]를 통해 여과하고, 농축시켰다. 미정제 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (FCC) (DCM 내지 10%의 MeOH/1% NH_4OH 를 함유하는 DCM)로 정제하여 생성물을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 212.29; m/z 실험치, 213.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.60-3.55 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 4H), 2.95-2.86 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

[0245] 중간체 16: (2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[0246]

[0247] 방법 A:

[0248] 단계 A: 5-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르. 3구 둥근 바닥 100 mL 플라스크 내에, 톨루엔 (8.5 mL), 탄산나트륨 수용액 (10.7 mL의 수 중의 1.42 g) 및 중간체 15 (0.905 mg, 4.26 mmol)를 첨가하였다. 2상 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 0℃로 냉각시킨 후에, 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조일 클로라이드를 아민 및 탄산나트륨 수용액의 교 반 중인 2상 혼합물에 부었다. 발열이 관찰되었다. 혼합물이 실온으로 가온되게 하였다. 1시간 후에, 유기 층의 샘플을 메탄올 내로 쉼추고, 소량의 산 염화물이 유지되는 것으로 결정되었다 (그의 메틸 에스테르로서 관찰). 추가의 아민 (약 50 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 기간의 마지막에, 층을 분리하고, 100 mL의 메탄올을 유기층에 첨가하였다. 유기층을 농축시키고, 플래시 컬럼 크로 마토그래피 (FCC) (DCM 중의 10% MeOH, 0.1% NH₄OH/DCM의 용액의 5 내지 50% 기울기)를 사용하여 정제하였다. 원하는 분획을 합하고, 농축시켜, 백색의 거품상 고체 (1.327 g, 76.8%)를 제공하였다. MS (ESI): C₂₀H₂₄FN₅O₃에 대한 질량 계산치, 401.44, m/z 실측치, 346.2 [M+H-56]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91 - 7.73 (m, 3H), 7.53 - 7.39 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 4.00 - 2.76 (m, 10H), 1.52 - 1.33 (m, 9H).

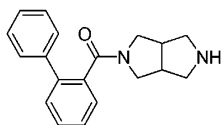
[0249] 단계 B: (2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온. 5-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (1.3 g, 3.21 mmol)를 DCM (6.0 mL) 중에 취하고, TFA (3.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되게 하였다. 용매를 제거한 다음, 다시 DCM 중에 취하고, 1N의 NaOH 수용액으로 염기성화시켰다. 층을 분리하였다. 수성층을 DCM (및 소량의 MeOH)으로 2회 이상 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 원하는 유리 염기 생성물인 (2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온을 점성/거품상 잔류물로서 제공하였으며, 이는 매우 흡습성인 것으로 관찰되었다 (950.6 mg, 93.3%). MS (ESI): C₁₅H₁₆FN₅O에 대한 질량 계산치, 301.32, m/z 실측치, 302.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.90 - 7.73 (m, 3H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 3.85 - 2.65 (m, 10H).

[0250] 방법 B:

[0251] 단계 A: DMF (18.8 mL) 중의 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산 (0.97 g, 4.71 mmol), 헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (중간체 15, 1.0 g, 4.71 mmol), HATU (2.68 g, 7.06 mmol)에 DIEA (2.43 mL, 14.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세정하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 미정제 생성물을 제공하였다. 정제 (FCC) (25분에 걸친, DCM 중의 10% MeOH, 0.1% NH₄OH/EtOAc 용액의 5 내지 50% 및 25 내지 35분으로부터 50 내지 100%)에 의해, 5-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (0.376 g, 19.5%)를 제공하였다.

[0252] 단계 B: (2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온. 표제 화합물을 중간체 16, 방법 A, 단계 B와 유사한 방식으로 제조하였다.

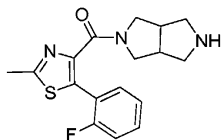
[0253] 중간체 17: 바이페닐-2-일-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[0254]

[0255] 단계 A에서 바이페닐-2-카복실산으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다.

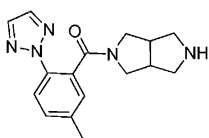
[0256] 중간체 18: [5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일]-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[0257]

[0258] 단계 A에서 5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-카복실산으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{18}FN_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 331.41, m/z 실측치, 332.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.45 (m, 8H).

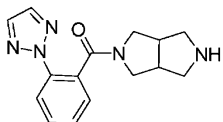
[0259] 중간체 19: (헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(5-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온.



[0260]

[0261] 단계 A에서 5-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{19}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 297.36, m/z 실측치, 298.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.88 - 7.76 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 3.81 - 2.59 (m, 10H), 2.42 (s, 3H).

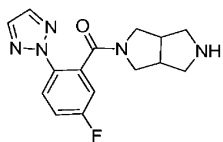
[0262] 중간체 20: 2-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온.



[0263]

[0264] 단계 A에서 2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{15}H_{17}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 283.33, m/z 실측치, 284.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, J = 8.2, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 3.99 - 2.42 (m, 11H).

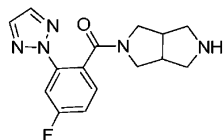
[0265] 중간체 21: (5-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[0266]

[0267] 단계 A에서 5-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산 (중간체 97)으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{15}H_{16}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 301.32, m/z 실측치, 302.0 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.96 (dd, J = 9.0, 4.8, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 3.78 - 2.48 (m, 10H).

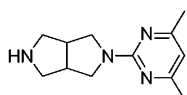
[0268] 중간체 22: (4-플루오로-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-페닐)-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[0269]

[0270] 단계 A에서 4-플루오로-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{15}H_{16}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 301.32, m/z 실측치, 302.0 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.90 - 7.72 (m, 3H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 3.39 - 2.56 (m, 8H).

[0271] 중간체 23: 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0272]

[0273] 방법 A:

[0274] 단계 A: 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르. 헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (1.20 g, 5.6 mmol), 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘 (1.03 g, 7.2 mmol), CS_2CO_3 (2.12 g, 6.5 mmol) 및 DMF (15 mL)를 합하고, 100°C로 24시간 동안 가열하였다. 그 다음, 반응물이 냉각되게 하고, 물과 EtOAc를 첨가하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 미정제 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EA/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 (1.27 g, 71%)을 제공하였다. MS (ESI) $C_{17}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 318.42; m/z 실측치, 319.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.25 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.46 (m, 4H), 3.38-3.20 (m, 2H), 2.94 (br s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).

[0275] 단계 B: 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤. 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (0.92 g, 2.9 mmol), DCM (10 mL) 및 TFA (5 mL)를 23°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜, 휘발물질을 제거하고, EtOAc 및 1N NaOH 수용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다 (3X). 유기 분획을 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물 (0.61 g, 96%)을 제공하였으며, 이는 소량의 DCM을 함유하였으며, 그대로 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{18}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 218.30; m/z 실측치, 219.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.27 (s, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.29 (s, 6H).

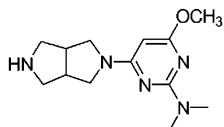
[0276] 방법 B:

[0277] 단계 A: 2-벤질-5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤. 기계식 교반기, 환류 응축기, 온도 프로브 및 질소 주입구가 장착된 3 L, 3구 둥근 바닥 플라스크에, DMF (1.6 L) 중의 2-벤질-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (109 g, 538.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액에 2-클로로-4,6-메틸피리미딘 (76.8 g, 538.8 mmol) 및 CS_2CO_3 (351.1 g, 1.08 mol)을 첨가하였다. 비균질한 혼합물을 100°C로 가열하고 15 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (1.5 L)와 물 (1.5 L)로 희석하였다. 층을 완전히 혼합하고 분리하였다. 수성층을 추가의 에틸 아세테이트 (1.5 L)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 갈색 고체 (160 g, 96% 수율)로 감압 하에 농축시켰다. MS (ESI) $C_{19}H_{24}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 308.20; m/z 실측치, 309 $[M+H]^+$. 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (s, 6H).

[0278] 단계 B: 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 · HOAc. 기계식 교반기, 온도 프로브, 히팅 재킷 (heating jacket) 및 기체 주입구가 장착된 4 L 고압 오토클레이브 (autoclave)에 5% Pd/C

(66.9 g, 존슨 매트니 (Johnson Matthey) 5R338, 56.8% H₂O, 3.45 mol%) 및 에탄올 (3.2 L) 중의 2-벤질-5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (160 g, 519 mmol) 및 아세트산 (30 mL, 519 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 344.7 kPa (50 psi)의 H_{2(g)} 하에서 4시간 동안 50℃에서 교반하였다. 촉매를 제거한 다음, 생성된 용액을 감압 하에 농축시켜, 목적 생성물을 HOAc 염으로서의 백색 고체 (144 g, 정량적 수율)로서 제공하였다. MS (ESI): C₁₂H₁₈N₄에 대한 질량 계산치, 218.15; m/z 실측치, 219 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.30 (s, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.09 - 2.88 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 1.93 (s, 3H).

[0279] 중간체 24: [4-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-6-메톡시-피리미딘-2-일]-다이메틸-아민.

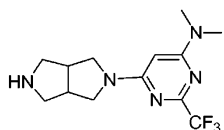


[0280]

[0281] 단계 A: 단계 A에서 (4-클로로-6-메톡시-피리미딘-2-일)-다이메틸-아민으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 중간체 24를 중간체 23, 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여, 5-(2-다이메틸아미노-6-메톡시-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

[0282] 단계 B: [4-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-6-메톡시-피리미딘-2-일]-다이메틸-아민. 5-(2-다이메틸아미노-6-메톡시-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (700 mg) 및 TFA (10 mL)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 다이옥산 (30 mL) 중에서 교반하였다. 그 다음, 산 및 용매를 제거하여, 표제 화합물의 미정제 트라이플루오로 아세트산 염 (1.3 g)을 생성하였다. 미정제 생성물을 0-10 % MeOH (2 M NH₃) 및 DCM (기울기)을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피 (FCC)로 정제하여, 순수한 표제 화합물 (155 mg, 30.4 %)을 생성하였다. MS (ESI) C₁₃H₂₁N₅O에 대한 질량 계산치, 263.34; m/z 실측치, 264.1 [M+H]⁺. 중간체를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0283] 중간체 25: [6-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일]-다이메틸-아민.

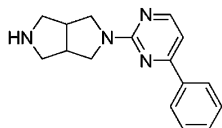


[0284]

[0285] 단계 A: 단계 A에서 (6-클로로-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-다이메틸-아민으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23, 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여, 5-(6-다이메틸아미노-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

[0286] 단계 B: [6-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일]-다이메틸-아민. 5-(6-다이메틸아미노-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (600 mg) 및 TFA (10.0 mL)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 다이옥산 (30.0 mL) 중에서 교반하였다. 그 다음, 산 및 용매를 제거하여, 표제 화합물의 미정제 트라이플루오로 아세트산 염을 얻었다 (800 mg, 165 %). 미정제 생성물을 0-10 % MeOH (2M NH₃) 및 DCM (기울기)을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피 (FCC)로 정제하여, 순수한 표제 화합물 (260 mg, 53.5 %)을 생성하였다. MS (ESI) C₁₃H₁₈ F₃N₅에 대한 질량 계산치, 301.32; m/z 실측치, 302.2 [M+H]⁺. 중간체를 이후의 반응에서 그대로 사용하였다.

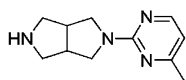
[0287] 중간체 26: 2-(4-페닐-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤



[0288]

[0289] 단계 A에서 2-클로로-4-페닐-피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23, 방법 A와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{29}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 266.35; m/z 실측치, 267.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 2H), 5.97 - 5.82 (m, 3H), 5.60 - 5.47 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.42 (br s, 2H), 1.23 (br s, 2H).

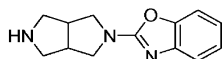
[0290] 중간체 27: 2-(4-메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤



[0291]

[0292] 단계 A에서 2-클로로-4-메틸-피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23, 방법 A와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{16}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 204.28; m/z 실측치, 205.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.33 (m, 1H), 6.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 5H), 2.33 (s, 3H).

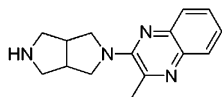
[0293] 중간체 28: 2-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-벤조옥사졸



[0294]

[0295] 단계 A에서 2-클로로-벤조옥사졸로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23, 방법 A와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{16}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 229.28; m/z 실측치, 230.15 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.120-7.13(m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 2H).

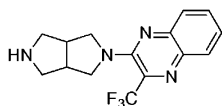
[0296] 중간체 29: 2-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-3-메틸-퀴녹살린



[0297]

[0298] 단계 A에서 2-클로로-3-메틸-퀴녹살린으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{15}H_{18}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 254.34; m/z 실측치, 255.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.78 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.81 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H).

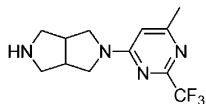
[0299] 중간체 30: 2-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-3-트라이플루오로메틸-퀴녹살린



[0300]

[0301] 단계 A에서 2-클로로-3-트라이플루오로메틸-퀴녹살린으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{15}H_{15}F_3N_4$ 에 대한 질량 계산치, 308.31; m/z 실측치, 309.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.60-7.52(m, 1H), 3.81-3.73(m, 2H), 3.61 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 2H).

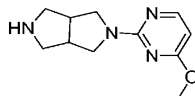
[0302] 중간체 31: 2-(6-메틸-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤



[0303]

[0304] 단계 A에서 4-클로로-6-메틸-2-트라이플루오로메틸-피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{15}F_3N_4$ 에 대한 질량 계산치, 272.27; m/z 실측치, 273.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 6.48 (s, 1H), 3.90 - 3.24 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.39 (s, 3 H).

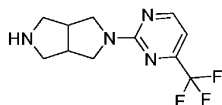
[0305] 중간체 32: 2-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤



[0306]

[0307] 단계 A에서 2-클로로-4-메톡시-피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{11}H_{16}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 220.27, m/z 실측치, 221.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.00 (d, J = 6.0, 1H), 6.12 (d, J = 6.0, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.28 - 3.15 (m, 4H).

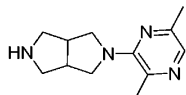
[0308] 중간체 33: 2-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤



[0309]

[0310] 단계 A에서 2-클로로-4-트라이플루오로메틸-피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 24와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{11}H_{13}F_3N_4$ 에 대한 질량 계산치, 258.25, m/z 실측치, 259.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.52 (d, J = 4.9, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 3.94 - 3.54 (m, 6H), 3.29 - 3.11 (m, 4H).

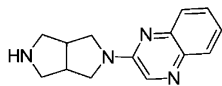
[0311] 중간체 34: 2-(3,6-다이메틸-피라진-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤



[0312]

[0313] 단계 A에서 3-클로로-2,5-다이메틸-피라진으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{18}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 218.30, m/z 실측치, 219.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.13 - 9.85 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.71 - 3.40 (m, 6H), 3.17 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[0314] 중간체 35: 2-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-퀴녹살린

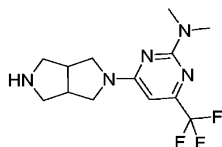


[0315]

[0316] 단계 A에서 2-클로로-퀴녹살린으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{14}H_{16}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 240.31, m/z 실측치, 241.2 $[M+1]^+$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.39 - 8.34 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 2H).

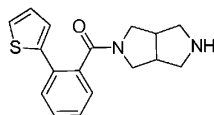
[0317] 중간체 36: [4-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-다이메틸-아민



[0318]

[0319] 단계 A에서 (4-클로로-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-다이메틸-아민으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{34}H_{18}F_3N_5$ 에 대한 질량 계산치, 301.32, m/z 실측치, 302.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.92 (s, 1H), 3.91 - 3.54 (m, 2H), 3.50 - 3.24 (m, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 9H), 2.99 - 2.75 (m, 4H).

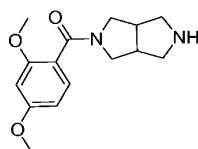
[0320] 중간체 37: (헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-티오펜-2-일-페닐)-메탄온.



[0321]

[0322] 단계 A에서 2-티오펜-2-일-벤조산으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{18}N_2OS$ 에 대한 질량 계산치, 298.41, m/z 실측치, 299.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.06 - 1.63 (m, 10H).

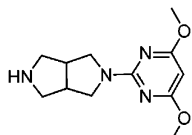
[0323] 중간체 38: (2,4-다이메톡시-페닐)-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[0324]

[0325] 단계 A에서 2,4-다이메톡시벤조산으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하고, EDCI로 HATU를 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0326] 중간체 39: 2-(4,6-다이메톡시-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.

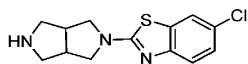


[0327]

[0328] 표제 화합물을 출발 물질로서 2-클로로-4,6-다이메톡시피리미딘 및 헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실

산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다.

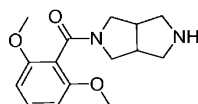
[0329] 중간체 40: 6-클로로-2-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-벤조티아졸.



[0330]

[0331] 표제 화합물을 출발 물질로서 2,6-다이클로로-벤조티아졸 및 헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다.

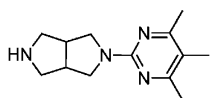
[0332] 중간체 41: (2,6-다이메톡시-페닐)-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[0333]

[0334] 단계 A에서 2,6-다이메톡시벤조산으로 2-플루오로-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다.

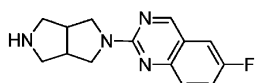
[0335] 중간체 42: 2-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0336]

[0337] 단계 A에서 2-클로로-4,5,6-트라이메틸피리미딘 (중간체 56)으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 232.17; m/z 실측치, 233.1 $[M+H]^+$.

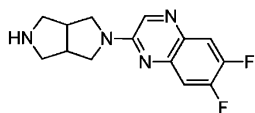
[0338] 중간체 43: 6-플루오로-2-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)퀴나졸린.



[0339]

[0340] 단계 A에서 2-클로로-6-플루오로퀴나졸린으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 258.13; m/z 실측치, 259.1 $[M+H]^+$.

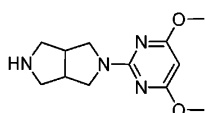
[0341] 중간체 44: 6,7-다이플루오로-2-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)퀴녹살린.



[0342]

[0343] 단계 A에서 2-클로로-6,7-다이플루오로퀴녹살린으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 276.12; m/z 실측치, 277.1 $[M+H]^+$.

[0344] 중간체 45: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

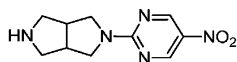


[0345]

[0346] 단계 A에서 2-클로로-4,6-다이메톡시피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{18}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 250.14; m/z 실측치,

251.2 $[M+H]^+$.

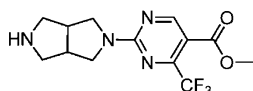
[0347] 중간체 46: 2-(5-니트로피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤



[0348]

[0349] 단계 A에서 2-클로로-5-니트로피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{10}H_{13}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 235.11; m/z 실측치, 236.2 $[M+H]^+$.

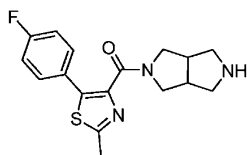
[0350] 중간체 47: 메틸 2-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트



[0351]

[0352] 단계 A에서 메틸 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{13}H_{15}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 316.11; m/z 실측치, 317.2 $[M+H]^+$.

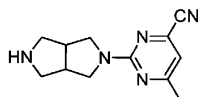
[0353] 중간체 48: (5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온



[0354]

[0355] 마지막 단계에서 5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-카복실산으로 3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 16, 방법 B와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{18}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 218.30, m/z 실측치, 219.2 $[M+1]^+$.

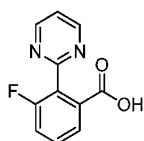
[0356] 중간체 49: 2-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-6-메틸피리미딘-4-카보니트릴



[0357]

[0358] 단계 A에서 메틸 2-클로로-6-메틸피리미딘-4-카보니트릴로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{15}N_5$ 에 대한 질량 계산치, 229.3; m/z 실측치, 230.2 $[M+H]^+$.

[0359] 중간체 50: 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산



[0360]

[0361] 단계 A: 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴. 2-아이오도-3-플루오로벤조니트릴 (2.5 g, 10.3 mmol) 및 2-트라이부틸스탄단 피리미딘 (3.7g, 10.0 mmol)을 합하고, 탈기된 DME (18 ml) 중에 용해시킨 다음, 5분 동안 N_2 를 버블링 (bubbling)시키면서, 퍼지시켰다. 반응물을 $Pd(PPh_3)_4$ (577 mg, 0.5 mmol)로 처리한 다음, 밀봉된 용기 내에서 5분 동안 버블링시키면서 퍼지시킨 다음, 160℃에서 90분 동안 마이크로파에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 최소 부피로 농축시켜, 형성된 ppt를 헥산 (40 ml)으로 희

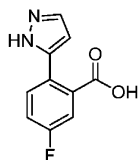
석하고, 0℃로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 고체를 정제하여 (FCC) (20-100% 에틸 아세테이트/헥산), 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H).

[0362]

단계 B: 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산. 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴 (98 mg, 0.5 mmol)을 MeOH (3 mL) 및 2M NaOH (수정, 1 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 환류 하에 15시간 동안 가열시킨 다음, 23℃로 냉각시키고, 1N HCl 수용액으로 pH 1로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다 (2 X). 합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 표제 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H).

[0363]

중간체 51: 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조산.



[0364]

[0365]

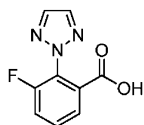
단계 A: 메틸 2-브로모-5-플루오로벤조에이트 (1.0 g, 4.2 mmol) 및 (1H-피라졸-5-일)보론산 (485 mg, 4.6 mmol)을 합하고, 탈기된 DME (15 mL) 중에서 용해시킨 다음, 수 중의 NaHCO_3 (706 mg, 8.4 mmol)로 처리하고, 반응을 N_2 를 버블링시키면서, 5분 동안 퍼지시켰다. 반응물을 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (243 mg (0.2 mmol))로 처리한 다음, 밀봉된 용기 내에서 5분 동안 버블링시키면서 퍼지시킨 다음, 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 23℃로 냉각시키고, 여과하고, 고체를 EtOAc로 행구었다. 유기층을 분리하고, 건조시키고, 농축시켰다. FCC (에틸 아세테이트/헥산, 0-30%)를 통한 정제에 의해, 메틸 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조에이트 (415 mg, 44%)를 얻었다.

[0366]

단계 B: EtOH (10 mL) 중의 메틸 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조에이트 (415 mg, 1.9 mmol)의 용액을 4.0 당량의 LiOH로 처리하고, 교반하고, 반응이 완료될 때까지 2시간 동안 모니터링하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 pH 5로 만든 다음, 용액을 감압 하에 농축시켰으며, 이 기간 동안에 ppt가 형성되었다. 용액을 최소의 부피로 농축시키고, 얼음에서 냉각시키고, 여과하고, 얼음물로 세정하여, 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조산 (172 mg, 44%)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.03 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

[0367]

중간체 52: 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산.



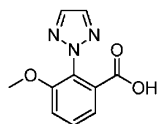
[0368]

[0369]

단계 A: 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴 및 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴. 2,3-다이플루오로벤조니트릴 (4.0 g, 28.8 mmol), DMF (85.0 mL) 중의 2H-1,2,3-트리아졸 (1.9 g, 28.8 mmol) 및 K_2CO_3 (7.9 g, 57.5 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 125℃로 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (2 X). 합한 유기층을 염수로 세정하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). FCC (헥산 중의 10-100% EtOAc)를 통한 정제에 의해 2개의 생성물을 제공하였다. 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴 (1.6 g, 29%), ^1H NMR (CDCl_3): 7.99 (s, J = 6.6 Hz, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.26 (s, 6 H) 및 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴 (2.0 g, 38%) ^1H NMR (CDCl_3): 7.97 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (tt, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H).

[0370] 단계 B: 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산. MeOH (30 mL) 중의 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴 (1.5 g, 8.0 mmol)에 2M NaOH 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 반응물을 15시간 동안 환류 하에 가열시킨 다음, 실온으로 냉각시키고, 1N HCl 수용액으로 pH 1로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다 (2X). 합한 유기층을 염수로 세정하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 아질런트 (Agilent)를 통한 정제 (역상 HPLC, 염기성 조건)에 의해 표제 화합물 (290 mg, 18%)을 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.90 (s, 2H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H) 및 3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (중간체 53, 140 mg, 8%).

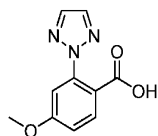
[0371] 중간체 53: 3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산.



[0372]

[0373] 표제 화합물을 중간체 52, 단계 B의 합성 동안 획득하였다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

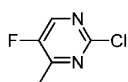
[0374] 중간체 54: 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산.



[0375]

[0376] 단계 A에서 2-브로모-4-메톡시벤조산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 12와 유사한 방식으로 제조하였다. 정제 시에, 2개의 분획을 획득하였으며, 하나는 순수한 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (¹H NMR (CDCl₃): 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, J = 17.6 Hz, 3H))을 함유하고, 다른 하나는 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 및 4-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산의 혼합물을 함유한다.

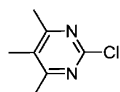
[0377] 중간체 55: 2-클로로-5-플루오로-4-메틸피리미딘.



[0378]

[0379] THF/NMP (38 mL/3 mL) 중의 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘 (1.02 g, 6.08 mmol)의 용액에 Fe(acac)₃ (215 mg, 0.61 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. Et₂O 중의 3.0 M 메틸마그네슘 브로마이드 (3.04 mL, 9.12 mmol)를 적가하였다. 0°C에서 30분 후에, 반응이 완료되었으며, NH₄Cl 포화 수용액으로 킨칭 하였다. Et₂O를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성층을 몇부의 Et₂O로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산 내지 10% EtOAc/헥산)에 의해, 목적 생성물을 왁스질 백색 고체 (430 mg, 48%)로 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (s, 1H), 2.55 (d, J = 2.5 Hz, 3H).

[0380] 중간체 56: 2-클로로-4,5,6-트라이메틸피리미딘.

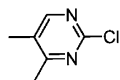


[0381]

[0382] 4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-올 (3.69 g, 26.7 mmol)에 POCl₃ (21.7 mL, 26.7 mmol)에 이어서, Et₂NPh (2.17 mL, 13.6 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 48시간 동안 환류 하에 가열한 다음, 열음에 적가하였다. 수성층을

EtOAc로 추출하였다 (2x). 추출은 다량의 침전물 때문에 어려웠다. 수성층 pH를 28% NH₄OH를 사용하여 pH 4-5로 조정하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 그 다음, 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 황색 고체로 농축시켰다. 크로마토그래피 (FCC) (0 내지 30% EtOAc/헥산)에 의해 2-클로로-4,5,6-트라이메틸피리미딘 (4.26 g, 100%)을 얻었다.

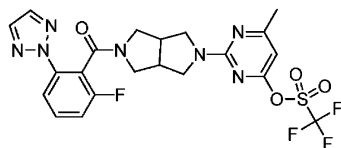
[0383] 중간체 57: 2-클로로-4,5-다이메틸피리미딘.



[0384]

[0385] 2,4-다이클로로-5-메틸피리미딘으로 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 55와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₆H₇ClN₂에 대한 질량 계산치, 142.03, m/z 실측치, 143.1 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.32 - 8.25 (m, 1H), 2.52 - 2.46 (m, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H).

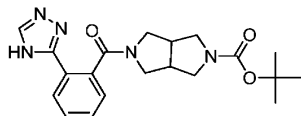
[0386] 중간체 58: 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-6-메틸피리미딘-4-일 트라이플루오로메탄설포네이트.



[0387]

[0388] THF (12 mL) 중의 2-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐} 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메틸피리미딘-4-올 (1.02 g, 2.5 mmol)의 용액에 THF (5 mL, 5 mmol) 중의 1.0 M KOtBu에 이어서, N-페닐비스(트라이플루오로메탄설포네이트이미드) (0.893 g, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 다음, 2 M K₂CO₃ 수용액으로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (FCC, 헥산 내지 100% EtOAc)에 의해, 목적 생성물 (1.07 g, 79%) + 피리미딘 출발 물질 중의 잔류 MeOH에 기인한 소량의 2-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-(4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 (55 mg, 5%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₁₉F₄N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.12, m/z 실측치, 542.1 [M+1]⁺.

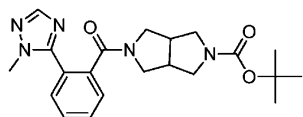
[0389] 중간체 59: tert-부틸 5-{[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트.



[0390]

[0391] DCM (24 mL) 중의 중간체 15 (1.0 g, 4.73 mmol)의 용액에 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산 (895 mg, 4.73 mmol)에 이어서, EDCI (1.36 g, 7.09 mmol), HOBt (959 mg, 7.09 mmol) 및 TEA (1.97 mL, 14.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl 포화 수용액으로 2회 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (DCM 내지 8%의 MeOH 중의 2M NH₃/DCM)에 의해, 목적 생성물을 연황색 거품 (1.36 g, 75%)으로 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₂₅N₅O₃에 대한 질량 계산치, 383.45, m/z 실측치, 384.1 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 12.62 (s, 1H), 8.19 - 8.03 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 3.96 - 2.72 (m, 10H), 1.53 - 1.35 (m, 9H).

[0392] 중간체 60: tert-부틸 5-{[2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트.



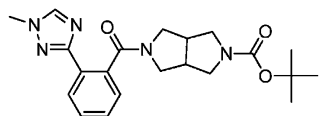
[0393]

[0394]

DMF (4 mL) 중의 NaH (광유 중의 60% 분산액, 80 mg, 2 mmol)의 비균질한 혼합물에 DMF (4 mL) 중의 중간체 59 (641 mg, 1.67 mmol)를 첨가하였다. 30분 후에 요오드화메틸 (0.115 mL, 1.84 mmol)을 적가하여, 기체 발생을 중단시켰다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (DCM 내지 8%의 MeOH 중의 2 M NH₃/DCM)에 의해, 1,2,4-트라이아졸 부분의 토토머 성질 때문에, 2개의 생성물, 즉, tert-부틸 5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트 (120 mg, 18%) 및 tert-부틸 5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트 (454 mg, 68%)를 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₂₇N₅O₃에 대한 질량 계산치, 397.21, m/z 실측치, 398.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.90 (s, 1H), 7.61 - 7.41 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.74 - 3.36 (m, 5H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0395]

중간체 61: tert-부틸 5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트.



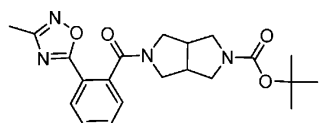
[0396]

[0397]

표제 화합물을 중간체 60의 합성으로부터 분리하였다. MS (ESI): C₂₁H₂₇N₅O₃에 대한 질량 계산치, 397.21, m/z 실측치, 398.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 3H), 3.86 - 3.27 (m, 6H), 3.18 - 2.73 (m, 4H), 1.54 - 1.36 (m, 9H).

[0398]

중간체 62: tert-부틸 5-([2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트.



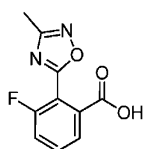
[0399]

[0400]

2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산으로 2-(4H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 59와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₆N₄O₄에 대한 질량 계산치, 398.20; m/z 실측치, 399.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.56 - 3.33 (m, 3H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 9H).

[0401]

중간체 63: 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산.



[0402]

[0403]

방법 A:

[0404]

단계 A: 2-플루오로-6-(메톡시카보닐)벤조산. 3-플루오로프탈산 무수물 (377 mg, 2.27 mmol)을 MeOH (6 mL)

중에 용해시키고, 환류 하에 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 2개의 생성물 (400 mg, 89%), 즉, 2-플루오로-6-(메톡시카보닐)벤조산 및 3-플루오로-2-(메톡시카보닐)벤조산을 정제 없이 다음 단계로 취하였다.

[0405] 단계 B: (Z)-메틸 2-((((1-아미노에틸리덴)아미노)옥시)카보닐)-3-플루오로벤조에이트. 0℃에서 DCM (5 mL) 중의 단계 A로부터의 2개의 산의 비균질한 혼합물 (400 mg, 2 mmol)에, 염화옥살릴 (0.244 mL, 2.32 mmol)에 이어서, DMF (0.05 mL)를 첨가하였다. 기체 발생이 즉시 시작되었고, 5분 후에, 아이스 배쓰를 제거하였다. 기체 발생이 중단되고, 혼합물이 균질해졌을 때, 분취물 (aliquot)을 제거하고, MeOH로 켄칭하였다. 메틸 에스테르의 형성을 HPLC로 확인하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 점성의 액체를 새로운 DCM (5 mL)에 용해시키고, 고체 N-하이드록시아세트아미딘 (165 mg, 2.22 mmol)으로 수회 분획으로 처리하고, 이어서 TEA (0.351 mL, 2.52 mmol)로 처리하였다. 주위 온도에서 14시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해, 2개의 생성물 (477 mg, 94%), 즉, (Z)-메틸 2-((((1-아미노에틸리덴)아미노)옥시)카보닐)-3-플루오로벤조에이트 및 (Z)-메틸 2-((((1-아미노에틸리덴)아미노)옥시)카보닐)-6-플루오로벤조에이트를 얻었고, 이들을 다음 단계에서 혼합물로서 취하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{11}FN_2O_4$ 에 대한 질량 계산치, 254.07; m/z 실측치, 255.0.

[0406] 단계 C: 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)벤조산. t-BuOH (9 mL) 중의 단계 B로부터의 생성물의 혼합물 (477 mg, 1.88 mmol)에 NaOAc (156 mg, 1.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 50시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 이는 4개의 생성물을 야기하였다. 잔류물을 1M K_2CO_3 수용액에 용해시키고, DCM으로 추출하여, 미반응 (Z)-메틸 2-((((1-아미노에틸리덴)아미노)옥시)카보닐)-3-플루오로벤조에이트와 함께, 메틸 2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)벤조에이트 및 메틸 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)벤조에이트를 분리하였다. 그 다음, 수성층을 진한 HCl로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 이러한 추출로부터의 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 산 이성질체를 5 내지 99%의 H_2O 중의 0.05% NH_4OH/ACN 으로 17분에 걸쳐 용리시키는 엑스브리지 C_{18} OBD 50x100 mm 컬럼을 사용하는 프랩 아질런트 (Prep Agilent) 시스템에서 정제하여, Et_2O 중의 1M HCl 수용액을 사용한 산성화 후에 백색 고체로서의 목적 생성물 (63 mg, 15%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_7FN_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 222.04; m/z 실측치, 223.0.

[0407] 방법 B:

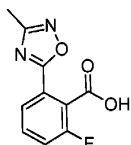
[0408] 단계 A: (Z)-N'-((2-플루오로-6-아이오도벤조일)옥시)아세트이미드아미드. 0℃에서 DCM (28 mL) 중의 2-플루오로-6-아이오도벤조산 (1.51 g, 5.66 mmol)의 비균질한 혼합물에 염화옥살릴 (0.635 mL, 7.36 mmol)에 이어서, DMF (0.15 mL)를 첨가하였다. 기체 발생이 즉시 시작되었고, 5분 후에, 아이스 배쓰를 제거하였다. 기체 발생이 중단되고, 혼합물이 균질해졌을 때, 분취물을 제거하고, MeOH로 켄칭하였다. 메틸 에스테르의 형성을 HPLC로 확인하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 점성의 액체를 새로운 DCM (28 mL)에 용해시키고, 0℃에서 고체 N-하이드록시아세트아미딘 (503 mg, 6.79 mmol)으로 수회 분획으로 처리하고, 이어서 TEA (1.2 mL, 8.49 mmol)로 처리하였다. 주위 온도에서 14시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세정하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해, 목적 생성물을 무색의 오일 (1.57 g, 86%)로서 얻었다. MS (ESI) $C_9H_8FIN_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 321.96; m/z 실측치, 323.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 4.87 (br s, 2H), 2.06 (s, 3H).

[0409] 단계 B: 5-(2-플루오로-6-아이오도페닐)-3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸. t-BuOH (24 mL) 중의 단계 A의 생성물의 비균질한 혼합물에 H_2O (0.9 mL) 중의 NaOAc (603 mg, 7.27 mmol)를 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 12일 동안 110℃로 가열하였다. 반응물을 진공 하에 농축시킨 다음, 톨루엔 중에 용해시켰다. 그 다음, 톨루엔을 여과하여, NaOAc를 제거한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산 내지 40% EtOAc/헥산)에 의해, 목적 생성물을 무색의 오일 (1.21 g, 82%)로 얻었다. MS (ESI) $C_9H_8FIN_2O$ 에 대한 질량 계산치, 303.95; m/z 실측치, 304.9. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

[0410] 단계 C: 3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)벤조산. THF (15 mL)에 THF 중의 2 M i-PrMgCl (2.2 mL, 4.47 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 단계 B (1.09 g, 3.58 mmol)의 생성물을 THF (20 mL)에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 렉처 바틀(lecture bottle)로부

터의 CO₂를 3시간 동안 용액 내로 버블링시키면서, 온도가 천천히 상승되게 하였다. 온도가 -20℃에 도달하였을 때, 드라이 아이스 배쓰를 아이스 배쓰로 교체하고, CO₂의 버블링을 중단하고, 혼합물을 하룻밤 동안 실온이 되게 하였다. 혼합물을 H₂O 및 소량의 Et₂O의 첨가로 켄칭하였다. 유기층을 2N 수성 NaOH로 2회 세정한 다음, 합한 수성층을 Et₂O로 3회 세정하였다. 그 다음, 수성층을 진한 HCl로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 목적 생성물을 백색 고체 (661 mg, 83%)로 얻었다. MS (ESI) C₁₀H₇FN₂O₃에 대한 질량 계산치, 222.04; m/z 실측치, 223.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.96 (d, J = 7.8, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 3H).

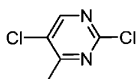
[0411] 중간체 64: 2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산.



[0412]

[0413] 표제 화합물을 중간체 63, 방법 A의 합성으로부터 분리하였다. MS (ESI) C₁₀H₇FN₂O₃에 대한 질량 계산치, 222.04; m/z 실측치, 223.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.89 (d, J = 7.7, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

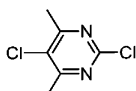
[0414] 중간체 65: 2,5-다이클로로-4-메틸피리미딘.



[0415]

[0416] 2,4,5-트라이클로로피리미딘으로 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 55와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.47 (s, 1H), 2.61 (s, 3H).

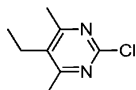
[0417] 중간체 66: 2,5-다이클로로-4,6-다이메틸피리미딘.



[0418]

[0419] 5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-올 (992 mg, 6.26 mmol)에, POCl₃ (2.22 mL, 23.77 mmol)에 이어서, Et₂NPh (0.75 mL, 4.69 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 125℃에서 2시간 동안 가열하였다. 대략 2시간에, 반응물이 균질하게 되었으며, 이를 HPLC로 체크하였고, 이로써, 모든 출발 물질이 소모되었음이 나타났다. 혼합물이 실온으로 냉각되게 한 다음, 얼음에 적가하였다. 얼음을 용융시킨 후에, 분홍색 액체 중의 백색 고체가 있었다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산 내지 10% EtOAc/헥산)에 의해, 목적 생성물을 백색 고체 (915 mg, 83%)로 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.57 (s, 6H).

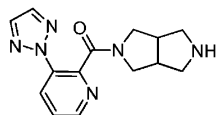
[0420] 중간체 67: 2-클로로-5-에틸-4,6-다이메틸피리미딘.



[0421]

[0422] 5-에틸-4,6-다이메틸피리미딘-2-올로 4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-올을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 56과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₈H₁₁ClN₂에 대한 질량 계산치, 170.06, m/z 실측치, 171.1 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0423] 중간체 68: (3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[0424]

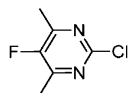
[0425] 단계 A: tert-부틸 5-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트. 3-[1,2,3]트리아졸-2-일-피리딘-2-카복실산 (중간체 72)으로 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 대체하여, tert-부틸 5-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트를 중간체 59와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{24}N_6O_3$ 에 대한 질량 계산치, 384.19; m/z 실측치, 385.1.

[0426]

단계 B: (3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온. DCM (6 mL) 중의 tert-부틸 5-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트 (491 mg, 1.28 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 교반한 후에, 반응을 완료시키고, 진공 하에 농축시켰다. TFA 염을 17분에 걸쳐, 5 내지 99%의 H_2O 중의 0.05% NH_4OH/ACN 으로 용리시키는 엑스브리지 C_{18} OBD 50X100 mm 컬럼을 사용하는 프랩 아질런트 시스템으로 정제하여, (3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온을 백색 고체 (306 mg, 84%)로서 얻었다. MS (ESI) $C_{14}H_{16}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 284.14; m/z 실측치, 285.0.

[0427]

중간체 69: 2-클로로-5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘.



[0428]

[0429] 단계 A: 5-플루오로피리미딘-2,4,6-트라이올. EtOH (11 mL) 중의 우레아 (641 mg, 10.67 mmol) 및 다이에틸 플루오로말로네이트 (1.96 g, 10.67 mmol)의 비균질한 혼합물에 EtOH 중의 2.68 M NaOEt (7.96 mL, 21.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60시간 동안 환류 하에 가열한 다음, 실온으로 냉각되게 하였다. 혼합물을 여과한 다음, 케익(cake)을 따뜻한 물에 용해시키고, 생성된 용액을 진한 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 한 다음, 여과 전에, 아이스 배스에서 냉각시켰다. 케익을 물로 세정하고, 건조시켜, 5-플루오로피리미딘-2,4,6-트라이올을 연한 회백색의 고체 (1.45 g, 93%)로서 얻었다.

[0430]

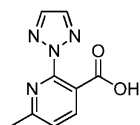
단계 B: 2,4,6-트라이클로로-5-플루오로피리미딘. $POCl_3$ (4.49 mL, 48.15 mmol)에 5-플루오로피리미딘-2,4,6-트라이올 (1.41 g, 9.63 mmol)을 수회 분획으로 첨가하였다. $2^\circ C$ 의 온도 증가가 있었다. 그 다음, N,N-다이메틸아닐린 (1.23 mL, 9.73 mmol)을 적가하고, 혼합물을 $110^\circ C$ 에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 잠시만 냉각되게 한 다음, 얼음에 적가함으로써 켄칭하였다. 얼음이 용해되었을 때, 수성층을 Et_2O 로 수회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 냉장고에서 하룻밤 보관한 후에, 진공 하에 황색 고체로 농축하였다. 이 물질을 추가로 정제하지 않고, 추가의 정제 없이, 다음 단계에서 취하였다.

[0431]

단계 C: 2,4,6-트라이클로로-5-플루오로피리미딘으로 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘을 대체하여, 2-클로로-5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘을 중간체 55와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.50 (d, J = 2.7 Hz, 6H).

[0432]

중간체 70: 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산.

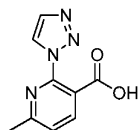


[0433]

[0434] 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산. 2-클로로-6-메틸니코틴산 (3 g, 17.4 mmol), 요오드화구리 (0.16 g, 0.5 mol%) 및 탄산세슘 (11.4 g, 35 mmol)을 함유하는 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 다이옥산 (20

mL) 및 H₂O (0.1 ml, 5.25 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 다음으로, 트리아졸 (2.03 mL, 35 mmol)과, 마지막으로, (R,R)-(-)-N,N'-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민 리간드 (0.56 mL, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 덩어리의 황색 슬러리를 고르게 분산될 때까지 교반하였다. 100℃로 가열 시에, 반응 혼합물은 황색 슬러리에서 연한 녹색으로 변하였다. 가열을 진행함에 따라, 슬러리는 덜 걸쭉하게 되고, 더욱 용이하게 교반되었다. 밝은 녹색 슬러리를 100℃에서 4시간 동안 교반하고 실온에서 하룻밤 교반되게 하였다. 이 때, 반응 혼합물은 암청색 슬러리로 보였으며, 그 다음, 이를 20 mL 에테르 및 20 mL H₂O로 희석하였다. 생성된 용액을 완전히 교반하고, 분리용 깔때기로 옮긴 다음, 이후에 RBF를 각각 20 mL 에테르 및 H₂O로 행구었다. 수성층을 유기층으로부터 분리하고, 6 mL 진한 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화하였다. 이제 갈색/라임빛 녹색 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 밝은 황색 유기층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에 황색 분말로 농축시켰다. 황색 분말에 EtOAc를 첨가하여, 황색 슬러리를 형성하였다. 고체를 여과해내고, EtOAc로 세정하여, 아주 연한 황색 분말을 제공하였으며, 이는 ¹H NMR에 의해, 중간체 71 (25% 수율)인 것으로 관찰되었다. 여액을 황색 고체로 농축시키고, 정제 (FCC, 0.5% AcOH와 함께 DCM 중의 0-5% MeOH)하여, 20% 수율로 표제 생성물을 제공하였다. MS (ESI): C₉H₈N₄O₂에 대한 질량 계산치, 204.18; m/z 실측치, 205.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.21 - 8.18 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

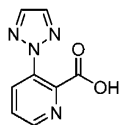
[0435] 중간체 71: 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-1-일-니코틴산.



[0436]

[0437] 표제 화합물을 25% 수율로 중간체 70을 제조하는 데 사용되는 절차로부터의 부산물로서 분리하였다. MS (ESI): C₉H₈N₄O₂에 대한 질량 계산치, 204.18; m/z 실측치, 205.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

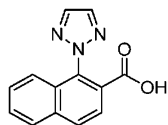
[0438] 중간체 72: 3-[1,2,3]트리아졸-2-일-피리딘-2-카복실산.



[0439]

[0440] 3-브로모-2-피리딘카복실산으로 2-클로로-6-메틸니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 70과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₈H₆N₄O₂에 대한 질량 계산치, 190.10; m/z 실측치, 191.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.26 (dt, J = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H).

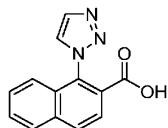
[0441] 중간체 73: 1-[1,2,3]트리아졸-2-일-나프탈렌-2-카복실산.



[0442]

[0443] 1-브로모-2-나프토산으로 2-클로로-6-메틸니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 70과 유사한 방식으로 제조하였다. 표제 화합물을 수득하였다 (484 mg, 50%). MS (ESI): C₁₃H₉N₃O₂에 대한 질량 계산치, 239.23; m/z 실측치, 240.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 4H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

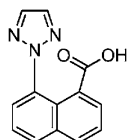
[0444] 중간체 74: 1-[1,2,3]트라이아졸-1-일-나프탈렌-2-카복실산.



[0445]

[0446] 표제 화합물을 중간체 73의 제조 (25% 수율)로부터의 부산물로서 분리하였다. MS (ESI): $C_{13}H_9N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 239.23; m/z 실측치, 240.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.33 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

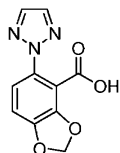
[0447] 중간체 75: 8-[1,2,3]트라이아졸-2-일-나프탈렌-1-카복실산.



[0448]

[0449] 8-브로모-2-나프토산으로 2-클로로-6-메틸니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 70과 유사한 방식으로 제조하였다. 목적하는 8-[1,2,3]트라이아졸-2-일-나프탈렌-1-카복실산을 수득하였다 (474mg, 16%). MS (ESI): $C_{11}H_9N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 239.20; m/z 실측치, 240.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.13 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.95 - 7.91 (m, 3H), 7.82 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H).

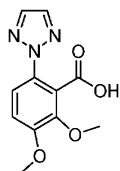
[0450] 중간체 76: 5-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조[1,3]다이옥솔-4-카복실산.



[0451]

[0452] 5-브로모벤조[1,3]다이옥솔-4-카복실산으로 2-클로로-6-메틸니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 70과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{10}H_7N_3O_4$ 에 대한 질량 계산치, 233.18; m/z 실측치, 234.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.85 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H).

[0453] 중간체 77: 2,3-다이메톡시-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산.

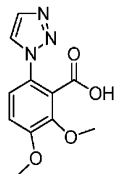


[0454]

[0455] 2-브로모-4,5-다이메톡시벤조산 (3 g, 11.5 mmol), 요오드화구리 (0.04 g, 0.5 mol%), 탄산세슘 (7.5 g, 23 mmol), 트라이아졸 (1.33 mL, 23 mmol) 및 마지막으로 (R,R)-(-)-N,N'-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민 리간드 (0.36 mL, 2.3 mmol)를 함유하는 20 ml 마이크로파 바이얼에 DMF (12 mL)를 첨가하였다. 생성된 덩어리의 황색 슬러리를 고르게 분산될 때까지 교반한 다음, 마이크로파를 사용하여 10 내지 20분 동안 120°C로 가열하였다. 이 때, 반응 혼합물은 청색 슬러리로 보였으며, 그 다음, 이를 20 mL 에테르 및 20 mL H_2O 로 희석하였다. 생성된 용액을 완전히 교반하고, 분리용 깔때기에 옮긴 다음, 이후에 RBF를 각각 20 mL 에테르 및 H_2O 로 행구었다. 수성층을 유기층으로부터 분리하고, 6 mL 진한 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 이제 갈색/라임빛 녹색 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 밝은 황색 유기층을 합하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음,

감압 하에 황색 분말로 농축시키고, 이를 FCC (0.5% AcOH와 함께 DCM 중의 0-5% MeOH)로 정제하여, 2,3-다이메톡시-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (60%) 및 2,3-다이메톡시-6-[1,2,3]트라이아졸-1-일-벤조산 (20%)을 얻었다. 2,3-다이메톡시-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산에 대한 데이터, MS (ESI): $C_{11}H_{11}N_3O_4$ 에 대한 질량 계산치, 249.23; m/z 실측치, 250.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

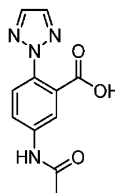
[0456] 중간체 78: 2,3-다이메톡시-6-[1,2,3]트라이아졸-1-일-벤조산



[0457]

[0458] 표제 화합물을 20% 수율로, 중간체 77을 제조하는데 사용되는 절차로부터 분리하였다. MS (ESI): $C_{11}H_{11}N_3O_4$ 에 대한 질량 계산치, 249.23; m/z 실측치, 250.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

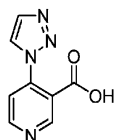
[0459] 중간체 79: 5-아세틸아미노-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산



[0460]

[0461] 5-아세틸아미노-2-브로모벤조산으로 2-브로모-4,5-다이메톡시벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 70과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{11}H_{10}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 246.22; m/z 실측치, 247.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 2.5, 1.3 Hz, 3H).

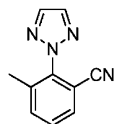
[0462] 중간체 80: 4-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)니코틴산



[0463]

[0464] 4-클로로니코틴산으로 2-클로로-6-메틸니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 70과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{11}H_{10}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 246.22; m/z 실측치, 247.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 2.5, 1.3 Hz, 3H).

[0465] 중간체 81: 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조니트릴

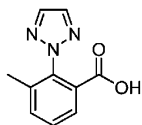


[0466]

[0467] DMF (80 mL) 중의 2-플루오로-3-메틸벤조니트릴 (4.0 g, 29.6 mmol) 및 2H-1,2,3-트라이아졸 (2.04 g, 29.6 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (8.26 g, 59.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C로 2시간 동안 가열하

였다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (SiO₂, 에틸 아세테이트/헥산, 0-50% 기울기)로 정제하여, 표제 화합물 (1.5 g, 26%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₀H₈N₄에 대한 질량 계산치, 184.2; m/z 실측치, 185.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.95 (s, 2H), 7.66 (d, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H).

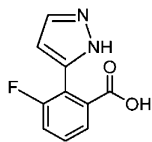
[0468] 중간체 82: 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산



[0469]

[0470] MeOH (15 mL) 중의 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴 (1.4 g, 7.82 mmol)의 용액에 4N NaOH의 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 가열하였다. 15시간 후에, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 물 (50 mL)로 희석하였다. 수성층을 pH2로 산성화시키고, EtOAc (50 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 FCC (SiO₂, DCM 내지 10% MeOH/1%HOAc/DCM 기울기)로 정제하여, 표제 화합물 (1.3 g, 78%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.90 (d, J = 7.7, Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

[0471] 중간체 83: 3-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조산.



[0472]

[0473] 방법 A:

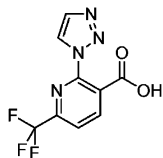
[0474] 단계 A: 2-브로모-3-플루오로벤조니트릴 (1.0 g, 5.0 mmol) 및 (1H-피라졸-5-일)보론산 (647 mg, 4.6 mmol)을 합하고, 탈기된 DME (15 mL)에 용해시킨 다음, 수 중의 NaHCO₃ (1260 mg, 8.4 mmol)으로 처리하고, 반응물을 5분 동안 N₂를 버블링시키면서, 퍼지시켰다. 반응물을 Pd(PPh₃)₄ (288 mg, 0.2 mmol)로 처리한 다음, 밀봉된 용기에서 5분 동안 버블링시키면서 퍼지시킨 다음, 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 그 다음, 반응물을 23℃로 냉각시키고, 여과하고, 고체를 EtOAc로 헹구고, 층을 분리하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (0-30% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 3-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조니트릴 (178 mg, 19%)을 얻었다.

[0475] 단계 B: MeOH (3 mL) 중의 3-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조니트릴에 2M 수성 NaOH (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 15시간 동안 환류 하에 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 1N HCl 수용액을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, EtOAc로 추출하여, (210 mg, 99%)의 3-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조산을 얻었으며, 이를 미정제 상태로 사용하였다.

[0476] 방법 B:

[0477] 단계 A에서 메틸 2-아이오도-3-플루오로벤조에이트로 메틸 2-브로모-5-플루오로벤조에이트를 대체하여, 표제 화합물을 중간체 51과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₁₀H₇FN₂O₂에 대한 질량 계산치, 206.05; m/z 실측치, 207.0 [M+1]⁺.

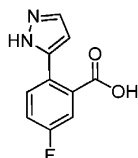
[0478] 중간체 84: 2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)니코틴산.



[0479]

[0480] 단계 A에서 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)니코틴산으로 5-플루오로-2-아이오도-벤조산을 대체하고, 용매로서, 첨가제로서의 0.3 당량의 물과 함께, 1,4-다이옥산으로 MeOH를 대체하여, 표제 화합물을 중간체 13과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

[0481] 중간체 85: 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조산.

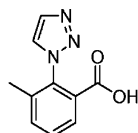


[0482]

[0483] 단계 A: 메틸-2-플루오로-브로모벤조에이트 (1.0 g, 4.2 mmol) 및 (1H-피라졸-5-일)보론산 (485 mg, 4.6 mmol)을 합하고, 탈기된 DME (15 mL)에 용해시킨 다음, 수 중의 NaHCO_3 (706 mg, 8.4 mmol)로 처리하고, 반응을 5분 동안 N_2 를 버블링시키면서 퍼지시켰다. 반응물을 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (243 mg (0.2 mmol)로 처리한 다음, 밀봉된 용기 내에서 5분 동안 버블링시키면서 퍼지시킨 다음, 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 23°C 로 냉각시키고, 여과하고, 고체를 EtOAc로 헹구고, 층을 분리하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고, 농축하였다. 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 0-30%)에 의해, 메틸 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조에이트 (415 mg, 44%)를 제공하였다.

[0484] 단계 B: EtOH (10 mL) 중의 메틸 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조에이트 (415 mg, 1.9 mmol)를 4.0 당량의 LiOH로 처리하고, 교반하고 반응이 완료될 때까지 2시간 동안 모니터링하였다. 반응물을 pH 5로 만든 다음, 용액을 감압 하에 농축시켰으며, 이 기간 동안에 침전물이 형성되었다. 그 다음, 반응물을 최소의 부피로 농축시키고, 얼음에서 냉각시킨 다음, 여과하고, 얼음물로 세정하여, 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조산 (172 mg, 44% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.03 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

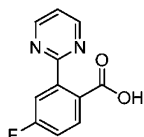
[0485] 중간체 86: 3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산.



[0486]

[0487] 3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴로 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 82와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 2.06 (s, 3H).

[0488] 중간체 87: 4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산.



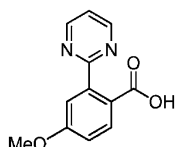
[0489]

[0490] 단계 A: 2-아이오도-4-플루오로벤조니트릴 (2.54 g, 10.3 mmol) 및 2-트라이부틸스탄난 피리미딘 (3.69 g,

10.0 mmol)을 다이메톡시에탄 (18 mL)에 용해시키고, 테트라키스트라이페닐포스핀 팔라듐 (0) (578 mg, 0.5 mmol) 및 요오드화구리 (I) (95 mg, 0.5 mmol)로 처리하였다. 그 다음, 반응물을 마이크로파로 90분 동안 160℃로 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산 중의 20-100% 에틸 아세테이트)에 의해, 목적 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.14 (dd, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H).

[0491] 단계: 4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴 (85 mg, 0.4 mmol)을 18 M H_2SO_4 (1 mL)의 첨가에 의하여 수 (1 mL) 중에서 산으로 가수분해하였다. 반응물을 100℃에서 10분 동안 가열한 다음, 23℃로 냉각시키고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축하였다. 이러한 물질은 이후 반응에서 미정제 상태로 사용하였다.

[0492] 중간체 88: 4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)벤조산.

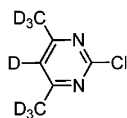


[0493]

[0494] 단계 A: 4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴을 중간체 87과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.14 (dd, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H).

[0495] 단계 B: 4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴 (85 mg, 0.4 mmol)을 MeOH (20 mL)에 용해시키고, 2M NaOH (15 mL) 수용액으로 처리하였다. 반응물을 하룻밤 환류 하에 가열하고, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과 하여, 고체를 제거하고, 차가운 MeOH로 세정하였다. 여액을 최소 부피로 농축시킨 다음, 6 N HCl 수용액을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, 여과하고, 냉수로 세정하였다. 이 물질을 이후 단계에서 미정제 상태로 사용하였다.

[0496] 중간체 89: 2-클로로-4,4,4,5,6,6,6-헵타듀테리오피리미딘.



[0497]

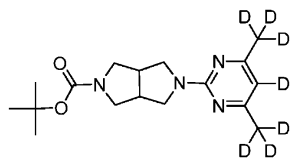
[0498] 단계 A: 1,1,1,3,3,3,5,5-옥타듀테리오펜탄-2,4-다이온. D_2O (90 mL) 중의 아세틸아세톤 (10 mL, 95.1 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.0 g, 7.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 120℃에서 가열하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 주황색 액체로 농축시켰다 (문헌 [Frediani et. al., Catalysis Comm. 2, 2001, 125] 참조).

[0499] 단계 B: 2-듀테리오히이드록시-4,4,4,5,6,6,6-헵타듀테리오피리미딘. EtOD (7 mL) 중의 1,1,1,3,3,3,5,5-옥타듀테리오펜탄-2,4-다이온 (단계 A의 생성물) (1.60 g, 14.82 mmol)의 용액에 우레아- d_4 (0.95 g, 14.82 mmol)에 이어서, D_2O 중의 35 중량% DCl (2 mL, 23.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 36시간 동안 90℃로 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 여과 전에 아이스 배스에서 냉각시키고, 차가운 EtOD를 사용한 백색 고체의 세정으로, 목적 생성물을 DCl 염 (1.53 g, 61%)으로 얻었다.

[0500] 단계 C: 2-클로로-4,4,4,5,6,6,6-헵타듀테리오피리미딘. 2-듀테리오히이드록시-4,4,4,5,6,6,6-헵타듀테리오피리미딘 (단계 B의 생성물) (1.53 g, 9.04 mmol)에 POCl_3 (7.9 mL, 9.04 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 환류 하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 한 다음, 얼음에 적가하였다. 수성 혼합물을 아이스 배스에서 5 N NaOH를 사용하여 pH 6으로 중화시켰다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 목적 생성물을 황색 고체로 얻었다 (1.3 g, 96%). (ESI):

C₆D₇ClN₂에 대한 질량 계산치, 149.07; m/z 실측치, 150.1.

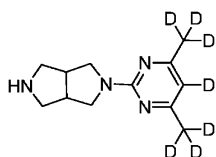
[0501] 중간체 90: tert-부틸 5-{4,6-비스[(²H₃)메틸](²H)피리미딘-2-일}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트.



[0502]

[0503] ACN (3.5 mL) 중의 중간체 15 (294 mg, 1.38 mmol), 중간체 89 (207 mg, 1.38 mmol) 및 DIPEA (0.48 mL, 2.77 mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 2시간 동안 150℃로 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 혼합물을 FCC (헥산 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물 (344 mg, 76%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₇H₁₉D₇N₄O₂에 대한 질량 계산치, 325.25; m/z 실측치, 326.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 4H), 3.37 - 3.24 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

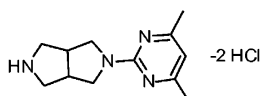
[0504] 중간체 91: 5-{4,6-비스[(²H₃)메틸](²H)피리미딘-2-일}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0505]

[0506] 중간체 90 (325 mg, 1 mmol), DCM (5 mL) 및 TFA (1 mL)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 그대로 사용하였다. MS (ESI): C₁₂H₁₁D₇N₄에 대한 질량 계산치, 225.25; m/z 실측치, 225.2 [M+1]⁺.

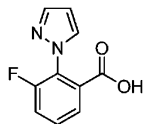
[0507] 중간체 92: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤, 비스-HCl 염.



[0508]

[0509] 150 mL 이지맥스 (EasyMax) 반응기에 기계식 교반기, 환류 응축기 및 온도 프로브를 장착하고, 2-클로로-4,6-다이메틸 피리미딘 (7.10 g, 49.8 mmol), 탄산칼륨 (9.77 g, 70.7 mmol), N-boc-3,7다이아자바이사이클로 [3.3.0]옥탄 (10.03 g, 47.3 mmol) 및 2-프로판올 (54.2 g)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 5분 동안 슬러리화시킨 다음, 온도를 30분에 걸쳐 80℃로 상승시켰다. 그 다음, 반응물을 80℃에서 8시간 동안 교반하고, 30분 이내에 20℃로 냉각시키고, 하룻밤 정치시켰다. 생성된 혼합물에 톨루엔 (15.8 g)을 첨가하고, 혼합물을 흡입 여과(suction filtration)에 의해 모든 염을 제거하기 전에, 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 반응기 및 필터 케익을 톨루엔 (20.2 g)으로 세정하고, 생성된 여액 (약 115 mL)을 20℃의 온도로 유지한 150 mL 이지맥스 반응기에 첨가하였다. 그 다음, 2-프로판올 (25.90 g) 중의 5-6 N HCl을 30분 기간에 걸쳐 적가하였다. 그 다음, 혼합물을 20분에 걸쳐 60℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 대략 1.5시간 후에, 생성물의 결정화를 시작한 다음, 노르스름한 현탁액을 0-5℃로 냉각시킨 다음, 다시 1.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 생성물을 흡입 여과에 의해 분리하고, 2 분획의 2-프로판올 (25.0 g)로 세정하였다. 생성된 습윤 생성물 케익을 50℃에서 하룻밤 진공 하에서 건조시킨 다음, 70℃에서 4시간 동안 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물 (11.52 g, 77%)을 회백색 결정질 고체로 수득하였다. 순도를 HPLC (99.5%, 99.7% 및 99.5 영역% (각각 254, 235 및 280 nm에서))로 평가하였다. HCl 함량이 25.26%인 것으로 결정되었다.

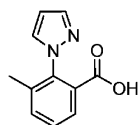
[0510] 중간체 93: 3-플루오로-2-(1H-피라졸-1-일)벤조산.



[0511]

[0512] 3-플루오로-2-(1H-피라졸-1-일)벤조산. 3-플루오로-2-아이오도벤조산 (1.4 g, 5.26 mmol), 1H-피라졸 (0.72 g, 10.5 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸-사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.17 mL, 1.05 mmol), CuI (50.1 mg, 0.26 mmol), 다이옥산 (50 mL) 및 물 (0.028 mL)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (3.43 g, 10.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 물로 희석하였다. 수성층을 pH 2로 산성화시키고, EtOAc (30 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 정제 (FCC), (DCM 내지 10% MeOH/1%HOAc/DCM)에 의해, 표제 화합물을 무색의 오일 (790 mg, 72%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 6.55 (s, 1H).

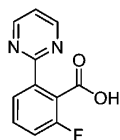
[0513] 중간체 94: 3-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)벤조산.



[0514]

[0515] 3-메틸-2-아이오도벤조산으로 3-플루오로-2-아이오도벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 93과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.07 (s, 3H).

[0516] 중간체 95: 2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)벤조산.



[0517]

[0518] 단계 A: 2-플루오로-6-아이오도-벤조산 메틸 에스테르. 200 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-플루오로-6-아이오도-벤조산 (7.5 g, 28.2 mmol), LiOH·H₂O (1.42 g, 33.8 mmol) 및 THF (100 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 다이메틸 셀레이트 (4.03 mL, 42.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 65℃로 가온시켰다. 2시간 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NH₄Cl_(aq) (50 mL, 13 중량% 용액)을 첨가하였다. 2개의 생성된 층을 완전히 혼합한 다음, 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 밝은 갈색의 오일 (7.79 g, 99% 수율)로 감압 하에 농축시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

[0519]

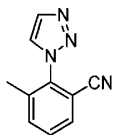
단계 B: 2-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르. 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-플루오로-6-아이오도-벤조산 메틸 에스테르 (7.29, 26.0 mmol) 및 무수 THF (150 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, i-PrMgCl (13.7 mL, THF 중의 2 M, 27.3 mmol)을 적가하였다. 10분 후에, 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란 (5.58 mL, 27.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물이 실온으로 가온되게 하고, 30분 후에 NH₄Cl_(aq) (150 mL, 13 중량% 용액)을 첨가하였다. 층을 혼합한 다음, 분리하고, 수성층을 100 mL의 MTBE로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 최종 질량 6.07 g (90 중량%, 75% 수율)으로 농축시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

[0520] 단계 C: 2-플루오로-6-피리미딘-2-일-벤조산 메틸 에스테르. 질소 하에서 250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-

메틸-THF (50 mL) 중의 2-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-벤조산 메틸 에스테르 (5.46 g, 19.5 mmol), 2-클로로피리미딘 (2.68 g, 23.4 mmol) 및 수 (17 mL) 중의 탄산나트륨 (6.2 g, 58.5 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, PdCl₂(dppf)-dcm 부가물 (CAS#72287-26-4) (1.27 g, 1.56 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 74℃로 가온시키고, 2.5시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 MTBE (50 mL) 및 물 (80 mL)로 희석하였다. 층을 완전히 혼합하고 분리하였다. 수성층을 추가의 MTBE (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 플래시 크로마토그래피 (0-25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 표제 화합물 (1.72 g, 72 중량%, 30% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0521] 단계 D: 2-플루오로-6-피리미딘-2-일-벤조산. 2-메틸-THF (20 mL) 중의 2-플루오로-6-피리미딘-2-일-벤조산 메틸 에스테르 (1.36 g, 5.85 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (수 중의 2 M, 9.3 mL, 18.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 72℃로 가열하고 9시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 50% HCl(aq) (3.1 mL)의 적가에 의하여 pH 2로 산성화시켰다. 생성된 고체를 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 물, MTBE 및 헵탄으로 세정한 다음, 목적 생성물을 백색 고체 (1.12 g, 88% 수율)로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 9.4, 8.4, 1.0 Hz, 1H).

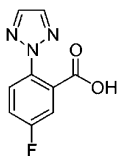
[0522] 중간체 96: 3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴.



[0523]

[0524] 표제 화합물은 중간체 81의 합성의 부산물이었다 (3.1 g, 56%). MS (ESI) C₁₀H₈N₄에 대한 질량 계산치, 184.2; m/z 실측치, 185.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H).

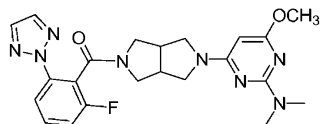
[0525] 중간체 97: 5-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산.



[0526]

[0527] 5-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산. 5-플루오로-2-아이오도-벤조산 (3.86 g, 14.65 mmol), 2H-[1,2,3]트리아졸 (2.5 g, 36.2 mmol), Cs₂CO₃ (8.62 g, 24.5 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸-사이클로헥산-1,2-다이아민 (0.4 mL), CuI (244 mg) 및 DMF (13 mL)의 용액을 마이크로 처리된 용기에 첨가하고, 100℃로 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수성층을 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 FCC (SiO₂, DCM 내지 10% MeOH/1% HOAc/DCM 기울기)에 의해 정제하여, 생성물을 백색 분말 (2.14 g, 71%)로 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H).

[0528] 실시예 1: 4-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메톡시-N,N-다이메틸피리미딘-2-아민.



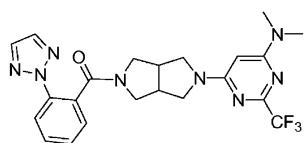
[0529]

[0530]

[4-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-6-메톡시-피리미딘-2-일]-다이메틸-아민 (60.0 mg, 0.23 mmol), 2-플루오로-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (52.0 mg, 0.25 mmol), HATU (130.0 mg, 0.34 mmol) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)의 혼합물을 DMF (4.0 mL) 내에서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2 X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켜, 미정제 표제 화합물 (354.0 mg, 343 %)을 생성하였다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물 (84.0 mg, 81.5 %)을 생성하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₅N₅O₂에 대한 질량 계산치, 452.49; m/z 실측치, 453.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.88-7.79 (m, 2H), 7.72 (d, J = 6.7, 1H), 7.54-7.41 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.81-3.50 (m, 5H), 3.43-3.19 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 6H), 3.09-2.91 (m, 2H).

[0531]

실시예 2: N,N-다이메틸-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민.



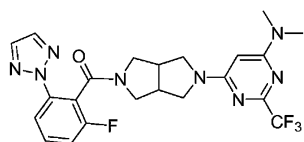
[0532]

[0533]

DMF (4.0 mL) 중의 [6-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일]-다이메틸-아민 (50 mg, 0.17 mmol), 2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (34.5 mg, 0.18 mmol), HATU (94.6 mg, 0.25 mmol) 및 DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2 X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축하였다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (34.0 mg, 43.4 %). MS (ESI) C₂₂H₂₃F₃N₅O에 대한 질량 계산치, 472.47; m/z 실측치, 473.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.98 (d, J = 8.1, 1H), 7.70-7.69 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 4H), 3.60-3.28 (m, 4H), 3.08 (s, 6H), 3.02-2.89 (m, 2H).

[0534]

실시예 3: 6-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민.



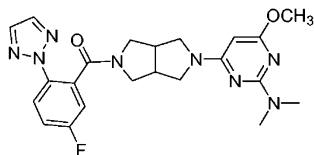
[0535]

[0536]

DMF (4.0 mL) 중의 [6-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일]-다이메틸-아민 (50 mg, 0.17 mmol), 2-플루오로-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (37.8 mg, 0.18 mmol), HATU (94.6 mg, 0.25 mmol) 및 DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2 X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여 순수한 표제 화합물을 얻었다 (19.0 mg, 23.4 %). MS (ESI) C₂₂H₂₂F₄N₅O에 대한 질량 계산치, 490.46; m/z 실측치, [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.89-7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.55-7.37 (m, 1H), 7.21-7.05 (m, 1H), 5.25-5.09 (m, 1H), 4.25-3.51 (m, 6H), 3.50-2.95 (m, 10H).

[0537]

실시예 4: 4-[5-{[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메톡시-N,N-다이메틸피리미딘-2-아민.



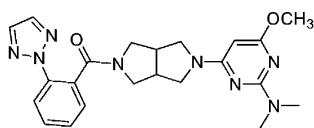
[0538]

[0539]

[4-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-6-메톡시-피리미딘-2-일]-다이메틸-아민 (60.0 mg, 0.23 mmol), 5-플루오로-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (52.0 mg, 0.25 mmol), HATU (130.0 mg, 0.34 mmol) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (4.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2 X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축하였다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (160.0 mg, 54%). MS (ESI) C₂₂H₂₅N₈O₂에 대한 질량 계산치, 452.49; m/z 실측치, 453.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.95 (dd, J = 9.0, 4.8, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 4H), 3.76-3.25 (m, 6H), 3.18-3.07 (m, 6H), 3.05-2.86 (m, 3H).

[0540]

실시예 5: 4-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-6-메톡시-N,N-다이메틸-2-([2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]피리미딘-2-아민.



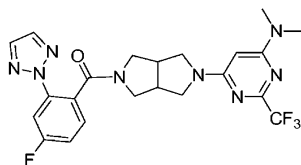
[0541]

[0542]

[4-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-6-메톡시-피리미딘-2-일]-다이메틸-아민 (60.0 mg, 0.23 mmol), 2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (47.4 mg, 0.25 mmol), HATU (130.0 mg, 0.34 mmol) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (4.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축하였다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (47.0 mg, 47.5 %). MS (ESI) C₂₂H₂₆N₈O₂에 대한 질량 계산치, 434.5; m/z 실측치, [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.98 (d, J = 8.1, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 5H), 3.70 (dd, J = 12.5, 3.9, 2H), 3.60-3.29 (m, 4H), 3.19-3.04 (m, 8H).

[0543]

실시예 6: 6-[5-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민.



[0544]

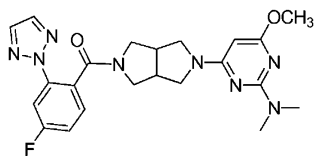
[0545]

DMF (4.0 mL) 중의 [6-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일]-다이메틸-아민 (50 mg, 0.17 mmol), 4-플루오로-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (37.8 mg, 0.18 mmol), HATU (94.6 mg, 0.25 mmol) 및 DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축하였다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 제공하였다 (42.0 mg, 51.6 %). MS (ESI) C₂₂H₂₂F₄N₈O에 대한 질량 계산치, 490.46; m/z 실측치, [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.90-7.65 (m, 3H), 7.57-7.35 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 1H), 5.23-5.05 (m, 1H), 4.02-3.20 (m, 7H), 3.16-2.84 (m, 9H).

[0546]

실시예 7: 4-[5-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-

2-(1H)-일]-6-메톡시-N,N-다이메틸피리미딘-2-아민.



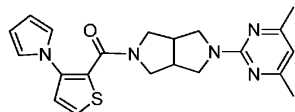
[0547]

[0548]

[4-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-6-메톡시-피리미딘-2-일]-다이메틸-아민 (60.0 mg, 0.23 mmol), 4-플루오로-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (52.0 mg, 0.25 mmol), HATU (130.0 mg, 0.34 mmol) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (4.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (52.0 mg, 50.5 %). MS (ESI) C₂₂H₂₅N₅O₂에 대한 질량 계산치, 452.49; m/z 실측치, [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.83-7.66 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.77-3.19 (m, 6H), 3.17-2.82 (m, 9H).

[0549]

실시예 8: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-(1H-피롤-1-일)티오펜-2-일]카보닐)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



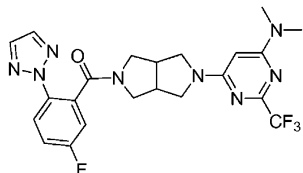
[0550]

[0551]

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (60.0 mg, 0.28 mmol), 3-피롤-1-일-티오펜-2-카복실산 (58.4 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (5.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (79.0 mg, 73%). MS (ESI) C₂₁H₂₃N₅O₂에 대한 질량 계산치, 393.51; m/z 실측치, [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.42-7.39 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.85 (t, J = 2.1, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.14 (t, J = 2.1, 2H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 6H).

[0552]

실시예 9: 6-[5-([5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-(1H)-일]-N,N-다이메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민.

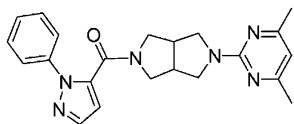


[0553]

[0554]

DMF (4.0 mL) 중의 [6-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일]-다이메틸-아민 (50 mg, 0.17 mmol), 5-플루오로-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-벤조산 (37.8 mg, 0.18 mmol), HATU (94.6 mg, 0.25 mmol) 및 DIPEA (0.09 mL, 0.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X 100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (42.0 mg, 51.6 %). MS (ESI) C₂₂H₂₂F₄N₈O에 대한 질량 계산치, 490.46; m/z 실측치, [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.96 (dd, J = 9.0, 4.8, 1H), 7.80-7.66 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 3.90-3.30 (m, 8H), 3.13-3.06 (m, 7H), 3.00 (s, 6H).

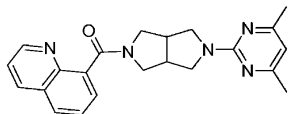
[0555] 실시예 10: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(1-페닐-1H-피라졸-5-일)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0556]

[0557] 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (60.0 mg, 0.28 mmol), 2-페닐-2H-피라졸-3-카복실산 (56.9 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (5.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (79.0 mg, 74 %). MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 388.47; m/z 실측치, 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.67 (d, J = 1.7, 1H), 7.50 (d, J = 7.4, 2H), 7.37 (t, J = 7.8, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.56 (d, J = 1.7, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 3H), 3.05-2.77 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

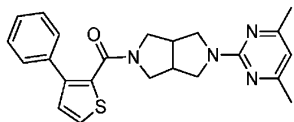
[0558] 실시예 11: 8-([5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]카보닐)-퀴놀린.



[0559]

[0560] 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (60.0 mg, 0.28 mmol), 퀴놀린-8-카복실산 (52.4 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (5.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (68.0 mg, 66.2 %). MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 373.46; m/z 실측치, 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8.95 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.9, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.69 (d, J = 6.8, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.26 (d, J = 19.1, 1H), 4.29-4.03 (m, 1H), 3.96-3.59 (m, 4H), 3.65-3.29 (m, 2H), 3.21-2.84 (m, 3H), 2.37-2.18 (m, 6H).

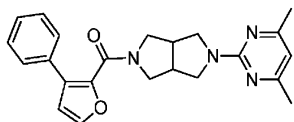
[0561] 실시예 12: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-페닐티오펜-2-일)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0562]

[0563] 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (60.0 mg, 0.28 mmol), 3-페닐-티오펜-2-카복실산 (61.8 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (5.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (30.0 mg, 27.0 %). MS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$ 에 대한 질량 계산치, 404.54; m/z 실측치, 405.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-(d, J = 5.1, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.13 (d, J = 5.0, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 11.5, 5.1, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 6H).

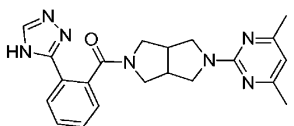
[0564] 실시예 13: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-페닐푸란-2-일)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0565]

[0566] 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (60.0 mg, 0.28 mmol), 3-페닐-푸란-2-카복실산 (61.8 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (5.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 다이오넥스(Dionex) HPLC를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (30.0 mg, 28.0 %). MS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 388.47; m/z 실측치, 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.56-7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.8, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.61 (d, J = 1.8, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.51 (dd, J = 11.6, 5.0 1H), 3.42 (dd, J = 11.6, 4.1, 1H), 3.33 (dd, J = 11.6, 5.4, 1H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 6H).

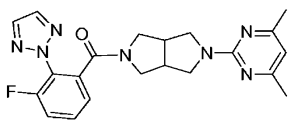
[0567] 실시예 14: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[[2-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0568]

[0569] 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (60.0 mg, 0.28 mmol), 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산 (57.2 mg, 0.30 mmol), HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (5.0 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 물 (2X100 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (60.0 mg, 56%). MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 389.46; m/z 실측치, 390.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8.12 (d, J = 7.5, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.76-3.55 (m, 3H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 6H).

[0570] 실시예 15: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[[3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

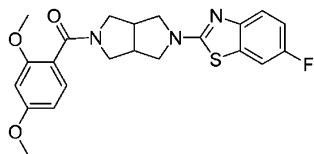


[0571]

[0572] 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (437.3 mg, 2.0 mmol), 3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산 (415 mg, 2.0 mmol), HATU (1.14 g, 3.0 mmol) 및 DIPEA (777 mg, 6.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 DMF (20 mL)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, 물 (2 X 500 mL)로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물을 얻었다 (458.0 mg, 56%). MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 407.45; m/z 실측치, 408.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.79 (s, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 11.6, 7.5, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 4H), 3.13 (dd, J = 10.9, 5.2, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 6H).

[0573] 실시예 16 내지 106, 108 내지 214를 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

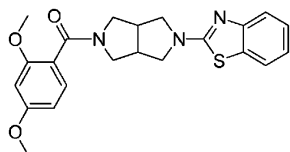
[0574] 실시예 16: 2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-6-플루오로-1,3-벤조티아졸.



[0575]

[0576] 표제 화합물을 중간체 38 및 2-클로로-6-플루오로-벤조티아졸을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 427.5; m/z 실측치, 428.2 $[M+H]^+$.

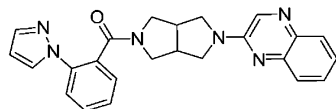
[0577] 실시예 17: 2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-1,3-벤조티아졸.



[0578]

[0579] 표제 화합물을 중간체 38 및 2-클로로-벤조티아졸을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 409.51; m/z 실측치, 410.2 $[M+H]^+$.

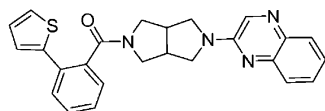
[0580] 실시예 18: 2-{5-[(2-(1H-피라졸-1-일)페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린.



[0581]

[0582] 표제 화합물을 중간체 35 및 2-피라졸-1-일-벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{22}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 410.48; m/z 실측치, 411.2 $[M+H]^+$.

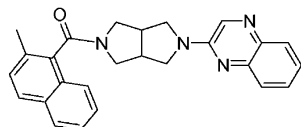
[0583] 실시예 19: 2-{5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린.



[0584]

[0585] 표제 화합물을 중간체 35 및 2-티오펜-2-일-벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{22}N_4OS$ 에 대한 질량 계산치, 426.54; m/z 실측치, 427.2 $[M+H]^+$.

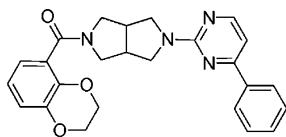
[0586] 실시예 20: 2-{5-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린.



[0587]

[0588] 표제 화합물을 중간체 35 및 2-메틸-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{22}N_4OS$ 에 대한 질량 계산치, 426.54; m/z 실측치, 427.2 $[M+H]^+$.

[0589] 실시예 21: 2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일카보닐)-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



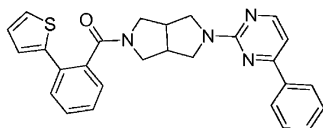
[0590]

[0591]

표제 화합물을 중간체 26 및 2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-5-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 428.50; m/z 실측치, 429.2 $[M+H]^+$.

[0592]

실시예 22: 2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



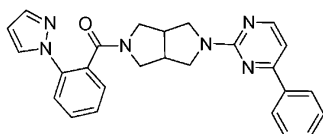
[0593]

[0594]

표제 화합물을 중간체 26 및 2-티오펜-2-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{24}N_4OS$ 에 대한 질량 계산치, 452.58; m/z 실측치, 453.2 $[M+H]^+$.

[0595]

실시예 23: 2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-[(2-(1H-피라졸-1-일)페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



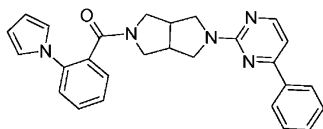
[0596]

[0597]

표제 화합물을 중간체 26 및 2-피라졸-1-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{24}N_6$ 에 대한 질량 계산치, 436.52; m/z 실측치, 437.2 $[M+H]^+$.

[0598]

실시예 24: 2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-[(2-(1H-피롤-1-일)페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



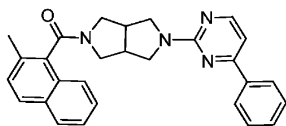
[0599]

[0600]

표제 화합물을 중간체 26 및 2-피롤-1-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{25}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 435.53; m/z 실측치, 436.3 $[M+H]^+$.

[0601]

실시예 25: 2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



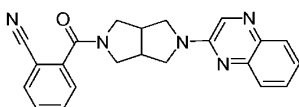
[0602]

[0603]

표제 화합물을 중간체 26 및 2-메틸-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{28}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 434.51; m/z 실측치, 435.3 $[M+H]^+$.

[0604]

실시예 26: 2-(5-퀴녹살린-2-일)-5-[(2-시아노-벤조일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카보닐-벤조니트릴.



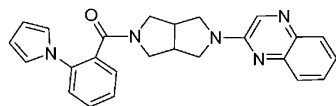
[0605]

[0606]

표제 화합물을 중간체 35 및 2-시아노-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS

(ESI): $C_{22}H_{19}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 369.43; m/z 실측치, 370.3 $[M+H]^+$.

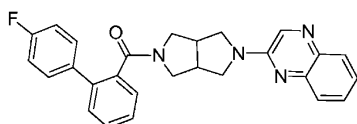
[0607] 실시예 27: 2-[5-{[2-(1H-피롤-1-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[0608]

[0609] 표제 화합물을 중간체 35 및 2-피롤-1-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{23}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 409.49; m/z 실측치, 410.2 $[M+H]^+$.

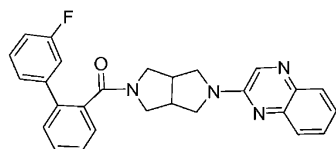
[0610] 실시예 28: 2-[5-{[4'-(4-플루오로바이페닐-2-일)카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[0611]

[0612] 표제 화합물을 중간체 35 및 4'-플루오로-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{23}FN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 438.51; m/z 실측치, 439.2 $[M+H]^+$.

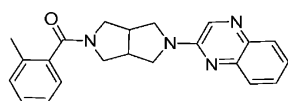
[0613] 실시예 29: 2-[5-{[3'-(4-플루오로바이페닐-2-일)카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[0614]

[0615] 표제 화합물을 중간체 35 및 3'-플루오로-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{23}FN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 438.51; m/z 실측치, 439.2 $[M+H]^+$.

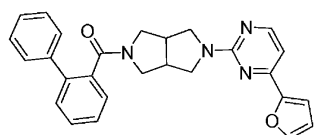
[0616] 실시예 30: 2-[5-{[2-(메틸페닐)카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[0617]

[0618] 표제 화합물을 중간체 35 및 2-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 358.45; m/z 실측치, 359.2 $[M+H]^+$.

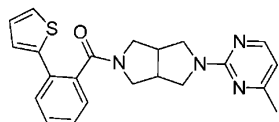
[0619] 실시예 31: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4-푸란-2-일피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0620]

[0621] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-4-푸란-2-일-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 436.52; m/z 실측치, 437.2 $[M+H]^+$.

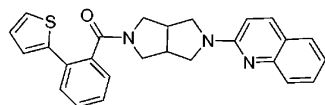
[0622] 실시예 32: 2-(4-메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0623]

[0624] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-4-메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4OS$ 에 대한 질량 계산치, 390.51; m/z 실측치, 391.2 $[M+H]^+$.

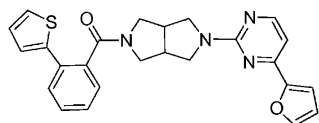
[0625] 실시예 33: 2-{5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴놀린.



[0626]

[0627] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-퀴놀린을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{23}N_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 425.56; m/z 실측치, 426.2 $[M+H]^+$.

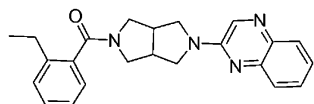
[0628] 실시예 34: 2-(4-푸란-2-일피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0629]

[0630] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-4-푸란-2-일-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{22}N_4O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 442.50; m/z 실측치, 443.2 $[M+H]^+$.

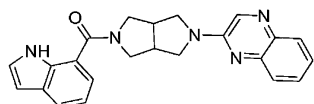
[0631] 실시예 35: 2-{5-[(2-에틸페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린.



[0632]

[0633] 표제 화합물을 중간체 35 및 2-에틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 372.46; m/z 실측치, 373.2 $[M+H]^+$.

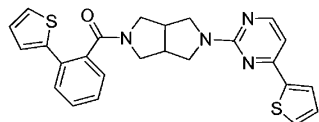
[0634] 실시예 36: 2-[5-(1H-인돌-7-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴녹살린.



[0635]

[0636] 표제 화합물을 중간체 35 및 1H-인돌-7-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 383.45; m/z 실측치, 384.2 $[M+H]^+$.

[0637] 실시예 37: 2-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]-5-(4-티오펜-2-일피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.

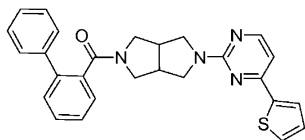


[0638]

[0639] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-4-티오펜-2-일-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제

조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{22}N_4OS_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.60; m/z 실측치, 459.1 $[M+H]^+$.

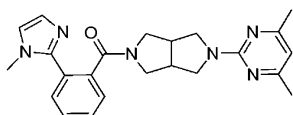
[0640] 실시예 38: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4-티오펜-2-일피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0641]

[0642] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-4-티오펜-2-일-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{24}N_4OS$ 에 대한 질량 계산치, 452.57; m/z 실측치, 453.1 $[M+H]^+$.

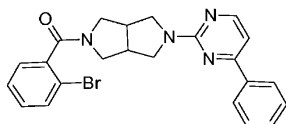
[0643] 실시예 39: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-메탄온.



[0644]

[0645] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{26}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 402.50; m/z 실측치, 403.2 $[M+H]^+$.

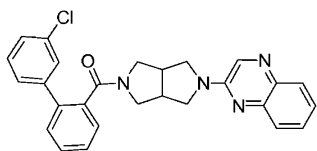
[0646] 실시예 40: 2-[(2-브로모페닐)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0647]

[0648] 표제 화합물을 중간체 26 및 2-브로모벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}BrN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 449.34; m/z 실측치, 449.1, 451.1 $[M+H]^+$.

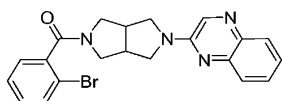
[0649] 실시예 41: 2-{5-[(3'-클로로바이페닐-2-일)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴놀살린.



[0650]

[0651] 표제 화합물을 중간체 35 및 3'-클로로-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{23}ClN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 454.95; m/z 실측치, 455.1 $[M+H]^+$.

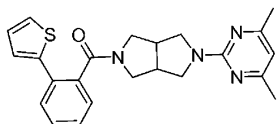
[0652] 실시예 42: 2-{5-[(2-브로모페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴놀살린.



[0653]

[0654] 표제 화합물을 중간체 35 및 2-브로모벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}BrN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 423.31; m/z 실측치, 423.0, 425.0 $[M+H]^+$.

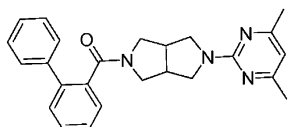
[0655] 실시예 43: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0656]

[0657] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4OS$ 에 대한 질량 계산치, 404.53; m/z 실측치, 405.1 $[M+H]^+$.

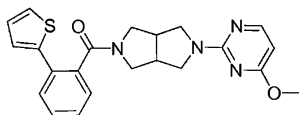
[0658] 실시예 44: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0659]

[0660] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 398.5; m/z 실측치, 399.2 $[M+H]^+$.

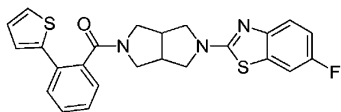
[0661] 실시예 45: 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0662]

[0663] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-4-메톡시-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 406.50; m/z 실측치, 407.0 $[M+H]^+$.

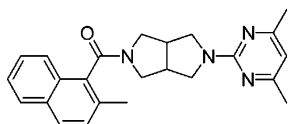
[0664] 실시예 46: 6-플루오로-2-{5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-1,3-벤조티아졸.



[0665]

[0666] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-6-플루오로-벤조티아졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{20}FN_3OS_2$ 에 대한 질량 계산치, 449.57; m/z 실측치, 450.0 $[M+H]^+$.

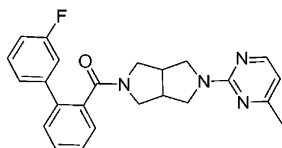
[0667] 실시예 47: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0668]

[0669] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-메틸-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 386.5; m/z 실측치, 387.3 $[M+H]^+$.

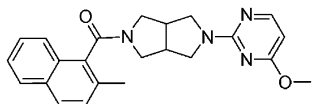
[0670] 실시예 48: 2-[(3'-플루오로바이페닐-2-일)카보닐]-5-(4-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0671]

[0672] 표제 화합물을 중간체 27 및 3'-플루오로-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}FN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 402.46; m/z 실측치, 403.1 $[M+H]^+$.

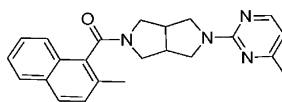
[0673] 실시예 49: 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0674]

[0675] 표제 화합물을 중간체 32 및 2-메틸-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 388.46; m/z 실측치, 389.1 $[M+H]^+$.

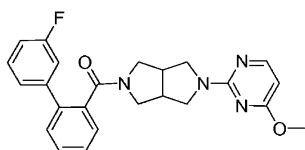
[0676] 실시예 50: 2-[(2-메틸나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0677]

[0678] 표제 화합물을 2-메틸-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 372.46; m/z 실측치, 373.1 $[M+H]^+$.

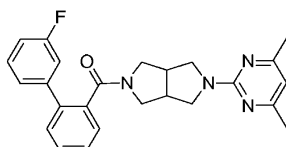
[0679] 실시예 51: 2-[(3'-플루오로바이페닐-2-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0680]

[0681] 표제 화합물을 중간체 32 및 3'-플루오로-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 418.46; m/z 실측치, 419.1 $[M+H]^+$.

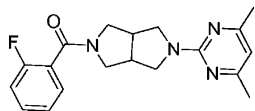
[0682] 실시예 52: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3'-플루오로바이페닐-2-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0683]

[0684] 표제 화합물을 중간체 23 및 3'-플루오로-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{25}FN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 416.49; m/z 실측치, 417.1 $[M+H]^+$.

[0685] 실시예 53: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-페닐)-메탄올.



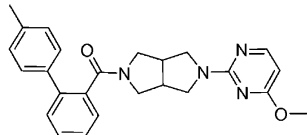
[0686]

[0687]

표제 화합물을 중간체 23 및 2-플루오로벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{21}FN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 340.4; m/z 실측치, 341.2 $[M+H]^+$.

[0688]

실시예 54: 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-[(4'-메틸바이페닐-2-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



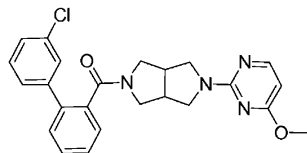
[0689]

[0690]

표제 화합물을 중간체 32 및 4'-메틸-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 414.50; m/z 실측치, 415.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 6H), 7.17 (s, 2H), 6.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.25-2.55 (m, 6H), 2.33 (s, 3H).

[0691]

실시예 55: 2-[(3'-클로로바이페닐-2-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



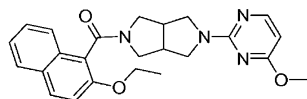
[0692]

[0693]

표제 화합물을 중간체 32 및 3'-클로로-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}ClN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 434.92; m/z 실측치, 435.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 6H), 7.32 - 7.14 (m, 2H), 6.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.61-3.45 (m 2H), 3.14 (br s, 3H), 2.91-2.55 (m, 3H).

[0694]

실시예 56: 2-[(2-에톡시나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



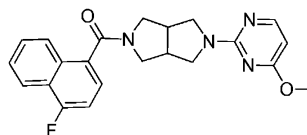
[0695]

[0696]

표제 화합물을 중간체 32 및 2-에톡시-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 418.49; m/z 실측치, 419.3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 로타머 관찰, 8.07 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 0.6H), 7.46 - 7.32 (m, 1.5H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.05-6.00 (m, 1H), 4.32 - 3.81 (m, 7.7H), 3.80-3.52 (m, 3.0H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 0.6H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 3.05-2.92 (m 1.5H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 1.3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 1.8H).

[0697]

실시예 57: 2-[(4-플루오로나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



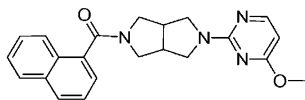
[0698]

[0699]

표제 화합물을 중간체 32 및 4-플루오로-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조

하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}FN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 392.43; m/z 실측치, 393.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 10.1, 7.9$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 5H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.57-3.39 m, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H).

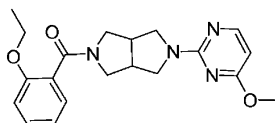
[0700] 실시예 58: 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-(나프탈렌-1-일카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0701]

[0702] 표제 화합물을 중간체 32 및 나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 374.44; m/z 실측치, 375.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.59-7.46 (m, 4H), 6.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 5H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 1H).

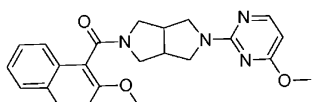
[0703] 실시예 59: 2-[(2-에톡시페닐)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0704]

[0705] 표제 화합물을 2-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 및 2-에톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 368.44; m/z 실측치, 369.3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 5H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.45 (m, 3H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.16 - 2.92 (m, 2H), 1.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

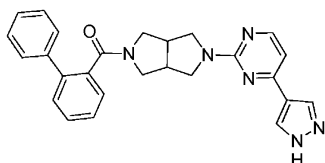
[0706] 실시예 60: 2-[(2-메톡시나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0707]

[0708] 표제 화합물을 중간체 32 및 2-메톡시-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 404.46; m/z 실측치, 405.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (로타머 관찰) 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.6H), 7.45 - 7.23 (m, 3.4H), 6.06 - 5.97 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.99- 3.79 (m, 7H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

[0709] 실시예 61: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-[4-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.

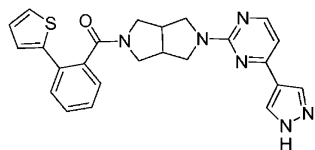


[0710]

[0711] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-4-(1H-피라졸-3-일)-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으

로 제조하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{24}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 436.57; m/z 실측치, 437.2 $[M+H]^+$.

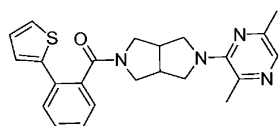
[0712] 실시예 62: 2-[4-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일]-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0713]

[0714] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-4-(1H-피라졸-3-일)-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{22}N_6OS$ 에 대한 질량 계산치, 442.54; m/z 실측치, 443.1 $[M+H]^+$.

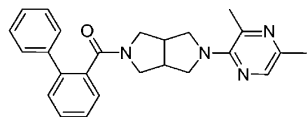
[0715] 실시예 63: 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0716]

[0717] 표제 화합물을 중간체 37 및 3-클로로-2,5-다이메틸-피라진을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4OS$ 에 대한 질량 계산치, 404.54; m/z 실측치, 405.2 $[M+H]^+$.

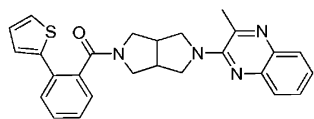
[0718] 실시예 64: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(3,5-다이메틸피라진-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0719]

[0720] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-3,5-다이메틸-피라진을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 398.50; m/z 실측치, 399.2 $[M+H]^+$.

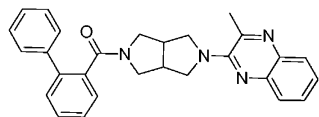
[0721] 실시예 65: 2-메틸-3-{5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}퀴녹살린.



[0722]

[0723] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-3-메틸-퀴녹살린을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{24}N_4OS$ 에 대한 질량 계산치, 440.56; m/z 실측치, 441.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 타머 관찰 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.93 (br s, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.70-3.60 (br m, 1.3H), 3.58 - 3.40 (br m, 1.6H), 3.26 - 3.10 (m, 1.7H), 2.95-2.82 (br m, 1.7H), 2.76 (br m, 1.5H), 2.62 (s, 3H).

[0724] 실시예 66: 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-3-메틸퀴녹살린.

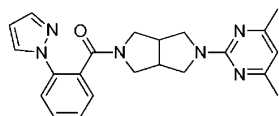


[0725]

[0726] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-3-메틸-퀴녹살린을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{28}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 434.53; m/z 실측치, 435.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$):

7.85-7.72 (m, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 9H), 7.21 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.80-3.54 (br m, 3.5H), 3.44 - 3.28 (br m, 1.5H), 3.15-2.90 브로드 (m, 2.5H), 2.85-2.70 (br m, 1.5H), 2.65-2.50(m, 4H).

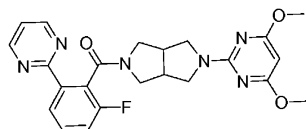
[0727] 실시예 67: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-(1H-피라졸-1-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0728]

[0729] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-피라졸-1-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{24}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 388.47; m/z 실측치, 389.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 로타머 관찰, 7.73 (브로드(broad) d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (브로드 d, J = 7.9 Hz, 1.6H), 7.48 - 7.39 (m, 1.3H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 12.7, 4.4 Hz, 1.4H), 3.38 브로드 (s, 7H), 3.27 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 1.3H), 3.10 (br s, 1H), 2.90-2.65 (m, 3.3H), 2.23 (s, 6H).

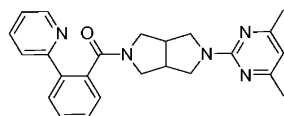
[0730] 실시예 68: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0731]

[0732] 표제 화합물을 중간체 14 및 중간체 39를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O_3$ 에 대한 질량 계산치, 450.47; m/z 실측치, 451.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 로타머 관찰, 8.75-8.65 (m, 2H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.45-7.38(m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.96 - 3.41 (m, 12.4H), 3.32-2.27 (m, 0.7H), 3.22-3.15 (m, 0.5H), 3.06 - 2.86 (m, 2.4H).

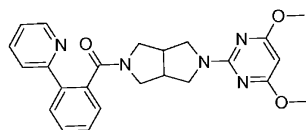
[0733] 실시예 69: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-피리딘-2-일페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0734]

[0735] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-피리딘-2-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 399.49; m/z 실측치, 400.1 $[M+H]^+$.

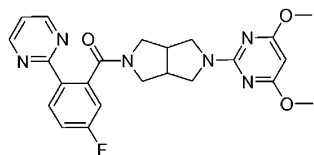
[0736] 실시예 70: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-피리딘-2-일페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0737]

[0738] 표제 화합물을 중간체 39 및 2-피리딘-2-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 431.49; m/z 실측치, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 3H), 7.48 - 7.29 (m, 3H), 7.15-7.04 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.92 - 3.61 (m, 8H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 3H), 2.98 - 2.65 (m, 3H).

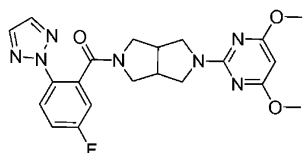
[0739] 실시예 71: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0740]

[0741] 표제 화합물을 중간체 39 및 중간체 13을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O_3$ 에 대한 질량 계산치, 450.18; m/z 실측치, 451.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.25 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 7H), 3.63 - 3.33 (m, 5H), 3.13 - 2.86 (m, 4H).

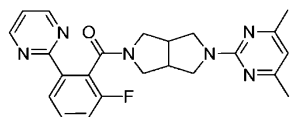
[0742] 실시예 72: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-([5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0743]

[0744] 표제 화합물을 중간체 39 및 중간체 1을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 439.18; m/z 실측치, 440.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.89 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 - 7.01 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.77 (m, 8H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.26 (m, 3H), 3.01 - 2.78 (m, 3H).

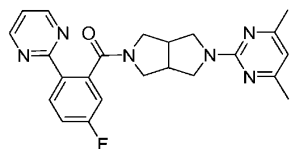
[0745] 실시예 73: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-플루오로-6-피리미딘-2-일)페닐]카보닐옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0746]

[0747] 표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 14를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 418.47; m/z 실측치, 419.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.75-8.65 (m, 2H), 8.10-7.96 (m, 1.2H), 7.40 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 1.2H), 7.24 - 7.08 (m, 2.7H), 7.08-7.00 (m, 0.8H), 6.22 (s, 1H), 4.00 - 3.39 (m, 7H), 3.34 - 3.14 (m, 1H), 3.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H).

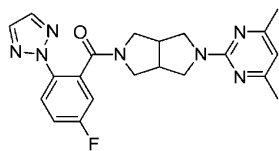
[0748] 실시예 74: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일)페닐]카보닐옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0749]

[0750] 표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 13을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 418.47; m/z 실측치, 419.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.36 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 2H), 3.76 - 3.48 (m, 5H), 3.24 - 2.97 (m, 3H), 2.32 (s, 6H).

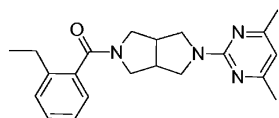
[0751] 실시예 75: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0752]

[0753] 표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 1을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 407.45, m/z 실측치, 408.2 $[M+1]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$) 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.90 - 3.80 (m, Hz, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 5.9 Hz, 4H), 3.53 - 3.46 (m, Hz, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.08 - 2.87 (m, 4H), 2.30 (s, 6H).

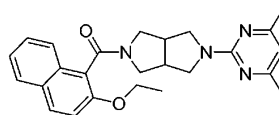
[0754] 실시예 76: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-에틸페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0755]

[0756] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-에틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 350.47; m/z 실측치, 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.34 - 7.14 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

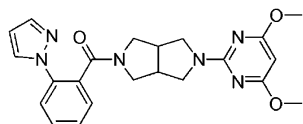
[0757] 실시예 77: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-에톡시나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0758]

[0759] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-에톡시-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{28}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 416.53; m/z 실측치, 417.2 $[M+H]^+$.

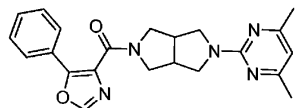
[0760] 실시예 78: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-(1H-피라졸-1-일)페닐)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0761]

[0762] 표제 화합물을 중간체 39 및 2-피라졸-1-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_3$ 에 대한 질량 계산치, 420.46; m/z 실측치, 421.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.29 (m, 5H), 6.31 (br s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.90 - 3.64 (m, 7.8H), 3.61 - 3.41 (m, 2.2H), 3.40-3.05 (m, 3H), 2.95-2.65 (m, 3H).

[0763] 실시예 79: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-페닐-1,3-옥사졸-4-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.

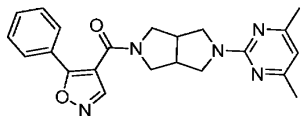


[0764]

[0765] 표제 화합물을 중간체 23 및 5-페닐-옥사졸-4-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로

제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 389.46; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.91 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.03 – 3.83 (m, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.64 – 3.47 (m, 3H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.29 (m, 6H).

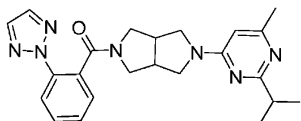
[0766] 실시예 80: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-페닐아이속사졸-4-일)카보닐]옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.



[0767]

[0768] 표제 화합물을 중간체 23 및 5-페닐-아이속사졸-4-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 389.46; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.37 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.59–3.42 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.16 – 2.85 (m, 3H), 2.37 – 2.22 (s, 6H).

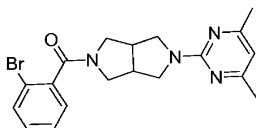
[0769] 실시예 81: [5-(2-아이소프로필-6-메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-페닐)-메탄올.



[0770]

[0771] 표제 화합물을 중간체 20 및 4-클로로-2-아이소프로필-6-메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{27}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 417.51, m/z 실측치, 418.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.59 – 7.38 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 3.97 – 2.85 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 6H).

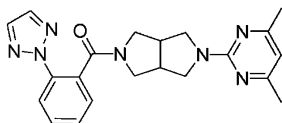
[0772] 실시예 82: 2-[(2-브로모페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0773]

[0774] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-브로모벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{21}BrN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 401.31; m/z 실측치, 401.1, 403.1 $[M+H]^+$.

[0775] 실시예 83: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

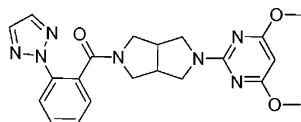


[0776]

[0777] 표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 2를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 389.46; m/z 실측치, 374.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.48 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 1H), 3.36 (br s, 1H), 3.08 – 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

[0778] 실시예 84: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피

롤로[3,4-c]피롤.



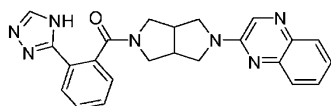
[0779]

[0780]

표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-4,6-다이메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 421.46; m/z 실측치, 422.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 5H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

[0781]

실시예 85: 2-[5-{[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



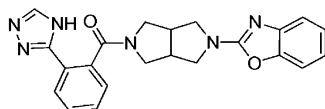
[0782]

[0783]

표제 화합물을 중간체 35 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 411.47; m/z 실측치, 412.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 3H).

[0784]

실시예 86: 2-[5-{[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-1,3-벤족사졸.



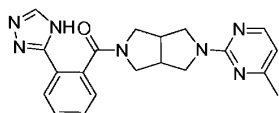
[0785]

[0786]

표제 화합물을 중간체 28 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 400.43; m/z 실측치, 401.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.15-8.02 (m 2H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.347-7.30(m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 3.98 - 3.42 (m, 7H), 3.26 - 2.93 (m, 3H).

[0787]

실시예 87: 2-(4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤.

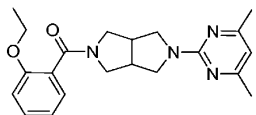


[0788]

[0789]

표제 화합물을 중간체 27 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 375.55; m/z 실측치, 376.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.18 - 8.04 (m, 3H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 6.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).

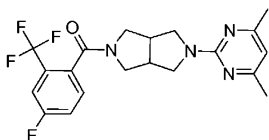
[0790] 실시예 88: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(2-에톡시페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0791]

[0792] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-에톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 366.46; m/z 실측치, 367.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

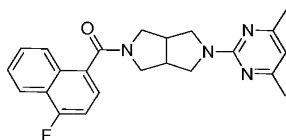
[0793] 실시예 89: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[[4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐]카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0794]

[0795] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-트라이플루오로메틸-4-플루오로벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{20}F_4N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 408.4; m/z 실측치, 409.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.46 - 7.27 (m, 3H), 6.37 - 6.25 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.31 (s, 6H).

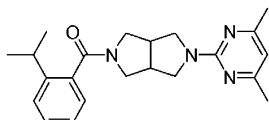
[0796] 실시예 90: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(4-플루오로나프탈렌-1-일)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0797]

[0798] 표제 화합물을 중간체 23 및 4-플루오로-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 390.45; m/z 실측치, 391.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.16-8.10 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.403-7.36 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

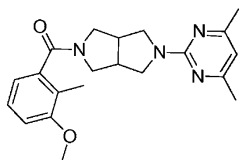
[0799] 실시예 91: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[[2-(1-메틸에틸)페닐]카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0800]

[0801] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-아이소프로필-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{28}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 364.48; m/z 실측치, 365.3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.19 - 2.89 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.29 - 1.17 (m, 6H).

[0802] 실시예 92: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-메톡시-2-메틸페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



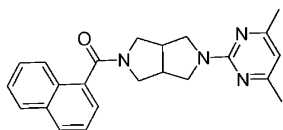
[0803]

[0804]

표제 화합물을 중간체 23 및 3-메톡시-2-메틸-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 366.47; m/z 실측치, 367.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.19 (dd, $J = 14.3, 6.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 14.3, 7.8$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.14 (s, 3H).

[0805]

실시예 93: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-(나프탈렌-1-일카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



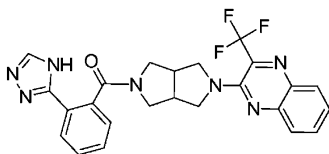
[0806]

[0807]

표제 화합물을 중간체 23 및 나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 372.46; m/z 실측치, 373.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.91 - 7.79 (m, 3H), 7.54 - 7.40 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 12.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.31 (s, 6H).

[0808]

실시예 94: 2-[5-{[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-3-(트라이플루오로메틸)퀴놀살린.



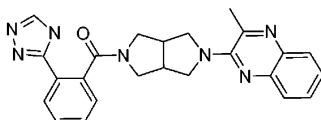
[0809]

[0810]

표제 화합물을 중간체 30 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 479.47; m/z 실측치, 480.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.12 - 7.93 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 23.0, 15.0$ Hz, 2H), 3.16 - 2.88 (m, 3H).

[0811]

실시예 95: 2-메틸-3-[5-{[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[0812]

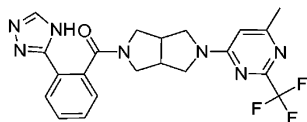
[0813]

표제 화합물을 중간체 29 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 425.49; m/z 실측치, 426.3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 - 7.35 (m, 5H), 4.00 - 3.65 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 3.22 - 2.89 (m, 3H), 2.70 (s, 3H).

[0814]

실시예 96: 2-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-5-{[2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보}

닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



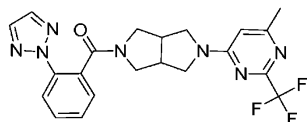
[0815]

[0816]

표제 화합물을 중간체 31 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.43; m/z 실측치, 444.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.92-3.39 (m, 7H), 3.15-2.90 (m 3H), 2.42 (s, 3H).

[0817]

실시예 97: 2-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



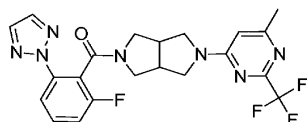
[0818]

[0819]

표제 화합물을 중간체 31 및 중간체 2를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.43; m/z 실측치, 444.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 6.22 (br s, 1H), 4.05 - 3.33 (m, 7H), 3.24 - 2.91 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

[0820]

실시예 98: 2-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



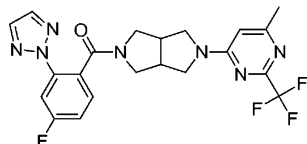
[0821]

[0822]

표제 화합물을 중간체 31 및 중간체 12를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.42; m/z 실측치, 462.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.30-6.20 (br m, 1H), 4.07 - 3.52 (m, 6H), 3.42 - 3.02 (m, 4H), 2.47 (d, J = 19.9 Hz, 3H).

[0823]

실시예 99: 2-{[4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



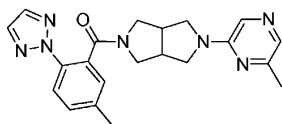
[0824]

[0825]

표제 화합물을 중간체 31 및 중간체 4를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.42; m/z 실측치, 462.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.76 (br s, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.05 - 3.32 (m, 7H), 2.98 (dd, J = 40.7, 34.8 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H).

[0826]

실시예 100: 2-(6-메틸피라진-2-일)-5-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



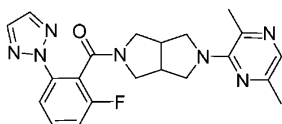
[0827]

[0828]

표제 화합물을 중간체 8 및 2-클로로-6-메틸-피라진을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 389.46; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.75 - 7.53 (m, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 3H), 3.12 - 2.90 (m, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0829]

실시예 101: 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



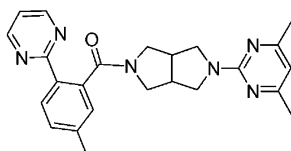
[0830]

[0831]

표제 화합물을 중간체 34 및 중간체 12를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 407.45; m/z 실측치, 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.40 (m, 6H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 2.91 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 3H).

[0832]

실시예 102: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



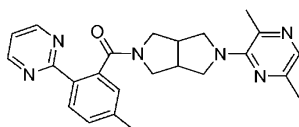
[0833]

[0834]

표제 화합물을 중간체 23 및 5-메틸-2-피리미딘-2-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{26}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 414.51; m/z 실측치, 415.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.74 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.20 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 3H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.09 - 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

[0835]

실시예 103: 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-[(5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

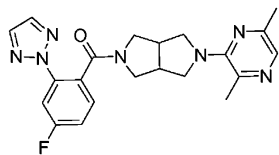


[0836]

[0837]

표제 화합물을 중간체 34 및 5-메틸-2-피리미딘-2-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{26}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 414.51; m/z 실측치, 415.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.77 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.22 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 4.8$, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

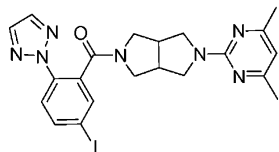
[0838] 실시예 104: 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0839]

[0840] 표제 화합물을 중간체 34 및 중간체 4를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 407.45; m/z 실측치, 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83 - 7.72 (m, 4H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 5.8, 1H$), 7.14 (ddd, $J = 8.5, 7.8, 2.5, 1H$), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.10 - 2.82 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

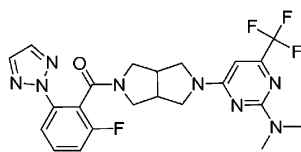
[0841] 실시예 105: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([5-아이오도-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0842]

[0843] 표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 12를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}IN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 515.36; m/z 실측치, 516.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.74 - 3.56 (m, 3H), 3.53 - 3.30 (m, 2H), 3.13 - 2.85 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

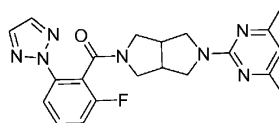
[0844] 실시예 106: 4-[5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민.



[0845]

[0846] 표제 화합물을 중간체 36 및 중간체 12를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{22}F_4N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 490.47; m/z 실측치, 491.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.89 - 7.64 (m, 3H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.01 - 5.74 (m, 1H), 4.10 - 2.86 (m, 16H).

[0847] 실시예 107: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온.



[0848]

[0849] 방법 A:

[0850] [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온. 질소 라인, 온도 프로브, 히팅 맨틀, 환류 응축기, 기계식 교반기 및 1 N NaOH 수용액 스크러버 (scrubber)가 장착된 3구, 3 L 둥근 바닥 플라스크에 2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산 (중간체 12, 120.98 g, 75 중량%, 실제 90.74 g, 438 mmol) 및 톨루엔 (1 L)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 1시간동안 50°C로 가온시켰다. 그 다음, 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 염화티오닐 (47.9 mL, 657 mmol)

1)을 첨가하였다. 혼합물을 다시 50℃로 가온시키고, 1시간 동안 유지시켰다. 이 기간 동안 기계식 교반기 및 온도 프로브가 장착된 별도의 5 L 재킷형 (jacketed) 반응기에 톨루엔 (600 mL), 탄산나트륨 수용액 (185.7 g, 1.6 L 수 중의 1.75 mol) 및 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피콜로[3,4-c]피콜·HOAc (중간체 23, 122 g, 438 mmol)를 첨가하였다. 이러한 2상 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 0℃로 냉각시킨 후에, 원래의 슬러리를 필터를 통해, 그리고 아민 및 탄산나트륨 수용액의 교반 중인 2상 혼합물 위에 부었다. 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 2시간 후에, 추가의 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피콜로[3,4-c]피콜·HOAc (4 g, 14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 30분 동안 교반하였다. 이 기간의 마지막에, 층을 분리하고, 100 mL의 메탄올을 유기층에 첨가하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 백색 고체로 농축시켰다. 이러한 고체를 에탄올 (1.4 L) 중에 취하고, 77℃로 가온시켰다. 그 다음, 혼합물을 55℃로 냉각시키고, 이전에 결정화된 물질을 씨딩하였다. (주석: 씨드를 초기의 생성물을 실온에서 2-프로판올 중에서 슬러리화시킴으로써 생성하였다 [100 mg/mL]). 혼합물을 시간당 5℃의 속도로 실온으로 냉각시켰다. 실온에서 14시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하고, 건조시켜, 최종 생성물을 백색 결정질 고체로서 제공하였다 (136.84 g, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.88 - 7.78 (m, 1.78H), 7.75 - 7.69 (s, 1.22H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.30 - 6.28 (m, 1H), 4.03 - 3.48 (m, 7H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 2.92 (m, 2H), 2.30 (s, 6H). MS (ESI) C₂₁H₂₂N₇O에 대한 질량 계산치, 407.19; m/z 실측치, 408 [M+H]⁺. C₂₁H₂₂N₇O에 대한 분석 계산치: C, 61.90, H, 5.44, N, 24.06; 실측치: C, 61.83, H, 5.42, N, 24.08.

[0851] 방법 B:

[0852] 단계 A: 원-피스 (one-piece) 이지맥스 반응기에 기계식 교반기, 온도 프로브, 환류 응축기 및 NaOH 스크러버를 장착하였다. 반응기에 2-플루오로-6-트리아아졸-2-일 벤조산 (15.01 g, 72.5 mmol) 및 톨루엔 (150.0 g)을 첨가한 다음, N,N-다이메틸포름아미드 (0.06 g, 0.26 mmol)를 첨가하고, 주사기 펌프를 통한 염화티오닐 (11.31 g, 94.1 mmol)의 첨가 전에, 반응을 20℃로 유지하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 15분에 걸쳐, 50℃로 가열시킨 다음, 그 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 55℃로 가열하고, 20.4 g의 용매를 진공 하에 증류시켜, 139.4 g의 산 염화물 용액을 제공하였으며, 이를 하기 단계 C에서 그대로 사용하였다.

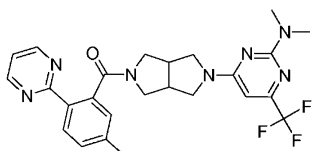
[0853] 단계 B. 기계식 교반기, 온도계 및 환류 응축기가 장착된 500 mL 재킷형 반응기에 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-옥타하이드로피콜로[3,4-c]피콜, 비스-HCl 염 (21.01 g, 72.1 mmol) 및 톨루엔 (60.1 g)을 충전하고, 슬러리를 0℃에서 교반하였다. 그 다음, 탄산나트륨 (30.6 g, 288.7 mmol)을 별도로 물 (151.5 g)에 용해시킨 다음, 슬러리에 15분에 걸쳐 첨가하여, 미정제 아민 용액을 제공하고, 이를 단계 C에서 직접 사용하였다.

[0854] 단계 C. 0℃로 유지한 500 mL 반응기에서 단계 B로부터의 미정제 아민 용액에, 단계 1로부터의 미정제 산 염화물 용액을 첨가하고, 반응을 추가 15분 동안 0℃로 유지시킨 다음, 30분에 걸쳐 30℃로 가열하였다. 이 기간 동안, 생성물이 침전하기 시작하였으며, 수성층은 슬러리를 형성하였다. 그 다음, 반응물을 30분에 걸쳐 20℃로 냉각시키고, 이 온도에서 하룻밤 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 40분에 걸쳐 75℃로 가열시키고, 35분 동안 교반하였다. 그 다음, 교반을 중단하고, 30분 후에 수성층을 제거하였다. 그 다음, 유기층에 물 (90.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 75℃에서 20분 동안 교반한 다음, 교반기를 다시 중지시켰다. 10분 후에, 수성층을 제거하였다. 남아있는 유기층에 물 (90.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 다시 75℃에서 15분 동안 교반한 후, 교반기를 다시 중지시키고, 10분 후에, 수성층을 다시 제거하였다. 그 다음, 남아있는 톨루엔 용액의 증류를 수행하여 (75℃, 35 kPa (350 mbar)), 70 mL의 용매를 제거하였다. 그 다음, 남아있는 용액을 50℃로 냉각시키고, 실시예 107 (0.04g, 결정화를 시작하기 위한 씨드 결정)의 첨가 전에 20분 동안 교반하였다. 그 다음, 반응물을 50℃에서 1.5 시간 동안 교반한 다음, 묽은 현탁액을 1시간에 걸쳐 30℃로 냉각시킨 다음, 1시간에 걸쳐 0℃로 냉각시켰다. 90분 후에, 생성물을 흡입 여과에 의해 분리하고, 필터 케익을 사이클로헥산 (75 g)으로 세정한 다음, 물 (85.0 g)로 세정하고, 습윤 생성물 케익을 진공 하에 55℃에서 하룻밤 건조시켜, 표제 화합물 (25.21 g, 83%)을 제공하였다. 순도를 HPLC (99.3%, 99.6% 및 99.3 영역% (각각 254, 235 및 280 nm))로 평가하였다.

[0855] 단계 D: 단계 C의 생성물 (20.0 g, 48.9 mmol)을 원-피스 이지맥스 반응기 및 활성탄 (노리트 (Norit) CN1, 2.00 g)에 첨가한 다음, 에탄올 (120.0 g) 및 2-프로판올 (20.0 g)을 첨가하였다. 혼합물을 30분에 걸쳐 85℃로 가열시킨 다음, 45분 동안 교반한 후에, 15분 동안 75℃로 냉각시켰다. 그 다음, 혼합물을 유리 섬유

필터를 통해 여과하고, 필터를 이전에 70℃로 가열한 2-프로판올 (20.0 g)로 세정하였다. 그 다음, 여액을 기계식 교반기, 환류 응축기 및 온도계가 장착된 500 mL 재킷형 반응기에 두고, 85℃로 가열하고, 5분 동안 교반하고, 20분에 걸쳐 55℃로 냉각시키고, 10분 후에, 55℃에서, 2-프로판올 (0.20 g) 중의 실시예 107 (0.02 g)의 현탁액을 첨가하였다. 생성된 묽은 현탁액을 55℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1시간에 걸쳐 45℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반한 후에, 이를 3시간에 걸쳐 0℃로 냉각시키고, 그 온도에서 하룻밤 교반하였다. 13시간 후에, 생성물을 흡입 여과에 의해 분리하고, 필터 케익을 반응기를 통해 2-프로판올(40.0 g, 10℃)로 세정하여, 습윤 생성물 케익을 제공하고, 이를 진공 하에 60℃에서 하룻밤 건조시켜, 표제 화합물 (18.18 g, 91.3%)을 백색 내지 회백색 결정질 고체로 제공하였다. 순도를 HPLC (99.7%, 99.8% 및 99.6 영역% (각각 254, 235 및 280 nm))로 평가하였다. 잔류 용매에 대한 검정으로 다음이 나타났다: 에탄올 1089 ppm, 2-프로판올 348 ppm, 톨루엔 202 ppm, 사이클로헥산 20 ppm 미만.

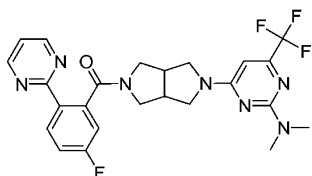
[0856] 실시예 108: N,N-다이메틸-4-{5-[(5-메틸-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민.



[0857]

[0858] 표제 화합물을 중간체 36 및 5-메틸-2-피리미딘-2-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{26}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 497.53; m/z 실측치, 498.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.67 (dd, $J = 20.0, 4.9$, 2H), 8.20 (d, $J = 10.1$, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 5.85 (br s, 1H), 3.98 - 2.83 (m, 16H), 2.42 (s, 3H).

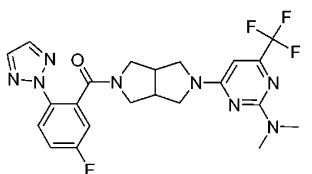
[0859] 실시예 109: 4-{5-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민.



[0860]

[0861] 표제 화합물을 중간체 36 및 중간체 13을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 501.49; m/z 실측치, 502.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.70 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.86 (br s, 1H), 4.06 - 2.78 (m, 16H).

[0862] 실시예 110: 4-[5-{[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민.

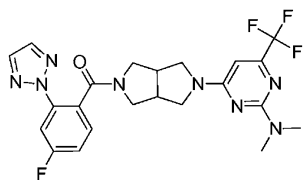


[0863]

[0864] 표제 화합물을 중간체 36 및 중간체 1을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{22}F_4N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 490.46; m/z 실측치, 490.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 3.96 - 2.87 (m, 16H).

[0865] 실시예 111: [5-(2-다이메틸아미노-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-

임]-[4-플루오로-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-페닐)-메탄온.



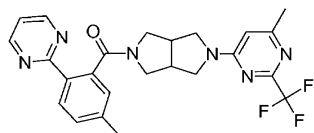
[0866]

[0867]

표제 화합물을 중간체 36 및 중간체 4를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{22}F_4N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 490.46; m/z 실측치, 490.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 - 7.64 (m, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.04 - 2.79 (m, 16H).

[0868]

실시예 112: 2-[5-(4-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



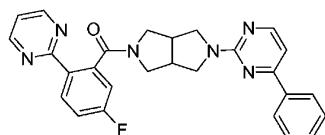
[0869]

[0870]

표제 화합물을 중간체 31 및 5-메틸-2-피리미딘-2-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 468.48; m/z 실측치, 469.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.80 - 8.68 (m, 2H), 8.27 - 8.13 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 2H), 6.31 - 6.04 (m, 1H), 4.15 - 2.80 (m, 10H), 2.56 - 2.30 (m, 6H).

[0871]

실시예 113: 2-[5-(4-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



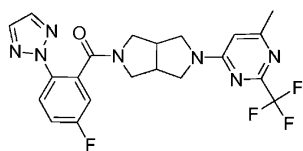
[0872]

[0873]

표제 화합물을 중간체 26 및 중간체 13을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 466.52; m/z 실측치, 467.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.72 - 8.66 (m, 2H), 8.44 - 8.29 (m, 2H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.87 (br s, 1H), 4.05 - 3.50 (m, 7H), 3.31 - 2.98 (m, 3H).

[0874]

실시예 114: 2-[5-(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)카보닐]-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



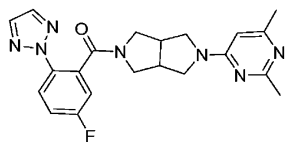
[0875]

[0876]

표제 화합물을 중간체 21 및 4-클로로-6-메틸-2-트라이플루오로메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.42; m/z 실측치, 462.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.04 - 7.87 (m, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.31 - 6.03 (m, 1H), 4.13 - 2.84 (m, 10H), 2.44 (s, 3H).

[0877]

실시예 115: [5-(2,6-다이메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-플루오로-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-페닐)-메탄온.



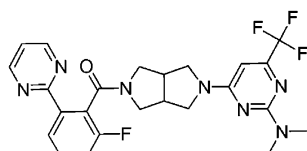
[0878]

[0879]

표제 화합물을 중간체 21 및 4-클로로-2,6-다이메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 407.45, m/z 실측치, 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$) 7.97 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.95 - 2.88 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

[0880]

실시예 116: 4-{5-[(2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-N,N-다이메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민.



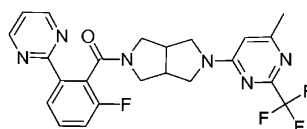
[0881]

[0882]

표제 화합물을 중간체 36 및 중간체 14를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 501.49; m/z 실측치, 502.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.86 - 8.63 (m, 2H), 8.22 - 8.05 (m, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.03 - 5.73 (m, 1H), 4.19 - 2.90 (m, 16H).

[0883]

실시예 117: 2-{[2-(2-플루오로-6-피리미딘-2-일페닐)카보닐]-5-[6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



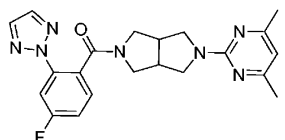
[0884]

[0885]

표제 화합물을 중간체 31 및 중간체 14를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.45; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.81 - 8.72 (m, 2H), 8.21 - 8.01 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.36 - 6.04 (m, 1H), 4.19 - 2.93 (m, 10H), 2.60 - 2.29 (m, 3H).

[0886]

실시예 118: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



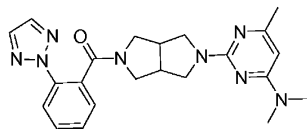
[0887]

[0888]

표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 1을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 408.45; m/z 실측치, 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.81 - 7.69 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 3.52 - 3.30 (m, 2H), 3.10 - 2.87 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

[0889]

실시예 119: N,N,6-트라이메틸-2-[5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]피리미딘-4-아민.



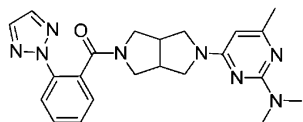
[0890]

[0891]

표제 화합물을 중간체 20 및 (2-클로로-6-메틸-피리미딘-4-일)-다이메틸-아민을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{26}N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 418.50; m/z 실측치, 419.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 3.01 - 2.80 (m, 3H), 2.24 (s, 3H).

[0892]

실시예 120: N,N,4-트라이메틸-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]피리미딘-2-아민.



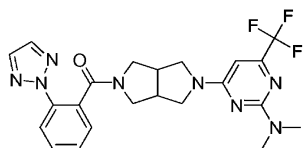
[0893]

[0894]

표제 화합물을 중간체 20 및 (4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-다이메틸-아민을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{26}N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 418.50; m/z 실측치, 419.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 5.51 - 5.39 (m, 1H), 3.91 - 2.85 (m, 19H).

[0895]

실시예 121: N,N-다이메틸-4-[5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민.



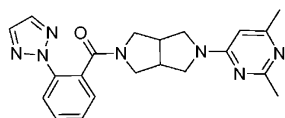
[0896]

[0897]

표제 화합물을 중간체 20 및 (4-클로로-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-다이메틸-아민을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{23}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 472.47; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 5.97 - 5.75 (m, 1H), 3.99 - 2.80 (m, 16H).

[0898]

실시예 122: 2-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



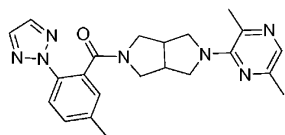
[0899]

[0900]

표제 화합물을 중간체 20 및 4-클로로-2,6-다이메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 408.45; m/z 실측치, 389.46 $[M+H]^+$; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 3H), 6.01 - 5.85 (m, 1H), 3.99 - 2.86 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

[0901]

실시예 123: [5-(3,6-다이메틸-피라진-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄올.



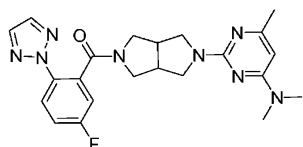
[0902]

[0903]

표제 화합물을 중간체 19 및 3-클로로-2,5-다이메틸-피라진을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 413.49, m/z 실측치, 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.23 (m, 1H), 3.04 - 2.78 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[0904]

실시예 124: 2-[5-{[5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N,N,6-트라이메틸피리미딘-4-아민.



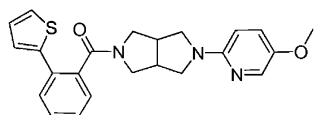
[0905]

[0906]

표제 화합물을 중간체 21 및 (2-클로로-6-메틸-피리미딘-4-일)-다이메틸-아민을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{25}FN_8O$ 에 대한 질량 계산치, 435.49; m/z 실측치, 437.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 3.15 - 2.83 (m, 9H), 2.24 (s, 3H).

[0907]

실시예 125: 2-(5-메톡시피리딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일)페닐]카보닐옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



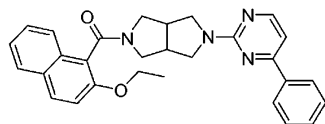
[0908]

[0909]

표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-5-메톡시-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{23}N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 405.52; m/z 실측치, 406.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.88 (d, $J = 2.7$, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 1H), 6.30 - 6.13 (m, 1H), 3.94 - 2.47 (m, 13H).

[0910]

실시예 126: 2-[(2-에톡시나프탈렌-1-일)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



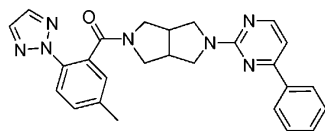
[0911]

[0912]

표제 화합물을 중간체 26 및 2-에톡시-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 464.57; m/z 실측치, 465.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 2H), 7.89 - 7.61 (m, 3H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.18 (m, 3H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 4.31 - 2.91 (m, 12H), 1.49 - 1.23 (m, 3H).

[0913]

실시예 127: 2-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



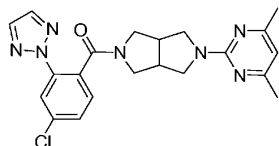
[0914]

[0915]

표제 화합물을 중간체 19 및 2-클로로-4-페닐-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 451.53; m/z 실측치, 452.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.43 - 8.32 (m, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 4.09 - 2.87 (m, 10H), 2.41 (s, 3H).

[0916]

실시예 128: (4-클로로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄올.



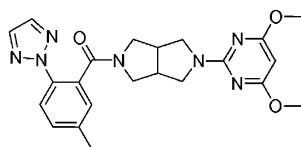
[0917]

[0918]

표제 화합물을 중간체 6 및 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}ClN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 423.91; m/z 실측치, 424.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.74-3.58 (m, 3H), 3.53 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

[0919]

실시예 129: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



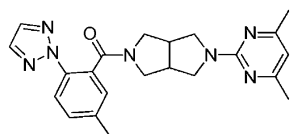
[0920]

[0921]

표제 화합물을 중간체 19 및 2-클로로-4,6-다이메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{25}N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 435.49; m/z 실측치, 436.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (d, J = 8.3, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.99 - 3.60 (m, 10H), 3.57 - 3.27 (m, 3H), 3.08 - 2.82 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

[0922]

실시예 130: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0923]

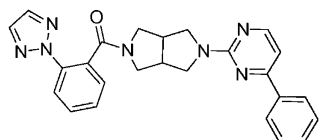
[0924]

표제 화합물을 중간체 19 및 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 403.49; m/z 실측치, 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 (d, J = 8.3, 1H), 7.72 (br s, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.54 (m, 3H), 3.50 - 3.24 (m, 2H), 3.07 - 2.81 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

[0925]

실시예 131: 2-(4-페닐피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로

[3,4-c]피롤.



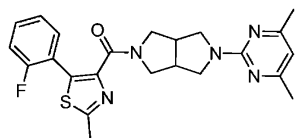
[0926]

[0927]

표제 화합물을 중간체 26 및 중간체 2를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 437.50; m/z 실측치, 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.46 - 8.31 (m, 1H), 8.21 - 7.91 (m, 3H), 7.82 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.39 (m, 6H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 4.04 - 3.31 (m, 7H), 3.17 - 2.86 (m, 3H).

[0928]

실시예 132: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



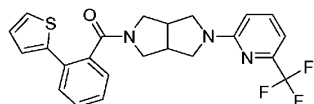
[0929]

[0930]

표제 화합물을 중간체 18 및 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}FN_5OS$ 에 대한 질량 계산치, 437.54; m/z 실측치, 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

[0931]

실시예 133: 2-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]-5-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



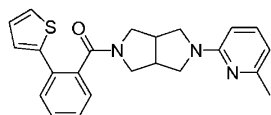
[0932]

[0933]

표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-6-트라이플루오로메틸-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 443.49; m/z 실측치, 444.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.62 - 7.33 (m, 5H), 7.29 - 7.05 (m, 2H), 7.04 - 6.80 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.01 - 2.47 (m, 10H).

[0934]

실시예 134: 2-(6-메틸피리딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



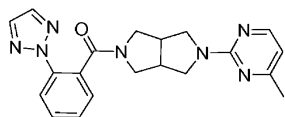
[0935]

[0936]

표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-6-메틸-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{23}N_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 389.52; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.10 (m, 6H), 7.07 - 6.91 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 7.2$, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.96 - 2.57 (m, 10H), 2.38 (s, 3H).

[0937]

실시예 135: 2-(4-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



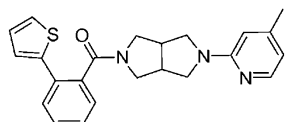
[0938]

[0939]

표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-4-메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 375.43; m/z 실측치, 376.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (d, $J = 5.0$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 5.0$, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.52 - 3.31 (m, 2H), 3.10 - 2.88 (m, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0940]

실시예 136: 2-(4-메틸피리딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



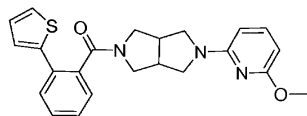
[0941]

[0942]

표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-4-메틸-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{23}N_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 389.52; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (d, $J = 5.2$, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$, 1H), 6.06 (br s, 1H), 3.98 - 2.59 (m, 10H), 2.27 (s, 3H).

[0943]

실시예 137: 2-(6-메톡시피리딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



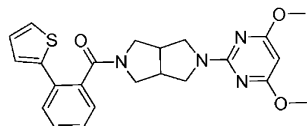
[0944]

[0945]

표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-6-메톡시-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{23}N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 405.52; m/z 실측치, 406.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 7.6$, 1H), 5.77 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 - 2.59 (m, 10H).

[0946]

실시예 138:
2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



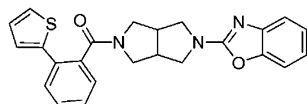
[0947]

[0948]

표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-4,6-다이메톡시-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 436.54; m/z 실측치, 437.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.97 - 2.60 (m, 16H).

[0949]

실시예 139: 2-{5-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-1,3-벤조옥사졸.



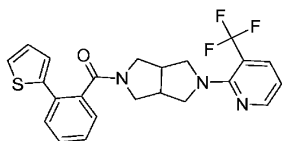
[0950]

[0951]

표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-벤조옥사졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS

(ESI): $C_{24}H_{21}N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 415.52; m/z 실측치, 416.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83 - 6.68 (m, 11H), 4.20 - 2.47 (m, 10H).

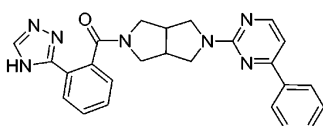
[0952] 실시예 140: 2-[(2-티오펜-2-일페닐)카보닐]-5-[3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0953]

[0954] 표제 화합물을 중간체 37 및 2-클로로-3-트라이플루오로메틸-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 443.49; m/z 실측치, 444.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.28 (dd, $J = 4.7, 1.4$, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.8, 1.8$, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 6.71 (dd, $J = 7.7, 4.7$, 1H), 3.98 - 2.54 (m, 10H).

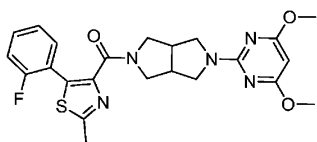
[0955] 실시예 141: [5-(4-페닐-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-[2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-페닐]-메탄올.



[0956]

[0957] 표제 화합물을 중간체 26 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 437.50; m/z 실측치, 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.43 (br s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.08-7.91 (m, 3H), 7.60 - 7.42 (m, 5H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 3H), 3.61-3.40 (m, 2H), 3.28 - 2.89 (m, 3H).

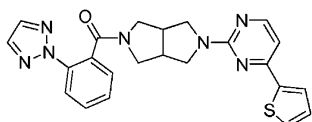
[0958] 실시예 142: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-{[5-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0959]

[0960] 표제 화합물을 중간체 18 및 2-클로로-4,6-다이메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 469.54; m/z 실측치, 470.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (td, $J = 7.6, 1.7$, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 8H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 12.8, 4.3$, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 11.4, 5.4$, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).

[0961] 실시예 143: 2-(4-티오펜-2-일피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

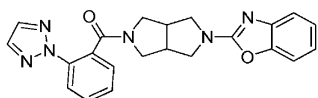


[0962]

[0963] 표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-4-티오펜-2-일-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조

조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}N_7OS$ 에 대한 질량 계산치, 443.53; m/z 실험치, 444.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 - 8.25 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 5.2$, 1H), 4.00 - 3.35 (m, 7H), 3.13 - 2.89 (m, 3H).

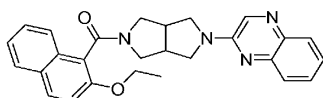
[0964] 실시예 144: 2-[5-([2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-1,3-벤조사졸.



[0965]

[0966] 표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-벤조옥사졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 400.44; m/z 실험치, 401.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 3H).

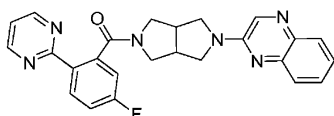
[0967] 실시예 145: 2-[5-((2-에톡시나프탈렌-1-일)카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[0968]

[0969] 표제 화합물을 2-(헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-퀴놀살린 (중간체 35) 및 2-에톡시-나프탈렌-1-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 438.53; m/z 실험치, 439.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.95 - 7.55 (m, 6H), 7.52 - 7.17 (m, 4H), 4.34 - 2.94 (m, 12H), 1.49 - 1.19 (m, 3H).

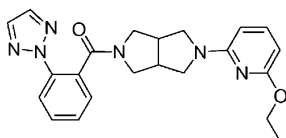
[0970] 실시예 146: 2-[5-((5-플루오로-2-피리미딘-2-일)페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[0971]

[0972] 표제 화합물을 중간체 35 및 중간체 13을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{21}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 440.48; m/z 실험치, 441.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.71 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.37 - 8.30 (m, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.70 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 3.03 (m, 3H).

[0973] 실시예 147: 2-(6-에톡시피리딘-2-일)-5-([2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

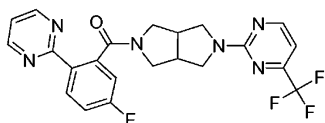


[0974]

[0975] 표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-6-에톡시피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.47; m/z 실험치, 405.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 6.00 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.83

(d, J = 7.9, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.11 - 2.86 (m, 3H), 1.38 (t, J = 7.1, 3H).

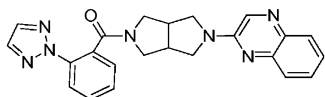
[0976] 실시예 148: 2-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]-5-[4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0977]

[0978] 표제 화합물을 중간체 33 및 중간체 13을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 459.42; m/z 실측치, 459.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.74 (d, J = 4.9, 2H), 8.60 - 8.28 (m, 2H), 7.23 - 7.04 (m, 3H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 4.03 - 2.97 (m, 10H).

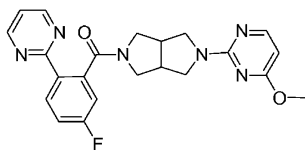
[0979] 실시예 149: 2-[5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[0980]

[0981] 표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로퀴놀살린을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 411.47; m/z 실측치, 412.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.31 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.32 (m, 5H), 4.01 - 3.35 (m, 7H), 3.22 - 2.98 (m, 3H).

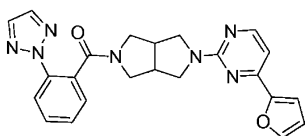
[0982] 실시예 150: 2-[(5-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[0983]

[0984] 표제 화합물을 중간체 32 및 중간체 13을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 420.45; m/z 실측치, 421.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.73 (d, J = 4.9, 2H), 8.35 (dd, J = 8.8, 5.6, 1H), 8.06 (d, J = 5.7, 1H), 7.23 - 7.02 (m, 3H), 6.01 (d, J = 5.7, 1H), 4.01 - 3.43 (m, 10H), 3.23 - 2.90 (m, 3H).

[0985] 실시예 151: 2-(4-푸란-2-일피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

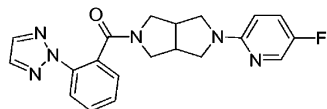


[0986]

[0987] 표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-4-푸란-2-일-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}N_7OS$ 에 대한 질량 계산치, 427.47; m/z 실측치, 428.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.37 - 8.30 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.1, 1H), 7.80 - 7.37 (m, 6H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 6.89 (d, J = 5.1, 1H), 6.59 - 6.50 (m, 1H), 3.99 - 3.30 (m, 7H), 3.12 - 2.91 (m, 3H).

[0988] 실시예 152: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

[3,4-c]피롤.



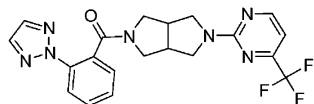
[0989]

[0990]

표제 화합물을 중간체 20 및 2,5-다이플루오로피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 378.41; m/z 실측치, 379.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (d, $J = 3.0$, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.58 - 7.37 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 9.1$, 3.3, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.24 (m, 6H), 3.13 - 2.89 (m, 3H).

[0991]

실시예 153: 2-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}-5-[4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



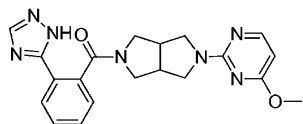
[0992]

[0993]

표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-4-트라이플루오로메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 429.40; m/z 실측치, 430.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.58 - 8.40 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 4.9$, 1H), 3.99 - 3.29 (m, 7H), 3.19 - 2.91 (m, 3H).

[0994]

실시예 154: 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-{[2-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



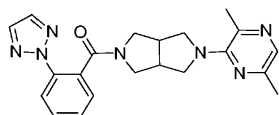
[0995]

[0996]

표제 화합물을 중간체 32 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 391.44; m/z 실측치, 392.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.16 - 7.92 (m, 3H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 6.00 (d, $J = 5.8$, 1H), 4.02 - 3.33 (m, 10H), 3.20 - 2.83 (m, 4H).

[0997]

실시예 155: 2-(3,6-다이메틸피라진-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



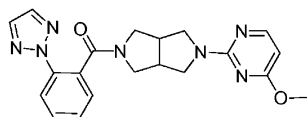
[0998]

[0999]

표제 화합물을 중간체 20 및 3-클로로-2,5-다이메틸-피라진을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 391.44; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 3H), 7.62 - 7.39 (m, 3H), 3.90 (dd, $J = 12.6$, 7.6, 1H), 3.77 (dd, $J = 10.7$, 7.5, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 10.8$, 5.1, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[1000]

실시예 156: 2-(4-메톡시피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



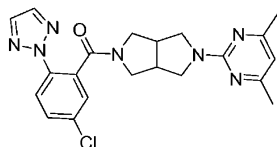
[1001]

[1002]

표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-4-메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 391.43; m/z 실측치, 392.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.1, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.00 (d, J = 5.7, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 5H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 3.09 - 2.89, (m, 3H).

[1003]

실시예 157: 2-([5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



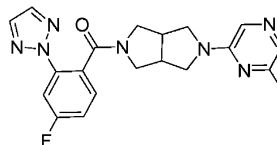
[1004]

[1005]

표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 9를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}ClN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 423.91; m/z 실측치, 424.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.95 (d, J = 8.7, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.7, 2.3, 1H), 7.40 (d, J = 2.3, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 3H), 3.55 - 3.29 (m, 2H), 3.11 - 2.78 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

[1006]

실시예 158: 2-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(6-메틸피라진-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



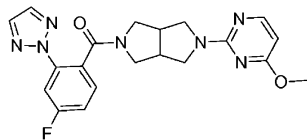
[1007]

[1008]

표제 화합물을 중간체 22 및 2-클로로-6-메틸-피라진을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 393.43; m/z 실측치, 394.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.82 - 7.69 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 5.8, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.53 - 3.29 (m, 3H), 3.18 - 2.88 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

[1009]

실시예 159: 2-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



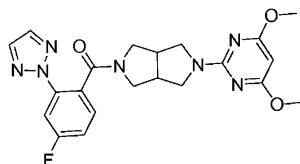
[1010]

[1011]

표제 화합물을 중간체 22 및 2-클로로-4-메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}FN_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 409.43; m/z 실측치, 388.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.06 (d, J = 5.7, 1H), 7.88 - 7.62 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.01 (d, J = 5.7, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 5H), 3.70 (dd, J = 20.4, 8.4, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 2.84 (m, 3H).

[1012]

실시예 160: 2-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)-5-([4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



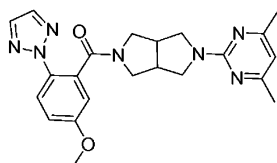
[1013]

[1014]

표제 화합물을 중간체 22 및 2-클로로-4,6-다이메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}FN_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 439.45; m/z 실측치, 440.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.86 - 7.66 (m, 3H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.98 - 3.77 (m, 8H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.29 (m, 2H), 3.09 - 2.84 (m, 3H).

[1015]

실시예 161: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-메톡시-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-페닐)-메탄올.



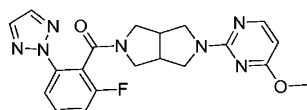
[1016]

[1017]

표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 10을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 419.49; m/z 실측치, 420.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (d, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.27 (s, J = 20.0, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 5H), 3.73 - 3.25 (m, 5H), 3.08 - 2.81 (m, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 6H).

[1018]

실시예 162: (2-플루오로-6-[1,2,3]트라이아졸-2-일-페닐)-[5-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄올.



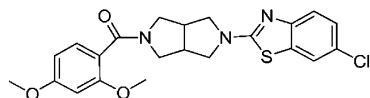
[1019]

[1020]

표제 화합물을 중간체 12 및 2-클로로-4-메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}FN_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 409.42; m/z 실측치, 410.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 4.02 - 3.46 (m, 10H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 3.16 - 2.88 (m, 2H).

[1021]

실시예 163: 6-클로로-2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-1,3-벤조티아졸.



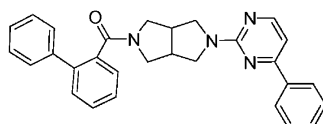
[1022]

[1023]

표제 화합물을 중간체 40 및 2,4-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 443.96; m/z 실측치, 444.2 $[M+H]^+$.

[1024]

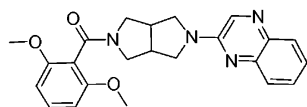
실시예 164: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1025]

[1026] 표제 화합물을 중간체 26 및 바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{29}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 446.56; m/z 실측치, 447.3 $[M+H]^+$.

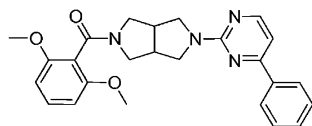
[1027] 실시예 165: 2-[5-[(2,6-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[1028]

[1029] 표제 화합물을 중간체 35 및 2,6-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 404.47; m/z 실측치, 405.3 $[M+H]^+$.

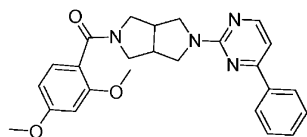
[1030] 실시예 166: 2-[(2,6-다이메톡시페닐)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1031]

[1032] 표제 화합물을 중간체 26 및 2,6-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 430.51; m/z 실측치, 431.2 $[M+H]^+$.

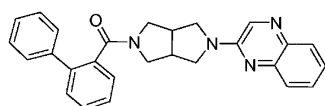
[1033] 실시예 167: 2-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]-5-(4-페닐피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1034]

[1035] 표제 화합물을 중간체 26 및 2,4-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 430.51; m/z 실측치, 431.2 $[M+H]^+$.

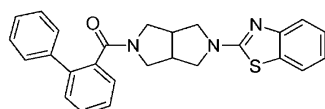
[1036] 실시예 168: 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀살린.



[1037]

[1038] 표제 화합물을 중간체 35 및 바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{24}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 420.52; m/z 실측치, 421.3 $[M+H]^+$.

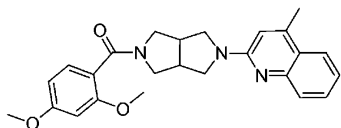
[1039] 실시예 169: 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-1,3-벤조티아졸.



[1040]

[1041] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-벤조티아졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{23}N_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 425.56; m/z 실측치, 426.2 $[M+H]^+$.

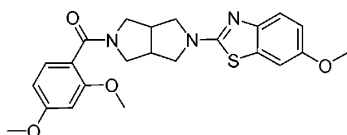
[1042] 실시예 170: 2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-4-메틸퀴놀린.



[1043]

[1044] 표제 화합물을 중간체 38 및 2-클로로-4-메틸-퀴놀린을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{27}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 417.51; m/z 실측치, 418.3 $[M+H]^+$.

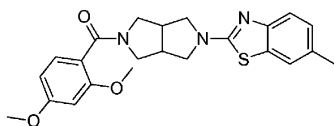
[1045] 실시예 171: 2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-6-메톡시-1,3-벤조티아졸.



[1046]

[1047] 표제 화합물을 중간체 38 및 2-클로로-6-메톡시-벤조티아졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 439.54; m/z 실측치, 440.2 $[M+H]^+$.

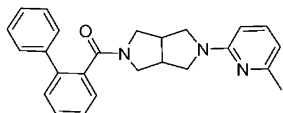
[1048] 실시예 172: 2-{5-[(2,4-다이메톡시페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일}-6-메틸-1,3-벤조티아졸.



[1049]

[1050] 표제 화합물을 중간체 38 및 2-클로로-6-메틸-벤조티아졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 423.54; m/z 실측치, 424.2 $[M+H]^+$.

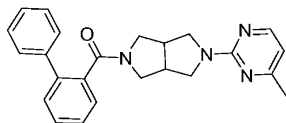
[1051] 실시예 173: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(6-메틸피리딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1052]

[1053] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-6-메틸-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{25}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 383.5; m/z 실측치, 384.3 $[M+H]^+$.

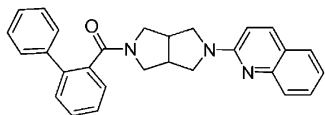
[1054] 실시예 174: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1055]

[1056] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-4-메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{24}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 384.49; m/z 실측치, 385.2 $[M+H]^+$.

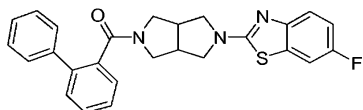
[1057] 실시예 175: 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]퀴놀린.



[1058]

[1059] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-퀴놀린을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{28}H_{25}N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 419.53; m/z 실측치, 420.3 $[M+H]^+$.

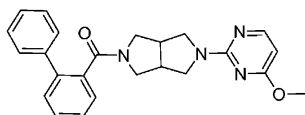
[1060] 실시예 176: 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-플루오로-1,3-벤조티아졸.



[1061]

[1062] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-6-플루오로-벤조티아졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{22}FN_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 443.55; m/z 실측치, 444.2 $[M+H]^+$.

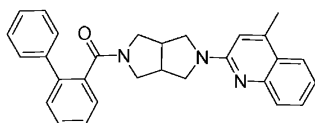
[1063] 실시예 177: 2-(바이페닐-2-일카보닐)-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1064]

[1065] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-4-메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 400.48; m/z 실측치, 401.2 $[M+H]^+$.

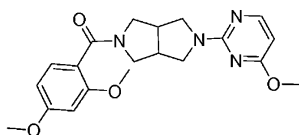
[1066] 실시예 178: 2-[5-(바이페닐-2-일카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-4-메틸퀴놀린.



[1067]

[1068] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-4-메틸-퀴놀린을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{29}H_{27}N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 433.56; m/z 실측치, 434.3 $[M+H]^+$.

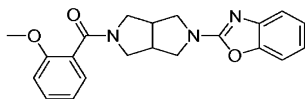
[1069] 실시예 179: (2,4-다이메톡시-페닐)-[5-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1070]

[1071] 표제 화합물을 중간체 38 및 2-클로로-4-메톡시피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{24}N_4O_4$ 에 대한 질량 계산치, 384.43; m/z 실측치, 385.2 $[M+H]^+$.

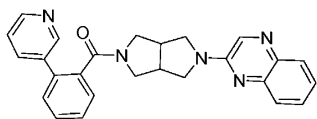
[1072] 실시예 180: (5-벤조옥사졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-메톡시-페닐)-메탄온.



[1073]

[1074] 표제 화합물을 중간체 28 및 2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 363.42; m/z 실측치, 364.2 $[M+H]^+$.

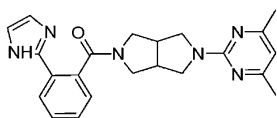
[1075] 실시예 181: (2-피리딘-3-일-페닐)-(5-퀴녹살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[1076]

[1077] 표제 화합물을 중간체 35 및 2-피리딘-3-일-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 421.51; m/z 실측치, 422.3 $[M+H]^+$.

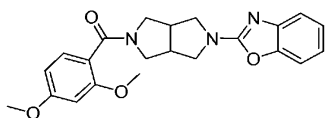
[1078] 실시예 182: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-[2-(1H-이미다졸-2-일)-페닐]-메탄온.



[1079]

[1080] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-(1H-이미다졸-2-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 388.47; m/z 실측치, 398.2 $[M+H]^+$.

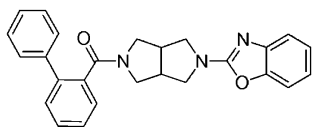
[1081] 실시예 183: (5-벤조옥사졸-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2,4-다이메톡시-페닐)-메탄온.



[1082]

[1083] 표제 화합물을 중간체 28 및 2,4-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{23}N_3O_4$ 에 대한 질량 계산치, 393.45; m/z 실측치, 394.2 $[M+H]^+$.

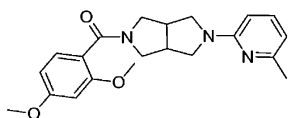
[1084] 실시예 184: (5-벤조옥사졸-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-바이페닐-2-일-메탄온.



[1085]

[1086] 표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-벤조옥사졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 409.49; m/z 실측치, 410.2 $[M+H]^+$.

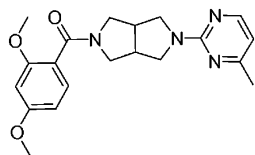
[1087] 실시예 185: (2,4-다이메톡시-페닐)-[5-(6-메틸-피리딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1088]

[1089] 표제 화합물을 중간체 38 및 2-클로로-6-메틸-피리딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{25}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 367.45; m/z 실측치, 368.3 $[M+H]^+$.

[1090] 실시예 186: (2,4-다이메톡시-페닐)-[5-(4-메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



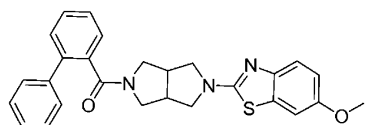
[1091]

[1092]

표제 화합물을 중간체 38 및 2-클로로-4-메틸피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{24}FN_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 368.43; m/z 실측치, 369.3 $[M+H]^+$.

[1093]

실시예 187: 바이페닐-2-일-[5-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



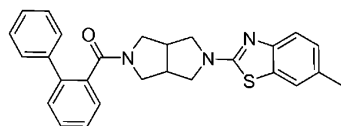
[1094]

[1095]

표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-6-메톡시-벤조티아졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 455.57; m/z 실측치, 456.2 $[M+H]^+$.

[1096]

실시예 188: 바이페닐-2-일-[5-(6-메틸-벤조티아졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



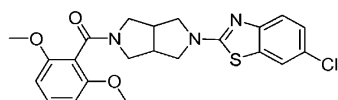
[1097]

[1098]

표제 화합물을 중간체 17 및 2-클로로-6-메틸-벤조티아졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_3OS$ 에 대한 질량 계산치, 439.57; m/z 실측치, 440.2 $[M+H]^+$.

[1099]

실시예 189: [5-(6-클로로-벤조티아졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2,6-다이메톡시-페닐)-메탄온.



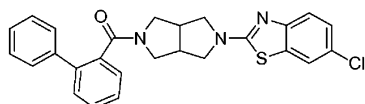
[1100]

[1101]

표제 화합물을 중간체 40 및 2,6-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 443.96; m/z 실측치, 444.2 $[M+H]^+$.

[1102]

실시예 190: 바이페닐-2-일-[5-(6-클로로-벤조티아졸-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



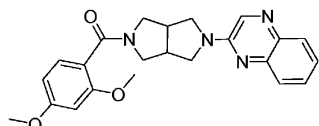
[1103]

[1104]

표제 화합물을 중간체 40 및 바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{22}ClN_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 459.99; m/z 실측치, 460.2 $[M+H]^+$.

[1105]

실시예 191: (2,4-다이메톡시-페닐)-(5-퀴녹살린-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



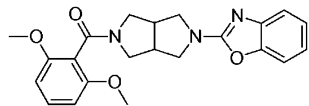
[1106]

[1107]

표제 화합물을 중간체 35 및 2,4-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

MS (ESI): $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 404.47; m/z 실측치, 405.3 $[M+H]^+$.

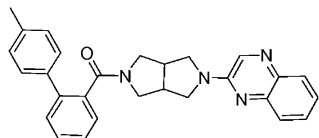
[1108] 실시예 192: (5-벤조옥사졸-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2,6-다이메톡시-페닐)-메탄온.



[1109]

[1110] 표제 화합물을 중간체 41 및 2-클로로-벤조옥사졸을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{23}N_3O_4$ 에 대한 질량 계산치, 393.45; m/z 실측치, 394.2 $[M+H]^+$.

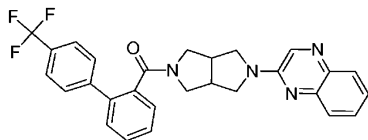
[1111] 실시예 193: (4'-메틸-바이페닐-2-일)-(5-퀴녹살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-메탄온.



[1112]

[1113] 표제 화합물을 중간체 35 및 4'-메틸-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 434.55; m/z 실측치, 435.3 $[M+H]^+$.

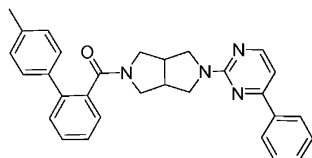
[1114] 실시예 194: (5-퀴녹살린-2-일-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(4'-트라이플루오로메틸-바이페닐-2-일)-메탄온.



[1115]

[1116] 표제 화합물을 중간체 35 및 4'-트라이플루오로메틸-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{23}F_3N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 488.50; m/z 실측치, 489.2 $[M+H]^+$.

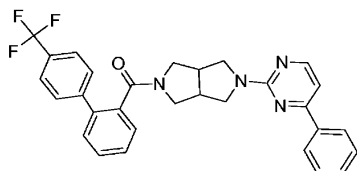
[1117] 실시예 195: (4'-메틸-바이페닐-2-일)-[5-(4-페닐-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1118]

[1119] 표제 화합물을 중간체 26 및 4'-메틸-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 460.58; m/z 실측치, 461.3 $[M+H]^+$.

[1120] 실시예 196: [5-(4-페닐-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(4'-트라이플루오로메틸-바이페닐-2-일)-메탄온.

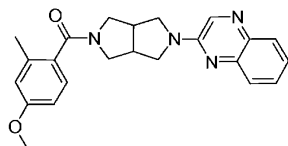


[1121]

[1122] 표제 화합물을 중간체 26 및 4'-트라이플루오로메틸-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방

식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{53}F_3N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 514.56; m/z 실측치, 515.3 $[M+H]^+$.

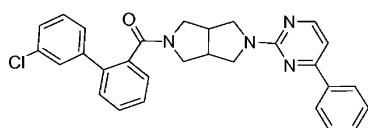
[1123] 실시예 197: (4-메톡시-2-메틸-페닐)-(5-퀴녹살린-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1124]

[1125] 표제 화합물을 중간체 35 및 4-메톡시-2-메틸-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 388.47; m/z 실측치, 389.2 $[M+H]^+$.

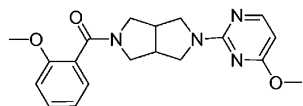
[1126] 실시예 198: (3'-클로로-바이페닐-2-일)-[5-(4-페닐-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1127]

[1128] 표제 화합물을 중간체 26 및 3'-클로로-바이페닐-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}ClN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 480.99; m/z 실측치, 481.2 $[M+H]^+$.

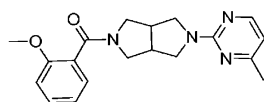
[1129] 실시예 199: (2-메톡시-페닐)-[5-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1130]

[1131] 표제 화합물을 중간체 32 및 2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{22}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 354.41; m/z 실측치, 355.2 $[M+H]^+$.

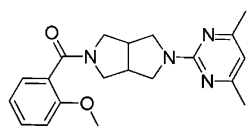
[1132] 실시예 200: (2-메톡시-페닐)-[5-(4-메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1133]

[1134] 표제 화합물을 중간체 27 및 2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 338.41; m/z 실측치, 339.3 $[M+H]^+$.

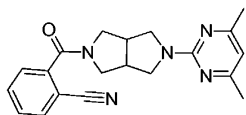
[1135] 실시예 201: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-메톡시-페닐)-메탄온.



[1136]

[1137] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 352.44; m/z 실측치, 353.3 $[M+H]^+$.

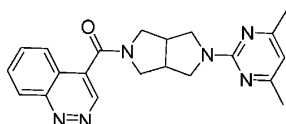
[1138] 실시예 202: 2-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카보닐]-벤조니트릴.



[1139]

[1140] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-시아노벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 347.42; m/z 실측치, 348.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.51 - 8.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 6.76 (t, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.18 - 3.96 (m, 3H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 12.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.69 - 2.27 (m, 10H), 1.68 - 1.50 (m, 5H), 1.50 - 1.37 (m, 3H).

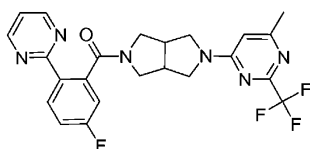
[1141] 실시예 203: 시놀린-4-일-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1142]

[1143] 표제 화합물을 중간체 23 및 시놀린-4-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 374.45; m/z 실측치, 375.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.26 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 13.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.29 (s, 6H).

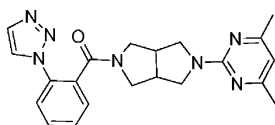
[1144] 실시예 204: (5-플루오로-2-피리미딘-2-일-페닐)-[5-(6-메틸-2-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1145]

[1146] 표제 화합물을 중간체 13 및 중간체 31을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.45; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$.

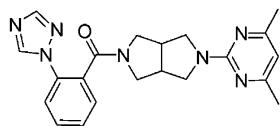
[1147] 실시예 205: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-메탄온.



[1148]

[1149] 표제 화합물을 중간체 3 및 중간체 15를 출발 물질로 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. 이 경우, 중간체 C를 먼저 중간체 15에 커플링시킨 다음, 2-클로로-4,6-메틸피리미딘의 첨가 전에 t-부틸카복실레이트를 첨가하였다. (ESI): $C_{21}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 389.46; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.87 - 3.65 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.04 - 2.78 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

[1150] 실시예 206: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-메탄온.



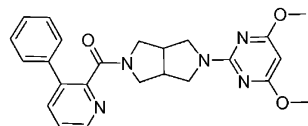
[1151]

[1152]

표제 화합물을 중간체 23 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 389.46; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$.

[1153]

실시예 207: [5-(4,6-다이메톡시-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(3-페닐-피리딘-2-일)-메탄온.



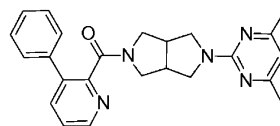
[1154]

[1155]

표제 화합물을 중간체 39 및 3-페닐-피리딘-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}N_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 431.50; m/z 실측치, 432.3 $[M+H]^+$.

[1156]

실시예 208: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(3-페닐-피리딘-2-일)-메탄온.



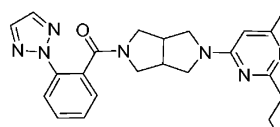
[1157]

[1158]

표제 화합물을 중간체 23 및 3-페닐-피리딘-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 399.5; m/z 실측치, 400.3 $[M+H]^+$.

[1159]

실시예 209: [5-(6-메틸-2-프로필-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온.



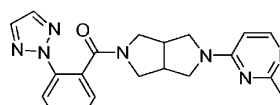
[1160]

[1161]

표제 화합물을 중간체 20 및 4-클로로-6-메틸-2-프로필-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{27}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 417.51; m/z 실측치, 418.2 $[M+H]^+$.

[1162]

실시예 210: [5-(2-메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온.



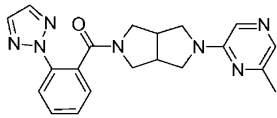
[1163]

[1164]

표제 화합물을 중간체 20 및 4-클로로-2-메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 375.43; m/z 실측치, 376.2 $[M+H]^+$.

[1165]

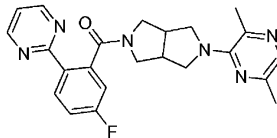
실시예 211: [5-(6-메틸-피라진-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온.



[1166]

[1167] 표제 화합물을 중간체 20 및 2-클로로-6-메틸-피라진을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 375.43; m/z 실측치, 376.2 $[M+H]^+$.

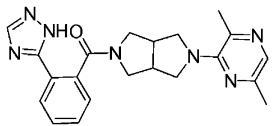
[1168] 실시예 212: 5-(3,6-다이메틸-피라진-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(5-플루오로-2-피리미딘-2-일-페닐)-메탄온.



[1169]

[1170] 표제 화합물을 중간체 34 및 중간체 13을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{23}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 418.47; m/z 실측치, 419.2 $[M+H]^+$.

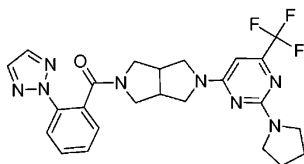
[1171] 실시예 213: 5-(3,6-다이메틸-피라진-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-[2-(2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-페닐]-메탄온.



[1172]

[1173] 표제 화합물을 중간체 34 및 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 389.46; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$.

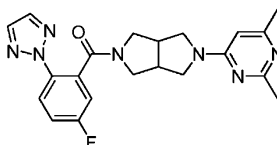
[1174] 실시예 214: 5-(2-피롤리딘-1-일-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-[2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐]-메탄온.



[1175]

[1176] 표제 화합물을 중간체 20 및 4-클로로-2-피롤리딘-1-일-6-트라이플루오로메틸-피리미딘 산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 498.51; m/z 실측치, 499.2 $[M+H]^+$.

[1177] 실시예 215: 2-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-5-([5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



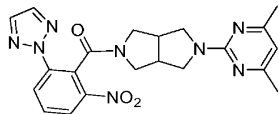
[1178]

[1179] 단계 A에서 (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온 (중간체 21)으로 헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실산 tert-부틸 에스테르를 대체하고, 4-클로로-2,6-다이메틸피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸-피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 23과 유사한 방식

으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 407.19; m/z 실측치, 408.2 $[M+H]^+$.

[1180] 예측예 216 내지 218을 상기에 제공된 일반식을 사용하여 합성할 수 있다.

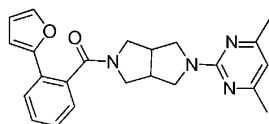
[1181] 실시예 216: 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-니트로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄올.



[1182]

[1183] MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_8O_3$ 에 대한 질량 계산치, 434.45.

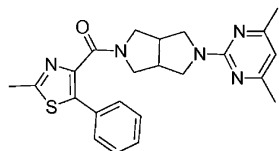
[1184] 실시예 217: 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-푸란-2-일-페닐)-메탄올.



[1185]

[1186] MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 388.46.

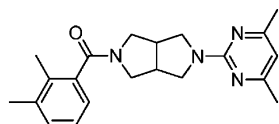
[1187] 실시예 218: 5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-(2-메틸-5-페닐-티아졸-4-일)-메탄올.



[1188]

[1189] MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5OS$ 에 대한 질량 계산치, 419.54.

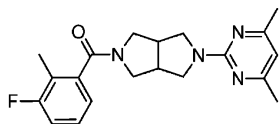
[1190] 실시예 219: 2-[(2,3-다이메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1191]

[1192] 표제 화합물을 중간체 23 및 2,3-다이메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 350.47; m/z 실측치, 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.16 - 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[1193] 실시예 220: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-플루오로-2-메틸페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

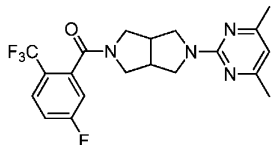


[1194]

[1195] 표제 화합물을 중간체 23 및 3-플루오로-2-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{23}FN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 354.4; m/z 실측치, 355.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.22 -

7.14 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

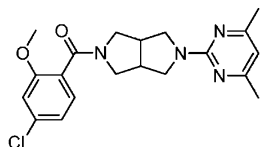
[1196] 실시예 221: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1197]

[1198] 표제 화합물을 중간체 23 및 5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}F_4N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 408.4; m/z 실측치, 409.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.71 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

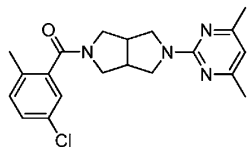
[1199] 실시예 222: 2-[(4-클로로-2-메톡시페닐]카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1200]

[1201] 표제 화합물을 중간체 23 및 4-클로로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 386.9; m/z 실측치, 389.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

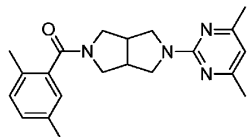
[1202] 실시예 223: 2-[(5-클로로-2-메틸페닐]카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1203]

[1204] 표제 화합물을 중간체 23 및 5-클로로-2-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{23}ClN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 370.9; m/z 실측치, 371.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.17 - 2.94 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

[1205] 실시예 224: 2-[(2,5-다이메틸페닐]카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



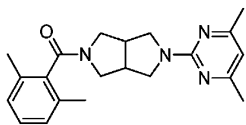
[1206]

[1207] 표제 화합물을 중간체 23 및 2,5-다이메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS

(ESI): $C_{21}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 350.5; m/z 실측치, 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 11.5, 7.4 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

[1208]

실시예 225: 2-[(2,6-다이메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



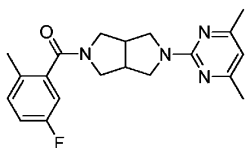
[1209]

[1210]

표제 화합물을 중간체 23 및 2,6-다이메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 350.5; m/z 실측치, 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.00 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.15-3.87 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

[1211]

실시예 226: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(5-플루오로-2-메틸페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



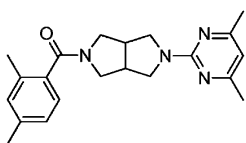
[1212]

[1213]

표제 화합물을 중간체 23 및 5-플루오로-2-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{23}FN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 354.4; m/z 실측치, 355.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.16 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.26 (d, J = 8.6 Hz, 3H).

[1214]

실시예 227: 2-[(2,4-다이메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



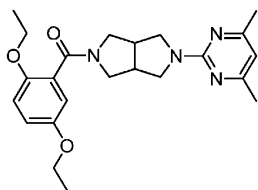
[1215]

[1216]

표제 화합물을 중간체 23 및 2,4-다이메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{26}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 350.5; m/z 실측치, 351.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.02 (s, 2H), 6.29 (s, 0H), 3.92 (ddd, J = 19.2, 12.2, 7.7 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 11.6, 7.4 Hz, 0H), 3.63 (ddd, J = 18.1, 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.06 (ddd, J = 50.9, 27.4, 6.2 Hz, 0H), 2.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.28 - 2.24 (m, 3H).

[1217]

실시예 228: 2-[(2,5-다이에톡시페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



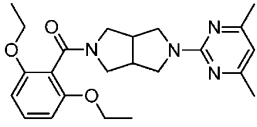
[1218]

[1219]

표제 화합물을 중간체 23 및 2,5-다이에톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

MS (ESI): $C_{23}H_{30}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 410.5; m/z 실측치, 411.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.89 - 6.77 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 6H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.44 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.44 - 1.23 (m, 6H).

[1220] 실시예 229: 2-[(2,6-다이에톡시페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

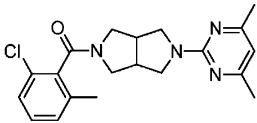


[1221]

[1222] 표제 화합물을 중간체 23 및 2,6-다이에톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

MS (ESI): $C_{23}H_{30}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 410.5; m/z 실측치, 411.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55-6.46 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 3.11 - 2.87 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 6H), 1.44 - 1.25 (m, 6H).

[1223] 실시예 230: 2-[(2-클로로-6-메틸페닐)카보닐]-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

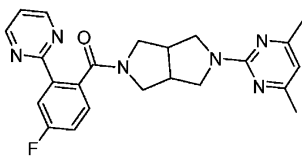


[1224]

[1225] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-클로로-6-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

MS (ESI): $C_{20}H_{23}ClN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 370.9; m/z 실측치, 371.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (로타머 관찰) 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.31-6.28 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.74-3.36 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 3.14 - 2.94 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 9H).

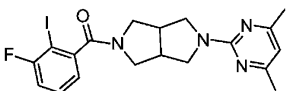
[1226] 실시예 231: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



[1227]

[1228] 표제 화합물을 중간체 87로 3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 418.47; m/z 실측치, 419.2 $[M+H]^+$.

[1229] 실시예 232: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-아이오도페닐)메탄올.

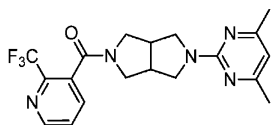


[1230]

[1231] 2-아이오도-3-플루오로벤조산으로 3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{20}FIN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 466.3; m/z 실측치, 467.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36 (ddd, J = 8.2, 7.5, 5.2 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.5, 7.7, 1.3 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.94 (ddd, J = 20.9, 12.2, 7.6 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 11.7, 7.2 Hz, 1H),

3.69 (dd, J = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

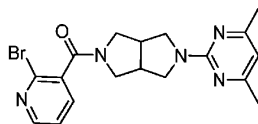
[1232] 실시예 233: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1233]

[1234] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-(트라이플루오로메틸)니코틴산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{20}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 391.4; m/z 실측치, 392.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.77 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 12.8, 7.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.34 (s, 5H).

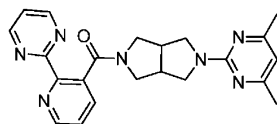
[1235] 실시예 234: 2-브로모피리딘-3-일)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1236]

[1237] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-브로모피리딘-3-카복실산을 사용하여, 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{18}H_{20}BrN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 401.09; m/z 실측치, 402.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (dd, J = 4.7, 1.8, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 7.4, 4.8, 1H), 6.38 - 6.24 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 12.1, 7.6, 2H), 3.80 (dd, J = 11.5, 7.3, 1H), 3.74 - 3.46 (m, 4H), 3.31 - 3.01 (m, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 6H).

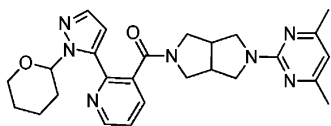
[1238] 실시예 235: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1239]

[1240] 1,4 다이옥산 (1 mL) 중의 2-브로모피리딘-3-일)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온 (실시예 234) (50 mg, 0.14 mmol), 2-트라이부틸스타닐피리미딘 (50 mg, 0.14 mmol) 및 요오드화구리 (2.6 mg, 0.014 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 160°C에서 1시간 동안 마이크로파 반응기에서 조사하였다. 생성된 용액을 셀라이트®를 통해 여과하고, DCM으로 세정하고, 농축시켰다. 정제 (FCC) ($MeOH (NH_3)/DCM$)에 의해, 표제 화합물 (35 mg, 64%)을 제공하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 401.20; m/z 실측치, 402.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.85 (s, 3H), 7.70 (d, J = 6.7, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.21 (d, J = 4.4, 1H), 6.32 - 6.24 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 10.8, 5.0, 1H), 3.09 - 2.88 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 6H).

[1241] 실시예 236: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)메탄온.



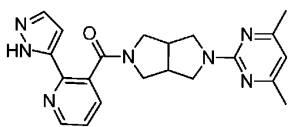
[1242]

[1243]

톨루엔 (0.6 mL) 중의 2-브로모피리딘-3-일(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온 (실시예 234) (50 mg, 0.12 mmol), 4-(테트라하이드로피란-2H-일)-1H 피라졸-5 보론산 피나콜 에스테르 (35 mg, 0.12 mmol), TBAB (4.0 mg, 0.012 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10 mg, 0.012 mmol)의 용액에 2N Na_2CO_3 수용액 (0.12 mL, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110°C에서 1시간 동안 마이크로파 반응기에 서 조사하였다. 생성된 용액을 셀라이트®를 통해 여과하고, DCM으로 세정하고, 농축시켰다. 정제 (FCC) ($\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{DCM}$)에 의해, 표제 화합물 (52 mg, 88%)을 제공하였다. MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 473.25; m/z 실측치, 474.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.72 (dd, J = 4.7, 1.8, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.7, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.5, 1H), 6.56 (dd, J = 18.2, 9.1, 1H), 6.33 - 6.23 (m, 1H), 3.91 - 3.71 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.70 (m, 3H), 2.65 (d, J = 6.4, 1H), 2.51 (d, J = 10.0, 1H), 2.28 (d, J = 9.8, 6H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).

[1244]

실시예 237: (2-(1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



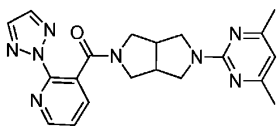
[1245]

[1246]

THF (10 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)메탄온 (실시예 236) (210 mg, 0.43 mmol)의 용액에 4 N HCl 수용액 (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반되게 놔두고, 3 N NaOH 수용액으로 중화시키고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축하였다. 정제 (FCC) ($\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{DCM}$)에 의해, 표제 화합물 (128 mg, 73%)을 제공하였다. MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 389.20; m/z 실측치, 390.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.68 - 8.59 (m, 1H), 7.63 (d, J = 9.1, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.2, 1H), 6.33 - 6.19 (m, 1H), 3.92 - 3.55 (m, 5H), 3.54 - 2.78 (m, 5H), 2.37 - 2.24 (m, 6H).

[1247]

실시예 238: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



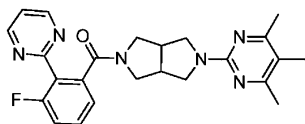
[1248]

[1249]

H_2O (2 μL) 및 1,4 다이옥산 (2 mL) 중의 2-브로모피리딘-3-일(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로 피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온 (실시예 234) (150 mg, 0.37 mmol), 1H-1,2,3 트리아졸 (43 μL , 0.75 mmol), CsCO_3 (247 mg, 0.75 mmol)의 용액에 (R,R)-(-)-N,N'-다이메틸-1,2-사이클로헥실다이아민 (12 μL , 0.75 mmol) 및 CuI (3.5 mg, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 160°C에서 2시간 동안 조사하였다. 생성된 용액을 셀라이트®를 통해 여과하고, DCM으로 세정하고, 농축시켰다. 정제 (FCC) ($\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{DCM}$)에 의해, 표제 화합물 (8 mg, 6%)을 제공하였다. MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 390.19; m/z 실측치, 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.65 (dd, J = 4.8, 1.8, 1H), 7.83 (dt, J = 13.3, 6.6, 2H), 7.43 (dt, J = 7.6, 4.5, 1H), 6.38 - 6.23 (m, 2H), 4.02 - 3.28 (m, 6H), 3.10 - 3.06

(m, 4H), 2.42 - 2.22 (m, 6H).

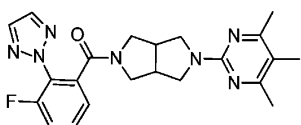
[1250] 실시예 239: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1251]

[1252] 표제 화합물을 중간체 42 및 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 432.21; m/z 실측치, 433.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (dd, J = 4.7, 1.8, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 7.4, 4.8, 2H), 3.94 (dd, J = 12.1, 7.6, 2H), 3.80 (dd, J = 11.5, 7.3, 1H), 3.74 - 3.46 (m, 4H), 3.31 - 3.01 (m, 3H), 2.40 - 2.13 (m, 9H).

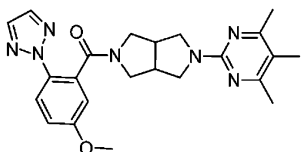
[1253] 실시예 240: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1254]

[1255] 표제 화합물을 중간체 42 및 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{24}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 421.20; m/z 실측치, 422.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.3, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 3.86 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.42 (m, 4H), 3.14 (dd, J = 10.9, 5.3, 1H), 2.94 (dd, J = 10.9, 7.1, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 6H), 2.07 (d, J = 7.2, 3H).

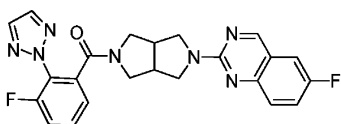
[1256] 실시예 241: (5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1257]

[1258] 표제 화합물을 중간체 42 및 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{27}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 433.22; m/z 실측치, 434.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.84 (d, J = 9.0, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.8, 1H), 6.91 (d, J = 2.8, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 11.4, 5.2, 1H), 3.47 - 3.28 (m, 2H), 3.04 - 2.82 (m, 3H), 2.41 - 2.25 (m, 5H), 2.13 - 2.01 (m, 4H).

[1259] 실시예 242: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(6-플루오로퀴나졸린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.

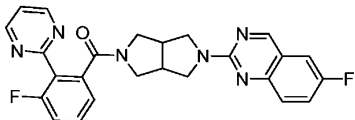


[1260]

[1261] 표제 화합물을 중간체 43 및 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_2N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.16; m/z 실측치, 448.1 $[M+H]^+$. 1H

NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.99 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 15.8$, 2H), 7.61 (dd, $J = 11.0$, 5.5, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.93 (d, $J = 9.9$, 1H), 3.79 (dd, $J = 12.3$, 7.4, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.20 (dd, $J = 11.0$, 5.3, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 2H).

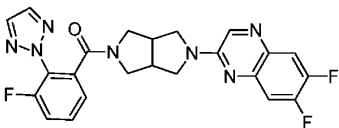
[1262] 실시예 243: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(5-(6-플루오로퀴나졸린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1263]

[1264] 표제 화합물을 중간체 43 및 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 458.17; m/z 실측치, 459.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 2H), 7.61 (dt, $J = 12.7$, 6.4, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.31 (td, $J = 8.0$, 2.7, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 4.9$, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 3H), 3.36 (dd, $J = 10.9$, 4.6, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H).

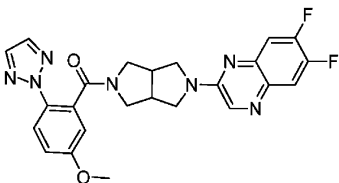
[1265] 실시예 244: (5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1266]

[1267] 표제 화합물을 중간체 44 및 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 465.15; m/z 실측치, 466.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.28 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 20.8$, 2H), 7.65 (dd, $J = 10.6$, 8.4, 1H), 7.50 (tt, $J = 9.6$, 4.8, 1H), 7.43 (dd, $J = 11.4$, 8.0, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 12.5$, 4.9, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 10.0$, 5.6, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 3.32 - 3.16 (m, 3H).

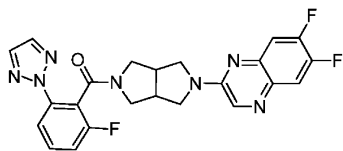
[1268] 실시예 245: (5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1269]

[1270] 표제 화합물을 중간체 44 및 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 477.2; m/z 실측치, 478.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.25 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.64 (dt, $J = 19.7$, 10.8, 3H), 7.42 (dd, $J = 11.4$, 8.0, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.0$, 2.8, 1H), 6.92 (d, $J = 2.8$, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 5H), 3.64 (dd, $J = 18.2$, 14.6, 5H), 3.12 (dd, $J = 19.8$, 8.6, 3H).

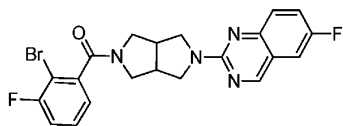
[1271] 실시예 246: (5-(6,7-다이플루오로퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1272]

[1273] 표제 화합물을 중간체 44 및 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 465.2; m/z 실측치, 466.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.32 - 8.24 (m, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (ddd, J = 10.7, 8.5, 4.2, 1H), 7.55 - 7.38 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 4.13 - 3.48 (m, 7H), 3.40 - 3.05 (m, 3H).

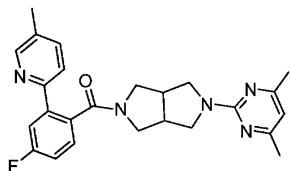
[1274] 실시예 247: (2-브로모-3-플루오로페닐)(5-(6-플루오로퀴나졸린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1275]

[1276] 표제 화합물을 중간체 43 및 2-브로모-3-플루오로벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}BrF_2N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.95 (d, J = 19.8, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 13.3, 6.7, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 4.01 (dt, J = 12.8, 8.4, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.48 (m, 4H), 3.27 - 3.04 (m, 3H).

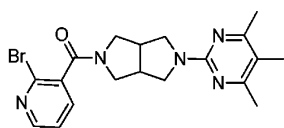
[1277] 실시예 248: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



[1278]

[1279] (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온. (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-아이오도페닐)메탄온으로 2-아이오도-3-플루오로벤조니트릴을 대체하고, 5-메틸-2-(트라이부틸스탈닐)피리딘으로 2-트라이부틸스탈닐 피리미딘을 대체하고, 다이옥산으로 DME을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 50, 단계 A와 유사한 방식으로 제조하고, 60분 동안 130℃로 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 행균 다음, 농축시키고, RP 아질런트 HPLC에서 정제하고, 분획을 동결건조시켰다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21; 실측치, 432.2 $[M+H]^+$.

[1280] 실시예 249: (2-브로모피리딘-3-일)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.

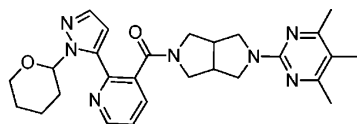


[1281]

[1282] 표제 화합물을 중간체 42 및 2-브로모피리딘-3-카복실산을 사용하여, 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{22}BrN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 415.10; m/z 실측치, 416.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8.44 (dd, J = 4.7, 1.6, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.7, 1H), 6.38 - 6.24 (m, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.50 (m, 4H), 3.31 - 3.01 (m, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 6H), 2.12 - 2.06

(m, 3H).

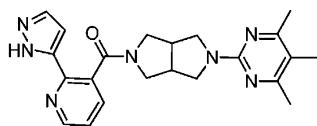
[1283] 실시예 250: (2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1284]

[1285] 표제 화합물을 실시예 249 및 4-(테트라하이드로피란-2H-일)-1H 피라졸-5 보론산 피나콜 에스테르를 사용하여, 실시예 236과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{33}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 487.27; m/z 실측치, 488.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.78 - 8.72 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 4.8, 1.5, 1H), 6.33 - 6.23 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.15 (m, 3H), 2.98 - 2.70 (m, 3H), 2.65 (d, J = 6.8, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 6H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).

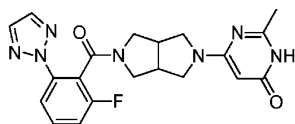
[1286] 실시예 251: (2-(1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1287]

[1288] 표제 화합물을 (2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피리딘-3-일)(5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온 (실시예 250)을 사용하여, 실시예 237과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 403.21; m/z 실측치, 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11.90 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.7, 1.5, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.6, 1H), 7.50 (d, J = 7.0, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.66-3.60 (m, 6H), 3.26 (s, 4H), 2.39 - 2.25 (m, 6H), 2.09 (d, J = 40.1, 3H).

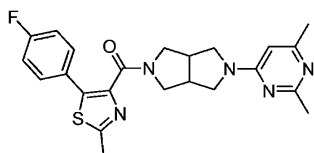
[1289] 실시예 252: 6-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-2-메틸피리미딘-4(3H)-온.



[1290]

[1291] n-부탄올 (0.5 mL) 중의 중간체 16 (35.3 mg, 0.117 mmol)의 용액에 트라이에틸아민 (0.065 mL, 0.47 mmol) 및 6-클로로-2-메틸피리미딘-4-올 (33.9 mg, 0.234 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파로 18분 동안 150°C로 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (21.4 mg, 45%)을 제공하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}FN_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 409.4; m/z 실측치, $[M+H]^+$ 410.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.91 - 7.76 (m, 3H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.07 - 2.94 (m, 11H), 2.37 (d, J = 8.8 Hz, 3H).

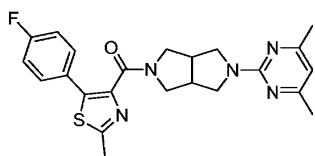
[1292] 실시예 253: 2-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-5-{[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1293]

[1294] 중간체 48 (15.8 mg, 0.048 mmol)의 용액에 DMF (0.4 mL), 4-클로로-2,6-다이메틸피리미딘 (8.2 mg, 0.057 mmol) 및 탄산세슘 (38.8 mg, 0.119 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 100℃로 가열시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (12.9 mg, 62%)을 제공하였다. MS (ESI): C₂₃H₂₄N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 437.5; m/z 실측치, [M+H]⁺ 438.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.892-3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (d, J = 20.0 Hz, 6H).

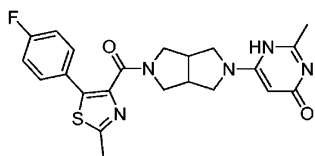
[1295] 실시예 254: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1296]

[1297] 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘으로 4-클로로-2,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 253과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₂₄N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 437.5; m/z 실측치, [M+H]⁺ 438.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.69 - 3.49 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

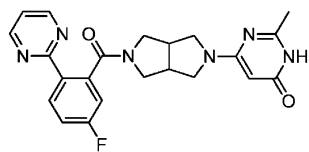
[1298] 실시예 255: 6-[5-([5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1,3-티아졸-4-일]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-2-메틸피리미딘-4(3H)-온.



[1299]

[1300] 중간체 48로 중간체 16을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 252와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₂N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 439.5; m/z 실측치, 440.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.77 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 3.29 - 2.82 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[1301] 실시예 256: 6-[5-([5-(4-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-2-메틸피리미딘-4(3H)-온.

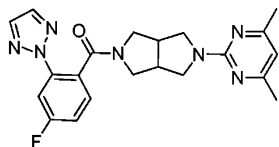


[1302]

[1303] (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온으로 중간체 16을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 252와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₁N₆O₂에 대한 질량 계산치, 420.5; m/z 실측치, 421.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.85 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.35 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 12.6, 7.7 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.24 - 2.90 (m, 4H), 2.36 (d, J = 8.7 Hz, 3H).

[1304] 실시예 257: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(2H-

1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온.



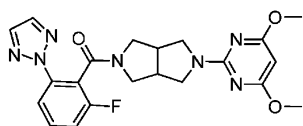
[1305]

[1306]

중간체 23 및 중간체 4를 사용하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 407.19; m/z 실측치, 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.80 - 7.68 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 5.8$, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.89 (dd, $J = 12.7, 7.6$, 2H), 3.69 (dd, $J = 12.8, 4.3$, 2H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 9.5, 5.0$, 2H), 1.25 (s, 6H).

[1307]

실시예 258: (5-(4,6-다이메톡시피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온.



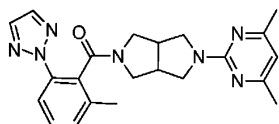
[1308]

[1309]

중간체 45 및 중간체 12를 사용하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{22}FN_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 439.18; m/z 실측치, 440.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.15 (tdd, $J = 8.4, 3.7, 0.9$, 1H), 5.39 (d, $J = 2.4$, 1H), 4.02 - 3.48 (m, 13H), 3.31 - 2.89 (m, 3H).

[1310]

실시예 259: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-메틸-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온.



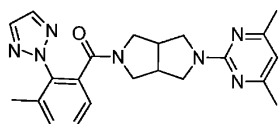
[1311]

[1312]

표제 화합물을 중간체 23 및 중간체 11을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 403.21; m/z 실측치, 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (td, $J = 7.9, 2.4$, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 3.8$, 1H), 3.98 - 3.30 (m, 8H), 3.01 (dd, $J = 11.5, 6.6$, 2H), 2.30 (d, $J = 3.6$, 3H), 1.57 (s, 6H).

[1313]

실시예 260: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1314]

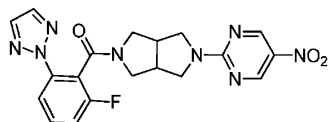
[1315]

표제 화합물을 중간체 23 및 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조산 (중간체 82)을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 403.21; m/z 실측치, 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.76 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 1.9$, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.88 - 3.40 (m, 8H), 3.23 (dd, $J = 11.0, 4.9$, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 3H), 2.24 (d, $J = 16.1$, 3H), 1.63 (s, 3H).

[1316]

실시예 261: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(5-(5-니트로피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로

[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



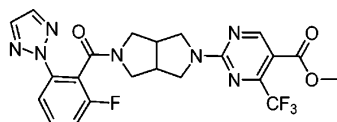
[1317]

[1318]

표제 화합물을 중간체 46 및 중간체 12를 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{17}FN_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 424.14; m/z 실측치, 425.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.10 (ddd, J = 9.9, 5.7, 3.3, 2H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, J = 6.6, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 4.13 - 3.60 (m, 7H), 3.40 - 3.07 (m, 3H).

[1319]

실시예 262: 메틸 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트.



[1320]

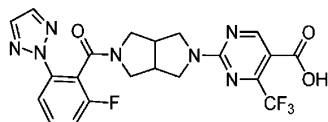
[1321]

DMA (1 mL) 중의 중간체 16 (30 mg, 0.9 mmol), 메틸 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트 (22 mg, 0.09 mmol), Cs_2CO_3 (92.4 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 72시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O 로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 정제 (FCC) (DCM 중의 10% MeOH, 0.1% NH_4OH /DCM)에 의해, 표제 화합물 (19 mg, 37%)을 제공하였다.

MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_4N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 505.15; m/z 실측치, 506.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.98 - 8.85 (m, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.8, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.15 (td, J = 8.4, 4.9, 1H), 4.15 - 3.45 (m, 11H), 3.41 - 2.95 (m, 3H). 수성층을 1 N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 정제 (FCC) (0-100%의 DCM 중의 5% MeOH, 0.5% HOAc의 용액/DCM)에 의해, 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실산 (22 mg, 44%)을 얻었다.

[1322]

실시예 263: 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실산.



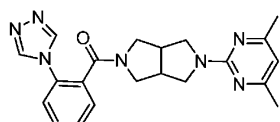
[1323]

[1324]

표제 화합물을 실시예 262의 합성으로부터 분리하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 491.13; m/z 실측치, 492.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.90 (t, J = 11.7, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.29 (dt, J = 25.1, 12.6, 1H), 4.05 - 3.50 (m, 7H), 3.18 (tdd, J = 19.6, 13.8, 6.8, 3H).

[1325]

실시예 264: (2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



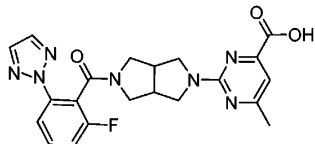
[1326]

[1327]

표제 화합물을 중간체 23 및 2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로

제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_4N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 505.15; m/z 실측치, 506.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.49 (s, 2H), 7.54 (dd, $J = 7.6, 1.9$, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 11.3$, 1H), 3.88 - 3.65 (m, 4H), 3.50 (dd, $J = 12.0, 4.4$, 2H), 3.33 (dt, $J = 11.2, 5.6$, 1H), 3.08 - 2.80 (m, 3H), 2.28 - 2.26 (m, 6H).

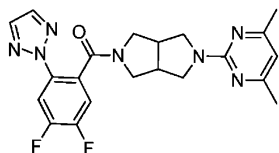
[1328] 실시예 265: 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-6-메틸피리미딘-4-카복실산.



[1329]

[1330] 메틸 2-클로로-6-메틸피리미딘-4-카복실레이트로 메틸 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 262와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}FN_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 437.16; m/z 실측치, 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.96 (d, $J = 6.2$, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.01 - 3.53 (m, 7H), 3.28 - 2.99 (m, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 3H).

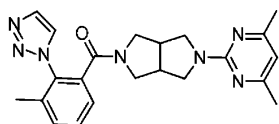
[1331] 실시예 266: (4,5-다이플루오로-2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄올.



[1332]

[1333] 표제 화합물을 중간체 23 및 4,5-다이플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}F_2N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 425.18; m/z 실측치, 425.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.86 (dd, $J = 10.8, 7.0$, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.8, 7.6$, 2H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.10 - 2.86 (m, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 6H).

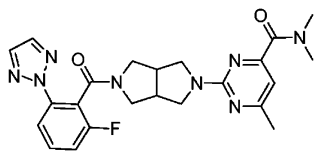
[1334] 실시예 267: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄올.



[1335]

[1336] 표제 화합물을 중간체 23 및 3-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 403.21; m/z 실측치, 404.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 4.7$, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.6, 7.2$, 2H), 3.65 - 3.29 (m, 6H), 3.12 (dd, $J = 11.1, 4.9$, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.15 (d, $J = 18.1$, 3H).

[1337] 실시예 268: 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N,N,6-트라이메틸피리미딘-4-카복사미드.

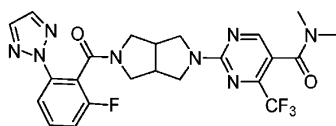


[1338]

[1339] 마지막 단계에서 다이메틸아민으로 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤을 대체하고, EDCI로 HATU를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 실시예 265를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{25}FN_8O_2$ 에 대한 질량 계산치, 464.21; m/z 실측치, 464.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.57 (d, J = 9.8, 1H), 4.05 - 3.48 (m, 8H), 3.31 - 2.91 (m, 10H), 2.38 (s, 4H), 1.60 (s, 3H).

[1340]

실시예 269: 2-(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N,N-다이메틸-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-5-카복사미드.

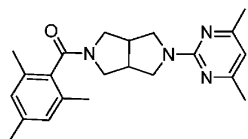


[1341]

[1342] 마지막 단계에서 다이메틸아민으로 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤을 대체하고, EDCI로 HATU를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 실시예 263을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{22}F_4N_8O_2$ 에 대한 질량 계산치, 518.18; m/z 실측치, 518.2 [M+H]⁺.

[1343]

실시예 270: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(메시틸)메탄온.

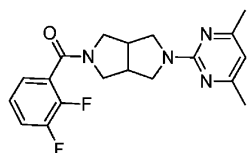


[1344]

[1345] 표제 화합물을 중간체 23 및 2,4,6-트라이메틸벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{28}N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 364.23; m/z 실측치, 365.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.82 (d, J = 8.5, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.03 - 3.29 (m, 8H), 3.11 - 2.89 (m, 2H), 2.35 - 2.11 (m, 15H).

[1346]

실시예 271: (2,3-다이플루오로페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.

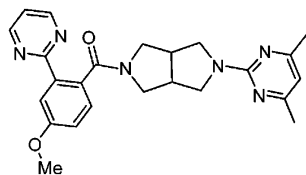


[1347]

[1348] 표제 화합물을 중간체 23 및 2,3-다이플루오로벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{20}F_2N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 358.16; m/z 실측치, 358.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26 - 7.08 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.03 - 3.73 (m, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 11.3, 5.0, 2H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.36 - 2.19 (m, 6H).

[1349]

실시예 272: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



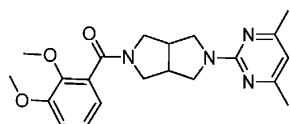
[1350]

[1351]

중간체 88로 3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 430.5; m/z 실측치, 431.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.78 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 3.85 (ddd, $J = 11.7, 7.8, 3.4$ Hz, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 3H), 3.54 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.0, 7.3$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 11.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).

[1352]

실시예 273: (2,3-다이메톡시페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



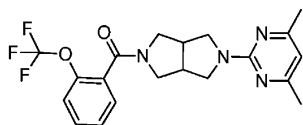
[1353]

[1354]

표제 화합물을 중간체 23 및 2,3-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 382.20; m/z 실측치, 383.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.09 (dd, $J = 17.8, 9.7$, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.9, 1.4$, 2H), 6.33 - 6.19 (m, 1H), 4.02 - 3.43 (m, 13H), 3.32 - 2.83 (m, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 6H).

[1355]

실시예 274: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)메탄온.



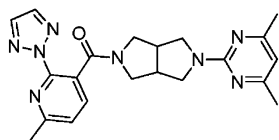
[1356]

[1357]

표제 화합물을 중간체 23 및 2-(트라이플루오로메톡시)벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{21}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 406.16; m/z 실측치, 407.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.49 - 7.27 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 4.08 - 3.36 (m, 8H), 3.28 - 2.80 (m, 3H), 2.40 - 2.19 (m, 6H).

[1358]

실시예 275: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-피리딘-3-일)-메탄온.



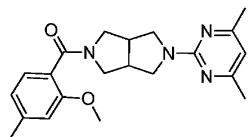
[1359]

[1360]

2mL의 DMF 중의 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 (중간체 23) (50 mg, 0.23 mmol)의 연황색 용액에 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산 (중간체 70) (51 mg, 0.25 mmol)에 이어서, HATU (131 mg, 0.34 mmol) 및 DIPEA (0.118 mL, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반되게 하였으며, 반응이 계속됨에 따라 서서히 더 강한 황색으로 변하였다. 반응을 LCMS를 통해 모니터링하고, 출발 물질이 더이상 관찰되지 않으면, H_2O 로 켄칭하였다. 생성된 2상의 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 연황색 오일로

농축시켰다. 황색 잔류물을 5-50% 2M NH₃/DCM 중의 MeOH를 사용하여 FCC를 통해 정제하였다. 적은 불순물이 남아 있어, 물질을 HPLC 0-99% CH₃N을 통해 추가로 정제하여, 목적 생성물을 제공하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₄N₈O에 대한 질량 계산치, 404.47; m/z 실측치, 405.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.80 (s, 2H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.00 (ddd, J = 38.4, 21.7, 7.2 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

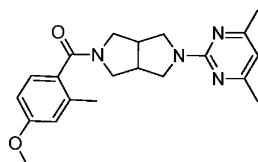
[1361] 실시예 276: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-메톡시-4-메틸페닐)메탄온.



[1362]

[1363] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-메톡시-4-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₂₁H₂₆N₄O₂에 대한 질량 계산치, 366.21; m/z 실측치, 367.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.13 (d, J = 7.6, 1H), 6.77 (d, J = 7.6, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.00 - 3.40 (m, 11H), 3.27 - 2.85 (m, 3H), 2.41 - 2.19 (m, 9H).

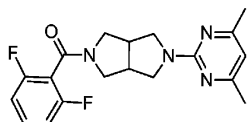
[1364] 실시예 277: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-메틸페닐)메탄온.



[1365]

[1366] 표제 화합물을 중간체 23 및 4-메톡시-2-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₂₁H₂₆N₄O₂에 대한 질량 계산치, 366.21; m/z 실측치, 367.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.11 (d, J = 7.9, 1H), 6.77 - 6.67 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 3.46 (dt, J = 11.9, 6.0, 2H), 3.21 - 2.89 (m, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 9H).

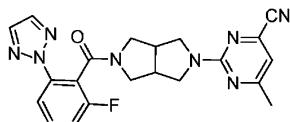
[1367] 실시예 278: (2,6-다이플루오로페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1368]

[1369] 표제 화합물을 중간체 23 및 2,6-다이플루오로벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): C₁₉H₂₀F₂N₄O에 대한 질량 계산치, 358.16; m/z 실측치, 359.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (tt, J = 8.4, 6.4, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.12 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.45 (m, 4H), 3.36 - 2.88 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

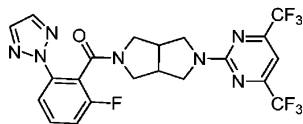
[1370] 실시예 279: 2-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메틸피리미딘-4-카보니트릴.



[1371]

[1372] 표제 화합물을 중간체 12 및 중간체 49를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_2N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 418.44; m/z 실측치, 419.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.4, 6.6, 4.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.46 (m, 7H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.19 - 2.94 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

[1373] 실시예 280: 2-[4,6-비스(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



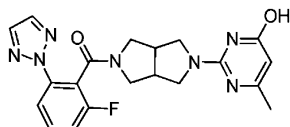
[1374]

[1375] 단계 A: 중간체 16 (100 mg, 0.332 mmol)을 DCM (10 mL)으로 희석하고, 1,3-다이-boc-2-(트라이플루오로메틸설포닐)구아니딘 (118.2 mg, 0.302 mmol) 및 트라이에틸 아민 (0.046 mL, 0.332 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 하룻밤 실온에서 교반한 다음, DCM과 물로 희석하고, 추출하고, 농축시켜, 미정제 tert-부틸 (((tert-부톡시카보닐)이미노)(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)카바메이트 (165 mg)를 제공하였으며, 이를 단계 B에서 그대로 사용하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{34}FN_7O_5$ 에 대한 질량 계산치, 543.60; m/z 실측치, 544.3 $[M+H]^+$.

[1376] 단계 B: 미정제 tert-부틸 (((tert-부톡시카보닐)이미노)(5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)카바메이트를 다이옥신 (8 mL)에 용해시키고, TFA (3 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하여, 미정제 5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복시미드아미드 (214 mg)를 TFA 염으로 형성하고, 이를 단계 C에서 직접 사용하였다.

[1377] 단계 C: 미정제 5-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복시미드아미드 - TFA 염 (66 mg)을 n-부탄올 (4 mL)로 희석하고, 나트륨 메톡사이드 (51.9 mg, 0.961 mmol)로 처리하였다. 반응물을 환류 하에 1시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 반응물을 환류 하에 19시간 동안 재가열하기 전에, 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-다이온 (400 mg, 1.92 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 냉각시키고, 농축시킨 다음, DCM 및 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. DCM으로 추출하고, 농축하였다. 역상 HPLC에 의해, 표제 화합물 (4.6 mg)을 제공하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{16}F_7N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 515.39; m/z 실측치, 416.2 $[M+H]^+$. 1H NMR에서 로타머 관찰.

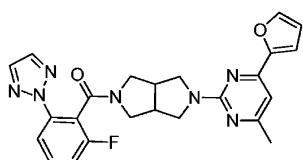
[1378] 실시예 281: 2-[5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6-메틸피리미딘-4-올.



[1379]

[1380] 단계 C에서 메틸 아세토아세테이트로 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-다이온을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 280과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}FN_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 409.42; m/z 실측치, 410.2 $[M+H]^+$. 1H NMR에서 로타머 관찰.

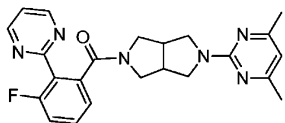
[1381] 실시예 282: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(5-(4-(푸란-2-일)-6-메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄올.



[1382]

[1383] 단계 C에서 1-(푸란-2-일)부탄-1,3-다이온으로 1,1,1,5,5,5-헥사플루오로펜탄-2,4-다이온을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 280과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{22}FN_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.49; m/z 실측치, 460.2 $[M+H]^+$. 로타머 때문에, 매우 넓은 1H NMR 피크.

[1384] 실시예 283: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-플루오로-2-피리미딘-2-일페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

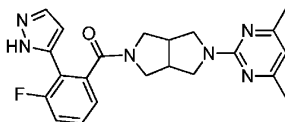


[1385]

[1386] DMF (32.0 mL) 중의 2-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-옥타하이드로-피롤로[3,4-c]피롤 (1.4 g, 6.5 mmol), 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 (1.4 g, 6.5 mmol) 및 TEA (1.3 mL, 9.7 mmol)의 혼합물에 HATU (2.7 g, 7.1 mmol)를 첨가하였다.

[1387] 1시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세정하였다. 그 다음, 수성층을 EtOAc (1X)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중의 0-5% MeOH)를 사용하여 정제하여, 순수한 표제 화합물 (1.2 g, 44%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 418.48; m/z 실측치, 419.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.91 - 8.56 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 9.0, 7.2, 2.2$ Hz, 2H), 3.68 - 3.47 (m, 4H), 3.31 (dd, $J = 11.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 2.31 (s, 6H).

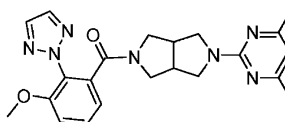
[1388] 실시예 284: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1389]

[1390] 중간체 86으로 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 283과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 406.47; m/z 실측치, 407.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 11.33 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.82 - 2.71 (m, 10H), 2.30 (s, 6H).

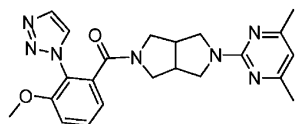
[1391] 실시예 285: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1392]

[1393] 3-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산으로 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 283과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 419.49; m/z 실측치, 420.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 4H), 3.66 (ddd, $J = 19.8, 12.1, 7.0$ Hz, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.28 (s, $J = 20.1$ Hz, 6H).

[1394] 실시예 286: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-[(3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)카보닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1395]

[1396]

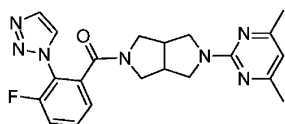
단계 A: MeOH (30 mL) 중의 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴 (2.1 g, 11.2 mmol)에 2 M NaOH 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 결정될 때까지, 환류 하에 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl 수용액을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 2개의 생성물, 즉, 3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산 및 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산의 혼합물을 야기하였으며, 이를 추가의 정제 없이, 다음 단계에서 사용하였다.

[1397]

단계 B: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤. 실시예 286을 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대체에, 3-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 및 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산의 혼합물을 사용하여, 실시예 283과 유사한 방식으로 제조하였으며, 이로써, 2개의 생성물, 즉, 실시예 286 및 실시예 287을 제공하였다. 실시예 286에 대한: MS (ESI) C₂₂H₂₃N₇O₂ 질량 계산치, 419.49; m/z 실측치, 420.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.29 (s, J = 5.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.79 - 3.65 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

[1398]

실시예 287: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



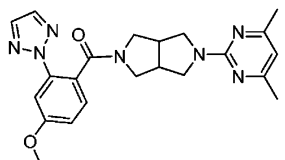
[1399]

[1400]

표제 화합물을 실시예 286의 단계 B로부터 분리하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₂FN₇O에 대한 질량 계산치, 407.45; m/z 실측치, 408.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.88 - 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 3H), 3.23 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

[1401]

실시예 288: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1402]

[1403]

단계 A: (5-벤질헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. DMF (7.5 mL) 중의 2-벤질옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 (282 mg, 1.4 mmol), 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (306 mg, 1.4 mmol) 및 TEA (0.21 mL, 1.5 mmol)의 혼합물에 HATU (583 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세정하였다. 그 다음, 수성층을 EtOAc (1X)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 잔류물을 제공하였다. 아질런트 프랩 시스템 (염기성)을 통한 정제에 의해, 327 mg (58%)의 표제 화합물을 투명한 오일로 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.79 (s, J = 6.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 3H), 3.13 (s,

1H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.39 (m, 2H), 2.16 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H).

[1404]

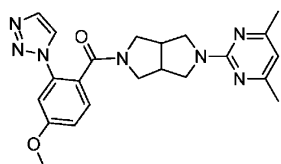
단계 B: (헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올. EtOH (20 mL) 및 AcOH (1 mL) 중의 (5-벤질헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올을 H-큐브 장치를 사용하여, 50°C 및 5000 kPa (50 bar)에서, 1 mL/분의 속도로, 2시간 동안 20 중량% Pd(OH)₂/C 카트리지를 통해 계속 유동시켰다. 그 다음, 반응물을 농축시키고, 5% Na₂CO₃ (aq)로 중화시키고, CH₂Cl₂ (3X)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), (헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올을 투명한 오일로 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 11.4, 5.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 17.8, 14.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H).

[1405]

단계 C: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤. DMF (2.2 mL) 중의 (헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올 (185 mg, 0.4 mmol)에 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘 (61 mg, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 18시간 동안 120°C로 가열하였다. 플라스크가 실온으로 냉각되게 하고, EtOAc로 희석하고, H₂O로 세정하였다. 수성상을 EtOAc (1X)로 다시 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 오일을 제공하였다. 실리카 겔 (헥산 중의 15-75% EtOAc)을 통한 정제에 의해, 175 mg (97%)의 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₅N₇O₂ 질량 계산치, 419.49; m/z 실측치, 420.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.73 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 5H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.05 - 2.84 (m, 3H), 2.33 (s, 6H).

[1406]

실시예 289: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[4-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



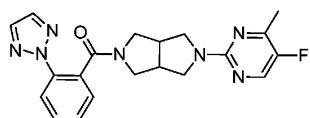
[1407]

[1408]

중간체 54의 합성으로부터 수득된 4-메톡시-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산 및 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산의 혼합물을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 283과 유사한 방식으로 제조하였다. 최종 화합물의 정제에 의해, 표제 화합물을 오일로 제공하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₅N₇O₂ 질량 계산치, 419.49; m/z 실측치, 420.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.98 (s, J = 2.9 Hz, 1H), 7.77 (s, J = 4.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.90 (s, J = 7.6 Hz, 3H), 3.83 - 3.66 (m, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.1, 7.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.76 (m, 3H), 2.28 (d, J = 16.2 Hz, 6H).

[1409]

실시예 290: 2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



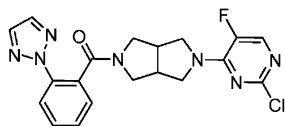
[1410]

[1411]

ACN (1 mL) 중의 중간체 20 (86 mg, 0.30 mmol), 중간체 55 (44 mg, 0.3 mmol) 및 DIPEA (0.16 mL, 0.91 mmol)의 혼합물을 마이크로파로 200°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 크로마토그래피 (헥산 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해, 표제 화합물 (82 mg, 69%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₂₀FN₇O에

대한 질량 계산치, 393.17, m/z 실측치, 394.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.09 - 2.88 (m, 3H), 2.37 (d, J = 2.5 Hz, 3H).

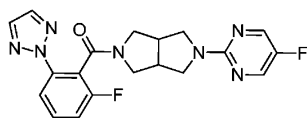
[1412] 실시예 291: 2-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1413]

[1414] 중간체 20을 사용하고, 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘으로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 413.85; m/z 실측치, 414.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.70 (m, 4H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.13 - 2.88 (m, 3H).

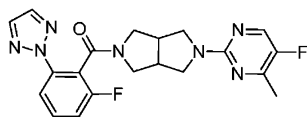
[1415] 실시예 292: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1416]

[1417] 중간체 16으로 중간체 20을 대체하고, 2-클로로-5-플루오로피리미딘으로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{17}F_2N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 397.39; m/z 실측치, 398.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 4.02 - 3.45 (m, 7H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 2H).

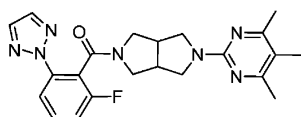
[1418] 실시예 293: 2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1419]

[1420] 중간체 16으로 중간체 20을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_2N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 411.42; m/z 실측치, 412.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 4.01 - 3.45 (m, 7H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.37 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

[1421] 실시예 294: 2-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

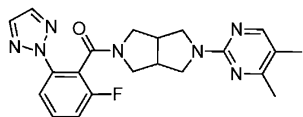


[1422]

[1423] 중간체 16으로 중간체 20을 대체하고, 중간체 56으로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 421.48; m/z 실측치, 422.2. 1H NMR

(500 Mhz, CDCl_3): 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 3.93 - 3.47 (m, 7H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.07 (s, 3H).

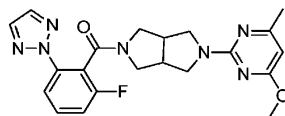
[1424] 실시예 295: 2-(4,5-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1425]

[1426] 중간체 16을 중간체 20으로 대체하고, 중간체 57을 중간체 55로 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 407.45; m/z 실측치, 408.2. ^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3): 7.99 (s, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 4.02 - 3.46 (m, 7H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

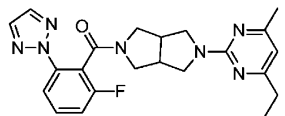
[1427] 실시예 296: 2-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4-메톡시-6-메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1428]

[1429] 표제 화합물을 중간체 58의 합성으로부터 분리하였다. MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 423.45; m/z 실측치, 424.0. ^1H NMR (500 Mhz, CDCl_3): 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 5.87 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.50 (m, 10H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

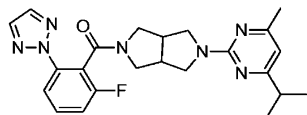
[1430] 실시예 297: 2-(4-에틸-6-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1431]

[1432] 중간체 58을 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘으로 대체하고, THF 중의 1.0 M EtMgBr을 Et_2O 중의 3.0 M MeMgBr로 대체하여, 표제 화합물을 중간체 55와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 421.48; m/z 실측치, 422.0. ^1H NMR (500 Mhz, CDCl_3): 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.50 (m, 7H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.27 - 1.21 (m, 3H).

[1433] 실시예 298: 2-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

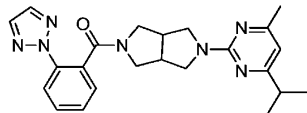


[1434]

[1435] 중간체 58로 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘을 대체하고, THF 중의 2.0 M iPrMgBr로 Et_2O 중의 3.0 M MeMgBr을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 55와 유사한 방식으로 제조하였다. 3가지 생성물, 즉, 2-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤, 2-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]-5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하

이드로피롤로[3,4-c]피롤 및 2-([5-(1-메틸에틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤이 이 반응에서 형성되었다. MS (ESI) $C_{23}H_{26}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 435.51; m/z 실측치, 436.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 1H), 4.01 - 3.49 (m, 7H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.32 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 6H).

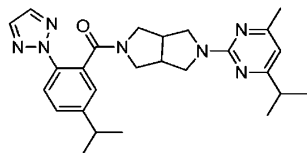
[1436] 실시예 299: 2-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]-5-([2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1437]

[1438] 표제 화합물을 실시예 298의 합성으로부터 분리하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 417.52; m/z 실측치, 418.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 3H), 2.81 - 2.59 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.25 - 1.21 (m, 6H).

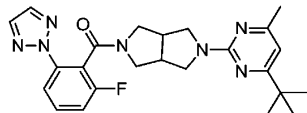
[1439] 실시예 300: 2-([5-(1-메틸에틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-[4-메틸-6-(1-메틸에틸)피리미딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1440]

[1441] 표제 화합물을 실시예 298의 합성으로부터 분리하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{33}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 459.6; m/z 실측치, 460.3. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 6.32 - 6.25 (m, 1H), 3.92 - 3.31 (m, 7H), 3.16 - 2.70 (m, 5H), 2.31 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.28 - 1.14 (m, 12H).

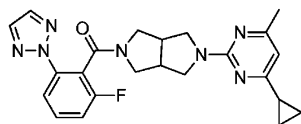
[1442] 실시예 301: 2-(4-tert-부틸-6-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1443]

[1444] 중간체 58로 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘을 대체하고, THF 중의 1.0 M tBuMgBr로 Et_2O 중의 3.0 M MeMgBr을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 55와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{28}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 449.54; m/z 실측치, 450.3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.93 - 7.72 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 1H), 4.23 - 3.60 (m, 7H), 3.38 - 3.06 (m, 3H), 2.67 - 2.43 (m, 3H), 1.29 (s, 9H).

[1445] 실시예 302: 2-(4-사이클로프로필-6-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



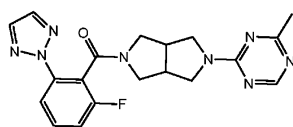
[1446]

[1447]

중간체 58로 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘을 대체하고, THF 중의 0.5 M 사이클로프로필마그네슘 브로마이드로, Et₂O 중의 3.0 M MeMgBr을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 55와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) C₂₃H₂₄FN₈O에 대한 질량 계산치, 433.49; m/z 실측치, 434.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.31 - 6.26 (m, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.45 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H).

[1448]

실시예 303: 2-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1449]

[1450]

단계 A: tert-부틸 5-(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트. 0°C에서, ACN(5 mL) 중의 2,4-다이클로로-1,3,5-트리아진 (150 mg, 0.953 mmol)의 용액에 ACN (5 mL) 중의 중간체 15 (202 mg, 0.953 mmol) 및 DIPEA (0.33 mL, 1.91 mmol)의 용액을 적가하였다. 10분 후에, 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액으로 희석하였다. 그 다음, 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산 내지 80% EtOAc/헥산)에 의해, 목적 생성물을 백색 고체 (137 mg, 44%)로 얻었다. MS (ESI) C₁₄H₂₀ClN₅O₂에 대한 질량 계산치, 325.13; m/z 실측치, 326.1.

[1451]

단계 B: tert-부틸 5-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트. 단계 A의 생성물로 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘을 대체하여, tert-부틸 5-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트를 중간체 55와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) C₁₅H₂₃N₅O₂에 대한 질량 계산치, 305.18; m/z 실측치, 306.0.

[1452]

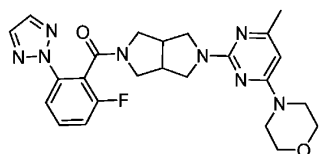
단계 C: 2-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤. tert-부틸 5-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트 (43 mg, 0.142 mmol), DCM (1.4 mL) 및 TFA (0.71 mL)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 다음 단계에서 추가의 정제 없이 취하였다.

[1453]

단계 D: 2-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤. 단계 C의 생성물로 중간체 15를 대체하고, 중간체 12로 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 대체하여, 실시예 303을 중간체 59와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) C₁₉H₁₉FN₈O에 대한 질량 계산치, 394.41; m/z 실측치, 395.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.51 - 8.42 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 4.02 - 3.51 (m, 8H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 3H).

[1454]

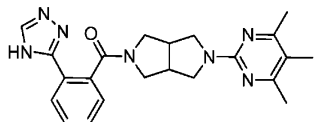
실시예 304: 2-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)-5-(4-메틸-6-모르폴린-4-일피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1455]

[1456] 중간체 58 (137 mg, 0.254 mmol) 및 모르폴린 (1.3 mL)의 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (DCM 내지 8%의 MeOH 중의 2 M NH₃/DCM)에 의해, 목적 생성물을 연황색 거품 (95 mg, 78%)으로 얻었다. MS (ESI) C₂₄H₂₇FN₈O₂에 대한 질량 계산치, 478.53; m/z 실측치, 479.3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 3.99 - 3.47 (m, 13H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

[1457] 실시예 305: 2-([2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

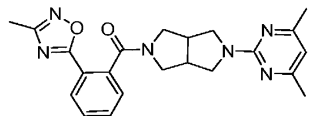


[1458]

[1459] 단계 A: (2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온. 단계 C에서 중간체 59로 실시예 303의 생성물을 대체하여, (2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온을 실시예 303과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) C₁₅H₁₇N₃O에 대한 질량 계산치, 283.14; m/z 실측치, 284.2.

[1460] 단계 B: 2-([2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤. 단계 A의 생성물 (167 mg, 0.421 mmol), 중간체 56 (66 mg, 0.421 mmol) 및 DIPEA (0.29 mL, 1.68 mmol)를 마이크로파로 ACN (1.4 mL) 중에 200℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아질런트 HPLC (염기성 시스템)를 사용하여 정제하여, 불순물이 섞인 물질을 얻었다. 이후에, 이 물질을 순상 크로마토그래피 (DCM 내지 8%의 MeOH 중의 2M NH₃/DCM)를 사용하여 정제하여, 표제 화합물 (49 mg, 29%)을 얻었다. MS (ESI) C₂₂H₂₅N₇O에 대한 질량 계산치, 403.49; m/z 실측치, 404.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.16 (br s, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

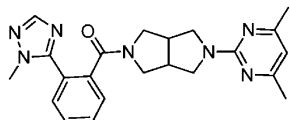
[1461] 실시예 306: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1462]

[1463] 중간체 23으로 중간체 15를 대체하고, 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산으로 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 59와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₄N₆O₂에 대한 질량 계산치, 404.48; m/z 실측치, 405.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.10 (dd, J = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

[1464] 실시예 307: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

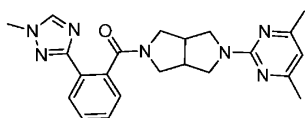


[1465]

[1466] 단계 A: (헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)메탄올. 중간체 60 (100 mg, 0.252 mmol), DCM (2.5 mL), TFA (0.5 mL)를 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 도웁스 (Dowex) 550 A 수지로 처리하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 수지를 여과로 제거하고, 여액을 진공 하에 무색의 오일로 농축시켜, 이를 추가의 정제 없이, 다음 단계에서 취하였다. MS (ESI) $C_{16}H_{19}N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 297.16; m/z 실측치, 298.0.

[1467] 단계 B: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤. 단계 A의 생성물로 중간체 20을 대체하고, 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘으로 중간체 55를 대체하여, 실시예 307을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 403.21; m/z 실측치, 404.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.83 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 4H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 4H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

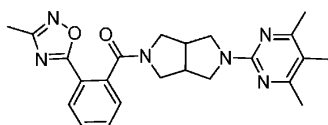
[1468] 실시예 308: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1469]

[1470] 단계 A에서 중간체 61로 중간체 60을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 403.21; m/z 실측치, 404.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 5H), 3.78 - 3.60 (m, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.29 (s, 6H).

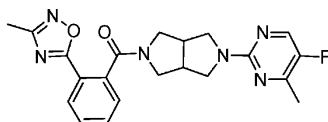
[1471] 실시예 309: 2-{[2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐}-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1472]

[1473] 단계 A에서 중간체 62로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 중간체 56으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{26}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 418.21; m/z 실측치, 419.3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (dd, J = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.06 (s, 3H).

[1474] 실시예 310: 2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

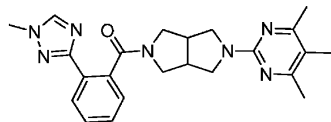


[1475]

[1476] 단계 A에서 중간체 62로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 중간체 55로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 408.17; m/z 실측치, 409.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.10 (dd, J = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.8

Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (d, J = 2.5 Hz, 3H).

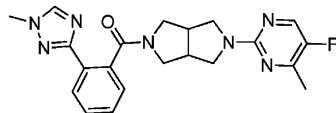
[1477] 실시예 311: 2-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1478]

[1479] 단계 A에서 중간체 61로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 중간체 56으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 417.23; m/z 실측치, 418.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 5H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.06 (s, 3H).

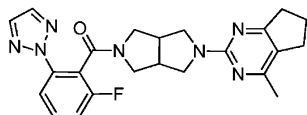
[1480] 실시예 312: 2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-([2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1481]

[1482] 단계 A에서 중간체 61로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 중간체 55로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 407.19; m/z 실측치, 408.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (dd, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.35 (d, J = 2.5 Hz, 3H).

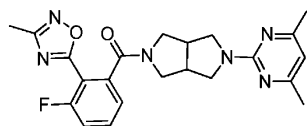
[1483] 실시예 313: 2-[5-([2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘.



[1484]

[1485] 중간체 16으로 중간체 20을 대체하고, 2-클로로-4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘으로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 433.20; m/z 실측치, 434.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.49 (m, 5H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H).

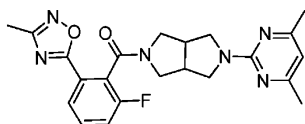
[1486] 실시예 314: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1487]

[1488] 중간체 23으로 중간체 15를 대체하고, 중간체 63으로 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 59와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 422.19; m/z 실측치, 423.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

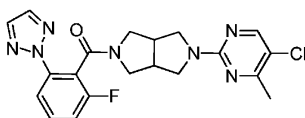
[1489] 실시예 315: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-플루오로-6-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1490]

[1491] 중간체 23으로 중간체 15를 대체하고, 중간체 64로 2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 중간체 59와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 422.19; m/z 실측치, 423.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.32 - 6.23 (m, 1H), 3.99 - 3.46 (m, 7H), 3.27 - 2.95 (m, 3H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 6H).

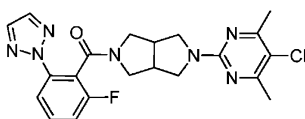
[1492] 실시예 316: 2-(5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1493]

[1494] 중간체 16으로 중간체 20을 대체하고, 중간체 65로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}ClFN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 427.13; m/z 실측치, 428.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.00 - 3.54 (m, 7H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

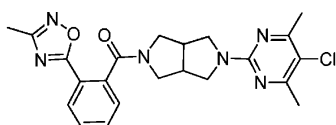
[1495] 실시예 317: 2-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1496]

[1497] 중간체 16으로 중간체 20을 대체하고, 중간체 66으로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{21}ClFN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 441.15; m/z 실측치, 442.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.00 - 3.73 (m, 3H), 3.70 - 3.46 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 2H), 2.42 (s, 6H).

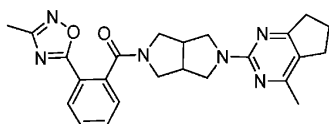
[1498] 실시예 318: 2-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1499]

[1500] 단계 A에서 중간체 62로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 중간체 66으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}ClN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 438.16; m/z 실측치, 439.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.11 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 9H).

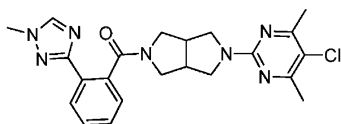
[1501] 실시예 319: 4-메틸-2-[5-{[2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐}헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘.



[1502]

[1503] 단계 A에서 중간체 62로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 2-클로로-4-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 430.21; m/z 실측치, 431.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.10 (dd, J = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H).

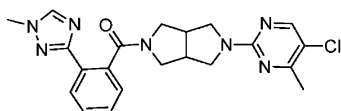
[1504] 실시예 320: 2-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1505]

[1506] 단계 A에서 중간체 61로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 중간체 66으로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}ClN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 437.17; m/z 실측치, 438.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 4H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.41 (s, 6H).

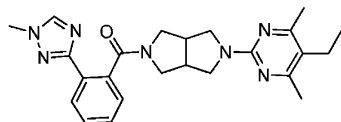
[1507] 실시예 321: 2-(5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1508]

[1509] 단계 A에서 중간체 61로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 중간체 65로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}ClN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 423.16; m/z 실측치, 424.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 5H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

[1510] 실시예 322: 2-(5-에틸-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



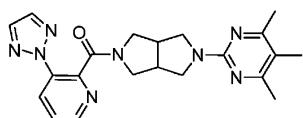
[1511]

[1512]

단계 A에서 중간체 61로 중간체 60을 대체하고, 단계 B에서 중간체 67로 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 307과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{29}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 431.24; m/z 실측치, 432.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 5H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1513]

실시예 323: 2-([3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐)-5-(4,5,6-트라이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



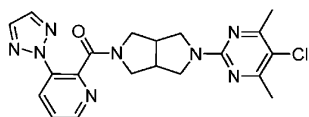
[1514]

[1515]

중간체 68로 중간체 20을 대체하고, 중간체 56으로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 계산하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{24}N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 404.21; m/z 실측치, 405.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, J = 4.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.3 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.07 (s, 3H).

[1516]

실시예 324: 2-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



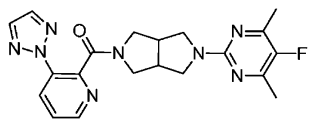
[1517]

[1518]

중간체 68로 중간체 20을 대체하고, 중간체 66으로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}ClN_8O$ 에 대한 질량 계산치, 424.15; m/z 실측치, 425.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, J = 4.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.3 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.42 (s, 6H).

[1519]

실시예 325: 2-(5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.

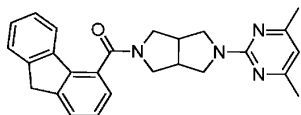


[1520]

[1521]

중간체 68로 중간체 20을 대체하고, 중간체 69로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}FN_8O$ 에 대한 질량 계산치, 408.18; m/z 실측치, 409.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, J = 4.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.3 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.33 (d, J = 2.6 Hz, 6H).

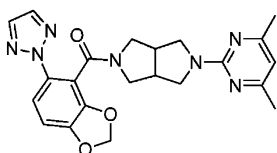
[1522] 실시예 326: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-(9H-플루오렌-4-일카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1523]

[1524] 9H-플루오렌-4-카복실산으로 3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}FN_8O$ 에 대한 질량 계산치, 410.52; m/z 실측치, 411.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 4.13 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.11 (dtd, J = 12.5, 7.5, 4.9 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.28 (s, 6H).

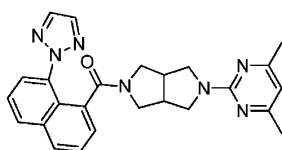
[1525] 실시예 327: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(5-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조[1,3]다이옥솔-4-일)-메탄온.



[1526]

[1527] 5-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조[1,3]다이옥솔-4-카복실산 (중간체 76)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 433.47; m/z 실측치, 434.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.13 - 5.99 (m, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.74 - 3.50 (m, 5H), 3.26 (ddd, J = 43.0, 10.7, 5.1 Hz, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).

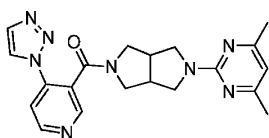
[1528] 실시예 328: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(8-[1,2,3]트리아졸-2-일-나프탈렌-1-일)-메탄온.



[1529]

[1530] 8-[1,2,3]트리아졸-2-일-나프탈렌-1-카복실산 (중간체 75)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 439.41; m/z 실측치, 440.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (m, J = 11.0, 7.1, 2.7 Hz, 2H), 7.80 (m, J = 51.6 Hz, 2H), 7.69 - 7.49 (m, 4H), 6.31 (m, J = 12.7 Hz, 1H), 3.91 (m, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.62 (m, 4H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.18 (m, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.30 (m, J = 8.3 Hz, 6H).

[1531] 실시예 329: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-피리딘-3-일)-메탄온.



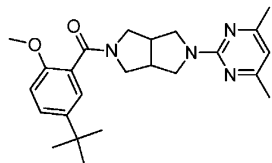
[1532]

[1533] 4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산 (중간체 81)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{22}N_8O$ 에 대한 질량 계산치,

390.40; m/z 실측치, 391.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.86 (ddd, J = 16.6, 12.3, 7.7 Hz, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.56 (ddd, J = 16.5, 12.3, 4.8 Hz, 2H), 3.35 (dt, J = 14.9, 7.7 Hz, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H).

[1534]

실시예 330: (5-tert-부틸-2-메톡시-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄올.



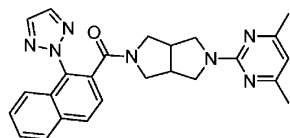
[1535]

[1536]

5-tert-부틸-2-메톡시벤조산으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{32}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 408.54; m/z 실측치, 409.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.34 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 12.7, 7.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 11.0, 4.7 Hz, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.28 (s, 9H).

[1537]

실시예 331: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(1-[1,2,3]트라이아졸-2-일-나프탈렌-2-일)-메탄올.



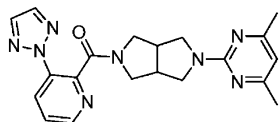
[1538]

[1539]

1-[1,2,3]트라이아졸-2-일-나프탈렌-2-카복실산 (중간체 73)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 439.52; m/z 실측치, 440.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dddd, J = 14.9, 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.83 (dd, J = 11.6, 7.5 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 14.6, 12.2, 7.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 4H), 3.19 (dd, J = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.31 (s, 6H).

[1540]

실시예 332: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(3-[1,2,3]트라이아졸-2-일-피리딘-2-일)-메탄올.



[1541]

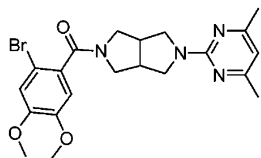
[1542]

3-[1,2,3]트라이아졸-2-일-피리딘-2-카복실산 (중간체 72)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. 산의 정제 (이전 단계에서)로부터 과량의 아세트산이 여전히 남아 있었으며, 부산물로서 상당량의 아세트아미드가 형성되게 하였으며, 이를 표제 화합물에 부가적으로 분리하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{22}N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 390.44; m/z 실측치, 391.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.92 (td, J = 12.5, 7.4 Hz, 2H), 3.80 - 3.57 (m, 5H), 3.26 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).

[1543]

실시예 333: (2-브로모-4,5-다이메톡시-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-

c]피롤-2-일]-메탄온.



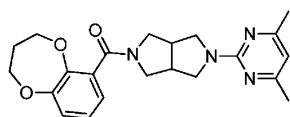
[1544]

[1545]

5-아세트아미도-2-브로모벤조산으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{25}BrN_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 461.35; m/z 실측치, 463.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.98 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.86 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 3.79 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

[1546]

실시예 334: (3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-6-일)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



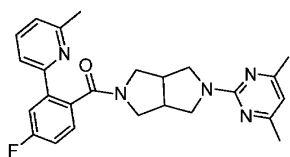
[1547]

[1548]

3,4-다이하이드로-2H-1,5-벤조다이옥세핀-6-카복실산으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 394.47; m/z 실측치, 395.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.99 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 19.1, 12.1, 7.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.14 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

[1549]

실시예 335: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



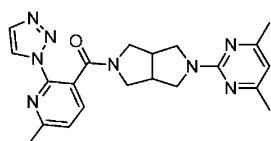
[1550]

[1551]

6-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘으로 5-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 248과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21; 실측치 432.2 $[M+H]^+$.

[1552]

실시예 336: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-1-일-피리딘-3-일)-메탄온.



[1553]

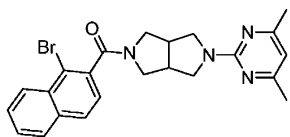
[1554]

6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-1-일-니코틴산 (중간체 71)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{24}N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 404.47; m/z 실측치, 405.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 12.6, 7.7 Hz, 1H), 3.91

(dd, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.51 (ddd, J = 16.0, 11.1, 5.9 Hz, 2H), 3.15 (dt, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

[1555]

실시예 337: (1-브로모-나프탈렌-2-일)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



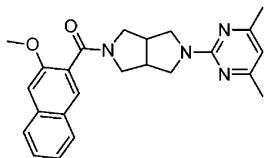
[1556]

[1557]

5-아세트아미도-2-브로모벤조산으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}BrN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 451.36; m/z 실측치, 451.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.77 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 52.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 65.6 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H).

[1558]

실시예 338: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(3-메톡시-나프탈렌-2-일)-메탄온.



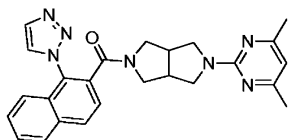
[1559]

[1560]

3-메톡시-2-나프토산으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 402.49; m/z 실측치, 403.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 12.7, 7.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 4H), 3.79 - 3.62 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

[1561]

실시예 339: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(8-[1,2,3]트라이아졸-2-일-나프탈렌-1-일)-메탄온.



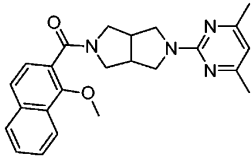
[1562]

[1563]

1-[1,2,3]트라이아졸-1-일-나프탈렌-2-카복실산 (중간체 74)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트라이아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 439.52; m/z 실측치, 440.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

[1564]

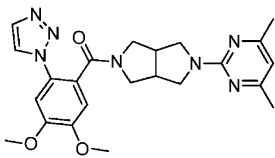
실시예 340: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(1-메톡시-나프탈렌-2-일)-메탄온.



[1565]

[1566] 1-메톡시-2-나프토산으로 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 402.49; m/z 실측치, 403.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.84 (dt, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 3.80 – 3.55 (m, 4H), 3.48 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

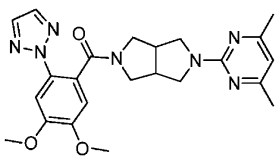
[1567] 실시예 341: (4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1568]

[1569] 2,3-다이메톡시-6-[1,2,3]트리아졸-1-일-벤조산 (중간체 78)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 449.51; m/z 실측치, 450.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.95 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.74 (ddd, J = 29.3, 15.1, 7.9 Hz, 3H), 3.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H).

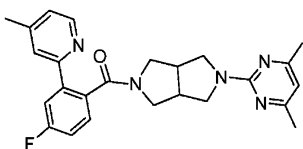
[1570] 실시예 342: (4,5-다이메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-메탄온.



[1571]

[1572] 2,3-다이메톡시-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산 (중간체 77)으로 6-메틸-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-니코틴산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 275와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O_3$ 에 대한 질량 계산치, 449.51; m/z 실측치, 450.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.70 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (dt, J = 11.6, 7.6 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 12.5, 4.1 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.85 (d, J = 24.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H).

[1573] 실시예 343: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.

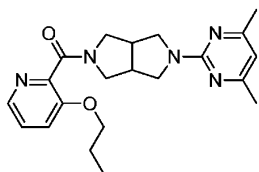


[1574]

[1575] 4-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘으로 5-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시

예 248과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21; m/z 실측치, 432.2 $[M+H]^+$.

[1576] 실시예 344: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-프로폭시피리딘-2-일)메탄온.

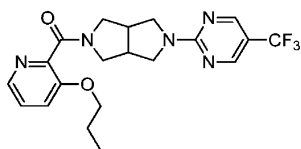


[1577]

[1578] 표제 화합물을 중간체 23 및 2-프로폭시니코틴산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{27}N_5O_2$ 질량 계산치, 381.48; m/z 실측치, 382.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD): 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.10-3.97 (m, 3H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1579] 하기의 예측예를 이전의 실시예에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

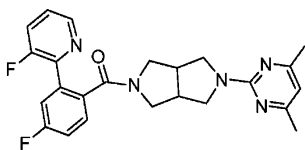
[1580] 실시예 345: (3-프로폭시피리딘-2-일)(5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1581]

[1582] MS (ESI) $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 421.17.

[1583] 실시예 346: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)메탄온.

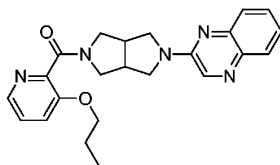


[1584]

[1585] 3-플루오로-2-(트라이부틸스타닐)피리딘으로 5-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 248과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_2N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 435.19; 실측치, 436.2 $[M+H]^+$.

[1586] 예측예 347 및 348을 이전의 실시예에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

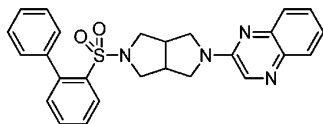
[1587] 실시예 347: (3-프로폭시피리딘-2-일)(5-(퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1588]

[1589] MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 403.20.

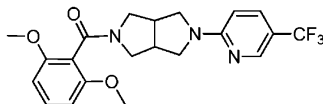
[1590] 실시예 348: 2-(5-([1,1'-바이페닐]-2-일설포닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)퀴놀살린.



[1591]

[1592] 표제 화합물을 바이페닐설포닐클로라이드 및 중간체 35를 사용하여 합성할 수 있다. MS (ESI) $C_{26}H_{24}N_4O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 456.16.

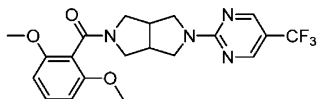
[1593] 실시예 349: 2-[(2,6-다이메톡시페닐)카보닐]-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1594]

[1595] 표제 화합물을 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 및 2,6-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ 질량 계산치, 421.42; m/z 실측치, 422.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD): 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.72-6.66 (m, 2H), 4.03-3.48 (m, 14H), 3.28-3.22 (m, 2H).

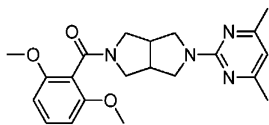
[1596] 실시예 350: (2,6-다이메톡시페닐)(5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1597]

[1598] 예측적 표제 화합물을 5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤 및 2,6-다이메톡시벤조산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 합성할 수 있다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 422.16.

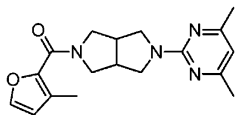
[1599] 실시예 351: (2,6-다이메톡시페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1600]

[1601] 표제 화합물을 중간체 23 및 2,6-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_3$ 질량 계산치, 382.47; m/z 실측치, 383.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD): 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.55 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 3H), 2.53 (s, 6H).

[1602] 실시예 352: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-메틸푸란-2-일)메탄온.

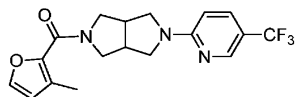


[1603]

[1604] 3-메틸푸란-2-카복실산으로 3-플루오로-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-벤조산을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{18}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 326.17. m/z 실측치, 327.2

$[M+H]^+$.

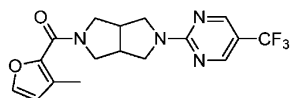
[1605] 실시예 353: 2-[(3-메틸푸란-2-일)카보닐]-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1606]

[1607] 표제 화합물을 2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 및 3-메틸푸란-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$ 질량 계산치, 365.36; m/z 실측치, 366.0 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.39 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.17 (brs, 1H), 3.94 (brs, 1H), 3.81 (brs, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.50 (br s, 2H), 3.11 (brs, 2H), 2.37 (s, 3H).

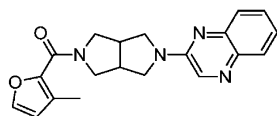
[1608] 실시예 354: (3-메틸푸란-2-일)(5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1609]

[1610] 예측적 표제 화합물을 5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤 및 3-메틸푸란-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사하게 제조할 수 있다. MS (ESI) $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 366.13.

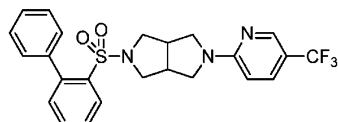
[1611] 실시예 355: (3-메틸푸란-2-일)(5-(퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1612]

[1613] 표제 화합물을 중간체 35 및 3-메틸푸란-2-카복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{20}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 348.16; m/z 실측치, 349.0 $[M+H]^+$.

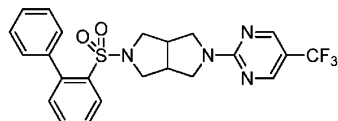
[1614] 실시예 356: 2-([1,1'-바이페닐]-2-일설포닐)-5-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1615]

[1616] 표제 화합물을 바이페닐설포닐클로라이드 및 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 사용하여 제조할 수 있다. MS (ESI) $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 473.14; m/z 실측치, 474.1 $[M+H]^+$.

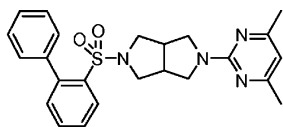
[1617] 실시예 357: 2-([1,1'-바이페닐]-2-일설포닐)-5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1618]

[1619] 예측적 표제 화합물을 바이페닐설포닐클로라이드 및 5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 사용하여 제조할 수 있다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 474.13.

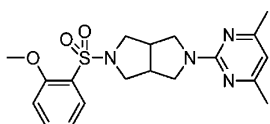
[1620] 실시예 358: 2-([1,1'-바이페닐]-2-일설포닐)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1621]

[1622] 표제 화합물을 바이페닐설포닐클로라이드 및 4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 사용하여 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 434.18; m/z 실측치, 435.2 $[M+H]^+$.

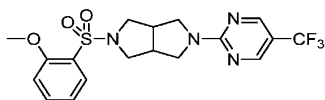
[1623] 실시예 359: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-((2-메톡시페닐)설포닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1624]

[1625] 표제 화합물을 2-메톡시페닐)설포닐클로라이드 및 중간체 23을 사용하여 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{24}N_4O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 388.16; m/z 실측치, 389.2 $[M+H]^+$.

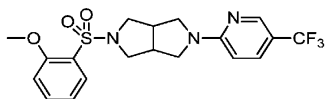
[1626] 실시예 360: 2-((2-메톡시페닐)설포닐)-5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1627]

[1628] 예측적 표제 화합물을 2-메톡시페닐)설포닐클로라이드 및 5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 사용하여 제조할 수 있다. MS (ESI) $C_{18}H_{19}F_3N_4O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 428.11.

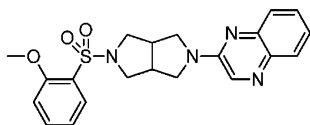
[1629] 실시예 361: 2-((2-메톡시페닐)설포닐)-5-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1630]

[1631] 표제 화합물을 2-메톡시페닐)설포닐클로라이드 및 5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 사용하여 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{20}F_3N_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 427.12; m/z 실측치, 428.2 $[M+H]^+$.

[1632] 실시예 362: 2-(5-((2-메톡시페닐)설포닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)퀴놀살린.

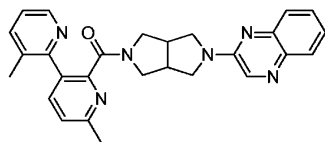


[1633]

[1634] 표제 화합물을 2-메톡시페닐)설포닐클로라이드 및 중간체 35를 사용하여 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_4O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 410.14; m/z 실측치, 411.1 $[M+H]^+$.

[1635] 예측예 363 내지 365는 이전에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

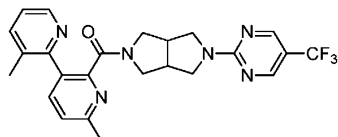
[1636] 실시예 363: (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(5-(퀴녹살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1637]

[1638] MS (ESI) $C_{27}H_{26}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 450.22.

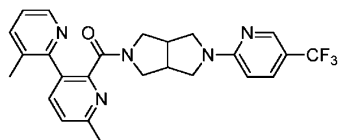
[1639] 실시예 364: (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1640]

[1641] MS (ESI) $C_{27}H_{23}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 468.19.

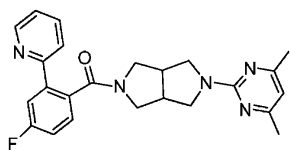
[1642] 실시예 365: (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1643]

[1644] MS (ESI) $C_{25}H_{24}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 467.19.

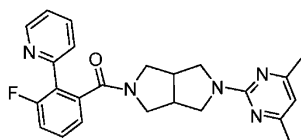
[1645] 실시예 366: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-일)페닐)메탄온.



[1646]

[1647] 촉매 CuI의 첨가와 함께, (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-아이오도페닐)메탄온으로 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-아이오도페닐)메탄온을 대체하고, 다이옥산으로 DME를 대체하고, 마이크로파로 30분 동안 130℃로 가열하여, 표제 화합물을 실시예 367과 유사한 방식으로 제조하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 행군 다음, 농축시키고, RP 아질런트 HPLC 상에서 정제하고, 분획을 동결건조시켰다. MS (ESI) $C_{24}H_{24}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 417.20; m/z 실측치, 418.2 $[M+H]^+$.

[1648] 실시예 367: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)메탄온.

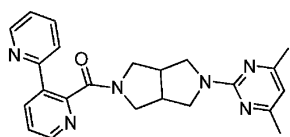


[1649]

[1650] (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)메탄온. (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-아이오도페

닐)메탄온 (51 mg, 0.11 mmol) 및 2-트라이부틸스탄난 피리딘 (57 mg, 0.13 mmol)을 합하고, 탈기된 DME에 용해시킨 다음, N₂를 버블링시키면서 5분 동안 퍼지시켰다. 반응물을 Pd(PPh₃)₄로 처리한 다음, 밀봉된 용기 내에서 버블링시키면서 5분 동안 퍼지시킨 다음, 마이크로파로 90분 동안 160℃로 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고, 0-3.5 % NH₃ MeOH/CH₂Cl₂와 함께 16 g SiO₂에서 정제하였다. MS (ESI) C₂₄H₂₄FN₅O에 대한 질량 계산치, 417.49; m/z 실측치, 418.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (dddd, J = 8.2, 5.6, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 9.0, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (tdd, J = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.97 (dd, J = 12.7, 7.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.5, 7.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

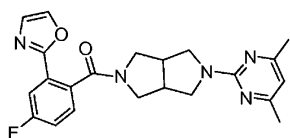
[1651] 실시예 368: [2,3'-바이피리딘]-2'-일(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1652]

[1653] 표제의 예측예를 이전에 기재된 바와 같은 절차에 따라 합성할 수 있다. MS (ESI) C₂₃H₂₄N₆O에 대한 질량 계산치, 400.48

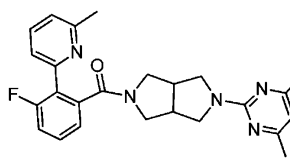
[1654] 실시예 369: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온.



[1655]

[1656] 2-(트라이-N-부틸스타닐)옥사졸로 2-트라이부틸스탄난 피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 248과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₂FN₅O₂에 대한 질량 계산치, 407.18; 실측치, 408.2 [M+H]⁺.

[1657] 실시예 370: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.

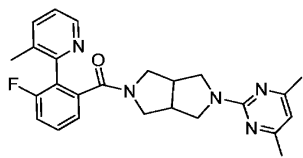


[1658]

[1659] 6-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘으로 2-트라이부틸스탄난 피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 367과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) C₂₅H₂₆FN₅O에 대한 질량 계산치, 431.51; m/z 실측치, 432.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, J = 13.8, 4.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.84 - 3.73 (m, J = 20.1, 12.0, 7.6 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.40 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

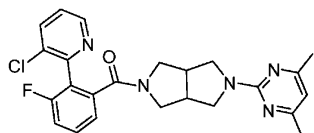
[1660] 실시예 371: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



[1661]

[1662] 표제 화합물을 실시예 367과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.51; m/z 실측치, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.37 (d, J = 40.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.41 (td, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, J = 19.5, 9.7 Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.96 - 3.45 (m, 6H), 3.46 - 3.19 (m, J = 11.6, 7.6 Hz, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).

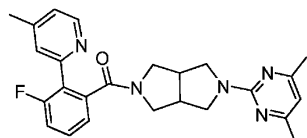
[1663] 실시예 372: (2-(3-클로로피리딘-2-일)-3-플루오로페닐)(5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1664]

[1665] 표제 화합물을 실시예 367과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}ClFN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 451.93; m/z 실측치, 452.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.51 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 28.1, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, J = 10.6, 7.7 Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 - 3.59 (m, J = 23.3, 9.8 Hz, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 33.2, 12.0 Hz, 2H), 3.37 - 3.11 (m, J = 59.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.31 (s, 6H).

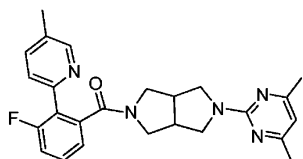
[1666] 실시예 373: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



[1667]

[1668] 표제 화합물을 실시예 367과 유사한 방식으로 계산하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.51; m/z 실측치, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, J = 2.7, 1.1 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.79 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J = 8.7, 7.1, 2.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 12.6, 4.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

[1669] 실시예 374: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.

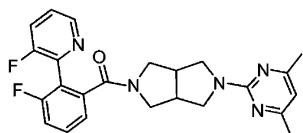


[1670]

[1671] 표제 화합물을 실시예 367과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.51; m/z 실측치, 432.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.42 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.67 (m, J = 11.3, 7.2, 4.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.39 (m, 4H), 3.28 (dd, J = 10.9, 4.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.31 (s,

9H).

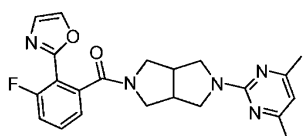
[1672] 실시예 375: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)메탄온.



[1673]

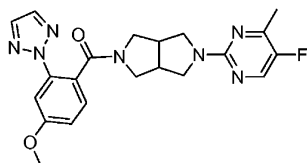
[1674] 3-플루오로-2-(트라이부틸스타닐)피리딘으로 2-트라이부틸스타닐 피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 367과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_2N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 435.48; m/z 실측치, 436.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.85 - 3.60 (m, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.31 (s, 6H).

[1675] 실시예 376: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온.



[1676]

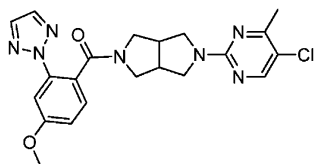
[1677] 2-(트라이-N-부틸스타닐)옥사졸로 2-트라이부틸스타닐 피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 367과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.45; m/z 실측치, 408.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.73 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 3H), 3.52 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.30 (s, 6H). 실시예 377: 2-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1678]

[1679] ACN (1 mL) 중의 (헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온 (실시예 288 - 단계 B, 33 mg, 0.10 mmol), 2-클로로-5-플루오로-4-메틸피리미딘 (중간체 55, 15 mg, 0.10 mmol) 및 DIPEA (54 μ l, 0.3 mmol)를 마이크로파 반응기에서 200°C에서 2시간 동안 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 농축시키고, 분취용 HPLC (아질런트, 염기성)를 통해 정제하여, 표제 화합물을 투명한 오일로서 제공하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O_2$ 질량 계산치, 423.45; m/z 실측치, 424.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 5H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 3.07 - 2.87 (m, 3H), 2.37 (t, J = 4.9 Hz, 3H).

[1680] 실시예 378: 2-(5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일)-5-{[4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



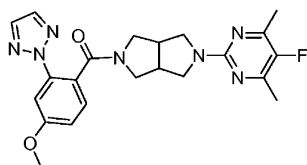
[1681]

[1682]

표제 화합물을 2-클로로-5-플루오로-4-메틸피리미딘 대신에 2,5-다이클로로-4-메틸피리미딘 (중간체 65)을 사용하여, 실시예 377과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}ClN_7O_2$ 질량 계산치, 439.91; m/z 실측치, 440.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.13 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.51 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 20.6, 10.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 5H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.30 (m, 2H), 3.08 - 2.87 (m, 3H), 2.44 (s, J = 11.6 Hz, 3H).

[1683]

실시예 379: 2-(5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



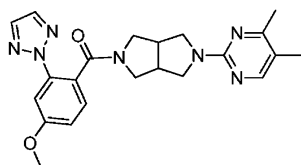
[1684]

[1685]

표제 화합물을 2-클로로-5-플루오로-4-메틸피리미딘 대신에 2-클로로-5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘 (중간체 69)을 사용하여, 실시예 377과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}FN_7O_2$ 질량 계산치, 437.48; m/z 실측치, 438.2 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.74 (s, 2H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.32 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[1686]

실시예 380: 2-(4,5-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



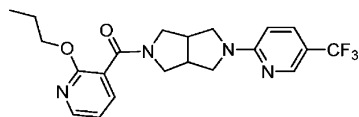
[1687]

[1688]

표제 화합물을 2-클로로-5-플루오로-4-메틸피리미딘 대신에 2-클로로-4,5-다이메틸피리미딘 (중간체 57)을 사용하여 실시예 377과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 질량 계산치, 419.49; m/z 실측치, 420.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7.99 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 5H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.07 - 2.85 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[1689]

실시예 381: 2-[(3-프로폭시피리딘-2-일)카보닐]-5-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



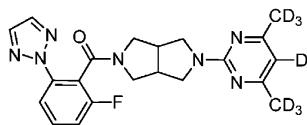
[1690]

[1691]

표제 화합물을 5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 및 2-프로폭시니코틴산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$ 질량 계산치, 420.40; m/z 실측치,

421.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD): 8.31 (s, 2H), 8.19 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.07-3.93 (m, 3H), 3.79-3.60 (m, 4H), 3.44-3.35 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

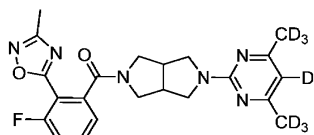
[1692] 실시예 382: 2-{4,6-비스[(2H_3)메틸](2H)피리미딘-2-일}-5-{[2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1693]

[1694] DCM (2.6 mL) 중의 중간체 91 (150 mg, 0.26 mmol)의 용액에 중간체 12 (55 mg, 0.26 mmol)에 이어서, EDCI (76 mg, 0.4 mmol), HOBT (54 mg, 0.4 mmol) 및 TEA (0.15 mL, 1.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, 추가량의 EDCI (76 mg, 0.4 mmol) 및 TEA (0.15 mL, 1.06 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 추가 24시간 후에, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 크로마토그래피 (헥산 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해, 목적 생성물을 무색의 거품 (63 mg, 58%)으로 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{15}D_7FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 414.23; m/z 실측치, 415.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 4.01 - 3.50 (m, 7H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 2H).

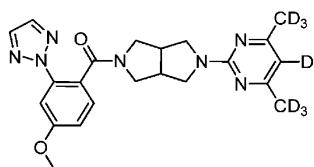
[1695] 실시예 383: 2-{4,6-비스[(2H_3)메틸](2H)피리미딘-2-일}-5-{[3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1696]

[1697] 중간체 63으로 중간체 12를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 382와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{16}D_7FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 429.23; m/z 실측치, 430.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

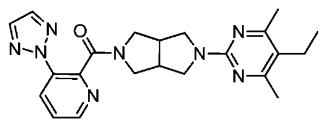
[1698] 실시예 384: 2-{4,6-비스[(2H_3)메틸](2H)피리미딘-2-일}-5-{[4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1699]

[1700] 중간체 54로 중간체 12를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 382와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}D_7N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 426.25; m/z 실측치, 427.3 $[M+1]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.73 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 5H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 3H).

[1701] 실시예 385: 2-(5-에틸-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-{[3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일]카보닐}옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



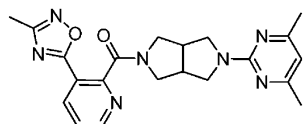
[1702]

[1703]

중간체 68로 중간체 20을 대체하고, 중간체 67로 중간체 55를 대체하여, 표제 화합물을 실시예 290과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 418.22; m/z 실측치, 419.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.52 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[1704]

실시예 386: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)피리딘-2-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤.



[1705]

[1706]

단계 A: 2-(메톡시카보닐)니코틴산. 2,3-피리딘카복실산 무수물 (2.32 g, 15.55 mmol)을 MeOH (11 mL)에 용해시키고, 14시간 동안 환류 하에 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 백색 고체로 농축시켰으며, 이는 2-(메톡시카보닐)니코틴산 및 3-(메톡시카보닐)피롤린산의 혼합물이었다. 이러한 혼합물을 그대로 사용하였다. MS (ESI) $C_8H_7NO_4$ 에 대한 질량 계산치, 181.04; m/z 실측치, 181.9.

[1707]

단계 B: (E)-메틸 3-((((1-아미노에틸리덴)아미노)옥시)카보닐)피롤리네이트. 0°C에서, THF (7 mL) 중의 단계 A의 생성물 (250 mg, 1.38 mmol)에 에틸 클로로포르메이트 (0.17 mL, 1.38 mmol)에 이어서, TEA (0.29 mL, 2.07 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, 아이스 배쓰를 제거하고, 2시간 후에, N-하이드록시아세트아미딘 (102 mg, 1.38 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 실온에서 14시간 후에, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 크로마토그래피 (헥산 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해, 목적하는 (E)-메틸 3-((((1-아미노에틸리덴)아미노)옥시)카보닐)피롤리네이트 (200 mg, 70%) 및 (E)-메틸 2-((((1-아미노에틸리덴)아미노)옥시)카보닐)니코티네이트 (60 mg, 18%)를 얻었다. MS (ESI) $C_{10}H_{11}N_3O_4$ 에 대한 질량 계산치, 237.08; m/z 실측치, 238.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.79 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

[1708]

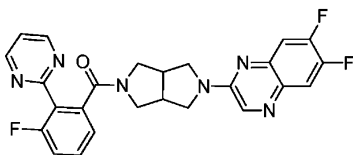
단계 C: 3-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)피롤린산. 단계 B의 생성물 (180 mg, 0.76 mmol)에 t-BuOH (4 mL)에 이어서, NaOAc (94 mg, 1.14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 14시간 동안 가열하였다. 혼합물이 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하여, 3-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)피롤린산 (60 mg, 39%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1709]

단계 D: 2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-5-([3-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)피리딘-2-일]카보닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤. DCM (3 mL) 중의 단계 C의 생성물 (60 mg, 0.30 mmol)의 용액에 중간체 23 (65 mg, 0.30 mmol)에 이어서, EDCI (85 mg, 0.44 mmol), HOBt (60 mg, 0.44 mmol) 및 TEA (0.08 mL, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축하였다. 크로마토그래피 (DCM 내지 8%의 MeOH 중의 2 M NH_3 /DCM)에 의해, 목적 화합물을 무색의 거품 (49 mg, 41%)으로 얻었다. MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 405.19; m/z 실측치, 406.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 6.31 - 6.26 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 6H).

[1710]

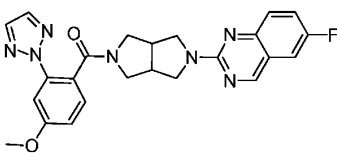
실시예 387: (5-(6,7-다이하이드로퀴놀리딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



[1711]

[1712] 표제 화합물을 마지막 단계에서 중간체 44 및 중간체 50을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 476.16; m/z 실측치, 477.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.74 (t, $J = 12.5$, 2H), 8.25 (d, $J = 20.5$, 1H), 7.65 (dd, $J = 10.5$, 8.4, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 3.97 - 3.74 (m, 3H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 3.38 (dd, $J = 11.1$, 4.6, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 2H).

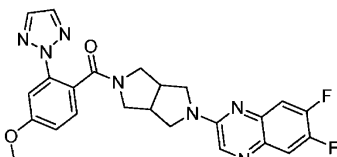
[1713] 실시예 388: (5-(6,7-다이플루오로퀴놀록살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1714]

[1715] 표제 화합물을 마지막 단계에서 중간체 43 및 중간체 54를 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{22}FN_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.18; m/z 실측치, 460.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.97 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.59 (dd, $J = 9.0$, 4.7, 1H), 7.47 (ddd, $J = 17.7$, 9.5, 2.6, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 8.5$, 2.5, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 5H), 3.74 (ddt, $J = 17.0$, 11.6, 8.8, 3H), 3.64 - 3.33 (m, 2H), 3.12 - 2.93 (m, 3H).

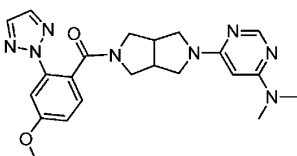
[1716] 실시예 389: (5-(6,7-다이플루오로퀴놀록살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1717]

[1718] 표제 화합물을 마지막 단계에서 중간체 44 및 중간체 54를 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 477.17; m/z 실측치, 478.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.26 (d, $J = 14.7$, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.63 (dd, $J = 10.6$, 8.5, 1H), 7.49 (t, $J = 7.1$, 1H), 7.41 (dd, $J = 11.4$, 8.0, 1H), 7.33 (t, $J = 6.7$, 1H), 6.95 (dt, $J = 8.4$, 4.2, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 5H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 11.0$, 3.5, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 2H).

[1719] 실시예 390: (5-(6-(다이메틸아미노)피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.

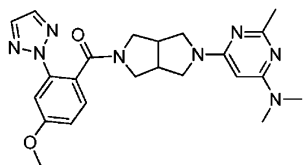


[1720]

[1721] 표제 화합물을 (헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 (실시예 288, 단계 B로부터의 생성물) 및 6-클로로-N,N-다이메틸피리미딘-4-아민을 사용하여 제조하였다.

MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_8O_2$ 질량 계산치, 434.49; m/z 실측치, 435.2 $[M+H]^+$.

[1722] 실시예 391: (5-(6-(다이메틸아미노)-2-메틸피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.

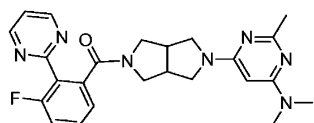


[1723]

[1724] 표제 화합물을 (헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온 (실시예 288, 단계 B로부터의 생성물) 및 6-클로로-N,N,2-트라이메틸피리미딘-4-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{28}N_8O_2$ 질량 계산치, 448.52; m/z 실측치, 449.2 $[M+H]^+$.

[1725] 예측예 392 내지 398을 이전에 기재된 절차를 사용하여 제조할 수 있다.

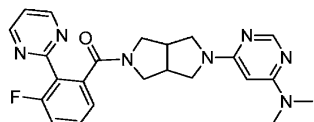
[1726] 실시예 392: (5-(6-(다이메틸아미노)-2-메틸피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1727]

[1728] 예측적 표제 화합물을 6-클로로-N,N,2-트라이메틸피리미딘-4-아민을 사용하여 합성할 수 있다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.51

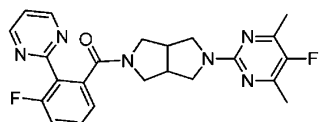
[1729] 실시예 393: (5-(6-(다이메틸아미노)피리미딘-4-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1730]

[1731] 예측적 표제 화합물을 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 및 6-클로로-N,N-다이메틸피리미딘-4-아민을 사용하여 합성할 수 있다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_7O$ 질량 계산치, 433.48

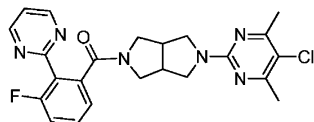
[1732] 실시예 394: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(5-(5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1733]

[1734] 예측적 표제 화합물을 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 및 2-클로로-5-플루오로-4,6-다이메틸피리미딘을 사용하여 합성할 수 있다. MS (ESI) $C_{23}H_{22}F_2N_6O$ 질량 계산치, 436.46

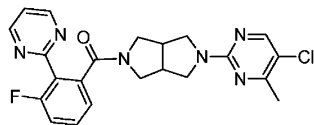
[1735] 실시예 395: (5-(5-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1736]

[1737] 예측적 표제 화합물을 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 및 2,5-다이클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 사용하여 합성할 수 있다. MS (ESI) $C_{23}H_{22}ClFN_6O_2$ 질량 계산치, 452.91

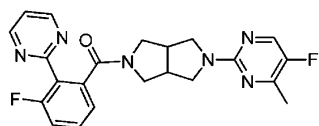
[1738] 실시예 396: (5-(5-클로로-4-메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1739]

[1740] 예측적 표제 화합물을 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 및 2,5-다이클로로-4-메틸피리미딘을 사용하여 합성할 수 있다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}ClFN_6O$ 질량 계산치, 438.89.

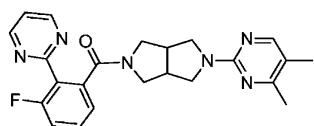
[1741] 실시예 397: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(5-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1742]

[1743] 예측적 표제 화합물을 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 및 2-클로로-5-플루오로-4-메틸피리미딘을 사용하여 제조할 수 있다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}F_2N_6O$ 질량 계산치, 434.49.

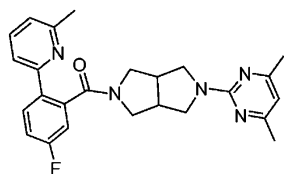
[1744] 실시예 398: (5-(4,5-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1745]

[1746] MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 질량 계산치, 418.47

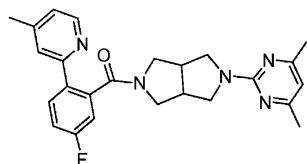
[1747] 실시예 399: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



[1748]

[1749] (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-아이오도페닐)메탄온으로 (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(4-플루오로-2-아이오도페닐)메탄온을 대체하고, CuI의 첨가와 함께, 6-메틸-2-(트라이부틸스탄닐)피리딘으로 2-트라이부틸스탄난 피리미딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 248과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21; m/z 실측치, 432.2 $[M+1]^+$.

[1750] 실시예 400: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



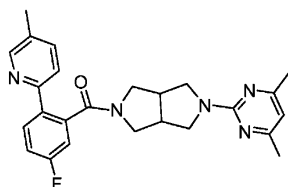
[1751]

[1752]

4-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘으로 6-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 399와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21; m/z 실측치, 432.2 $[M+1]^+$.

[1753]

실시예 401: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



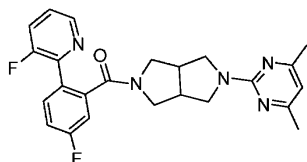
[1754]

[1755]

5-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘으로 6-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 399와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21; m/z 실측치, 432.2 $[M+1]^+$.

[1756]

실시예 402: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)메탄온.



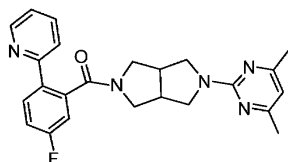
[1757]

[1758]

3-플루오로-2-(트라이부틸스타닐)피리딘으로 6-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 399와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_2N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 435.19; m/z 실측치, 436.2 $[M+1]^+$.

[1759]

실시예 403: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)메탄온.



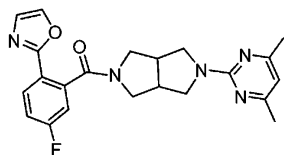
[1760]

[1761]

2-트라이-N-부틸스타닐피리딘으로 6-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 399와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{24}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 417.20; m/z 실측치, 418.2 $[M+1]^+$.

[1762]

실시예 404: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온.

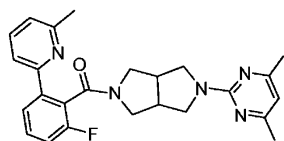


[1763]

[1764] 2-(트라이-N-부틸스타닐)옥사졸로 6-메틸-2-(트라이부틸스타닐)피리딘을 대체하여, 표제 화합물을 실시예 399와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.18; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.04 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.29 (s, 6H).

[1765] 예측예 405 내지 410을 이전에 기재된 절차를 사용하여 만들 수 있다.

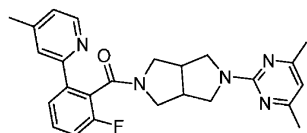
[1766] 실시예 405: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



[1767]

[1768] MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21;

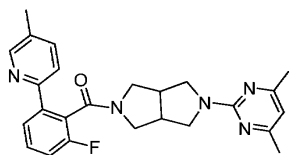
[1769] 실시예 406: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



[1770]

[1771] MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21;

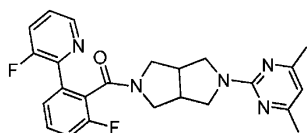
[1772] 실시예 407: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)메탄온.



[1773]

[1774] MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 431.21;

[1775] 실시예 408: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐)메탄온.

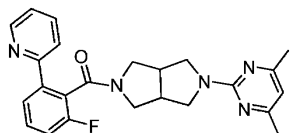


[1776]

[1777] MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_2N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 435.19;

[1778] 실시예 409: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(피리딘

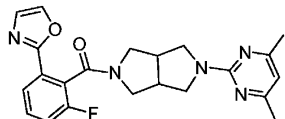
-2-일)페닐)메탄온.



[1779]

[1780] MS (ESI) $C_{24}H_{24}FN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 417.20;

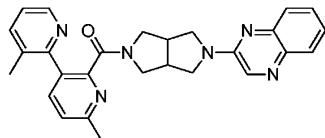
[1781] 실시예 410: (5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(6-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온.



[1782]

[1783] MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.18;

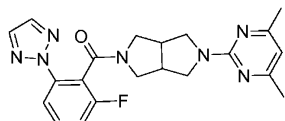
[1784] 실시예 411: (3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(5-(퀴놀살린-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄온.



[1785]

[1786] MS (ESI) $C_{27}H_{26}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 450.22.

[1787] 실시예 412: [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 · HCl · 1.65H₂O.



[1788]

[1789] 실온에서, [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 (200 mg, 0.47 mmol) 및 IPA (1.5 mL)의 혼합물에, 6 M HCl_(aq) (83 μ l, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 가온시킨 다음, 35℃로 천천히 냉각시켰다. 그 다음, 혼합물을 이전에 형성된 고체로 씨딩하였다 [씨드는 다음과 같이 형성되었다: 실온에서 [5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온 (200 mg, 0.47 mmol) 및 IPA (2 mL)의 혼합물에 IPA (100 μ l, 0.5 mmol) 중의 5 M HCl을 첨가하였다. 혼합물을 균질하게 하고, 실온에서 3주 동안 교반하였다. 용매를 주위 분위기 하에서 증발되게 하였을 때 고체가 형성되었다]. 일단 씨딩하면, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 3일 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, IPA (0.5 mL)로 세정하였다. 그 다음, 고체를 진공 오븐에서 2시간 동안 45℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (201.9 mg, 91%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 8.16 (s, 0.8H), 8.05 (s, 1.2H), 7.83 (d, J = 8.2, 0.4H), 7.79 (d, J = 8.2, 0.6H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.0 - 3.4 (m, 7H), 3.25 - 2.96 (m, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 6H). $C_{21}H_{22}FN_7O \cdot HCl \cdot 1.65H_2O$ 에 대한 분석 계산치 C, 53.25; H, 5.60; N, 20.70; Cl, 7.49; 실측치 C, 53.54; H, 5.64; N, 21.04; Cl, 7.10. 수분 계산치, 6.28%; 칼-피셔 적정에 의한 실측치, 6.32%.

[1790] 생물학적 검정

[1791] 인간 오렉신-1 및 오렉신-2 수용체에 대한 화합물의 시험관 내 친화성을 각각 [³H]SB SB674042 (1-(5-(2-플루

오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다이하졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온)

(문헌[Langmead et al., British Journal of Pharmacology 2004, 141: 340-346]) 및 [^3H]EMPA (N-에틸-2[(6-메톡시-피리딘-3-일)-(톨루엔-2-설폰일)-아미노]-N-피리딘-3-일메틸 아세트아미드) (문헌[Malherbe et al., British Journal of Pharmacology, 2009, 156(8), 1326-1341])를 사용하여, 경쟁적 방사성리간드 결합에 의해 결정하였다.

[1792] 인간 오렉신-1 및 오렉신-2 수용체에서의 화합물의 시험관 내 기능적 길항작용은 칼슘 검정을 기초로 한 형광 측정 영상화 플레이트 판독기 (FLIPR)를 사용하여 결정하였다.

[1793] 인간 오렉신 1 수용체 방사성리간드 결합 연구

[1794] 안정적으로 인간 오렉신 1 수용체를 발현하는 중국 난소 세포 (CHO) (진뱅크 (Genebank) 수탁 번호 NM_001526)를 150 cm^2 조직 배양 플레이트 상에서 DMEM/F12 (집코 (Gibco), 카탈로그 번호 11039), 10%FBS, 1X 페니실린/스트렙토마이신, 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418 배지에서 컨플루언시 (confluency)까지 성장시키고, PBS 중의 5 mM EDTA (칼슘 및 마그네슘이 있는 하이클론 돌베코의 인산염 완충 염수 (HyClone Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) 1X, 카탈로그 번호 SH30264.01, 이하에서는 간단히 PBS로 지칭)로 세정하고, 굽어서 50 ml 튜브 내로 넣었다. 원심분리 (2K xG, 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분) 후에, 상층액을 흡입하고, 펠렛을 동결시키고, -80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 세포를 50 mL당 1개의 정제의 프로테아제 억제제 콕테일 (cocktail) (로슈 (Roche), 카탈로그 번호 11836145001)의 존재 하에 PBS에 재현탁화시켰다. 15 cm 플레이트로부터의 각각의 세포 펠렛을 10 mL에 재현탁화시키고, 얼음에 보관하고, 반응에 첨가하기 전에 45초 동안 와류시켰다. 96 웰 폴리프로필렌 플레이트에서의 경쟁적 결합 실험을 [^3H]-SB674042 (모라베크 코포레이션 (Moravsek Corporation), 비활성 = 35.3 Ci/mmol)를 사용하여 수행하고, PBS 중에 10 nM 농도로 희석하였다 (최종 4 nM). 화합물을 100% DMSO (아크로스 오르가닉스 (Acros Organics), 카탈로그 번호 61042-1000)에서 용해시키고, 7개 농도의 범위에 걸쳐 시험하였다 (0.1 nM 내지 10 μM). 반응물 중의 DMSO의 최종 농도는 0.1% 이하이다. 전체 결합 및 비특이적 결합을 10 μM (1-(6,8-다이플루오로-2-메틸퀴놀린-4-일)-3-[4-(다이메틸아미노)페닐]우레아, CAS 등록 번호 288150-92-5)의 부재 및 존재 하에서 결정하였다. 각 반응의 전체 부피는 200 μL (20 μL 의 희석된 화합물, PBS 중에 희석된 80 μL 의 [^3H]-SB674042 및 100 μL 의 세포 현탁액)이다. 반응을 실온에서 60분 동안 수행하고, 세포 채취기 (퍼킨엘머 필터메이트 (PerkinElmer Filtermate))를 사용하여, 0.3% 폴리에틸렌아민에 사전침지된 GF/C 필터 플레이트 (퍼킨엘머, 카탈로그 번호 6005174)를 통한 여과에 의해 종결시켰다. 플레이트를 통해 30 ml PBS를 흡입시켜, 플레이트를 3회 세정하였다. 플레이트를 55 $^{\circ}\text{C}$ 오븐에서 60분 동안 건조시키고, 신틸레이션 (scintillation) 유체를 첨가하고, 방사능을 탑카운트 (Topcount) (패카드 (Packard))에서 측정하였다.

[1795] IC_{50} 값 (즉, 방사성리간드에 대한 50%의 특이적 결합에 대해 경쟁하는데 필요한 비표지 화합물의 농도)을 S자형 용량-반응 곡선에 대한 핏(fit)과 함께, 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism) 소프트웨어 (그래프패드 프리즘 소프트웨어 인코포레이티드 (GraphPad Prism Software Inc.), San diego, CA)를 사용하여 계산하였다. 겉보기 K_i 값을 $K_i = \text{IC}_{50}/(1+C/K_d)$ 로 계산하였으며, 여기서, C는 방사성리간드의 농도이고, K_d 는 4 nM이다.

[1796] 인간 오렉신 2 수용체 방사성리간드 결합 연구

[1797] 인간 오렉신-2 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK293 (진뱅크 수탁 번호 NM_001526)을 150 cm^2 조직 배양 플레이트에서, DMEM/F12 (집코, 카탈로그 번호 11039)에서, DMEM, 10%FBS, 1X 페니실린/스트렙토마이신, 1X 피루브산나트륨, 1X HEPES, 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418 배지에서 컨플루언시까지 성장시키고, PBS 중의 5 mM EDTA (칼슘 및 마그네슘이 있는 하이클론 돌베코의 인산염 완충 염수 1X, 카탈로그 번호 SH30264.01, 이하에서는 간단히 PBS로 지칭)로 세정하고, 굽어서 50 ml 튜브 내로 넣었다. 원심분리 (2K xG, 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분) 후에, 상층액을 흡입하고, 펠렛을 동결시키고, -80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 세포를 50 mL당 1개의 정제의 프로테아제 억제제 콕테일 (로슈, 카탈로그 번호 11836145001)의 존재 하에 PBS에 재현탁화시켰다. 15 cm 플레이트로부터의 각각의 세포 펠렛을 10 mL에 재현탁화시키고, 얼음에 보관하고, 반응에 첨가하기 직전에 45초 동안 와류시켰다. 96 웰 폴리프로필렌 플레이트에서의 경쟁적 결합 실험을 [^3H]-EMPA (모라베크 코포레이션 비활성 = 27 Ci/mmol)를 사용하여 수행하고, PBS 중에 20 nM 농도로 희석하였다 (최종 5 nM). 화합물을 100% DMSO (아크로스 오르가닉스, 카탈로그 번호 61042-1000)에서 용해시키고, 7개 농도의 범위에 걸쳐 시험하였다 (0.1 nM 내지 10 μM). 반응물 중의 DMSO의 최종 농도는 0.1% 이하이다. 전체 결합 및 비특이적 결합을 10 μM (N-[2-(3,4-다이메톡시페닐)에틸]-N-메틸나프탈렌-1-카복사미드, CAS 등록 번호 1089563-88-1)의 부재 및 존재 하에서 결정

하였다. 각 반응의 전체 부피는 200 μl (20 μl 의 희석된 화합물, PBS 중에 희석된 80 μl 의 [^3H]-EMPA 및 100 μl 의 세포 현탁액)이다. 반응을 실온에서 60분 동안 수행하고, 세포 채취기 (퍼킨엘머 필터메이트)를 사용하여, 0.3% 폴리에틸렌이민에 사전침지된 GF/C 필터 플레이트 (퍼킨엘머, 카달로그 번호 6005174)를 통한 여과에 의해 종결시켰다. 플레이트를 통해 30 ml PBS를 흡입시켜, 플레이트를 3회 세정하였다. 플레이트를 55°C 오븐에서 60분 동안 건조시키고, 신틸레이션 유체를 첨가하고, 방사능을 탐카운트 (패카드)에서 측정하였다. IC_{50} 값 (즉, 방사성리간드에 대한 50%의 특이적 결합에 대해 경쟁하는데 필요한 비표지 화합물의 농도)을 S자형 용량-반응 곡선에 대한 피트와 함께, 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (그래프패드 프리즘 소프트웨어 인코포레이티드, San diego, CA)를 사용하여 계산하였다. 겉보기 K_i 값을 $K_i = \text{IC}_{50}/(1+C/K_d)$ 로 계산하였으며, 여기서, C는 방사성리간드의 농도이고, K_d 는 2 nM이다.

[1798] 인간 오렉신 1 수용체 Ca^{2+} 동원 검정

[1799] 인간 오렉신-1 수용체로 안정적으로 트랜스펙션된 (transfected) CHO 세포 (진뱅크 수탁 번호 NM_001526)를 DMEM/F12, 10% FBS, 1X 피루브산나트륨, 1X 페니실린-스트렙토마이신, 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418에서 컨플루언시까지 성장시켰다. 세포를 50,000개 세포/웰의 밀도로 96-웰 패카드 뷰플레이트 (Packard viewplate)에 씨딩하고, 37°C, 5% CO_2 에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 세포를 2.5 mM 프로베네시드와 함께 무-혈청 DMEM/F-12 중에서, 4 μM Ca^{2+} 염료 플루오(Fluo)-3AM과 함께 염료-로딩하고, 37°C, 5% CO_2 에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 작용제 (오렉신 A, 10 nM) 자극 전에 30분 동안 화합물 (DMEM/F-12에서 희석)과 함께 사전-인큐베이션하였다. 리간드-유도된 Ca^{2+} 방출을 형광측정 영상화 플레이트 판독기 (FLIPR, 몰레큘러 디바이스즈 (Molecular Devices), Sunnyvale, CA)를 사용하여 측정하였다. 작용적 반응을 피크 형광 세기에서 기준 세기를 감산한 것으로 측정하였다. 최대 반응의 절반을 생성하는 작용제의 농도는 EC_{50} 값으로 나타낸다. 길항능 값을 변경된 쉐-프루소프 보정을 사용하여 겉보기 pK_B 값으로 전환하였다. 겉보기 $\text{pK}_B = -\log \text{IC}_{50}/1+[\text{작용제 농도}/\text{EC}_{50}]$. 데이터를 평균 \pm S.E.M.으로 표현한다.

[1800] 인간 오렉신 2 수용체 Ca^{2+} 동원 검정

[1801] 인간 오렉신-2 수용체를 내재적으로 발현하는 PFSK 세포를 RPMI1640, 10% FBS, 1X 페니실린-스트렙토마이신에서 컨플루언시까지 성장시켰다. 세포를 50,000개 세포/웰의 밀도로 96-웰 패카드 뷰플레이트에 씨딩하고, 37°C, 5% CO_2 에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 세포를 2.5 mM 프로베네시드와 함께 무-혈청 DMEM/F-12 중에서, 4 μM Ca^{2+} 염료 플루오-3AM과 함께 염료-로딩하고, 37°C, 5% CO_2 에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 작용제 (오렉신 B, 100 nM) 자극 전에 30분 동안 화합물 (DMEM/F-12에서 희석)과 함께 사전-인큐베이션하였다. 리간드-유도된 Ca^{2+} 방출을 형광측정 영상화 플레이트 판독기 (FLIPR, 몰레큘러 디바이스즈, Sunnyvale, CA)를 사용하여 측정하였다. 작용적 반응을 피크 형광 세기에서 기준 세기를 감산한 것으로 측정하였다. 최대 반응의 절반을 생성하는 작용제의 농도는 EC_{50} 값으로 나타낸다. 길항능 값을 변경된 쉐-프루소프 보정을 사용하여 겉보기 pK_B 값으로 전환하였다. 겉보기 $\text{pK}_B = -\log \text{IC}_{50}/1+[\text{작용제 농도}/\text{EC}_{50}]$. 데이터를 평균 \pm S.E.M.으로 표현하며, NT의 명시는 시험하지 않았음을 의미한다.

실시예 번호	오렉신 2 Ki (nM)	오렉신 2 Kb	오렉신 1 Ki (nM)
1	37	10	100
2	33	16	189
3	42	14	127
4	65	32	447
5	14	5	63
6	67	25	154
7	42	13	139
8	542	NT	10000
9	101	56	691
10	170	NT	6708
11	1438	NT	10000
12	46	32	4378
13	89	79	10000
14	28	9	2780
15	13	2	1824
16	300	NT	10000
17	730	NT	NT
18	519	NT	1264
19	24	31	77
20	92	129	263
21	352	NT	1091
22	70	158	303
23	364	NT	677
24	415	NT	1544
25	110	99	162
26	8999	NT	NT
27	740	NT	NT
28	575	NT	1787
29	135	NT	1009
30	790	NT	NT
31	425	NT	651
32	47	32	8999
33	250	NT	488
34	79	NT	143
35	722	NT	4370
36	449	NT	1459

실시예 번호	오렉신 2 Ki (nM)	오렉신 2 Kb	오렉신 1 Ki (nM)
193	1156	NT	814
194	10000	NT	NT
195	1099	NT	646
196	10000	NT	NT
197	1163	NT	NT
198	1312	NT	2012
199	3777	NT	NT
200	10000	NT	10000
201	1372	NT	10000
202	5000	NT	10000
203	5000	NT	10000
204	50	20	169
205	3189	NT	10000
206	1266	NT	10000
207	8999	NT	10000
208	2100	NT	10000
209	8999	NT	10000
210	3000	NT	10000
211	44	25	10000
212	33	32	5000
213	56	50	10000
214	1227	NT	1077
215	5000	NT	10000
219	404	NT	10000
220	500	NT	10000
221	2211	NT	10000
222	3621	NT	10000
223	340	NT	10000
224	635	NT	10000
225	423	NT	10000
226	836	NT	10000
227	1472	NT	10000
228	184	NT	10000
229	319	NT	10000
230	254	NT	10000
231	68	7	1613

[1802]

실시예 번호	오렉신 2 Ki (nM)	오렉신 2 Kb	오렉신 1 Ki (nM)
37	181	NT	137
38	515	NT	887
39	8999	NT	10000
40	559	NT	1433
41	356	NT	2512
42	616	NT	5000
43	7	10	422
44	142	63	10000
45	36	10	723
46	132	NT	294
47	38	32	1124
48	716	NT	10000
49	78	32	1692
50	215	NT	10000
51	644	NT	10000
52	65	50	8999
53	5000	NT	10000
54	769	NT	5000
55	744	NT	8999
56	80	40	800
57	167	NT	2323
58	227	NT	5000
59	778	NT	8999
60	173	NT	2644
61	224	NT	2272
62	42	40	689
63	44	20	2171
64	579	NT	10000
65	228	NT	207
66	449	NT	415
67	119	NT	10000
68	13	16	225
69	17	8	3082
70	52	40	2630
71	1000	NT	10000
72	318	NT	8999
73	7	5	69
74	14	10	4275
75	119	32	9226

실시예 번호	오렉신 2 Ki (nM)	오렉신 2 Kb	오렉신 1 Ki (nM)
232	52	7	2078
233	2100	NT	10000
234	10000	NT	10000
235	560	NT	10000
236	10000	NT	10000
237	69	18	8247
238	243	NT	10000
239	7	4	173
240	7	3	460
241	17	7	978
242	39	13	633
243	16	6	358
244	18	5	660
245	58	15	369
246	11	11	208
247	650	NT	4399
248	170	NT	1400
249	NT	NT	NT
250	NT	NT	NT
251	25	2	1470
252	10000	NT	10000
253	5000	NT	10000
254	2200	NT	10000
255	10000	NT	10000
256	10000	NT	10000
257	19	5	1843
258	46	25	927
259	8	3	335
260	90	16	8999
261	477	NT	10000
262	500	NT	10000
263	10000	NT	10000
264	10000	NT	10000
265	8999	NT	10000
266	127	NT	8999
267	10000	NT	10000
268	265	NT	10000
269	10000	NT	10000
270	1033	NT	10000

[1803]

실시예 번호	오렉신 2 Ki (nM)	오렉신 2 Kb	오렉신 1 Ki (nM)
76	237	NT	10000
77	25	16	547
78	550	NT	10000
79	480	NT	8999
80	314	NT	8999
81	1223	NT	6708
82	379	NT	10000
83	12	4	1766
84	53	25	1322
85	98	63	1162
86	256	NT	2603
87	509	NT	10000
88	75	25	8999
89	452	NT	10000
90	38	25	1734
91	541	NT	10000
92	766	NT	8999
93	64	40	5000
94	551	NT	847
95	215	NT	774
96	68	50	2429
97	25	16	354
98	28	10	275
99	15	16	180
100	238	NT	10000
101	48	25	4234
102	17	6	463
103	38	32	2280
104	42	25	3604
105	20	20	2451
106	26	20	212
107	9	2	868
108	57	25	80
109	46	25	65
110	52	32	350
111	28	16	153
112	95	20	122
113	50	63	90
114	224	NT	3061

실시예 번호	오렉신 2 Ki (nM)	오렉신 2 Kb	오렉신 1 Ki (nM)
271	5000	NT	10000
272	33	7	598
273	5000	NT	10000
274	61	16	8999
275	487	NT	10000
276	2947	NT	10000
277	680	NT	10000
278	2274	NT	10000
279	23	10	1603
280	41	63	71
281	8999	NT	10000
282	858	NT	1436
283	10	2	978
284	8	2	587
285	1500	NT	10000
286	10000	NT	10000
287	1400	NT	10000
288	11	3	1606
289	1800	NT	10000
290	19	7	2150
291	266	NT	10000
292	428	NT	10000
293	19	79	2186
294	4	3	125
295	24	10	1100
296	9	3	235
297	6	NT	261
298	9	NT	160
299	15	NT	389
300	290	NT	2800
301	36	20	114
302	17	8	173
303	1700	NT	10000
304	3100	NT	10000
305	7	NT	775
306	39	13	2300
307	10000	NT	10000
308	26	5	1743
309	7	6	414

[1804]

실시예 번호	오 렉 신 2 K i (nM)	오 렉 신 2 K b	오 렉 신 1 K i (nM)
115	5000	NT	10000
116	22	13	61
117	24	8	42
118	19	5	1843
119	51	13	3568
120	71	13	2867
121	15	13	42
122	865	NT	10000
123	44	79	10000
124	422	NT	10000
125	901	NT	8999
126	95	100	75
127	55	20	40
128	18	4	1250
129	111	100	1538
130	32	16	3438
131	75	79	131
132	125	79	7071
133	291	NT	390
134	102	12	2722
135	90	40	10000
136	104	50	8999
137	50	25	891
138	30	40	231
139	63	63	83
140	119	NT	1538
141	1034	NT	415
142	315	NT	2318
143	81	79	150
144	87	63	537
145	45	32	70
146	27	16	137
147	85	63	2946
148	129	NT	947
149	173	NT	142
150	92	40	5000
151	184	NT	504
152	125	NT	10000
153	75	40	2645

실시예 번호	오 렉 신 2 K i (nM)	오 렉 신 2 K b	오 렉 신 1 K i (nM)
310	64	15	4996
311	7	3	312
312	79	11	3472
313	7	3	128
314	13	4	958
315	38	10	2837
316	10	8	306
317	3	3	34
318	5	3	89
319	18	7	537
320	4	2	54
321	29	10	816
322	10	5	378
323	25	4	2474
324	16	4	388
325	16	2	1662
326	8	4	151
327	103	50	5500
328	112	40	6345
329	10000	NT	10000
330	10000	NT	10000
331	81	32	3791
332	114	63	10000
333	10000	NT	10000
334	277	NT	10000
335	59	NT	3200
336	288	NT	10000
337	513	NT	10000
338	1604	NT	10000
339	8999	NT	10000
340	1521	NT	10000
341	10000	NT	10000
342	9486	NT	10000
343	36	NT	2900
344	1500	NT	10000
346	25	NT	1800
347	3100	NT	10000
349	10000	NT	10000
351	1200	NT	10000

[1805]

실시예 번호	오렉신 2 Ki (nM)	오렉신 2 Kb	오렉신 1 Ki (nM)
154	241	NT	9654
155	33	16	8999
156	39	16	5000
157	69	16	5000
158	55	8	5000
159	45	8	2447
160	58	20	659
161	46	7	5317
162	43	5	5000
163	380	501	NT
164	289	200	722
165	852	NT	4637
166	465	NT	752
167	411	631	2803
168	66	126	851
169	595	NT	1784
170	945	NT	NT
171	780	NT	NT
172	450	NT	NT
173	950	NT	NT
174	729	NT	NT
175	669	NT	1391
176	236	158	923
177	339	NT	NT
178	123	126	762
179	8999	NT	NT
180	2300	NT	NT
181	3564	NT	8999
182	2198	NT	10000
183	5000	NT	NT
184	1037	NT	879
185	8999	NT	NT
186	10000	NT	NT
187	2283	NT	NT
188	2608	NT	NT
189	1600	NT	NT
190	1300	NT	5000
191	2658	NT	NT
192	1015	NT	NT

실시예 번호	오렉신 2 Ki (nM)	오렉신 2 Kb	오렉신 1 Ki (nM)
352	10000	NT	3111
353	10000	NT	10000
355	10000	NT	10000
356	10000	NT	10000
358	230	NT	10000
359	180	NT	10000
361	4399	NT	10000
362	1800	NT	2700
366	23	NT	1900
367	15	3	839
369	19	NT	1200
370	84	7	7874
371	3400	NT	10000
372	109	NT	8000
373	42	5	10000
374	73	12	1049
375	21	4	3186
376	17	NT	1591
377	17	2	2186
378	10	2	508
379	9	5	202
380	15	5	2039
381	10000	NT	10000
382	14	3	854
383	13	4	920
384	10	5	1385
385	42	8	3688
386	940	NT	10000
387	16	9	437
388	30	NT	694
389	22	14	492
390	190	NT	10000
391	28	NT	1200
399	570	NT	10000
400	510	NT	10000
401	830	NT	10000
402	120	NT	10000
403	180	NT	10000
404	19	NT	1200

[1806]

[1807]

분말 X-선 회절

[1808]

[5-(4,6-다이메틸-피리미딘-2-일)-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-(2-플루오로-6-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메탄온.

[1809]

기준 화합물의 분말 X-선 회절을 실시간 다수의 스트립 X-선 검출 기술이 구비된 엑스셀러레이터 구리 검출기(X'Celerator Cu detector)가 장착된 필립스 엑스퍼트 프로 (Philips X'PERT PRO)에서 수행하여, 도 1의 X-선 분말 패턴을 획득하였다. 샘플을 0.0167 ° 2θ의 단계 크기 및 29.8450 초의 단계당 시간에서, 4° 내지 40° 2θ에서 스캐닝하였다. 튜브 전압 및 전류는 각각 45 kV 및 40 mA이었다. 샘플을 0 백그라운드 홀더(background holder)에 두고, 스피닝(spining) 단계에서 분석하였다.

도면

도면1

계수

