(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0029516
(43) 공개일자 2017년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01) *C07D 471/20* (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01) *C07D 491/20* (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7001425
(22) 출원일자(국제) 2015년07월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2015/084606
(87) 국제공개번호 WO 2016/011930
국제공개일자 2016년01월28일
(30) 우선권주장
PCT/CN2014/000695 2014년07월22일 중국(CN)

(71) 출원인
글락소스미스클라인 인털렉츄얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980 (우: 티더블유8 9지에스)
(72) 발명자
완, 제홍
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙 하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드 내
장, 샤오민
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙 하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **화합물**

(57) 요 약

본 발명은 Lp-PLA_2 활성을 억제하는 신규 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물, 및 Lp-PLA_2의 활성과 연관된 질환, 예를 들어 알츠하이머병의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
C07D 471/20 (2013.01)
C07D 487/14 (2013.01)
C07D 491/20 (2013.01)
C07D 498/14 (2013.01)
Y10S 514/824 (2013.01)

(72) 발명자
왕, 지안
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙 하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드 내
센더, 매튜 로버트
미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들랜드 로드 709 글락소스미스클라인
마나스, 에릭 스티븐
미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250 글락소스미스클라인
리베로, 라파엘 안토니
미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들랜드 로드 709 글락소스미스클라인
페로, 조셉 이.
미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들랜드 로드 709 글락소스미스클라인
네이프, 크리스토퍼 에른스트
미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250 글락소스미스클라인
파텔, 비풀쿠마르 칸티브하이
영국 에스쥐1 2엔와이 하트퍼드셔 스티브니지 거늘즈 우드 로드 글락소스미스클라인

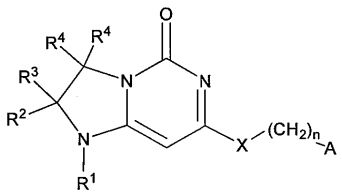
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I-3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I-3>



여기서

R^1은 H, C_{1-3}알킬 및 -C(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

-L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 고리는

N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 -Y-R^c로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^c는

$NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

C_{1-3}할로알킬,

C_{1-3}알콕실,

$NR^{3a}R^{3b}$,

-$(CH_2)_p$-C(O)-O-C_{1-3}알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, -$(CH_2)_p$-는 1개 이상의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

-$(CH_2)_q$-C_{3-6} 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, -$(CH_2)_q$-는 1개 이상의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

R^3은 H이고;

각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

X는 부재하거나 또는

-O-,

-NH-, 및

-N-(C_{1-3} 알킬)-

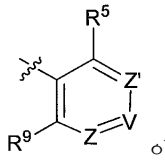
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n은 1 또는 2이고;

X는 -O-CH_2-비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

A는



이고, 여기서

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

Z'는 N 또는 CR^6이고,

Z는 N 또는 CR^8이고,

여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬 및 -S(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 -Q-$(CH_2)_m$-W이고, 여기서

Q는 O, N 또는 CH_2이고,

m은 0 또는 1이고,

W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며,

단 화학식 I-3의 화합물은 다음이 아니다:

4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메

틸)벤조니트릴,

4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 포화 비치환된 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고;

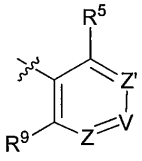
R^3은 H이고;

R^4는 H이고;

X는 O이고;

n은 1 또는 2이고;

A는



이고, 여기서

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

Z'는 N 또는 CR^6이고,

Z는 N 또는 CR^8이고,

여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

Q는 O, N 또는 CH_2이고,

m은 0 또는 1이고,

W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, R^3은 H인 화합물

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5원 비치환된 포화 헤테로사이클을 형성하고, 이는 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하지 않고, R^3은 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

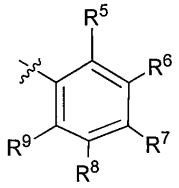
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A는



이고,

여기서

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고,

R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고,

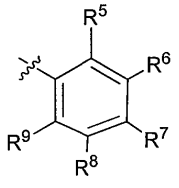
R^7은 -O-W이고, 여기서

W는 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 페닐이고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A는



이고,

여기서

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고,

R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고,

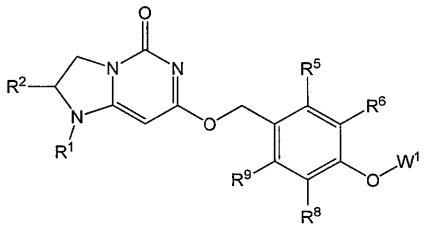
R^7은 -O-W이고, 여기서 W는 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐이고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 A-2>



여기서

R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

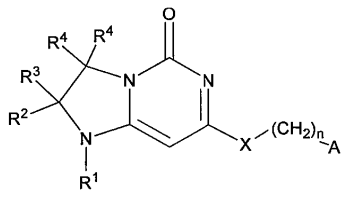
R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W^1은 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 11

화학식 I-4의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I-4>



여기서

R^1은 H, C_{1-3}알킬 및 -C(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

-L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 $-Y-R^c$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^c는

$NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

C_{1-3}할로알킬,

C_{1-3}알콕실,

$NR^{3a}R^{3b}$,

$-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

$-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

R^3은 H이고;

각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

X는 부재하거나 또는

-O-,

-NH-, 및

$-N-(C_{1-3}$ 알킬)-

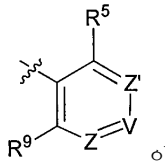
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n은 1 또는 2이고;

X는 $-O-CH_2-$비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

A는



이고, 여기서

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

Z'는 N 또는 CR^6이고,

Z는 N 또는 CR^8이고,

여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

Q는 O, N 또는 CH_2이고,

m은 0 또는 1이고,

W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며;

단 화학식 I-4의 화합물은 다음이 아니다:

2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온,

4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴.

청구항 12

제11항에 있어서,

R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 포화 비치환된 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하고;

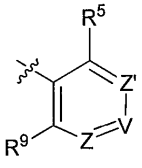
R^3은 H이고;

R^4는 H이고;

X는 O이고;

n은 1 또는 2이고;

A는



이고, 여기서

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

Z'는 N 또는 CR^6이고,

Z는 N 또는 CR^8이고,

여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

Q는 O, N 또는 CH_2이고,

m은 0 또는 1이고,

W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되며,

단 화학식 III-4의 화합물은

2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온이 아닌 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, R^3은 H인 화

합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

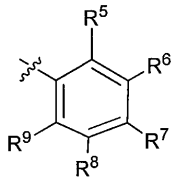
제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, A는



이고,

여기서

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고,

R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고,

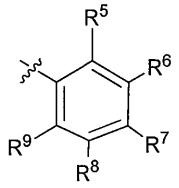
R^7은 -O-W이고, 여기서

W는 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 페닐이고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, A는



이고,

여기서

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고,

R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고,

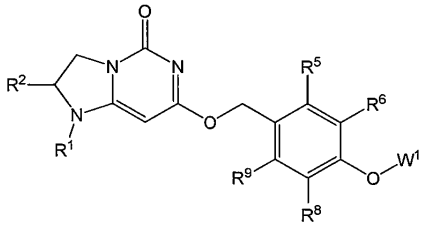
R^7은 -O-W이고, 여기서 W는 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐이고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제11항에 있어서, 화학식 A-4인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 A-4>



여기서

R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

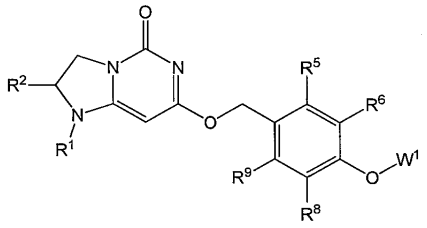
R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W^1은 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 20

제11항에 있어서, 화학식 A-5인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 A-5>



여기서

R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W^1은 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를

포함하는 제약 조성물.

청구항 22

신경변성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경변성 질환을 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 신경변성 질환이 알츠하이머병인 방법.

청구항 24

아테롬성동맥경화증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 아테롬성동맥경화증을 치료하는 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 27

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 중화 인민 공화국의 국가 지식 재산권국에 2014년 7월 22일에 출원된 PCT 국제 출원 번호 PCT/CN2014/000695를 우선권 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 신규 트리시클릭 이미다조-피리미디논 화합물, 그의 제조 방법, 그의 제조법에 유용한 중간체, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 Lp-PLA_2에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 요법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 이전에 혈소판-활성화 인자 아세틸히드롤라제 (PAF-AH)로 공지된 지단백질-연관 포스포리파제 A_2 (Lp-PLA_2)는 지단백질 지질 또는 인지질의 가수분해에 관여하는 포스포리파제 A2 효소이다. Lp-PLA_2는 저밀도 지단백질 (LDL)과 함께 이동하고, LDL의 산화로부터 유래된 산화된 포스파티딜콜린 분자를 신속하게 절단한다. (예를 들어, 문헌 [Zalewski A, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25, 5, 923-31(2005)] 참조). Lp-PLA_2는 산화된 포스파티딜콜린의 sn-2 에스테르를 가수분해하여 지질 매개자인 리소-포스파티딜콜린 (lysoPC) 및 산화된 비에스테르화 지방산 (NEFA)을 제공한다. lysoPC 및 NEFA는 염증 반응을 이끌어내는 것으로 관찰되었다. (예를 들어, 문헌 [Zalewski A, et al. (2005)] 참조).

[0006] 수많은 Lp-PLA_2 억제제 및/또는 그의 용도가 이전에 기재되었다. (예를 들어, 공개 특허 출원 번호

WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852 및 WO08/048866 참조.) 개시된 용도는 내피 기능장애를 수반하거나 이와 연관된 질환, Lp-PLA_2 활성과 함께 지질 산화를 수반하는 질환 (예를 들어, 리소포스파티딜콜린 및 산화된 유리 지방산의 형성과 연관된 것), 및 활성화된 단핵구, 대식세포 또는 림프구를 수반하거나 단핵구, 대식세포 또는 림프구의 증가된 관여와 연관된 질환을 치료하는 것을 포함한다. 질환의 예는 아테롬성동맥경화증 (예를 들어 말초 혈관 아테롬성동맥경화증 및 뇌혈관 아테롬성동맥경화증), 당뇨병, 고혈압, 협심증, 허혈 후 재관류, 류마티스 관절염, 졸중, 뇌의 염증성 상태, 예컨대 알츠하이머병, 다양한 신경정신 질환, 예컨대 정신분열증, 심근경색, 허혈, 재관류 손상, 패혈증, 급성 및 만성 염증, 및 건선을 포함한다.

[0007] Lp-PLA_2 억제제 및/또는 그의 용도는 또한, 예를 들어 PCT 공개 번호 WO05/003118 (및 그의 캐나다 패밀리 구성원 CA 2530816A1); WO06/063811; WO06/063813 및 WO 2008/141176; JP 200188847; 및 미국 공개 특허 출원 번호 US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1 및 US 2008/0280829 A1에 보고되어 있다.

[0008] 다른 연구원은 Lp-PLA_2 및 그의 억제제와 관련된 효과를 연구하였다. 예를 들어, 연구 데이터는 또한 LysoPC가 아테롬성동맥경화판 발생을 촉진하고, 이는 궁극적으로 괴사성 코어의 형성으로 이어질 수 있다는 것을 나타냈다. (예를 들어, 문헌 [Wilensky et al., Current Opinion in Lipidology, 20, 415-420 (2009)] 참조). 추가로, 아테롬성동맥경화판 조성물에 대한 Lp-PLA_2 억제제의 효과는 가속화된 관상동맥 아테롬성동맥경화증의 당뇨병 및 고콜레스테롤혈증 돼지 모델에서 입증되었다. (예를 들어, 문헌 [Wilensky et al., Nature Medicine, 10, 1015-1016 (2008)] 참조). 이들 연구 결과는 Lp-PLA_2 억제제가 아테롬성동맥경화증을 치료하는데 사용될 수 있다는 추가의 증거를 제공하였다.

[0009] 추가의 연구는 높은 Lp-PLA_2 활성이 알츠하이머병 (AD)을 포함한 치매의 높은 위험과 연관된다는 것을 나타낸다 (예를 들어, 문헌 [Van Oijen, et al. Annals of Neurology, 59,139 (2006)] 참조). 보다 높은 수준의 산화된 LDL이 또한 AD 환자에서 관찰되었다 (예를 들어, 문헌 [Kassner et al. Current Alzheimer Research, 5, 358-366 (2008); Dildar, et al., Alzheimer Dis Assoc Disord, 24, April-June (2010); Sinem, et al. Current Alzheimer Research, 7, 463-469 (2010)] 참조). 추가로, 연구는 신경염증이 AD 환자에 존재하고 다중 세포독성 염증성 시토카인이 AD 환자에서 상향조절된다는 것을 제시한다. (예를 들어, 문헌 [Colangelo, et al., Journal of Neuroscience Research, 70, 462-473 (2002); Wyss-Coray, Nature Medicine, 12, Sept. (2006)] 참조). 연구는 LysoPC 기능이 다중 세포독성 염증성 시토카인 방출을 유도하는 염증유발 인자라는 것을 제시하였다 (문헌 [Shi, et al. Atherosclerosis, 191, 54-62 (2007)] 참조). 따라서, 이들 연구는 Lp-PLA_2의 억제제가 Lp-PLA_2의 활성을 억제하고 lysoPC 생성을 감소시킴으로써 AD를 치료하는데 사용될 수 있다는 추가의 증거를 제공한다.

[0010] 추가로, 당뇨병 및 고콜레스테롤혈증 돼지 모델에서의 Lp-PLA_2 억제제의 사용은 알츠하이머병의 병리학적 특징인 혈액-뇌-장벽 누출 및 뇌 아밀로이드 베타 단백질 (Aβ) 부하가 감소되었다는 것을 입증하였다. (미국 특허 출원 공개 번호 2008/0279846 참조). 이러한 공개는, 예를 들어 알츠하이머병 및 혈관성 치매를 포함한, 혈액-뇌-장벽 누출과 연관된 질환을 치료하기 위한 Lp-PLA_2 억제제의 여러 용도를 기재한다.

[0011] 추가로, 다중 세포독성 시토카인 방출을 포함한 신경염증은 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 등을 포함한 모든 신경변성 질환의 공통 특색이다. (예를 들어, 문헌 [Perry, Acta Neuropathol, 120, 277-286 (2010)] 참조). 상기 논의된 바와 같이, Lp-PLA_2 억제제는, 예를 들어 lysoPC 생성을 억제함으로써 다중 시토카인 방출을 감소시켜 염증을 감소시킬 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Shi, et al. Atherosclerosis 191, 54-62 (2007)] 참조). 따라서, Lp-PLA_2를 억제하는 것은 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병 등을 포함한 신경변성 질환에 대한 잠재적 치유적 치료이다.

[0012] 염증 작용 이외에도, LysoPC는 백혈구 활성화, 아폽토시스의 유도 및 내피 기능장애의 매개와 연루되었다 (예를 들어, 문헌 [Wilensky et al., Current Opinion in Lipidology, 20, 415-420 (2009)] 참조). 따라서, Lp-PLA_2 억제제가, 혈관 염증 및 증가된 반응성 산소 종 (ROS) 생성의 연속 주기를 야기할 수 있는 lysoPC의 생성을 감

소시킴으로써 당뇨병과 연관된 조직 손상을 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다. Lp-PLA_2의 염증성 역할, 및 국부화된 염증 과정과 당뇨병성 망막병증 사이의 연관성에 비추어, Lp-PLA_2가 당뇨병성 안구 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 상정된다.

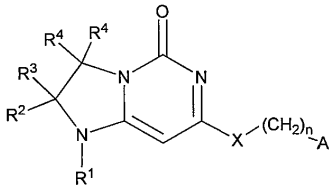
[0013] 녹내장 및 연령-관련 황반 변성 (AMD)은 망막 신경변성 질환이다. 연구는 TNF-알파 신호전달을 포함한 염증이 녹내장 및 AMD의 발병기전에서 중요한 역할을 할 수 있다는 것을 시사한다 (예를 들어, 문헌 [Buschini et al., Progress in Neurobiology, 95, 14-25 (2011); Tezel, Progress in Brain Research, vol. 173, ISSN0079-6123, Chapter 28] 참조). 따라서, Lp-PLA_2 억제제가 염증성 시토카인 방출을 차단하는 기능을 고려하여 (예를 들어, 문헌 [Shi, et al. Atherosclerosis, 191, 54-62 (2007)] 참조), Lp-PLA_2 억제제가 녹내장 및 AMD 둘 다에 대한 잠재적 치료 용도를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0014] Lp-PLA_2에 의해 매개되는 병리학적 반응의 수를 고려하여, 그의 활성을 억제하는 화합물을 제조하려는 시도가 이루어졌다. 수많은 이러한 화합물이 관련 기술분야에 개시되었지만, 다양한 상태의 치료에 사용될 수 있는 Lp-PLA_2 억제제에 대한 계속적인 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0015] 제1 측면에서, 본 발명은 화학식 I-1의 화합물 및 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)에 관한 것이다.

[0016] <화학식 I-1>

[0017] 

[0018] 여기서

[0019] R^1은 H, C_{1-3}알킬 및 -C(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0021] N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0022] -L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0023] L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0024] K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0025] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0026] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0027] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 -Y-R^c로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0028] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0029] R^c는

[0030] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치

환된 C_{1-5}알킬,

[0031] C_{1-3}할로알킬,

[0032] C_{1-3}알콕실,

[0033] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0034] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0035] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0036] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0037] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0038] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0039] R^3은 H이고;

[0040] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0041] X는 부재하거나 또는

[0042] -O-,

[0043] -NH-, 및

[0044] $-N-(C_{1-3}$ 알킬)-

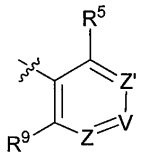
[0045] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0046] n은 1 또는 2이거나;

[0047] 또는 X는 $-O-CH_2-$비시클로[1.1.1]펜타닐$-CH_2-O-$이고, n은 0이고;

[0048] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0049] A는

[0050] 

이고, 여기서

[0051] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0052] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0053] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0054] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0055] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0056] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0057] m은 0 또는 1이고,

[0058] W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0059] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며;

[0060] 단 화학식 I-1의 화합물은 다음이 아니다:

[0061] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0062] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0063] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

[0064] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0065] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0066] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0067] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온,

[0068] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0069] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0070] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴.

[0071] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0072] 본 발명은 또한 Lp-PLA_2의 활성과 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 질환은 단핵구, 대식세포 또는 림프구의 증가된 관여; 리소포스파티딜콜린 및 산화된 유리 지방산의 형성; Lp-PLA_2 활성과 함께 지질 산화; 또는 내피 기능장애와 연관될 수 있다.

[0073] 본 발명은 또한 Lp-PLA_2 활성을 억제함으로써 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 질환은 신경변성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 혈관성 치매), 아테롬성동맥경화증, 졸중, 대사 골 장애 (예를 들어, 골수 이상), 이상지혈증, 파제트병, 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성 및 부갑상선기능항진증, 당뇨병성 안구 장애 (예를 들어, 황반 부종, 당뇨병성 망막병증 및 후방 포도막염), 황반 부종, 상처 치유, 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 건선, 및 다발성 경화증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 이는 본 발명이 질환의 임의의 특정한 병기 (예를 들어, 조기 또는 진행기)에 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0074] 본 발명은 또한 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0075] 본 발명은 또한 아테롬성동맥경화증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0076] 본 발명은 또한 대상체의 뇌에서 베타 아밀로이드 (또한 "Aβ"로도 지칭됨) 축적을 감소시키는 방법을 제공한다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 베타 아밀로이드는 A베타-42이다.

[0077] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 투여함으로써 안구 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 황반 부종을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 황반 부종은 당뇨병성 안구 질환, 예를 들어 당뇨병성 황반 부종 또는 당뇨병성 망막병증과 연관된다. 한 실시양태에서, 황반 부종은 후방 포도막염과 연관된다.

[0078] 본 발명은 또한 본원에 기재된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0079] 본 발명은 또한 본원에 기재된 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0080] 본 발명의 실시양태 및 첨부된 청구범위의 기재에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수 형태도 또한 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에 사용된 "및/또는"은 연관된 열거 항목 중 1개 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합을 포괄하는 것을 지칭한다. 추가로, 본 명세서에서 사용될 때의 용어 "포함하다" 및/또는 "포함하는"은 언급된 특색, 정수, 단계, 작업, 요소 및/또는 성분의 존재를 명시하는 것이지만, 1개 이상의 다른 특색, 정수, 단계, 작업, 요소, 성분 및/또는 그의 군의 존재 또는 추가를 배제하는 것은 아닌 것으로 이해될 것이다.

[0081] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의약 화학, 생물학에서의 실험 절차는 관련 기술분야에서 널리 공지되어 있으며 통상적으로 사용되는 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 일반적으로 본 개시내용이 속하는 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 용어에 대해 복수개의 정의가 존재하는 경우에, 달리 언급되지 않는 한 본 섹션에서의 정의가 우선한다.

[0082] A. 정의

[0083] 본원에 사용된 "질환"은, 달리 나타내지 않는 한, 앓는 사람 또는 그 사람과 접촉하는 사람들에서 기능 수행을 중단시키거나 방해하고/거나 증상, 예컨대 불편감, 기능장애, 곤란 또는 심지어 사망을 야기하는, 신체 또는 일부 기관의 상태에서의 임의의 변경을 지칭한다. 질환은 또한 디스템퍼, 병약, 괴로움, 병, 장애, 아픔, 질병, 호소증상, 상호소인 및/또는 이환상태를 포함할 수 있다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 사용된 "신경변성 질환"은, 달리 나타내지 않는 한, 신경 조직 및/또는 신경 조직 기능의 점진적 및 진행성 손실을 특징으로 하는 중추 신경계 장애의 다양한 편성을 지칭한다. 신경변성 질환은 신경 조직의 점진적 및 진행성 손실, 및/또는 변경된 신경학적 기능, 전형적으로는 신경 조직의 점진적 및 진행성 손실의 결과로서 감소된 신경학적 기능을 특징으로 하는 신경계 질환의 부류이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 신경변성 질환은 결함성 혈액 뇌 장벽, 예를 들어 투과성 혈액 뇌 장벽이 존재하는 신경변성 질환을 포함한다. 결함성 혈액 뇌 장벽이 존재하는 신경변성 질환의 예는 알츠하이머병, 헌팅톤병, 파킨슨병, 혈관성 치매 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0085] 본원에 사용된 "혈관성 치매"는, 달리 나타내지 않는 한, 뇌에서 혈관성 병변을 초래하는 모든 상이한 메카니즘에 의해 야기되는 증후군의 군을 지칭하는 "다발경색 치매"로서 또한 지칭된다. 혈관성 치매의 주요 하위유형은, 예를 들어 혈관 경도 인지 장애, 다발경색 치매, 전략적 단일 경색으로 인한 혈관성 치매 (시상, 전대뇌 동맥, 두정엽 또는 대상회에 영향을 미침), 출혈성 병변으로 인한 혈관성 치매, 소혈관 질환 (예를 들어 열공성 병변으로 인한 혈관성 치매 및 빈스방거병 포함), 및 혼합형 치매이다.

[0086] 본원에 사용된 "혈액-뇌 장벽" 또는 "BBB"는, 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 뇌 조직을 통해 이동 시에 혈액과 뇌 조직 사이에 교환되는 것을 엄격하게 제한하고 면밀하게 조절하도록 혈관에 존재하는 투과성 장벽을 지칭하는 것으로 사용된다. 혈액 뇌 장벽 성분은 모든 혈관의 최내각 라이닝을 형성하는 내피 세포, BBB와 구조적으로 상관관계가 있는 인접 내피 세포 사이의 치밀 접합부, 내피 세포의 기저막, 및

혈관의 노출된 외부 표면의 거의 모두를 덮는 근처 성상세포의 팽창된 족돌기를 포함한다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 사용된 "대사 골 질환"은, 달리 나타내지 않는 한, 골 조직의 점진적 및 진행성 손실을 특징으로 하는 골 질환의 다양한 편성을 지칭한다. 본원에 기재된 대사 골 질환은 미만성의 감소된 골 밀도 및/또는 저하된 골 강도의 상태가 존재하는 대사 골 질환이다. 이러한 질환은 조직학적 외관을 특징으로 한다. 예시적인 대사 골 질환은 감소된 미네랄 및 골 매트릭스를 특징으로 하는 골다공증, 및 감소된 미네랄, 그러나 무손상 골 매트릭스를 특징으로 하는 골연화증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0088] 본원에 사용된 "골감소 질환" 또는 "골감소증"은, 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 감소된 석회화 및/또는 골 밀도를 갖는 상태를 지칭하며, 감소된 석회화 및/또는 골 밀도가 관찰되는 모든 골격계를 지칭하는 것으로 사용되는 서술적 용어이다. 골감소증은 또한 부적절한 유골 합성으로 인한 감소된 골 질량을 지칭한다.

[0089] 본원에 사용된 "골다공증"은, 달리 나타내지 않는 한, 미네랄 및/또는 골 매트릭스가 감소되고/거나 골 질량이 감소된 상태를 지칭한다.

[0090] 본원에 사용된 "알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 탄화수소 쇄이다. 예를 들어, C_{1-3}알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. C_{1-5}알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 일부 실시양태에서, 분지형 알킬 기는 1, 2 또는 3개의 분지를 가질 수 있다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 메틸에틸, 에틸, 프로필 (n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0091] 본원에 사용된 "알콕시" 치환기는, 달리 나타내지 않는 한, 화학식 "R-O-"의 기이며, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 예를 들어, C_{1-3}알콕시는 1 내지 3개의 탄소를 함유하는 상기 알콕시 치환기를 지칭한다. 예시적인 알콕시 치환기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, n-부톡시, n-펜톡시, n-헥실옥시, 이소프로폭시, 이소부톡시, sec부톡시, tert-부톡시, 이소펜톡시 및 네오펜톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, C_{1-3}알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시를 지칭한다.

[0092] 본원에 사용된 "C_{3-6}시클로알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 3, 4, 5 또는 6-원 모노시클릭 시클로알칸으로부터 수소 원자의 제거에 의해 유래된 1가 라디칼이다. 예시적인 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0093] 본원에 사용된 "헤테로아릴"은, 달리 나타내지 않는 한, 고리-탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 고리-헤테로원자로 이루어져 있으며 방향족인 모노시클릭 5 또는 6-원 헤테로방향족 고리로부터 수소 원자의 제거에 의해 유래된 1가 라디칼이다. 예를 들어, 헤테로아릴은 5 또는 6개의 고리-원자로 이루어져 있으며 그 중 1 내지 3개가 고리-헤테로원자인 모노시클릭 헤테로아릴이다. 예시적인 헤테로아릴은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐 및 디아제피닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴은 피리디닐, 피리미디닐 및 피라졸릴을 지칭한다.

[0094] 본원에 사용된 "헤테로시클릴"은, 달리 나타내지 않는 한, 고리-탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 고리-헤테로원자로 이루어져 있는 3, 4, 5 또는 6-원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리로부터 수소 원자의 제거에 의해 유래된 1가 라디칼이다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릴은 3 내지 6개의 고리-원자로 이루어져 있으며 그 중 1 또는 2개가 고리-헤테로원자인 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이다. 예시적인 모노시클릭 포화 헤테로시클릴 치환기는 피롤리디닐, 디옥솔라닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 디옥사닐, 모르폴리노, 디티아닐, 티오모르폴리노 및 피페라지닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릴은 아제티디닐, 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라히드로-2H-피라닐을 지칭한다.

[0095] 본원에 사용된 "할로겐"은, 달리 나타내지 않는 한, 플루오린 (F), 염소 (Cl), 브로민 (Br) 또는 아이오딘 (I)을 지칭한다. 할로는 다음 할로겐 라디칼을 지칭한다: 플루오로 (-F), 클로로 (-Cl), 브로모 (-Br) 또는 아이오도 (-I). 한 실시양태에서, 할로는 F를 지칭한다.

[0096] 본원에 사용된 "할로알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 알킬 기이다. 예를 들어, C_{1-3}할로알킬은 1 내지 3개의 탄소를 함유하는 할로알킬 치환기를

지칭한다. 예시적인 할로알킬 치환기는 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 3-플루오로프로필 및 2-플루오로에틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, C_{1-3}할로알킬은 트리플루오로메틸, 트리플루오로프로필, 3-플루오로프로필 및 2-플루오로에틸을 지칭한다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 고리 상의 2개의 치환기가 그의 상호연결 원자(들)와 함께 합해져 추가의 고리를 형성하는 경우에, 이러한 고리는 스피로 융합 또는 오르토 융합될 수 있다. 스피로-융합 고리계는 공통으로 단지 1개의 탄소 원자를 갖는 2개의 고리로 이루어진다. 오르토-융합 고리계는 공통으로 단지 2개의 원자 및 1개의 결합을 갖는 2개의 고리로 이루어진다.

[0098] 본원에 사용된 "임의로 치환된"은, 달리 나타내지 않는 한, 기 또는 고리가 비치환될 수 있거나, 또는 기 또는 고리가 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0099] 본원에 사용된 "N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 4, 5 또는 6원 포화 고리"는, 달리 나타내지 않는 한, 4, 5 또는 6원 포화 탄소 고리 및 1개의 탄소 원자 고리원이 N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자에 의해 임의로 대체될 수 있다는 것을 지칭하며, 예를 들어 시클로부타닐, 시클로펜타닐, 시클로헥사닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐 및 테트라히드로-2H-피라닐이 있다.

[0100] 기와 관련하여 본원에 사용된 "치환된"은, 달리 나타내지 않는 한, 해당 기 내의 구성원 원자 (예를 들어 탄소 원자)에 부착되어 있는 1개 이상의 수소 원자가, 정의된 치환기의 군으로부터 선택된 치환기로 대체된 것을 나타낸다. 용어 "치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용되는 원자가에 따르고, 치환이 안정한 화합물 (즉, 재배열, 고리화 또는 제거에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않으며, 반응 혼합물로부터의 단리를 견딜만큼 충분히 강건한 화합물)을 생성한다는 내포된 의미를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 기가 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있는 것으로 언급되는 경우에, 기 내의 1개 이상 (적절한 경우)의 구성원 원자는 치환될 수 있다. 추가로, 기 내의 단일 구성원 원자는 치환이 원자의 허용되는 원자가에 따르는 한, 1개 초과의 치환기로 치환될 수 있다. 적합한 치환기는 각각의 치환된 또는 임의로 치환된 기에 대해 본원에 정의되어 있다.

[0101] 본원에 사용된 바와 같이, 질환에 관하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 달리 나타내지 않는 한, 다음을 의미한다: (1) 질환 또는 질환의 생물학적 징후 중 1종 이상을 개선하는 것, (2) (a) 질환을 유발하거나 그의 원인이 되는 생물학적 캐스케이드에서의 1종 이상의 포인트 또는 (b) 질환의 생물학적 징후 중 1종 이상을 방해하는 것, (3) 질환과 연관된 증상 또는 효과 중 1종 이상을 완화시키는 것, (4) 질환 또는 질환의 생물학적 징후 중 1종 이상의 진행을 늦추는 것, 및/또는 (5) 질환 또는 질환의 생물학적 징후의 중증도의 가능성을 감소시키는 것. 한 실시양태에서, 알츠하이머병에 관하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 다음을 의미한다: 인지 기능 저하의 진행을 늦추는 것.

[0102] 본원에 사용된 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은, 달리 나타내지 않는 한, 질환 또는 그의 생물학적 징후의 발병 가능성을 감소시키기 위한 또는 그의 발병을 지연시키기 위한 약물의 예방적 투여를 의미한다.

[0103] 본원에 사용된 "대상체"는, 달리 나타내지 않는 한, 포유동물 대상체 (예를 들어, 개, 고양이, 말, 소, 양, 염소, 원숭이 등), 및 특히 남성 및 여성 대상체 둘 다를 포함하고 신생아, 유아, 소아, 청소년, 성인 및 노인 대상체를 포함하며 추가로 백인, 흑인, 아시아인, 아메리카 인디언 및 히스패닉을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 인종 및 민족을 포함한 인간 대상체를 의미한다.

[0104] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은, 달리 나타내지 않는 한, 대상 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 바람직하지 않은 독성학적 효과를 최소로 나타내는 염을 지칭한다. 이들 제약상 허용되는 염은, 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내 제조될 수 있거나, 또는 유리 산 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 각각 적합한 염기 또는 산과 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

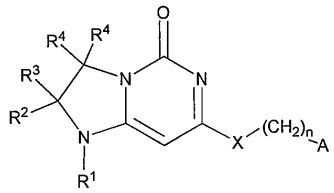
[0105] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은, 달리 나타내지 않는 한, 이러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 질환을 치료 또는 예방하지만 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은 (합리적인 이익/위험 비에서) 임의의 양을 의미한다. 화합물의 치료 유효량은 선택된 특정한 화합물 (예를 들어, 화합물의 효력, 효능 및 반감기 고려); 선택된 투여 경로; 치료될 질환; 치료될 질환의 중증도; 치료될 환자의 연령, 체구, 체중 및 신체적 상태; 치료될 환자의 병력; 치료의 지속기간; 공동 요법의 성질; 목적하는 치료 효과; 및 기타 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결

정될 수 있다.

[0106] B. 화합물

[0107] 제1 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)에 관한 것이다.

[0108] <화학식 I>

[0109] 

[0110] 여기서

[0111] R^1은 H, C_{1-3}알킬 및 -C(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0112] R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0113] N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0114] -L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0115] L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0116] K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0117] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0118] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0119] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 -Y-R^c로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0120] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0121] R^c는

[0122] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0123] C_{1-3}할로알킬,

[0124] C_{1-3}알콕실,

[0125] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0126] -$(CH_2)_p$-C(O)-O-C_{1-3}알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, -$(CH_2)_p$-는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0127] -$(CH_2)_q$-C_{3-6} 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, -$(CH_2)_q$-는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0128] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치

환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0129] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0130] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0131] R^3은 H이고;

[0132] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0133] X는 부재하거나 또는

[0134] -O-,

[0135] -NH-, 및

[0136] -N-(C_{1-3} 알킬)-

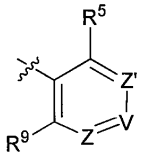
[0137] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0138] n은 1 또는 2이거나;

[0139] 또는 X는 -O-CH_2-비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

[0140] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0141] A는

[0142] 

이고, 여기서

[0143] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0144] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0145] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0146] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬 및 -S(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0147] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 -Q-(CH_2)$_m$-W이고, 여기서

[0148] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0149] m은 0 또는 1이고,

[0150] W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0151] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며;

[0152] 단 화학식 I의 화합물은 다음이 아니다:

[0153] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥

시)메틸)벤조니트릴,

[0154] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0155] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

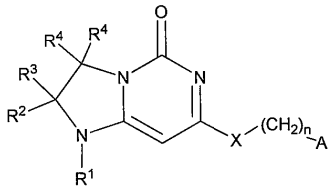
[0156] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0157] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드, 또는

[0158] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드.

[0159] 본 발명은, 추가의 측면에서, 화학식 I-1의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0160] <화학식 I-1>

[0161] 

[0162] 여기서

[0163] R^1은 H, C_{1-3}알킬 및 -C(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0164] R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0165] N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0166] -L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0167] L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0168] K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0169] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0170] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0171] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 -Y-R^c로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0172] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0173] R^c는

[0174] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0175] C_{1-3}할로알킬,

[0176] C_{1-3}알콕실,

[0177] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0178] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0179] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0180] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0181] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0182] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0183] R^3은 H이고;

[0184] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0185] X는 부재하거나 또는

[0186] -O-,

[0187] -NH-, 및

[0188] $-N-(C_{1-3}$ 알킬)-

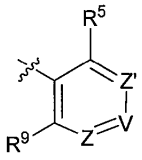
[0189] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0190] n은 1 또는 2이거나;

[0191] 또는 X는 $-O-CH_2-$비시클로[1.1.1]펜타닐$-CH_2-O-$이고, n은 0이고;

[0192] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0193] A는

[0194]  이고, 여기서

[0195] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0196] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0197] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0198] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0199] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0200] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0201] m은 0 또는 1이고,

[0202] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0203] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며;

[0204] 단 화학식 I-1의 화합물은 다음이 아니다:

[0205] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0206] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0207] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

[0208] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0209] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0210] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0211] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온,

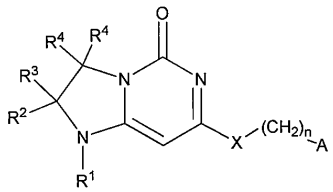
[0212] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0213] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0214] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴.

[0215] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I-2의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0216] <화학식 I-2>

[0217] 

[0218] 여기서

[0219] R^1은 H, C_{1-3}알킬 및 -C(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0220] R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0221] N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0222] -L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0223] L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0224] K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0225] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0226] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0227] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 $-Y-R^c$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0228] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0229] R^c는

[0230] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0231] C_{1-3}할로알킬,

[0232] C_{1-3}알콕실,

[0233] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0234] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0235] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0236] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0237] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0238] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0239] R^3은 H이고;

[0240] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0241] X는 부재하거나 또는

[0242] -O-,

[0243] -NH-, 및

[0244] $-N-(C_{1-3}$ 알킬)-

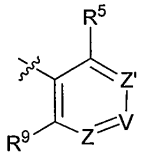
[0245] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0246] n은 1 또는 2이거나;

[0247] 또는 X는 $-O-CH_2-$비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

[0248] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0249] A는

[0250]  이고, 여기서

[0251] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0252] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0253] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0254] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0255] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0256] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0257] m은 0 또는 1이고,

[0258] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0259] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며;

[0260] 단 화학식 I-2의 화합물은 다음이 아니고:

[0261] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0262] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0263] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

[0264] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0265] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0266] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0267] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온,

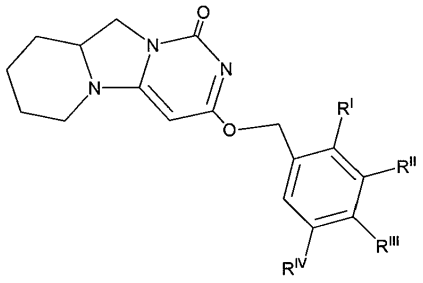
[0268] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0269] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0270] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0271] 화학식 I-2의 화합물은 다음이 아니다:

[0272] <화학식 Z>

[0273] 

[0274] 여기서

[0275] R^{I}은 H 또는 F이고;

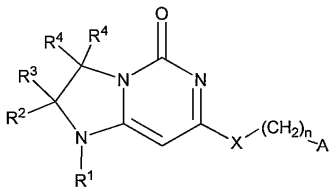
[0276] R^{II}는 H, 할로, CN 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0277] R^{III}은 H, F, CN, CF_3, CH_3 및 -O-Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Y는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로, CF_3 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고;

[0278] R^{IV}는 CN, H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0279] 본 발명은, 추가의 측면에서, 화학식 I-3의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0280] <화학식 I-3>

[0281] 

[0282] 여기서

[0283] R^{1}은 H, C_{1-3}알킬 및 -C(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0284] R^{2} 및 R^{3}은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0285] N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0286] -L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0287] L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0288] K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0289] 또는 R^{1} 및 R^{2}는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0290] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0291] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 -Y-R^{c}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0292] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0293] R^c는

[0294] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0295] C_{1-3}할로알킬,

[0296] C_{1-3}알콕실,

[0297] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0298] $-(CH_2)_p$-C(O)-O-C_{1-3}알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p$-는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0299] $-(CH_2)_q$-C_{3-6} 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q$-는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0300] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0301] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0302] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0303] R^3은 H이고;

[0304] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0305] X는 부재하거나 또는

[0306] -O-,

[0307] -NH-, 및

[0308] -N-(C_{1-3} 알킬)-

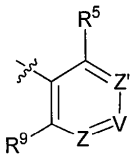
[0309] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0310] n은 1 또는 2이거나;

[0311] 또는 X는 -O-CH_2-비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

[0312] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0313] A는

[0314] 

이고, 여기서

[0315] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0316] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0317] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0318] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0319] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0320] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0321] m은 0 또는 1이고,

[0322] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0323] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며,

[0324] 단 화학식 I-2의 화합물은 다음이 아니다:

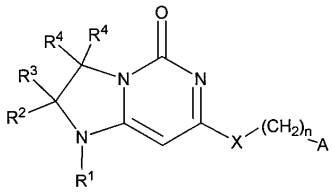
[0325] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0326] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0327] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴.

[0328] 본 발명은, 추가의 측면에서, 화학식 I-4의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0329] <화학식 I-4>

[0330] 

[0331] 여기서

[0332] R^1은 H, C_{1-3}알킬 및 $-C(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0333] R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0334] N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0335] -L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0336] L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0337] K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0338] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0339] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0340] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 $-Y-R^{c}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0341] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0342] R^{c}는

[0343] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0344] C_{1-3}할로알킬,

[0345] C_{1-3}알콕실,

[0346] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0347] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0348] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0349] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0350] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0351] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0352] R^{3}은 H이고;

[0353] 각 경우의 R^{4}는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0354] X는 부재하거나 또는

[0355] -O-,

[0356] -NH-, 및

[0357] $-N-(C_{1-3}$ 알킬)-

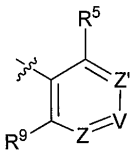
[0358] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0359] n은 1 또는 2이거나;

[0360] 또는 X는 $-O-CH_2-$비시클로[1.1.1]펜타닐$-CH_2-O-$이고, n은 0이고;

[0361] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0362] A는

[0363] 

이고, 여기서

[0364] R^{5} 및 R^{9}는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0365] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0366] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0367] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0368] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0369] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0370] m은 0 또는 1이고,

[0371] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0372] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며;

[0373] 단 화학식 I-4의 화합물은 다음이 아니다:

[0374] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0375] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0376] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

[0377] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0378] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0379] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0380] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온,

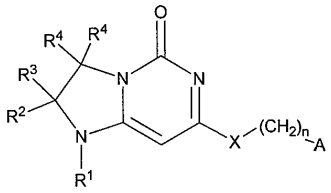
[0381] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0382] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0383] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴.

[0384] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I-5의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0385] <화학식 I-5>

[0386] 

[0387] 여기서

[0388] R^1은 H, C_{1-3}알킬 및 -C(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0389] R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 4, 5 또는 6원 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0390] N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0391] -L-K의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0392] L은 C(O), CH_2 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0393] K는 C_{1-3}알킬, 페닐 및 C_{3-6}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0394] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0395] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0396] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 -Y-R^c로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0397] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0398] R^c는

[0399] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0400] C_{1-3}할로알킬,

[0401] C_{1-3}알콕실,

[0402] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0403] -$(CH_2)_p$-C(O)-O-C_{1-3}알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, -$(CH_2)_p$-는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0404] -$(CH_2)_q$-C_{3-6} 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, -$(CH_2)_q$-는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0405] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0406] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0407] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0408] R^3은 H이고;

[0409] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0410] X는 부재하거나 또는

[0411] -O-,

[0412] -NH-, 및

[0413] -N-(C_{1-3} 알킬)-

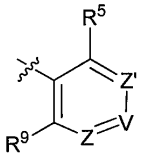
[0414] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0415] n은 1 또는 2이거나;

[0416] 또는 X는 -O-CH_2-비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

[0417] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0418] A는

[0419]  이고, 여기서

[0420] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0421] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0422] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0423] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬 및 -S(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0424] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 -Q-$(CH_2)_m$-W이고, 여기서

[0425] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0426] m은 0 또는 1이고,

[0427] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0428] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며;

[0429] 단 화학식 I-5의 화합물은 다음이 아니고:

[0430] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0431] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0432] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-

3,9(2H,4H)-디온,

[0433] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0434] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0435] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

[0436] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온,

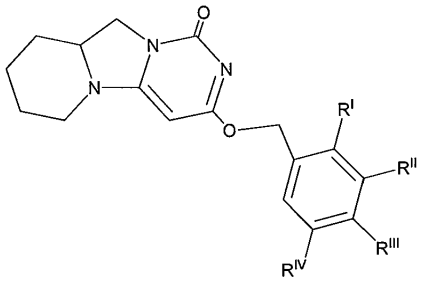
[0437] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0438] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0439] 4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0440] 화학식 I-5의 화합물은 다음이 아니다:

[0441] <화학식 Z>

[0442] 

[0443] 여기서

[0444] R^{I}은 H 또는 F이고;

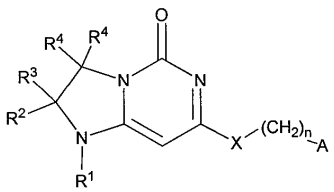
[0445] R^{II}는 H, 할로, CN 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0446] R^{III}은 H, F, CN, CF_3, CH_3 및 -O-Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Y는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로, CF_3 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고;

[0447] R^{IV}는 CN, H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0448] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 II-1의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0449] <화학식 II-1>

[0450] 

[0451] 여기서

[0452] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0453] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리 원을 임의로 함유하고,

[0454] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 $-Y-R^c$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0455] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0456] R^c는

[0457] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0458] C_{1-3}할로알킬,

[0459] C_{1-3}알콕실,

[0460] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0461] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0462] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0463] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0464] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0465] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0466] R^3은 H이고;

[0467] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0468] X는 부재하거나 또는

[0469] -O-,

[0470] -NH-, 및

[0471] $-N-(C_{1-3}$ 알킬)-

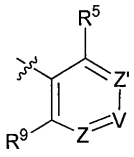
[0472] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0473] n은 0, 1 또는 2이거나;

[0474] 또는 X는 $-O-CH_2-$비시클로[1.1.1]펜타닐$-CH_2-O-$이고, n은 0이고;

[0475] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0476] A는

[0477]  이고, 여기서

[0478] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0479] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0480] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0481] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0482] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0483] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0484] m은 0 또는 1이고,

[0485] W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0486] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며,

[0487] 단 화학식 II-1의 화합물은 다음이 아니다:

[0488] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0489] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0490] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

[0491] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

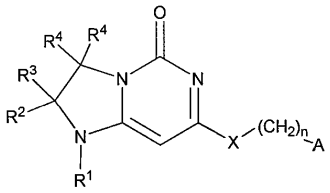
[0492] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0493] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드, 및

[0494] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온.

[0495] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 II-2의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0496] <화학식 II-2>

[0497] 

[0498] 여기서

[0499] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0500] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0501] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 $-Y-R^c$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0502] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0503] R^c는

[0504] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0505] C_{1-3}할로알킬,

[0506] C_{1-3}알콕실,

[0507] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0508] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0509] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0510] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0511] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0512] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0513] R^3은 H이고;

[0514] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0515] X는 부재하거나 또는

[0516] -O-,

[0517] -NH-, 및

[0518] -N-(C_{1-3} 알킬)-

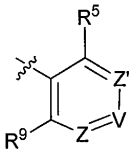
[0519] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0520] n은 0, 1 또는 2이거나;

[0521] 또는 X는 -O-CH_2-비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

[0522] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0523] A는

[0524]  이고, 여기서

[0525] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0526] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0527] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0528] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0529] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0530] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0531] m은 0 또는 1이고,

[0532] W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0533] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며,

[0534] 단 화학식 II-2의 화합물은 다음이 아니고:

[0535] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0536] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0537] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

[0538] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

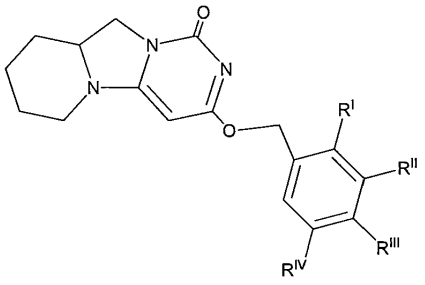
[0539] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0540] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드, 또는

[0541] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온,

[0542] 화학식 II-2의 화합물은 다음이 아니다:

[0543] <화학식 Z>

[0544] 

[0545] 여기서

[0546] R^{I}은 H 또는 F이고;

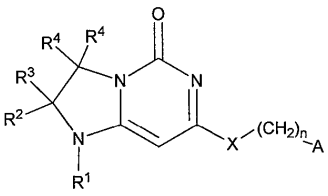
[0547] R^{II}는 H, 할로, CN 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0548] R^{III}은 H, F, CN, CF_3, CH_3 및 -O-Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Y는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로, CF_3 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고;

[0549] R^{IV}는 CN, H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0550] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 II-3의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0551] <화학식 II-3>

[0552] 

[0553] 여기서

[0554] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0555] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0556] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 $-Y-R^{c}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0557] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0558] R^{c}는

[0559] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0560] C_{1-3}할로알킬,

[0561] C_{1-3}알콕실,

[0562] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0563] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0564] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0565] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0566] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0567] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0568] R^3은 H이고;

[0569] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0570] X는 부재하거나 또는

[0571] -O-,

[0572] -NH-, 및

[0573] $-N-(C_{1-3}$ 알킬)-

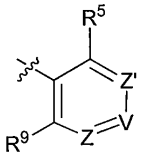
[0574] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0575] n은 0, 1 또는 2이거나;

[0576] 또는 X는 $-O-CH_2-$비시클로[1.1.1]펜타닐$-CH_2-O-$이고, n은 0이고;

[0577] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0578] A는

[0579]  이고, 여기서

[0580] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0581] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0582] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0583] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0584] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0585] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

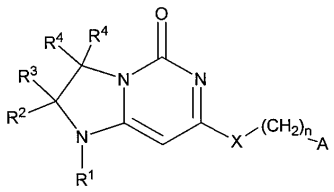
[0586] m은 0 또는 1이고,

[0587] W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0588] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있다.

[0589] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 II-4의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0590] <화학식 II-4>

[0591] 

[0592] 여기서

[0593] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0594] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0595] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 $-Y-R^c$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0596] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0597] R^c는

[0598] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0599] C_{1-3}할로알킬,

[0600] C_{1-3}알콕실,

[0601] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0602] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0603] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0604] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0605] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0606] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0607] R^3은 H이고;

[0608] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0609] X는 부재하거나 또는

[0610] -O-,

[0611] -NH-, 및

[0612] -N-(C_{1-3} 알킬)-

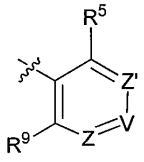
[0613] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0614] n은 0, 1 또는 2이거나;

[0615] 또는 X는 -O-CH_2-비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

[0616] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0617] A는

[0618]  이고, 여기서

[0619] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0620] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0621] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0622] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬 및 -S(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0623] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3}할로알킬 및 -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 -Q-$(CH_2)_m$-W이고, 여기서

[0624] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0625] m은 0 또는 1이고,

[0626] W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0627] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며,

[0628] 단 화학식 II-4의 화합물은 다음이 아니다:

[0629] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0630] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0631] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

[0632] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

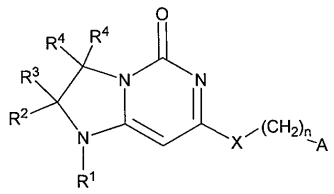
[0633] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0634] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드, 또는

[0635] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온.

[0636] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 II-5의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0637] <화학식 II-5>

[0638] 

[0639] 여기서

[0640] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는

[0641] N, O, C(O), S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고,

[0642] OH, 할로, $NR^{1a}R^{1b}$, COOH 및 $-Y-R^c$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서

[0643] Y는 부재하거나 또는 C(O), $S(O)_2$, -C(O)-C(O)- 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0644] R^c는

[0645] $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-6} 시클로알킬 및 -COOH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 1 또는 2개, 또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5}알킬,

[0646] C_{1-3}할로알킬,

[0647] C_{1-3}알콕실,

[0648] $NR^{3a}R^{3b}$,

[0649] $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-3}$알킬 (여기서 p는 1, 2 또는 3이고, $-(CH_2)_p-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0650] $-(CH_2)_q-C_{3-6}$ 시클로알킬 (여기서 q는 1, 2 또는 3이고, 시클로알킬은 $NR^{4a}R^{4b}$로 임의로 치환되고, $-(CH_2)_q-$는 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 메틸에 의해 임의로 치환됨),

[0651] 할로 및 $NR^{5a}R^{5b}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴

[0652] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0653] 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0654] R^3은 H이고;

[0655] 각 경우의 R^4는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0656] X는 부재하거나 또는

[0657] -O-,

[0658] -NH-, 및

[0659] -N-(C_{1-3} 알킬)-

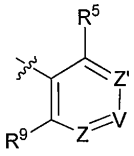
[0660] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0661] n은 0, 1 또는 2이거나;

[0662] 또는 X는 -O-CH_2-비시클로[1.1.1]펜타닐-CH_2-O-이고, n은 0이고;

[0663] A는 비치환된 티오페닐이거나, 또는

[0664] A는

[0665]  이고, 여기서

[0666] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0667] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0668] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0669] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬 및 -S(O)-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0670] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3}할로알킬 및 -S(O)$_2$-C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 -Q-$(CH_2)_m$-W이고, 여기서

[0671] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0672] m은 0 또는 1이고,

[0673] W는 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0674] 또는 Z 또는 Z'가 CR^6이고 V가 CR^7인 경우에, R^6 및 R^7은 함께 4,7-디옥사스피로[2.6]노난을 형성할 수 있으며,

[0675] 단 화학식 II-5의 화합물은 다음이 아니고:

[0676] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0677] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0678] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온,

[0679] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드,

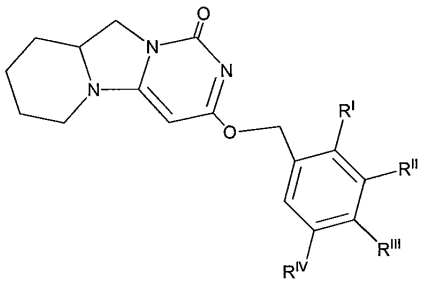
[0680] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드,

[0681] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드, 또는

[0682] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온,

[0683] 화학식 II-5의 화합물은 다음이 아니다:

[0684] <화학식 Z>

[0685] 

[0686] 여기서

[0687] R^{I}은 H 또는 F이고;

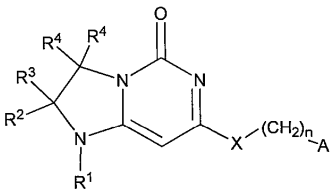
[0688] R^{II}는 H, 할로, CN 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0689] R^{III}은 H, F, CN, CF_3, CH_3 및 -O-Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Y는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로, CF_3 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고;

[0690] R^{IV}는 CN, H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0691] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III-1의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0692] <화학식 III-1>

[0693] 

[0694] 여기서

[0695] R^{1} 및 R^{2}는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 비치환된 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고;

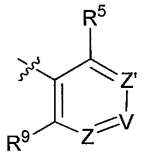
[0696] R^{3}은 H이고;

[0697] R^{4}는 H이고;

[0698] X는 O이고;

[0699] n은 1 또는 2이고;

[0700] A는

[0701]  이고, 여기서

[0702] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0703] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0704] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0705] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0706] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0707] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0708] m은 0 또는 1이고,

[0709] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되며,

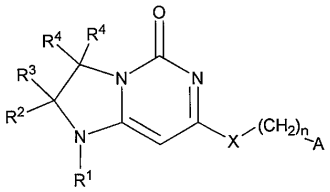
[0710] 단 화학식 III-1의 화합물은 다음이 아니다:

[0711] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0712] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온.

[0713] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III-2의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0714] <화학식 III-2>

[0715] 

[0716] 여기서

[0717] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 비치환된 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고;

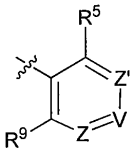
[0718] R^3은 H이고;

[0719] R^4는 H이고;

[0720] X는 O이고;

[0721] n은 1 또는 2이고;

[0722] A는

[0723]  이고, 여기서

[0724] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0725] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0726] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0727] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0728] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0729] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0730] m은 0 또는 1이고,

[0731] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되며,

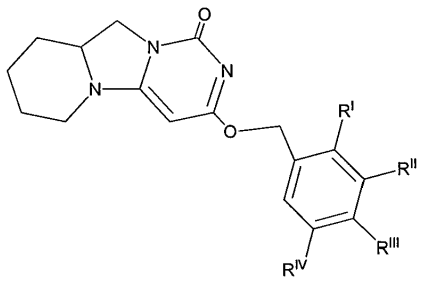
[0732] 단 화학식 III-2의 화합물은 다음이 아니고:

[0733] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0734] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0735] 화학식 III-2의 화합물은 다음이 아니다:

[0736] <화학식 Z>

[0737] 

[0738] 여기서

[0739] R^I은 H 또는 F이고;

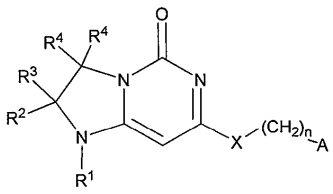
[0740] R^{II}는 H, 할로, CN 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0741] R^{III}은 H, F, CN, CF_3, CH_3 및 -O-Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Y는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로, CF_3 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고;

[0742] R^{IV}는 CN, H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0743] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III-3의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0744] <화학식 III-3>

[0745] 

[0746] 여기서

[0747] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릭 포화 비치환된 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고;

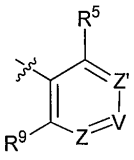
[0748] R^3은 H이고;

[0749] R^4는 H이고;

[0750] X는 O이고;

[0751] n은 1 또는 2이고;

[0752] A는

[0753]  이고, 여기서

[0754] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0755] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0756] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0757] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0758] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

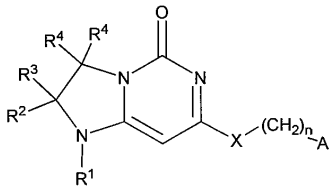
[0759] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0760] m은 0 또는 1이고,

[0761] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0762] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III-4의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0763] <화학식 III-4>

[0764] 

[0765] 여기서

[0766] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 비치환된 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고;

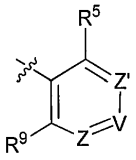
[0767] R^3은 H이고;

[0768] R^4는 H이고;

[0769] X는 O이고;

[0770] n은 1 또는 2이고;

[0771] A는

[0772]  이고, 여기서

[0773] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0774] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0775] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0776] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0777] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0778] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0779] m은 0 또는 1이고,

[0780] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되며,

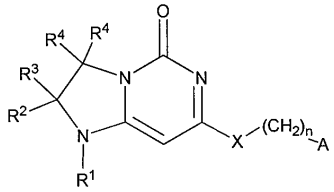
[0781] 단 화학식 III-4의 화합물은 다음이 아니다:

[0782] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0783] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온.

[0784] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III-5의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0785] <화학식 III-5>

[0786] 

[0787] 여기서

[0788] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 비치환된 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고;

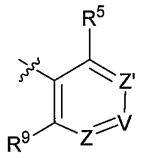
[0789] R^3은 H이고;

[0790] R^4는 H이고;

[0791] X는 O이고;

[0792] n은 1 또는 2이고;

[0793] A는

[0794]  이고, 여기서

[0795] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 할로이고,

[0796] Z'는 N 또는 CR^6이고,

[0797] Z는 N 또는 CR^8이고,

[0798] 여기서 R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN, 할로, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬 및 $-S(O)-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0799] V는 N 또는 CR^7이고, 여기서 R^7은 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-3}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0800] Q는 O, N 또는 CH_2이고,

[0801] m은 0 또는 1이고,

[0802] W는 C_{3-6}시클로알킬, 헤테로시클릴, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환되며,

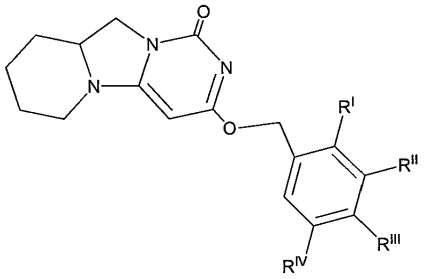
[0803] 단 화학식 III-5의 화합물은 다음이 아니고:

[0804] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴, 또는

[0805] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[0806] 화학식 III-5의 화합물은 다음이 아니다:

[0807] <화학식 Z>



[0808]

[0809] 여기서

[0810] R^{I}은 H 또는 F이고;

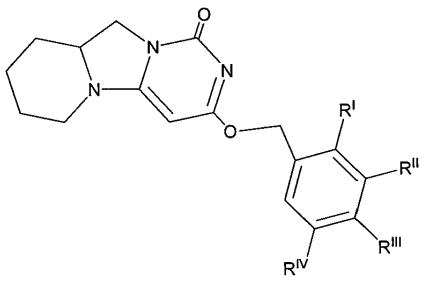
[0811] R^{II}는 H, 할로, CN 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0812] R^{III}은 H, F, CN, CF_3, CH_3 및 -O-Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Y는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로, CF_3 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고;

[0813] R^{IV}는 CN, H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0814] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 Z의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0815] <화학식 Z>



[0816]

[0817] R^{I}은 H 또는 F이고;

[0818] R^{II}는 H, 할로, CN 및 CF_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0819] R^{III}은 H, F, CN, CF_3, CH_3 및 -O-Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Y는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐은 할로, CF_3 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고;

[0820] R^{IV}는 CN, H, F 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0821] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, R^3은 H이다.

[0822] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릭

포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, R^3은 H이다.

[0823] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, R^3은 H이다.

[0824] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하고, R^3은 H이다.

[0825] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, R^3은 H이다.

[0826] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, R^3은 H이다.

[0827] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, R^3은 H이다.

[0828] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하고, R^3은 H이다.

[0829] 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 어떤 추가의 헤테로원자 고리원도 함유하지 않는 5원 포화 헤테로사이클을 형성하며, 상기 고리는 $-Y-R_c$의 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 Y는 부재하거나 또는 C(O)이고, R^c는 C_{1-3}할로알킬, 비치환된 C_{3-6}시클로알킬 및 비치환된 5 또는 6원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3은 H이다.

[0830] 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 어떤 추가의 헤테로원자 고리원도 함유하지 않는 5원 비치환된 포화 헤테로사이클을 형성하고, R^3은 H이다.

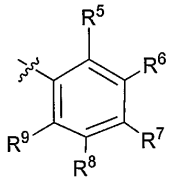
[0831] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 R^4는 H이다.

[0832] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 X는 O이다.

[0833] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상

허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 n은 1이다.

[0834] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 A는



[0835] 이고, 여기서

[0836] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0837] R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0838] R^7은 H, F, CN, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3}할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

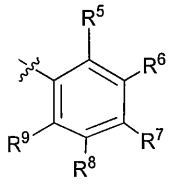
[0839] 또는 R^7은 $-Q-(CH_2)_m-W$이고, 여기서

[0840] Q는 O이고,

[0841] m은 0 또는 1이고,

[0842] W는 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 페닐이고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5}알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0843] 추가로, 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 A는



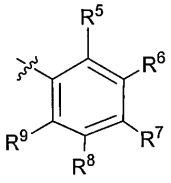
[0844] 이고, 여기서

[0845] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0846] R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0847] R^7은 H, F, CN, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3}할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0848] 또한, 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 A는



[0849] 이고, 여기서

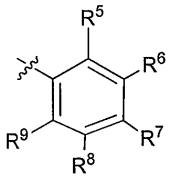
[0850] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0851] R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0852] R^7은 -O-W이고, 여기서 W는 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 페닐이고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬, CN, 할로 및 C_{1-5}알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또

는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0853] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 A는



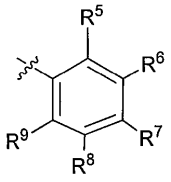
[0854] 이고, 여기서

[0855] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0856] R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0857] R^7은 H, F, CN, C_{1-3}알킬 및 C_{1-3}할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^7은 -O-W이고, 여기서 W는 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 C_{1-3}할로알킬 및 C_{1-5}알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0858] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 및 임의의 상기 적용가능한 실시양태의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 여기서 A는



[0859] 이고, 여기서

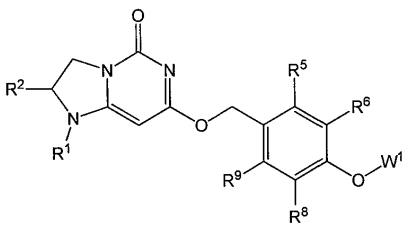
[0860] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0861] R^6 및 R^8은 독립적으로 H, CN 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0862] R^7은 -O-W이고, 여기서 W는 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐이고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0863] 한 실시양태에서, 화학식 I에 대한 화합물은 화학식 A-1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0864] <화학식 A-1>



[0865]

[0866] 여기서

[0867] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

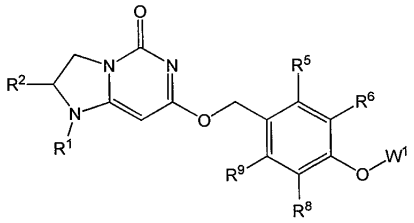
[0868] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0869] R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0870] W^1은 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0871] 한 실시양태에서, 화학식 I에 대한 화합물은 화학식 A-2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0872] <화학식 A-2>

[0873] 

[0874] 여기서

[0875] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

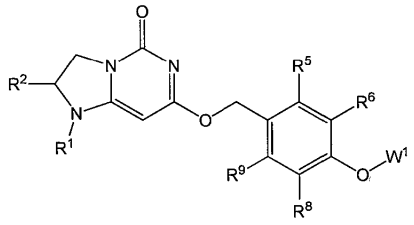
[0876] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0877] R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0878] W^1은 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0879] 한 실시양태에서, 화학식 I에 대한 화합물은 화학식 A-3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0880] <화학식 A-3>

[0881] 

[0882] 여기서

[0883] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

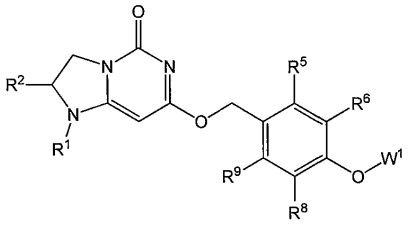
[0884] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0885] R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0886] W^1은 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0887] 한 실시양태에서, 화학식 I에 대한 화합물은 화학식 A-4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0888] <화학식 A-4>



[0889]

[0890] 여기서

[0891] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

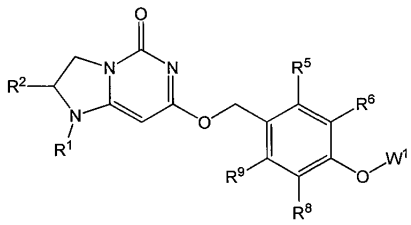
[0892] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0893] R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0894] W^1은 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0895] 한 실시양태에서, 화학식 I에 대한 화합물은 화학식 A-5의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0896] <화학식 A-5>



[0897]

[0898] 여기서

[0899] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

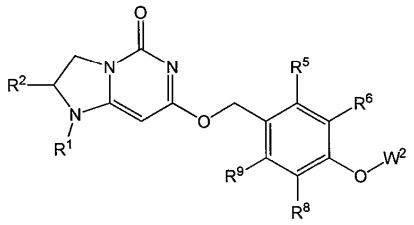
[0900] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0901] R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0902] W^1은 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴 또는 페닐은 CF_3 및 CH_3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 (예를 들어, 1개, 또는 1 또는 2개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0903] 한 실시양태에서, 화합물은 하기 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0904] <화학식 B>



[0905]

[0906] 여기서

[0907] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 N, O 및 C(O)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

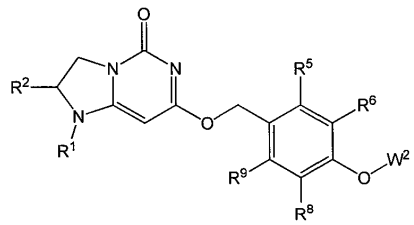
[0908] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0909] R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0910] W^2는 H, 할로, CN, C_{1-3}알킬, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3}할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0911] 한 실시양태에서, 화합물은 하기 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0912] <화학식 B>



[0913]

[0914] 여기서

[0915] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 및 탄소와 함께 5 또는 6-원 헤테로시클릭 포화 고리를 형성하며, 상기 고리는 O의 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하고, 상기 고리는 추가의 치환을 갖지 않고;

[0916] R^5 및 R^9는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0917] R^6 및 R^8은 독립적으로 H 또는 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0918] W^2는 H, 할로, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3}할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0919] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실시예 1 내지 66, 68-70, 72-265, 267-317, 319-354, 356-375, 377 및 381-412 중 어느 하나의 화합물, 그의 유리 염기, 유리 산 또는 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)이다.

[0920] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실시예 36, 44, 50-66, 68-70, 72-265, 267-317, 319-354, 356-375, 377 및 381-412 중 어느 하나의 화합물, 그의 유리 염기, 유리 산 또는 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)이다.

[0921] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실시예 1-35, 37-43 및 45-49 중 어느 하나의 화합물, 그의 유리 염기, 유리 산 또는 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)이다.

[0922] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나의 화합물, 그의 유리 염기, 유리 산 또는 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)이다:

[0923] 3-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0924] 3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0925] 3-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0926] 3-((4-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조-[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0927] 3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0928] 3-(2-(티오펜-2-일)에톡시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0929] 3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0930] 3-((3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0931] 3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0932] 3-((3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0933] 3-((3-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0934] 3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0935] 3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0936] 3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0937] 3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0938] 3-((2,4-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0939] 3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[0940] 3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0941] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0942] 3-((3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0943] 3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0944] 3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0945] 3-((4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0946] 3-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0947] 3-((3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0948] 3-((6-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘-3-일)메톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0949] 2-(3-플루오로페녹시)-5-(((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0950] 2-(3,5-디플루오로페녹시)-5-(((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[0951] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0952] 3-((4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0953] 3-((4-((3,3-디플루오로시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0954] 3-((3,5-디플루오로-4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0955] 3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0956] 3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0957] 3-((3-플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0958] 3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0959] 3-((3-플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0960] 3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0961] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[0962] 7-((3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0963] 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0964] 7-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0965] 7-((4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0966] 7-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0967] 7-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0968] 7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0969] 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0970] 7-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0971] 7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0972] 7-((3-플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0973] 7-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[0974] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[0975] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[0976] 3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[0977] 3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[0978] 3-((3-플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[0979] 3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[0980] 3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[0981] 6-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0982] 6-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0983] 6-((4-클로로-3-플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0984] 6-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0985] 6-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0986] 6-((3-플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0987] 6-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0988] 6-((3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0989] 6-((3,5-디플루오로-4-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0990] 6-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0991] 6-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0992] 6-((4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0993] 6-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조

[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0994] 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-b][1,3]옥사진-9(2H)-온,

[0995] 6-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0996] 6-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0997] 6-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0998] 6-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[0999] 6-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1000] 6-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1001] 3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[1002] 6-((3-(((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1003] 3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[1004] 3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[1005] 3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[1006] 3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[1007] 6-(3-플루오로페네톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1008] 6-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1009] 4-(2-((8-옥소-3,8,10,10a-테트라히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-6-일)옥시)에틸)벤조니트릴,

[1010] 3-(3-플루오로페네틸)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[1011] 6-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1012] 6-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1013] 3-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온,

[1014] 6-(3-플루오로페네틸)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1015] 6-(2,4-디플루오로페네틸)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온,

[1016] 3-((4-((3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[1017] 3-((4-((4,4-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,

4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1018] 3-((4-((1-부틸아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1019] 3-((3,5-디플루오로-4-(3-플루오로프로필)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1020] 3-((3,5-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1021] 3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1022] 3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1023] 3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1024] 3-((2,4-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1025] 3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1026] 3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1027] 7-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1028] 7-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1029] 7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1030] 3-((3,5-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1031] 3-((2,4-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1032] 3-(3-플루오로페네틸)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1033] 3-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1034] 3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1035] 3-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1036] 3-((3,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1037] 3-((2,4-디플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[1038] 3-((3-플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[1039] 3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[1040] 3-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1041] 3-((3,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-

1(6H)-온,

[1042] 3-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1043] 3-((3-플루오로벤질)(메틸)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[1044] 7-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1045] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1046] 3-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[1047] 3-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[1048] 7-(3-플루오로페네톡시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1049] 3-(3-플루오로페네톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1050] 3-(메틸(2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1051] 3-(메틸(3,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1052] 3-((3-플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1053] 3-((2,4-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1054] 4-(2-((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)에틸)벤조니트릴,

[1055] 4-(2-((9-옥소-1,3,4,9,11,11a-헥사히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-7-일)옥시)에틸)벤조니트릴,

[1056] 7-(3-플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1057] 7-(3-플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1058] 7-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1059] 7-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1060] 3-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1061] 3-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온,

[1062] 7-(2,4-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온,

[1063] 2-(아제티딘-2-카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온,

[1064] 2-플루오로-5-((((7,8a)-7-히드록시-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴,

[1065] (7,8a)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7-히드록시-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1066] (7,8a)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7-히드록시-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1067] 5-((((7,8a)-7-아미노-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴,

[1068] (7,8a)-7-아미노-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1069] 5-((((7,8a)-7-아미노-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴,

[1070] (7,8a)-7-아미노-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온,

[1071] 7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1-메틸-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온.

[1072] 상기 언급된 화학식의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다 (예를 들어, 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유함). 개별 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 또한 1개 이상의 키랄 중심이 반전된 그의 이성질체와의 혼합물로서의 상기 언급된 화학식의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 개별 이성질체를 포괄한다. 마찬가지로, 상기 언급된 화학식의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)은 화학식으로 제시된 것 이외의 다른 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이들도 또한 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 이해한다. 본 발명은 상기 본원에 정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 범주는 입체이성질체의 혼합물, 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로/부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 상기 언급된 화학식의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 개별 이성질체, 뿐만 아니라 그의 임의의 전체 또는 부분 평형화된 혼합물도 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 또한 상기 언급된 화학식의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 개별 이성질체, 뿐만 아니라 1개 이상의 키랄 중심이 반전된 그의 이성질체의 혼합물도 포함한다. 본 발명은 상기 본원에 정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 상이한 이성질체 형태는 통상적인 방법 (예를 들어 키랄 HPLC)에 의해 서로 분리 또는 분할될 수 있거나, 또는 임의의 주어진 이성질체는 통상적인 합성 방법, 예를 들어 입체특이적 또는 비대칭 합성에 의해 수득될 수 있다.

[1073] 본 발명은 또한 상기 언급된 화학식의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 다양한 중수소화 형태를 포함한다. 탄소 원자에 부착된 각각의 이용가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자로 대체될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 언급된 화학식의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 중수소화 형태를 합성하는 방법을 알 것이다. 상업적으로 입수가능한 중수소화 출발 물질은 상기 언급된 화학식의 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 중수소화 형태의 제조에 사용될 수 있거나, 또는 중수소화 시약 (예를 들어 중수소화알루미늄리튬)을 사용하는 통상적인 기술을 사용하여 합성될 수 있다.

[1074] 본원에 기재된 화합물의 유리 염기 또는 유리 산 형태 이외에도, 화합물의 염 형태가 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 본원에 기재된 화합물의 염 또는 제약상 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서, 또는 유리 산 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 각각 적합한 염기 또는 산과 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 제약 염에 대한 검토를 위해, 문헌 [Berge et al., J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; 및 Bighley et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497]을 참조한다.

[1075] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염을 형성하기에 충분히 산성인 산성 관능기를 함유할 수 있다. 대표적인 염은 제약상 허용되는 금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 및 아연 염; 제약상 허용되는 금속 양이온, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 및 아연의 탄산염 및 중탄산염; 지방족 아민, 방향족 아민, 지방족 디아민 및 히드록시 알킬아민, 예컨대 메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민,

트리에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 시클로헥실아민을 포함한 제약상 허용되는 유기 1급, 2급 및 3급 아민을 포함한다.

[1076] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염기성 기를 함유할 수 있고, 따라서 적합한 산으로 처리하여 제약상 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 적합한 산은 제약상 허용되는 무기 산 및 제약상 허용되는 유기 산을 포함한다. 이들 염은 결정질 또는 무정형일 수 있다. 예시적인 제약상 허용되는 산 부가염은 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 메틸니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 술파메이트, 포스페이트, 아세테이트, 히드록시아세테이트, 페닐아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 발레레이트, 말레에이트, 히드록시말레에이트, 아크릴레이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 살리실레이트, p-아미노살리실레이트, 글리콜레이트, 락테이트, 헵타노에이트, 프탈레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 만델레이트, 탄네이트, 포르메이트, 스테아레이트, 아스코르베이트, 팔미테이트, 올레에이트, 피루베이트, 파모에이트, 말로네이트, 라우레이트, 글루타레이트, 글루타메이트, 에스톨레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 2-히드록시에탄술포네이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), p-아미노벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트) 및 나프탈렌-2-술포네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 L-타르트레이트, 에탄디술포네이트 (에디실레이트), 술페이트, 포스페이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 히드로클로라이드 염, 메탄술포네이트, 시트레이트, 푸마레이트, 벤젠술포네이트, 말레에이트, 히드로브로메이트, L-락테이트, 말로네이트 및 S-캄포르-10-술포네이트를 포함한다. 이들 염들 중 일부는 용매화물을 형성하고, 일부는 결정질이다.

[1077] 본원에 기재된 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염), 그의 중수소화 형태, 용매화물 또는 수화물은 1종 이상의 다형체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 화합물, 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 다형체, 또는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)의 용매화물 또는 수화물의 다형체를 제공한다.

[1078] 상기 언급된 화학식의 화합물 및 그의 염 (제약상 허용되는 염 포함)은 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 결정질 형태로 존재하는, 상기 언급된 화학식의 화합물의 염의 용매화물을 포함한 상기 언급된 화학식의 화합물의 용매화물에 대해, 통상의 기술자는 용매 분자가 결정화 동안 결정질 격자 내로 혼입된 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 용매화물은 비수성 용매, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 디메틸술폭시드, 아세트산, 에탄올아민 및 에틸 아세테이트를 수반할 수 있거나, 또는 결정 격자 내로 혼입된 용매로서 물을 수반할 수 있다. 물이 결정질 격자 내로 혼입된 용매인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다. 용매화물은 화학량론적 용매화물, 뿐만 아니라 다양한 양의 혼입된 용매(들)를 함유하는 조성물을 포함하며, 예를 들어 수화물은 화학량론적 수화물 및 다양한 양의 물을 함유하는 조성물을 포함한다.

[1079] 본 발명은 또한 1개 이상의 원자가 자연에서 가장 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 사실을 제외하고는 상기 언급된 화학식의 화합물 또는 그의 염과 동일한, 동위원소 표지된 화합물 및 염을 포함한다. 상기 언급된 화학식의 화합물 또는 그의 염 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 플루오린의 동위원소, 예컨대 ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C 및 ^{18}F이다. 이러한 동위원소 표지된 상기 언급된 화학식의 화합물 또는 그의 염은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 예를 들어, ^{11}C 및 ^{18}F 동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 유용하다. PET는 뇌 영상화에 유용하다. 동위원소-표지된 상기 언급된 화학식의 화합물 및 그의 염은 일반적으로 하기 개시된 절차를 수행함으로써, 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소-표지된 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 언급된 화학식의 화합물 또는 그의 염은 동위원소 표지되지 않는다.

[1080] 본원에 사용된 용어 "발명의 화합물(들)" 또는 "본 발명의 화합물(들)"은 임의의 형태, 즉 임의의 염 또는 비-염 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 염기 형태로서 또는 염, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염으로서), 그의 중수소화된 형태 및 임의의 물리적 형태 (예를 들어, 비-고체 형태 (예를 들어, 액체 또는 반-고체 형태), 및 고체 형태 (예를 들어, 무정형 또는 결정질 형태, 특정한 다형태 형태, 수화물 형태 (예를 들어, 1-, 2- 및 헤미-수화물)를 포함한 용매화물 형태) 포함), 및 다양한 형태의 혼합물의 본원에 정의된 바와 같은 상기 언급된 화학식의 화합물을 의미한다. 본원에 논의된 제약 조성물 및 치료 방법과 관련하여, 용어 "본 발명의 화합물"은 그의 임의의 제약상 허용되는 염 또는 비-염 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 염기 형태로서), 그의 중수소화된 형태 및 임의의 물리적 형태 (예를 들어, 비-고체 형태 (예를 들어, 액체 또는 반-고체 형태), 및 고체 형태 (예를 들어, 무정형 또는 결정질 형태, 특정한 다형태 형태, 수화물 형태 (예를 들어, 1-, 2- 및 헤미-수화물)

를 포함한 용매화물 형태) 포함), 및 다양한 형태의 혼합물의 본원에 정의된 바와 같은 상기 언급된 화학식의 화합물을 의미한다.

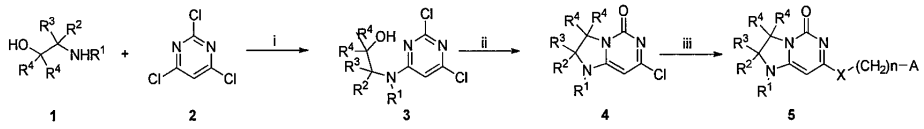
[1081] 따라서, 본 발명의 화합물은 상기 언급된 화학식 화합물 또는 그의 염, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 대표적인 화합물은 기재된 특정한 화합물을 포함한다.

[1082] C. 화합물의 합성

[1083] 본원에 기재된 화합물의 제조에 이용되는 방법은 목적 화합물에 좌우된다. 구체적 치환기의 선택 및 구체적 치환기의 다양한 가능한 위치와 같은 인자는 모두 본 발명의 구체적 화합물의 제조법에 따른 경로에서 역할을 한다. 그러한 인자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식된다.

[1084] 통상의 기술자는 본원에 기재된 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 상용성이 아닌 경우에, 치환기가 반응 조건에 대해 안정한 적합한 보호기로 보호될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 보호기는 반응 순서 중 적합한 지점에서 제거되어 목적 중간체 또는 표적 화합물을 제공할 수 있다. 적합한 보호기, 및 이러한 적합한 보호기를 사용하여 상이한 치환기를 보호 및 탈보호하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며; 그의 예는 문헌 [T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)]에서 찾아볼 수 있다. 일부 경우에, 치환기는 사용되는 반응 조건 하에 반응성이도록 구체적으로 선택될 수 있다. 이들 환경 하에서, 반응 조건은 선택된 치환기를, 중간체 화합물로서 유용하거나 표적 화합물에서의 목적 치환기인 또 다른 치환기로 전환시킨다.

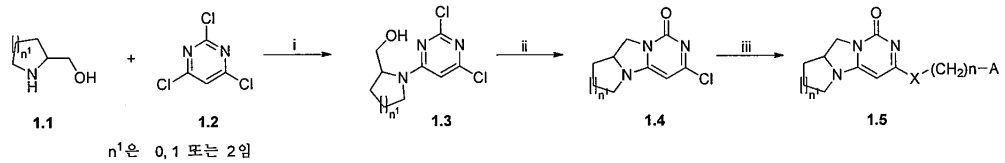
[1085] 일반적 반응식

[1086] 

[1087] 일반적 반응식은 화합물 5에 대한 예시적인 합성을 제공한다. R^1, R^2, R^3, R^4, X, n 및 A는 화학식 I에 정의된 바와 같다.

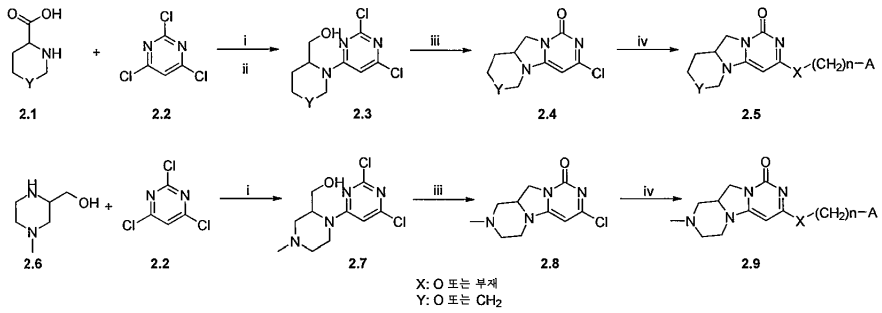
[1088] 단계 (i)은 S_N2Ar 반응으로서 친핵체로서의 화합물 1로부터 출발하여 비양성자성 극성 용매 (예를 들어, DMF) 중 적절한 염기, 예컨대 트리에틸아민 (TEA)을 사용하여 화합물 2와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 3이 제공될 수 있다. 단계 (ii)는 3을 미츠노부(Mitsunobu) 조건 (예를 들어, DIAD, DEAD) 하에 고리화하여 화합물 4의 합성을 제공한다. 단계 (iii)은 화합물 4를 적합한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 디옥산 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필 에틸아민의 존재 하에 H-X-$(CH_2)_n$-A와 반응시킴으로써 수행되어 최종 화합물 5가 제공될 수 있다.

[1089] <반응식 1>

[1090] 

[1091] 반응식 1은 화합물 1.5에 대한 예시적인 합성을 제공한다. n 및 A는 화학식 I에 정의된 바와 같다. X는 X가 부재하는 경우를 제외하고 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i)은 화합물 1.1을 적합한 온도, 예컨대 실온 하에서 적절한 용매, 예컨대 아세토니트릴 중 적절한 시약, 예컨대 트리에틸아민 (TEA)을 사용하여 화합물 1.2와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 1.3이 제공될 수 있다. 단계 (ii)는 화합물 1.3을 적절한 온도, 예컨대 0 ℃에서 적합한 시약, 예컨대 트리에틸아민 (TEA) 및 메탄술포닐 클로라이드 (MsCl)와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 1.4가 수득될 수 있다. 단계 (iii)은 화합물 1.4를 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 디옥산 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필 에틸아민의 존재 하에 H-X-$(CH_2)_n$-A와 반응시킴으로써 수행되어 O- 또는 NH-연결된 최종 화합물 1.5가 제공될 수 있다. 화합물 1.4 및 HC≡C-W의 소노가시라(Sonogashira) 커플링에 이어서 수소화로 탄소-연결된 화합물 1.5를 수득하였다. W는 화학식 I에서 정의된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 -X-$(CH_2)_n$-A 기에 대해 적용될 수 있다.

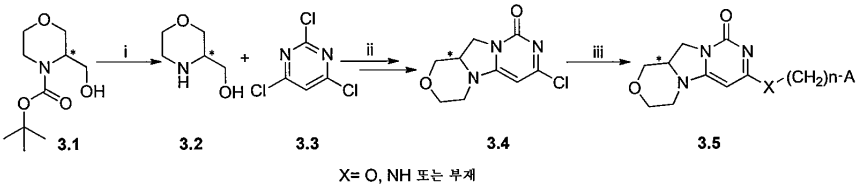
[1092] <반응식 2>



[1093]

[1094] 일반적 실험 반응식 2는 화합물 2.5 및 2.9에 대한 예시적인 합성을 제공한다. n 및 A는 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i)은 화합물 2.1을 적합한 온도, 예컨대 실온 하에서 적절한 용매, 예컨대 아세토니트릴 중 적절한 시약, 예컨대 트리에틸아민 (TEA)을 사용하여 화합물 2.2와 반응시키고, 이어서 단계 (ii)에서 BH_3에 의해 환원시킴으로써 수행되어 화합물 2.3이 제공될 수 있다. 단계 (iii)은 화합물 2.3을 적절한 온도, 예컨대 95℃에서 적절한 용매, 예컨대 THF 또는 디옥산 중 적합한 시약, 예컨대 트리에틸아민 (TEA) 또는 K_2CO_3 및 메탄술포닐 클로라이드 (MsCl)와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 2.4가 제공될 수 있다. 단계 (iv)는 화합물 2.4를 적합한 온도, 예컨대 0℃에서 적합한 용매, 예컨대 DMF 중 적합한 염기, 예컨대 NaH의 존재 하에 H-X-$(CH_2)_n$-A와 반응시키거나 또는 화합물 2.4 및 HC≡C-W의 소노가시라 커플링에 이어서 수소화로 진행되어 화합물 2.5가 수득될 수 있다. W는 화학식 I에 정의된 바와 같다. O-연결된 화합물 2.5의 합성과 유사하게, 화합물 2.9는 알콜 2.6 및 트리클로로피리미딘 2.2로부터 출발하여 제조되었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 -X-$(CH_2)_n$-A 기에 대해 적용될 수 있다.

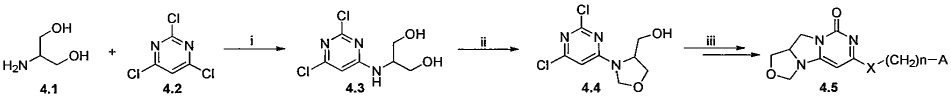
[1095] <반응식 3>



[1096]

[1097] 반응식 3은 화합물 3.5에 대한 예시적인 합성을 제공한다. n 및 A는 화학식 I에 정의된 바와 같다. X는 X가 부재하는 경우를 제외하고 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i)은 화합물 3.1을 적절한 온도, 예컨대 실온에서 적절한 용매, 예컨대 메탄올 중 적합한 시약, 예컨대 HCl과 반응시킴으로써 수행되어 화합물 3.2가 제공될 수 있다. 반응식 1의 단계 (ii)와 유사하게, 화합물 3.4는 화합물 3.3을 적절한 온도, 예컨대 0℃에서 적합한 시약, 예컨대 트리에틸아민 (TEA) 및 메탄술포닐 클로라이드 (MsCl)와 반응시켜 화합물 3.4가 제공됨으로써 단계 (ii)에서 수득될 수 있다. 이어서, 최종 화합물 3.5는 화합물 3.4를 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 디옥산 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필 에틸아민의 존재 하에 H-X-$(CH_2)_n$-A와 반응시켜 화합물 3.5가 제공되는 단계 (iii)을 수행함으로써 제공될 수 있다. 화합물 3.4 및 HC≡C-W의 소노가시라 커플링에 이어서 수소화로 탄소-연결된 화합물 3.5가 제공될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 -X-$(CH_2)_n$-A 기에 대해 적용될 수 있다.

[1098] <반응식 4>

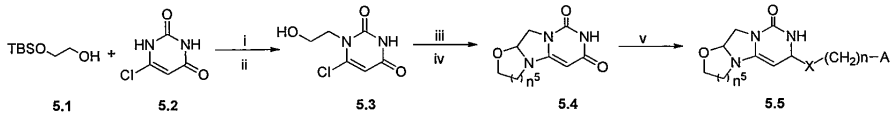


[1099]

[1100] 일반적 실험 반응식 4는 화합물 4.5에 대한 예시적인 합성을 제공한다. A 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다. X는 X가 NH 또는 N-C_{1-3} 알킬인 경우를 제외하고 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i)은 화합물 4.1을 적합한 온도, 예컨대 실온 하에서 적절한 용매, 예컨대 에탄올 중 적절한 시약, 예컨대 트리에틸아민 (TEA)을 사용하여 화합물 4.2와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 4.3이 제공될 수 있다. 단계 (ii)는 화합물 4.3을

환류 하에 적절한 용매, 예컨대 톨루엔 중 적합한 시약, 예컨대 파라포름알데히드 및 파라-톨루엔 술폰산(PTSA)과 반응시킴으로써 수행되어 화합물 4.4가 수득될 수 있다. 최종 화합물 4.5는 화합물 4.4로부터 출발하여 반응식 1에서 1.3 내지 1.5에 기재된 유사한 반응을 수행함으로써 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 $-X-(CH_2)_n-A$ 기에 대해 적용될 수 있다.

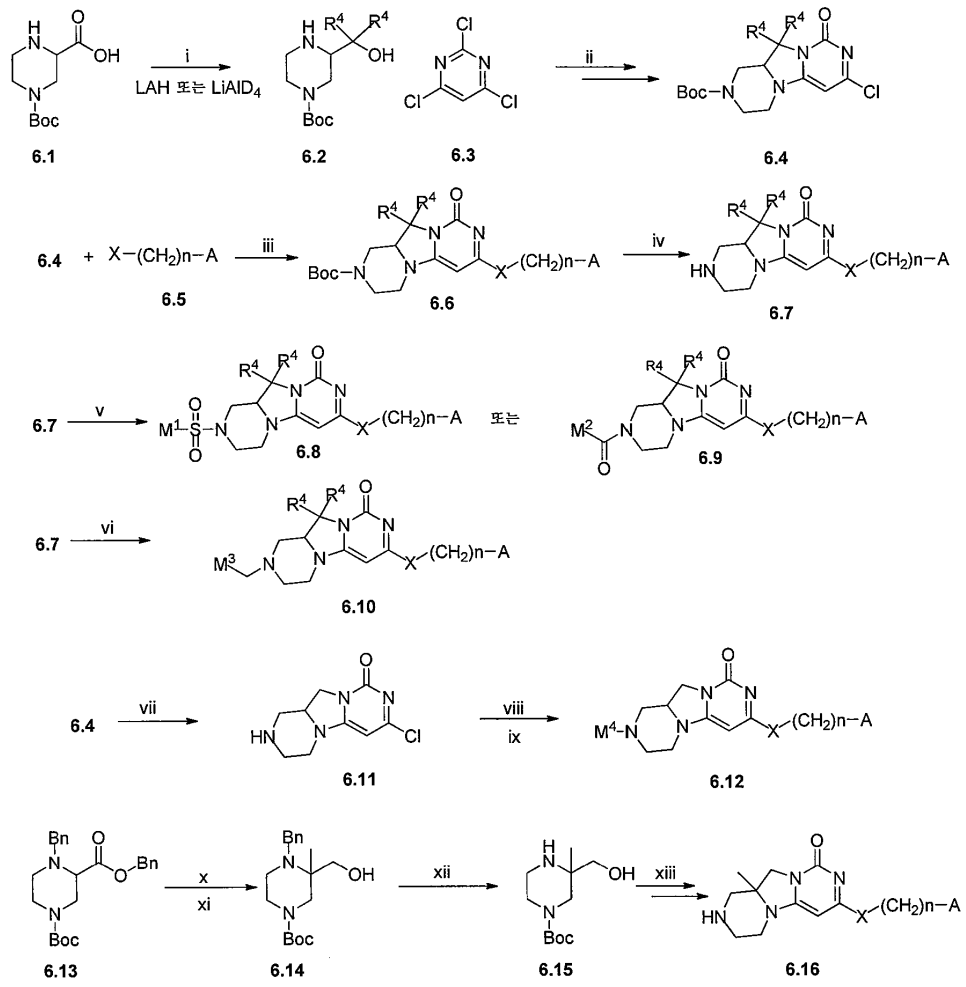
[1101] <반응식 5>



[1102] $n^5 = 1$ 또는 2

[1103] 일반적 실험 반응식 5는 화합물 5.5에 대한 예시적인 합성을 제공한다. A, X 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i)은 화합물 5.1을 적합한 온도, 예컨대 실온 하에서 적절한 용매, 예컨대 THF 중 적절한 시약, 예컨대 DIAD 및 Ph_3P를 사용하여 화합물 5.2와 반응시킨 다음, 이어서 단계 (ii)에서 탈실릴화함으로써 수행되어 화합물 5.3이 제공될 수 있다. 단계 (iii)은 데스-마르틴(Dess-Martin) 시약에 의한 산화에 이어서 단계 (iv)에서 적절한 용매, 예컨대 디옥산 중 2-아미노에탄올 또는 3-아미노프로판-1-올에 의해 고리함으로써 수행되어 화합물 5.4가 수득될 수 있다. 단계 (v)는 화합물 5.4를 적합한 용매, 예컨대 DMF 중 적합한 염기, 예컨대 NaH의 존재 하에 $H-X-(CH_2)_n-A$와 반응시킴으로써 진행되어 화합물 5.5가 수득될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 $-X-(CH_2)_n-A$ 기에 대해 적용될 수 있다.

[1104] <반응식 6>

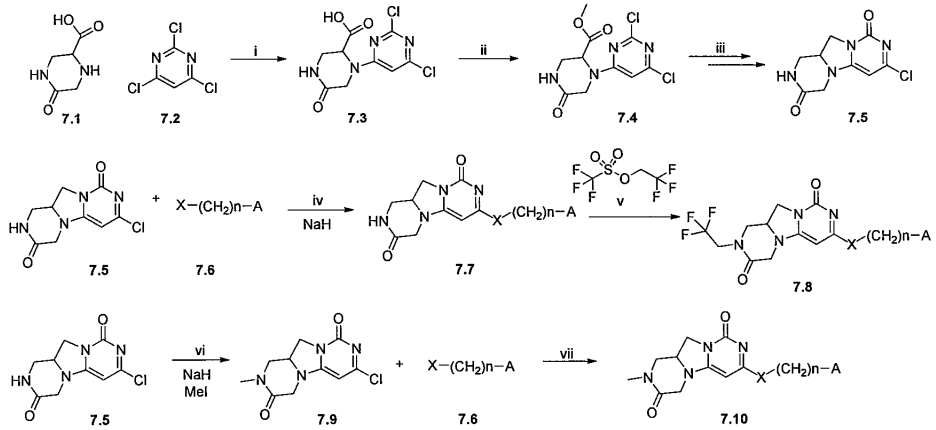


[1105]

[1106] 일반적 실험 반응식 6은 화합물 6.7 내지 6.10, 6.12 및 6.16에 대한 예시적인 합성을 제공한다. R^4, X, n 및

A는 화학식 I에 정의된 바와 같다. M^1, M^2, M^3 및 M^4는 화학식 I에 정의된 바와 같은 R^1 및 R^2에 의해 형성된 고리 상의 적절한 치환기이다. 단계 (i)은 화합물 6.1을 적합한 온도, 예컨대 실온 하에서 적절한 용매, 예컨대 2-MeTHF 중 적절한 시약, 예컨대 LAH 또는 $LiAlD_4$와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 6.2가 제공될 수 있다. 화합물 6.4는 6.2 및 6.3으로부터 출발하여 반응식 1에서 1.3 내지 1.4에 기재된 유사한 반응을 수행하고, 이어서 반응식 1에서 1.4 내지 1.5에 기재된 유사한 반응을 수행함으로써 제조된 다음, 단계 (iv)에서 Boc 기의 제거에 의해 화합물 6.7이 수득될 수 있다. 단계 (v)는 6.7을 적합한 용매, 예컨대 DCM 중 적합한 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에 상응하는 술포닐 클로라이드, 산 클로라이드 또는 산과 반응시킴으로써 수행되어 각각 화합물 6.8 또는 6.9가 수득될 수 있다. 단계 (vi)은 6.7을 적합한 용매, 예컨대 DCM 중 적합한 염기, 예컨대 DIPEA 또는 TEA의 존재 하에 알킬 브로마이드 또는 메틸 아이오다이드와 반응시킴으로써 진행되어 화합물 6.10이 제공될 수 있다. 단계 (vii)에서 Boc 기를 DCM 중 TFA에 의해 제거하여 화합물 6.11이 생성되었다. 단계 (viii)은 단계 (v)와 유사한 조건을 사용하는 아미드 및 술포닐 아미드 형성을 기재하고 있고, 그 다음 단계 (ix)에서의 치환에 의해 6.12가 수득되었다. 화합물 6.14는 단계 (x)에서 메틸 아이오다이드 및 강염기 LDA의 존재 하에 메틸화하고, 이어서 단계 (xi)에서 에스테르를 LAH에 의해 환원시킴으로써 수득되었다. 단계 (xii)에서 6.14의 수소화로 화합물 6.15가 제공될 수 있다. 화합물 6.16은 단계 (xiii)에서 6.15로부터 출발하여 반응식 1에서 1.1 내지 1.5에 기재된 유사한 반응을 수행함으로써 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 $-X-(CH_2)_n-A$ 기에 대해 적용될 수 있다.

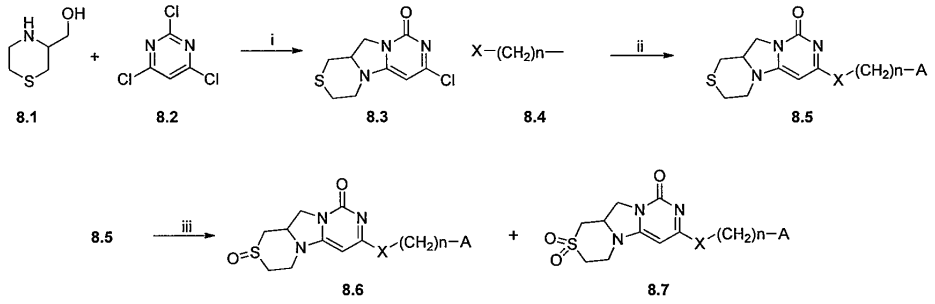
[1107] <반응식 7>



[1108]

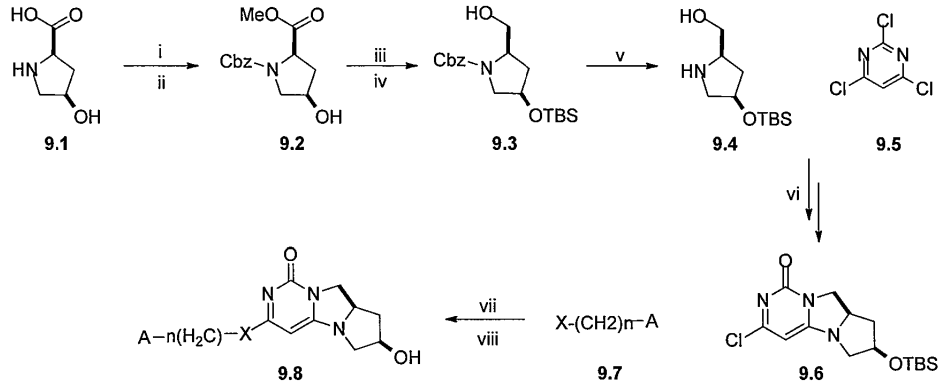
[1109] 일반적 실험 반응식 7은 화합물 7.7, 7.8 및 7.11에 대한 예시적인 합성을 제공한다. n 및 A는 화학식 I에 정의된 바와 같다. X는 X가 부재하는 경우를 제외하고 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i)은 화합물 7.1을 적합한 온도, 예컨대 50℃ 하에서 적절한 용매, 예컨대 에탄올 중 적절한 시약, 예컨대 K_2CO_3을 사용하여 화합물 7.2와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 7.3이 제공될 수 있다. 단계 (ii)는 화합물 7.3을 DMF 중 K_2CO_3의 존재 하에 아이오도메탄과 반응시킴으로써 수행되어 화합물 7.4가 제공될 수 있다. 단계 (iii)에서 환원에 이어서 고리화로 화합물 7.5가 수득될 수 있다. 단계 (iv)는 화합물 7.3을 적합한 용매, 예컨대 DMF 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 TEA의 존재 하에 7.6과 반응시킴으로써 진행되어 화합물 7.7이 제공될 수 있다. 단계 (v)에서의 N-알킬화로 화합물 7.8이 제공될 수 있다. 단계 (vi)에서의 N-메틸화에 이어서 단계 (vii)에서의 치환으로 화합물 7.10이 제공되었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 $-X-(CH_2)_n-A$ 기에 대해 적용될 수 있다.

[1110] <반응식 8>

[1111] 

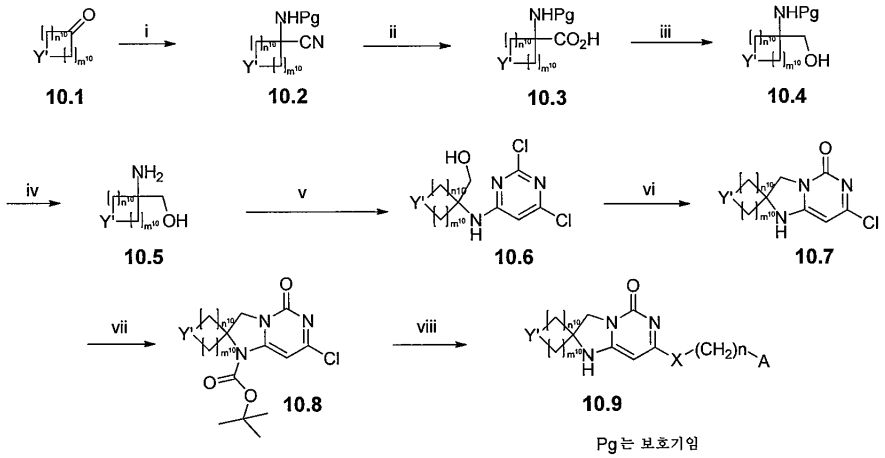
[1112] 반응식 8은 화합물 8.6 및 8.7에 대한 예시적인 합성을 제공한다. X, n 및 A는 화학식 I에 정의된 바와 같다. X는 X가 부재하는 경우를 제외하고 화학식 I에 정의된 바와 같다. 화합물 8.3은 단계 (i)에서 화합물 8.1 및 8.2로부터 출발하여 반응식 1에서 화합물 1.3 내지 1.4에 기재된 유사한 반응을 수행함으로써 제조될 수 있다. 단계 (ii)는 화합물 8.3을 적합한 용매, 예컨대 DMF 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 K_2CO_3의 존재 하에 8.4와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 8.5가 제공될 수 있다. 단계 (iii)에서 8.5를 옥손에 의해 산화시켜 화합물 8.6 및 8.7이 제공될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 $-X-(CH_2)_n-A$에 대해 적용될 수 있다.

[1113] <반응식 9>

[1114] 

[1115] 일반적 실험 반응식 9는 화합물 9.8에 대한 예시적인 합성을 제공한다. X, n 및 A는 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i) 및 (ii)에서 NH의 보호에 이어서 에스테르 형성으로 화합물 9.2가 수득될 수 있다. 단계 (iii)에서 2급 히드록실 기의 TBS에 의한 보호에 이어서 단계 (iv)에서 DIBAL-H에 의한 환원으로 화합물 9.3이 제공될 수 있다. 단계 (v)에서 카르복시벤질 (Cbz)의 수소화 조건 하에서의 탈보호로 화합물 9.4가 제공될 수 있다. 화합물 9.6은 단계 (vi)에서 화합물 9.4 및 9.5로부터 출발하여 반응식 1에서 1.3 내지 1.4에 기재된 유사한 반응을 수행함으로써 제조될 수 있다. 단계 (vii)에서의 치환에 이어서 단계 (viii)에서의 TVS 기의 제거로 화합물 9.8이 제공될 수 있다.

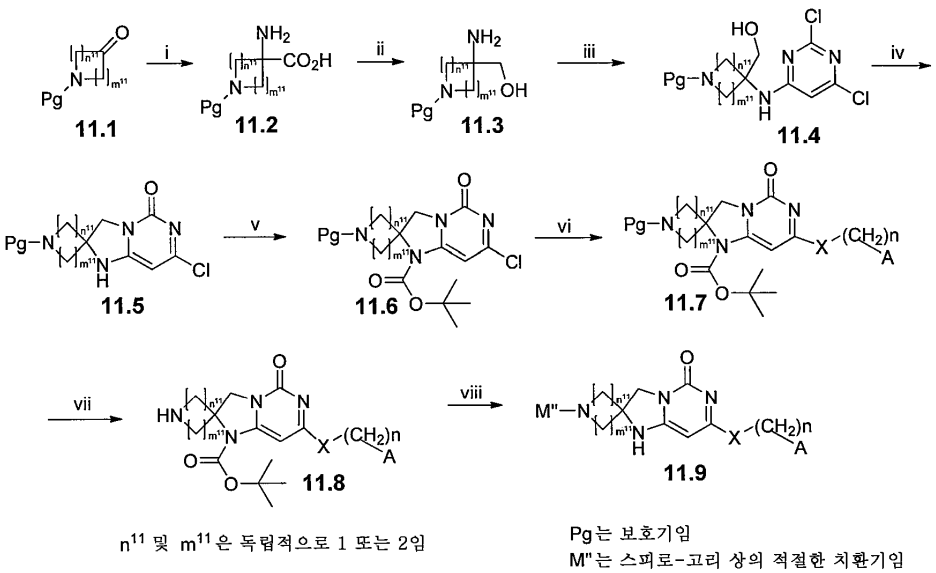
[1116] <반응식 10>



[1117]

[1118] 반응식 10은 스피로-화합물 10.9에 대한 예시적인 합성을 제공한다. X, A 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i)은 카르보닐 화합물 10.1을 적합하게 보호된 아민 및 트리메틸실릴 시아나이드 (TMSCN)와 반응시킴으로써 수행되어 화합물 10.2가 얻어질 수 있다. 양성자성 용매, 예컨대 메탄올 중 히드록시드에 의한 가수분해로 화합물 10.3이 제공될 수 있다. 10.3에서 10.4로의 환원은 THF 또는 2-MeTHF와 같은 극성 용매 중 히드라이드 환원제, 예컨대 LAH로 수행될 수 있다. 아민 상의 질소 보호기의 탈보호는 표준 조건을 사용하여 수행되어 화합물 10.5가 제공될 수 있다. 아미노-알콜 10.5를 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민 (TEA) 또는 디이소프로필에틸아민 (DIPEA)의 존재 하에 극성 용매 중 트리클로로피리미딘과 커플링시켜 알콜 10.6이 제공된다. 융합된 클로로피리미디논 10.7로의 고리화는 적절한 온도, 예컨대 0℃에서 적합한 시약, 예컨대 TEA 및 메탄술포닐 클로라이드 (MsCl)와의 반응에 이어서 아세토니트릴 중 카르보네이트의 존재 하에 가온시킴으로써 수행될 수 있다. 아민의 Boc 보호는 표준 조건 하에서 수행되어 주요 중간체 10.8이 제공될 수 있다. 최종 단계 (viii)은 화합물 10.8을 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 디옥산 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 치환된 벤질 알콜 또는 벤질 아민과 반응시킴으로써 수행되어 Boc-탈보호 후에 O- 또는 NH-연결된 최종 화합물 10.9가 제공될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 $-X-(CH_2)_n-A$에 대해 적용될 수 있다.

[1119] <반응식 11>

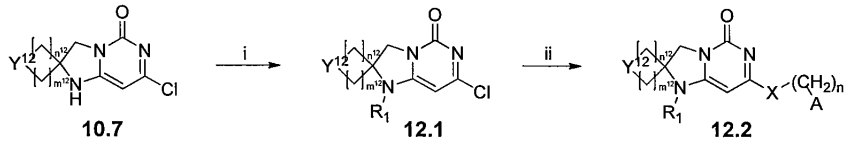


[1120]

[1121] 반응식 11은 스피로 화합물 11.9에 대한 예시적인 합성을 제공한다. X, A 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다. 단계 (i) 동안 스트레커(Strecker) 아미노산 합성에 대한 변경이 수행되어 케톤을 함유하는 적합하게 보호된 아민으로부터 화합물 11.2가 얻어질 수 있다. 화합물 11.1에서 1급 알콜 11.3으로의 환원은 THF 또는 2-

MeTHF와 같은 극성 용매 중 히드라이드 환원제, 예컨대 LAH로 수행될 수 있다. 아미노-알콜 11.3을 아민 염기, 예컨대 TEA (트리에틸아민) 또는 DIPEA (디이소프로필에틸아민)의 존재 하에 극성 용매 중 트리클로로피리미딘과 커플링시켜 알콜 11.4가 제공될 수 있다. 융합된 클로로피리미디논 11.5로의 고리화는 적절한 온도, 예컨대 0℃에서 적합한 시약, 예컨대 트리에틸아민 (TEA) 및 메탄술포닐 클로라이드 (MsCl)와의 반응에 이어서 아세토니트릴 중 카르보네이트의 존재 하에 가온시킴으로써 수행될 수 있다. 아민의 Boc 보호는 표준 조건 하에서 수행되어 주요 중간체 11.6이 제공될 수 있다. 단계 vi 및 vii은 화합물 11.6을 적합한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 디옥산 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필 에틸아민의 존재 하에 치환된 벤질 알콜 또는 벤질 아민과 반응시킴으로써 수행되어 보호기 제거 후에 O- 또는 NH-연결된 화합물 11.8이 제공될 수 있다. 생성된 아민 11.8은 표준 조건 하에서 산, 산 클로라이드, 술포닐 클로라이드, 이소시아네이트, 클로로포르메이트 및 알킬 할라이드와 커플링되고 boc-제거됨으로써 최종 화합물 아미드, 우레아, 술폰아미드, 카르바메이트 및 알킬 아민 11.9가 제공될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 $-X-(CH_2)_n-A$에 대해 적용될 수 있다.

[1122] <반응식 12>

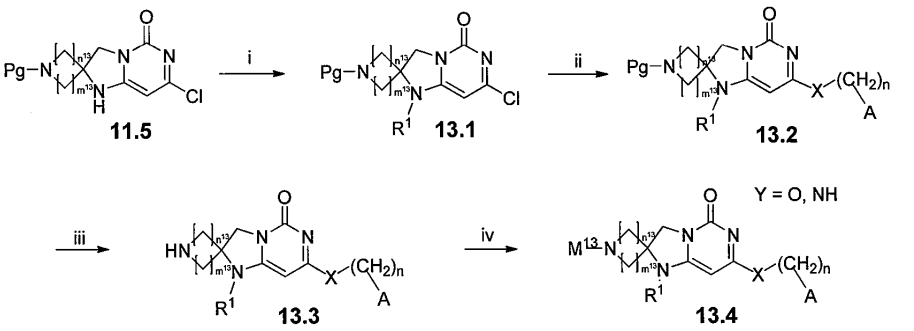


n^{12}, m^{12}는 독립적으로 1, 2 또는 3임
R^1은 H를 제외하고 화학식 I에서 정의된 바와 같음
Y^{12} = O, S, SO 또는 SO_2,
X = O, NH

[1123]

[1124] 반응식 12는 스피로 화합물 12.2에 대한 예시적인 합성을 제공한다. A 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다. 10.7의 N-알킬화는 적합한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 디옥산 중 적절한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필 에틸아민의 존재 하에 다양한 알킬화제, 예컨대 디알킬 술페이트 및 알킬 (R^1) 할라이드로 수행되어 클로로피리미디논 12.1이 제공될 수 있다. 최종 단계 (ii)는 화합물 12.1을 적합한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 디옥산 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필 에틸아민의 존재 하에 치환된 벤질 알콜 또는 벤질 아민과 반응시킴으로써 수행되어 O 또는 NH-연결된 최종 화합물 12.2가 제공될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 $-X-(CH_2)_n-A$에 대해 적용될 수 있다.

[1125] <반응식 13>



X = CO, SO_2, CO_2, CONH, CH_2
pg는 보호기임
R^1은 H를 제외하고 화학식 I에서 정의된 바와 같음

[1126]

[1127] 반응식 13은 스피로 화합물 13.4 (여기서 n^{13} 및 m^{13}은 독립적으로 1 또는 2임)에 대한 예시적인 합성을 제공한다. A 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다. M^{13}은 스피로-고리 시스템 상의 적절한 치환기이다. 화합물 11.5의 N-알킬화는 적합한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 디옥산 중 적절한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필 에틸아민의 존재 하에 다양한 알킬화제, 예컨대 디알킬 술페이트 및 R^1 알킬 할라이드로 수행되어 클로로피리미디논 13.1이 제공될 수 있다. 화합물 13.1 (단계 ii)을 적합한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 디옥산 중 적합한 염기, 예컨대 NaH 또는 디이소프로필 에틸아민의 존재 하에 치환된 벤질 알콜 또는 벤질 아민과 커플링시켜 O- 또는 NH-연결된 화합물 13.2가 제공된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게

명백한 반응 조건 및 시약의 변경이 상이한 -X-$(CH_2)_n$-A에 대해 적용될 수 있다. 보호기 제거 (단계 iii) 후에, 생성된 아민 13.3은 표준 조건 하에서 산, 산 클로라이드, 술포닐 클로라이드, 이소시아네이트, 클로로포르메이트 및 알킬 할라이드와 커플링되어 최종 화합물 아미드, 우레아, 술폰아미드, 카르바메이트 및 알킬 아민 13.4가 제공될 수 있다.

[1128] 본 출원에 기재된 화합물의 화학 명칭은 IUPAC 명명법의 원칙을 따른다.

[1129] 모든 온도는 섭씨 온도로 기록된다. 약어가 하기에 구체적으로 정의되어 있지 않는 한, 모든 다른 약어는 ACS 스타일 가이드(ACS Style Guide) (미국 화학 학회, 워싱턴, DC, 1986)에 기재된 바와 같다.

[1130] LCMS 조건:

[1131] 1) 산성 조건:

[1132] 이동상: 0.05% TFA를 함유하는 물 / 0.05% 아세토니트릴

[1133] 칼럼: 애질런트(Agilent) SB-C18 4.6 x 30 mm-1.8 마이크로미터

[1134] 검출: MS 및 포토다이오드 어레이 검출기 (PDA)

[1135] 2) 염기성 조건:

[1136] 이동상: 10 mmol NH_4HCO_3을 함유하는 물 / 아세토니트릴

[1137] 칼럼: 엑스브리지(XBridge)TM C18 4.6 x 50 mm-3.5 마이크로미터

[1138] 검출: MS 및 포토다이오드 어레이 검출기 (PDA)

[1139] 질량 지정 자동정제용 정제 (MDAP) 조건:

[1140] 1) 산성 조건:

[1141] 기기: 워터스(Waters) 기기

[1142] 칼럼: 선파이어(Sunfire) 정제용 C18 칼럼 (5 um, 19 x 50 mm)

[1143] 이동상: 0.05% TFA를 함유하는 물 / 아세토니트릴

[1144] 2) 염기성 조건:

[1145] 기기: 워터스 기기

[1146] 칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 칼럼 (5 um, 19 x 50 mm)

[1147] 이동상: 0.04% 암모니아를 함유하는 물 / 아세토니트릴

[1148] 키랄 HPLC 조건:

[1149] 기기: 길슨(Gilson) JX281

[1150] 칼럼: 키랄팩(Chiralpak) IA 5um 4.6*350mm

[1151] 상: MeOH : EtOH = 50 : 50

[1152] 정제용 HPLC 조건:

[1153] 기기: HPLC: 애질런트 1200, MS: 애질런트 6120

[1154] 칼럼: 얼티메이트(Ultimate)_XB_C18; 칼럼 크기: 4.6*50mm

[1155] 이동상: 0.02% NH_4AC를 함유하는 물 / 아세토니트릴

[1156] 약어 및 자원 공급원

[1157] 하기 약어 및 자원이 본원 하기에 사용된다:

[1158] 이스코(ISCO) 시스템 - 텔레다인(Teledyne) 이스코 (http://www.isco.com/html/seFlashChromatography.html)

[1159] r.t/rt/RT - 실온

[1160] ACN - 아세토니트릴

[1161] AIBN - 아조비스이소부틸로니트릴

[1162] Aq. - 수성

[1163] 9-BBN - 9-보라비시클로(3.3.1)노난

[1164] 염수 - 포화 NaCl 수용액

[1165] CDI - 1,1'-카르보닐디이미다졸

[1166] CV - 칼럼 부피

[1167] DAST - 디에틸아미노황 트리플루오라이드

[1168] DEAD - 디에틸 아조디카르복실레이트

[1169] DIBAL-H - 디이소부틸알루미늄 히드라이드

[1170] DIEA - 1,3-디이소프로필카르보디이미드

[1171] DCM - 디클로로메탄

[1172] DIAD - 디이소프로필 아조디카르복실레이트

[1173] DIPEA - N,N-디이소프로필에틸아민

[1174] DMAP - 4-디메틸아미노피리딘

[1175] DMF - N,N-디메틸포름아미드

[1176] DMP - 데스-마르틴 퍼아이오디난

[1177] DMSO - 디메틸 술폭시드

[1178] EtOH - 에탄올

[1179] EA / EtOAc - 에틸 아세테이트

[1180] HATU - O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트

[1181] KOAc - 아세트산칼륨

[1182] LAH - 수소화알루미늄리튬

[1183] LDA - 리튬 디이소프로필아미드

[1184] FC - 플래쉬 크로마토그래피 (통상적으로 실리카 겔 칼럼 상에서 수행됨)

[1185] PTSA - P-톨루엔술폰산

[1186] MsCl - 메탄술포닐 클로라이드

[1187] MTBE - 메틸 3급 부틸 에테르

[1188] NaHMDS - 소디오비스(트리메틸실릴)아민

[1189] NBS - N-브로모숙신이미드

[1190] NMP - N-메틸피롤리돈

[1191] sat. - 포화

[1192] T3P - 프로필포스폰산 무수물

[1193] TBAF - 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드

[1194] TBME - tert-부틸 메틸 에테르

[1195] TBSCl - tert-부틸디메틸실릴 클로라이드

[1196] TMSCN - 트리메틸실릴 시아나이드

[1197] TEA 또는 Et_3N - 트리에틸아민

[1198] TFA - 트리플루오로 아세트산

[1199] THF - 테트라히드로푸란

[1200] PE - 석유 에테르

[1201] 실시예

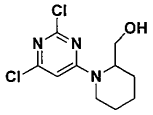
[1202] 하기 합성 방법 및 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 예시하기 위해 제공된다. 이들 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않고, 오히려 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 제조 및 사용하는 지침을 제공하는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되어 있지만, 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[1203] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 관련 기술분야에 공지된 표준 기술 및 이와 유사한 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 일반적 제조 방법은 하기에 제시된다. 하기 일반적 실험 반응식에 기재된 모든 출발 물질 및 시약은 상업적으로 입수가능하다.

[1204] 하기하는 절차에서, 각각의 출발 물질 후에, 중간체에 대한 언급이 때때로 제공된다. 이는 단지 숙련된 화학자에 대한 보조를 위해 제공된다. 출발 물질은 반드시 언급된 배치로부터 제조된 것이 아닐 수도 있다.

[1205] D1

[1206] (1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-일)메탄올

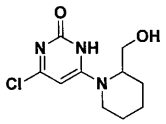
[1207] 

[1208] 아세토니트릴 (50 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (7.96 g, 43.4 mmol)의 용액에 0℃에서 TEA (18.2 mL, 130 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분 후에, DMF (5 mL) 중 피페리딘-2-일메탄올 (5.00 g, 43.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (200-300 메쉬, 석유 에테르/에틸 아세테이트: 8/1에서 3/1)에 의해 정제하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1209] LC-MS (ESI): m/z 262$[M + H]^+$; 1.59분 (체류 시간).

[1210] D2

[1211] 4-클로로-6-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-2(1H)-온

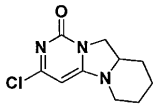
[1212] 

[1213] 물 (10 mL) 중 (1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-일)메탄올 (3.00 g, 11.4 mmol), LiOH (0.822 g, 34.3 mmol) 및 H_2O_2 (2.338 mL, 22.89 mmol)의 혼합물을 45℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 바이오타지(Biotage) 시스템에 의해 역상을 사용하여 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1214] LC-MS (ESI): m/z 244 $[M + H]^+$; 1.15분 (체류 시간).

[1215] D3

[1216] 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[1217] 

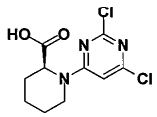
[1218] THF (20 mL) 중 4-클로로-6-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-2(1H)-온 D2 (1.00 g, 4.10 mmol) 및 Et_3N (1.716 mL, 12.31 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.640 mL, 8.21 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 HPLC에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1219] LC-MS (ESI): m/z 226 $[M + H]^+$; 0.94분 (체류 시간).

[1220] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.96 (s, 1H), 4.18- 4.03 (m, 1H), 3.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 11.5, 7.4 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 17.3, 7.8 Hz, 1H), 1.92- 1.73 (m, 2H), 1.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.53- 1.30 (m, 3H).

[1221] D4

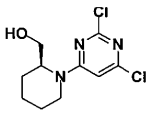
[1222] (S)-1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-카르복실산

[1223] 

[1224] 아세토니트릴 (60 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (14.20 g, 77.00 mmol)의 용액에 (S)-피페리딘-2-카르복실산 (10 g, 77 mmol)에 이어서 K_2CO_3 (21.40 g, 155.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 2 M HCl 용액을 사용하여 pH = 4로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 부분을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 황색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1225] D5

[1226] (S)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-일)메탄올

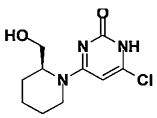
[1227] 

[1228] N_2 하에 0℃에서 건조 테트라히드로푸란 (THF) (160 mL) 중 (S)-1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-카르복실산 (16.0 g, 57.9 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (8.80 g, 232 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 켄칭하고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 물질을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1229] LCMS (ESI): m/z 262, 264 $[M + H]^+$; 2.72분 (체류 시간).

[1230] D6

[1231] (S)-6-클로로-4-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-2(1H)-온

[1232] 

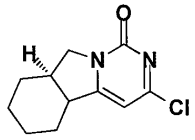
[1233] 물 (96 mL) 중 (S)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-일)메탄올 (14.0 g, 53.4 mmol) 및 수산화리튬 1 수화물 (6.72 g, 160 mmol)의 혼합물에 실온에서 H_2O_2 (33% w/w 수용액, 10.9 mL, 106 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반한 다음, $Na_2S_2O_3$ 용액으로 켄칭하였다. 역상 크로마토그래피 (물/아세

토니트릴, 물 중 0.05% TFA)에 의해 정제하여 표제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다.

[1234] LCMS (ESI): m/z 244 $[M + H]^+$; 1.89분 (체류 시간).

[1235] D7

[1236] (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

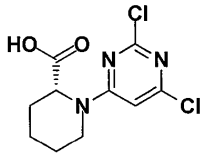
[1237] 

[1238] 실온에서 건조 테트라히드로푸란 (THF) (20 mL) 중 (S)-6-클로로-4-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-2(1H)-온 (1.10 g, 4.51 mmol)의 용액에 Et_3N (1.89 mL, 13.5 mmol)에 이어서 MsCl (0.704 mL, 9.03 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 역상 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 중 0.05% TFA)에 이어서 MDAP에 의해 정제하여 표제 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1239] LCMS (ESI): m/z 226 $[M + H]^+$; 1.34분 (체류 시간).

[1240] D8

[1241] (R)-1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-카르복실산

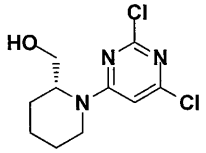
[1242] 

[1243] 표제 화합물을 2,4,6-트리클로로피리미딘, (R)-피페리딘-2-카르복실산 및 K_2CO_3으로부터 출발하여 D4에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1244] LCMS (ESI): m/z 276 $[M + H]^+$; 2.74분 (체류 시간).

[1245] D9

[1246] (R)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-일)메탄올

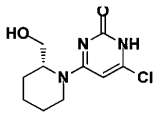
[1247] 

[1248] 표제 화합물을 (R)-1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-카르복실산 및 $LiAlH_4$로부터 출발하여 D5에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1249] LCMS (ESI): m/z 262 $[M + H]^+$; 2.71분 (체류 시간).

[1250] D10

[1251] (R)-6-클로로-4-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-2(1H)-온

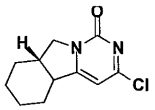
[1252] 

[1253] 표제 화합물을 (R)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피페리딘-2-일)메탄올, 수산화리튬 1 수화물 및 H_2O_2로부터 출발하여 D6에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1254] LCMS (ESI): m/z 244 $[M + H]^+$; 1.44분 (체류 시간).

[1255] D11

[1256] (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

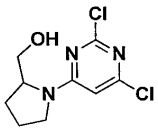
[1257] 

[1258] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-4-(2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-2(1H)-온, Et_3N 및 MsCl로부터 출발하여 D7에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1259] LCMS (ESI): m/z 226 $[M + H]^+$; 1.39분 (체류 시간).

[1260] D12

[1261] (1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올

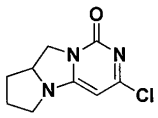
[1262] 

[1263] 아세토니트릴 (25 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (2.176 g, 11.86 mmol) 및 트리에틸아민 (2.76 mL, 19.77 mmol)의 용액에 0℃에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 피롤리딘-2-일메탄올 (1.0 g, 9.89 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용액을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 플래쉬 칼럼에 의해 정제하였다. 용매 제거 후에, (1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올의 연한 색 고체 (1.4 g, 5.64 mmol, 57.1% 수율)를 수득하였다.

[1264] LC-MS (ESI): m/z 248 $[M + H]^+$; 2.42분 (체류 시간).

[1265] D13

[1266] 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

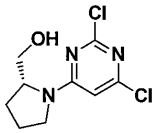
[1267] 

[1268] 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 (1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올 (300 mg, 1.209 mmol) 및 트리에틸아민 (0.506 mL, 3.63 mmol)의 용액에 0℃에서 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 메탄술포닐 클로라이드 (0.141 mL, 1.814 mmol)를 적가하고, 혼합물을 0℃에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물에 아세토니트릴 (20.00 mL) 및 탄산칼륨 (836 mg, 6.05 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 4시간 동안 환류하고, 진공 하에 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온의 조 생성물 (256 mg, 1.209 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[1269] LC-MS (ESI): m/z 212 $[M + H]^+$; 1.33분 (체류 시간).

[1270] D14

[1271] (R)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올

[1272] 

[1273] 표제 화합물을 D-프롤린올 및 2,4,6-트리클로로피리미딘으로부터 출발하여 D12에 대해 기재된 것과 유사한 절차

에 의해 제조하였다.

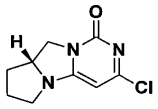
[1274] LC-MS (ESI): m/z 248 $[M + H]^+$; 2.43분 (체류 시간).

[1275] 예시적인 합성을 하기에 제공하였다: 아세토니트릴 (25 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (3.26 g, 17.80 mmol) 및 트리에틸아민 (4.13 mL, 29.7 mmol)의 용액에 0℃에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 D-프롤린올 (1.456 mL, 14.83 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용액을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 플래쉬 칼럼에 의해 정제하였다. 용매 제거 후에, (R)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올의 연한색 고체 (2.5 g, 10.08 mmol, 67.9% 수율)를 수득하였다.

[1276] LC-MS (ESI): m/z 248 $[M + H]^+$; 2.43분 (체류 시간).

[1277] D15

[1278] (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[1279] 

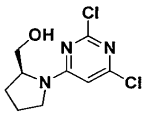
[1280] 표제 화합물을 (R)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올로부터 출발하여 D13에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1281] 예시적인 합성을 하기에 제공한다: 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 (R)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올 (1.95 g, 7.86 mmol) 및 트리에틸아민 (3.29 mL, 23.58 mmol)의 용액에 0℃에서 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 메탄술포닐 클로라이드 (0.919 mL, 11.79 mmol)를 적가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 아세토니트릴 (20.00 mL) 및 탄산칼륨 (3.26 g, 23.58 mmol)을 잔류물에 첨가하였다. 현탁액을 4시간 동안 환류하고, 진공 하에 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.663 mg, 7.86 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[1282] LC-MS (ESI): m/z 212 $[M + H]^+$; 1.33분 (체류 시간).

[1283] D16

[1284] (S)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올

[1285] 

[1286] 표제 화합물을 L-프롤린올 및 2,4,6-트리클로로피리미딘으로부터 출발하여 (1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

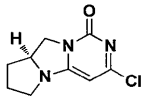
[1287] LC-MS (ESI): m/z 248 $[M + H]^+$; 2.42분 (체류 시간).

[1288] 예시적인 방법을 제공한다: 아세토니트릴 (25 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (3.26 g, 17.80 mmol) 및 트리에틸아민 (4.13 mL, 29.7 mmol)의 용액에 0℃에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 L-프롤린올 (1.456 mL, 14.83 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용액을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 플래쉬 칼럼에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 연한색 고체로서 수득하였다 (2.5 g, 10.08 mmol, 67.9% 수율).

[1289] LC-MS (ESI): m/z 248 $[M + H]^+$; 2.43분 (체류 시간).

[1290] D17

[1291] (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

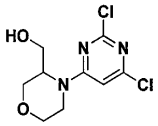
[1292] 

[1293] 표제 화합물을 (S)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올로부터 출발하여 D13에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1294] 예시적인 방법을 제공한다: 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 (S)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올 (400 mg, 1.612 mmol) 및 트리에틸아민 (0.674 mL, 4.84 mmol)의 용액에 0℃에서 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 메탄술포닐 클로라이드 (0.188 mL, 2.418 mmol)를 적가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물에 아세토니트릴 (20.00 mL) 및 탄산칼륨 (668 mg, 4.84 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 4시간 동안 환류하고, 진공 하에 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (341 mg, 1.612 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[1295] D18

[1296] (4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올

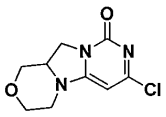
[1297] 

[1298] 표제 화합물을 모르폴린-3-일메탄올 및 2,4,6-트리클로로피리미딘으로부터 출발하여 D12에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1299] LC-MS (ESI): m/z 265 $[M + H]^+$; 2.13분 (체류 시간).

[1300] D19

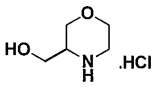
[1301] 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[1302] 

[1303] 표제 화합물을 (4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올로부터 출발하여 D13에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1304] D20

[1305] (S)-모르폴린-3-일메탄올 히드로클로라이드

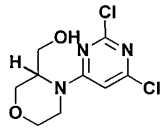
[1306] 

[1307] MeOH (60 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (10.20 g, 47.0 mmol)의 용액에 0℃에서 HCl/MeOH (4M, 35.4 mL, 141 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (8.50 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1308] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 3H), 3.23-2.98 (m, 3H).

[1309] D21

[1310] (S)-(4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올

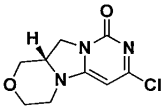
[1311] 

[1312] 표제 화합물을 모르폴린-3-일메탄올 및 (S)-모르폴린-3-일메탄올 히드로클로라이드로부터 출발하여 D12에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1313] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.47 (s, 1H), 4.11-3.92 (m, 6H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 1.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

[1314] D22

[1315] (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

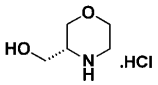
[1316] 

[1317] 표제 화합물을 (S)-(4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올로부터 출발하여 D13에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1318] LC-MS (ESI): m/z 228 $[M + H]^+$; 2.26분 (체류 시간).

[1319] D23

[1320] (R)-모르폴린-3-일메탄올 히드로클로라이드

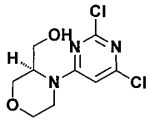
[1321] 

[1322] 표제 화합물을 (R)-tert-부틸 3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트로부터 출발하여 D20에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1323] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.42 (br s, 2H), 5.42 (t, 1H), 2.71-3.934 (m, 2H), 3.51-3.71 (m, 4H), 3.01-3.24 (m, 3H).

[1324] D24

[1325] (R)-(4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올

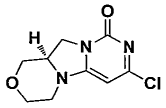
[1326] 

[1327] 표제 화합물을 모르폴린-3-일메탄올 및 (R)-모르폴린-3-일메탄올 히드로클로라이드로부터 출발하여 D12에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1328] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.47 (s, 1H), 3.91-4.35 (m, 6H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 1.86 (t, 1H).

[1329] D25

[1330] (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

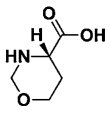
[1331] 

[1332] 표제 화합물을 (R)-(4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올로부터 출발하여 D13에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1333] LC-MS (ESI): m/z 228 $[M + H]^+$; 2.53분 (체류 시간).

[1334] D26

[1335] (S)-1,3-옥사지난-4-카르복실산

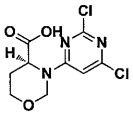
[1336] 

[1337] 2N NaOH (63 mL) 중 (S)-2-아미노-4-히드록시부탄산 (15 g, 126 mmol) 및 37% 포르말린 (11 mL, 149 mmol)의 용액을 2-10℃에서 밤새 교반하였다. 3N HCl을 반응 혼합물에 첨가하여 pH를 2-3으로 조정하였다. 용매를 동결건조에 의해 제거하여 표제 화합물 (20 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1338] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.18-9.65 (br s, 1H), 4.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H).

[1339] D27

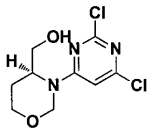
[1340] (S)-3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-카르복실산

[1341] 

[1342] EtOH (100 mL) 중 조 (S)-1,3-옥사지난-4-카르복실산 (7.5 g, 45 mmol)의 혼합물에 TEA (11.4 g, 113 mmol) 및 2,4,6-트리클로로피리미딘 (7.0 g, 38 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 겔 실리카 상에서 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 15/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4 g, 33%)을 황색 오일로서 수득하였다. 조 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1343] D28

[1344] (S)-(3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-일)메탄올

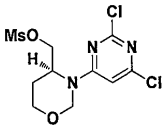
[1345] 

[1346] THF (50 mL) 중 조 (S)-3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-카르복실산 (D27) (4.0 g, 14 mmol)의 용액에 빙조 하에 BH_3·THF (헥산 중 1M, 28 mL, 28 mmol)를 적가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 겔 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA= 2/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (620 mg, 17%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1347] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.78 (s, 1H), 4.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.51-4.20 (m, 3H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H).

[1348] D29

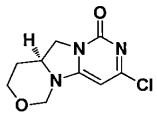
[1349] (S)-(3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-일)메틸 메탄술포네이트

[1350] 

[1351] DCM (10 mL) 중 (S)-(3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-일)메탄올 (600 mg, 2.28 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (273 mg, 2.40 mmol) 및 TEA (460 mg, 4.56 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후에, H_2O (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (700 mg, 90%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1352] D30

[1353] (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

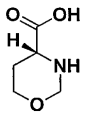
[1354] 

[1355] 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 (S)-(3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-일)메틸 메탄술포네이트 (700 mg, 2.05 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (700 mg, 5.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, H_2O (10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 겔 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 50/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1356] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.73 (s, 1H), 5.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.25-4.09 (m, 3H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H).

[1357] D31

[1358] (R)-1,3-옥사지난-4-카르복실산

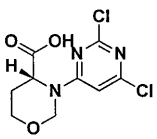
[1359] 

[1360] 2N NaOH (63 mL) 중 (R)-2-아미노-4-히드록시부탄산 (15 g, 126 mmol) 및 37% 포름알데히드 (11 mL, 149 mmol)의 용액을 2-10℃에서 밤새 교반하였다. 3N HCl을 반응 혼합물에 첨가하여 pH = 2-3으로 조정하였다. 용매를 동결건조 하에 제거하여 표제 화합물 (16 g, 92%)을 백색 고체로서 수득하였다. 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1361] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.18-9.65 (br s, 1H), 4.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H).

[1362] D32

[1363] (R)-3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-카르복실산

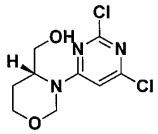
[1364] 

[1365] EtOH (120 mL) 중 조 (R)-1,3-옥사지난-4-카르복실산 (8.4 g, 50 mmol)의 혼합물에 TEA (12.6 g, 125 mmol) 및 2,4,6-트리클로로피리미딘 (10 g, 54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서,

반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 겔 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 15/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.0 g, 40%)을 황색 오일로서 수득하였다. 조 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1366] D33

[1367] (R)-(3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-일)메탄올

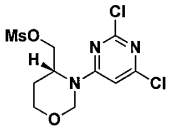
[1368] 

[1369] THF (50 mL) 중 조 (R)-3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-카르복실산 (4.5 g, 16 mmol)의 용액에 빙조 하에 $BH_3 \cdot THF$ (헥산 중 1M, 32 mL, 32 mmol)을 적가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 겔 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 2/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (800 mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1370] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.78 (s, 1H), 4.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.51-4.20 (m, 3H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H).

[1371] D34

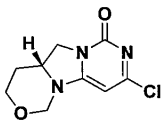
[1372] (R)-(3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-일)메틸 메탄술포네이트

[1373] 

[1374] DCM (10 mL) 중 (R)-(3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-일)메탄올 (800 mg, 3.04 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (362 mg, 3.20 mmol) 및 TEA (614 mg, 6.08 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후에, H_2O (10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (600 mg, 75%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1375] D35

[1376] (R)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

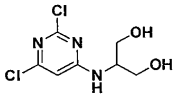
[1377] 

[1378] 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 (R)-(3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1,3-옥사지난-4-일)메틸 메탄술포네이트 (600 mg, 1.76 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (728 mg, 5.28 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, H_2O (10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 겔 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 50/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1379] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.73 (s, 1H), 5.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.25-4.09 (m, 3H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H).

[1380] D36

[1381] 2-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)프로판-1,3-디올

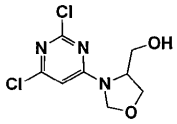
[1382] 

[1383] THF (120 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (12.49 g, 68.0 mmol)의 용액에 Et_3N (10.30 g, 102.0 mmol)을 첨가하고, EtOH (30 mL) 중 2-아미노프로판-1,3-디올 (6.20 g, 68.0 mmol)을 0℃에서 적가한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (5:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (7.53 g, 47%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1384] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 6.50 (s, 1H), 4.20-4.23 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 4H).

[1385] D37

[1386] (3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)옥사졸리딘-4-일)메탄올

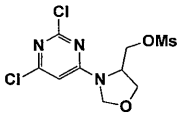
[1387] 

[1388] 톨루엔 (150 mL) 중 2-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)프로판-1,3-디올 (7.51 g, 31.6 mmol), 파라포름알데히드 (947 mg, 31.6 mmol) 및 PTSA (300 mg, 1.6 mmol)의 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (100:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (2.86 g, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1389] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.29 (s, 1H), 5.04-4.99 (m, 2H), 4.13-4.11 (m, 3H), 3.81-3.78 (m, 2H).

[1390] D38

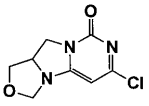
[1391] (3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)옥사졸리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트

[1392] 

[1393] DCM (50 mL) 중 (3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)옥사졸리딘-4-일)메탄올 (2.86 g, 11.4 mmol) 및 Et_3N (2.31 g, 22.9 mmol)의 용액에 0℃에서 메탄술포닐 클로라이드 (1.38 g, 12.0 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, DCM (2x50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (3.46 g, 92%)을 황색 분말로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1394] D39

[1395] 6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[1396] 

[1397] 디옥산/H_2O (1:1, 40 mL) 중 (3-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)옥사졸리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (3.46, 10.5 mmol)의 용액에 실온에서 K_2CO_3 (4.37 g, 31.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 7시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (2x100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (50:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (908 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

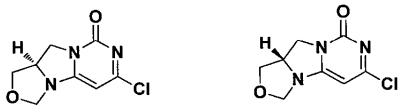
[1398] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.85 (s, 1H), 5.00-4.99 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.37-4.12 (m, 4H), 3.59-3.53 (m, 1H).

[1399] D40

[1400] (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[1401] D41

[1402] (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[1403] 

[1404] 라세미 6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (5.03 g, 23.6 mmol)을 키랄 HPLC에 의해 분리하여 R-이성질체 (1.75 g, 35%)를 백색 고체로서, 그리고 S-이성질체 (2.07 g, 41%)를 백색 고체로서 수득하였다. (키랄 분석 방법: 칼럼: 키랄팩 AYH (0.46 cm I.D x 15 cm L); 파장: 230 nm; 이동상: 헥산/메탄올/DEA = 70/30/0.2 (V/V/V); T = 40℃; 유량: 0.899 mL/분; 주입 부피: 8 μL; 실행 시간: 10분)

[1405] D40: Rt = 5.85분 (LT111530-168, 키랄 합성과 동일함), 광학 순도 99.5% (230 nm)

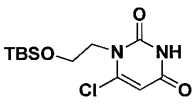
[1406] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.86 (s, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.34-4.12 (m, 4H), 3.59-3.54 (m, 1H).

[1407] D41: Rt = 7.18분, 광학 순도 99.3% (230 nm)

[1408] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.86 (s, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.35-4.12 (m, 4H), 3.59-3.56 (m, 1H).

[1409] D42

[1410] 1-(2-((Tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-6-클로로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

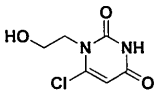
[1411] 

[1412] 건조 THF (2000 mL) 중 6-클로로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (100.0 g, 0.680 mol), 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에탄올 (143.6 g, 0.816 mol) 및 Ph_3P (267.2 g, 1.02 mol)의 용액에 실온에서 N_2 하에 건조 THF (500 mL) 중 DIAD (206.0 g, 1.02 mol)를 적가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 PE/EA (1:1, 500 mL)로 연화처리하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (125.0 g, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1413] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.93 (br s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz 2H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[1414] D43

[1415] 6-클로로-1-(2-히드록시에틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

[1416] 

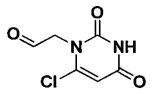
[1417] 건조 MeOH (1200 mL) 중 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-6-클로로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (125.0 g, 0.410 mol)의 용액에 실온에서 진한 HCl (12 N, 3.0 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 헥산 (800 mL)으로 연화처리하여 표제 화합물 (75.0 g, 96%)을 백색 고체로

서 수득하였다.

[1418] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.57 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.96 (t, J = 6.3 Hz 1H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz 2H), 3.56 (t, J = 5.7 Hz 2H).

[1419] D44

[1420] 2-(6-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)아세트알데히드

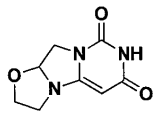
[1421] 

[1422] 건조 DCM (2000 mL) 중 6-클로로-1-(2-히드록시에틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (75.0 g, 0.395 mol)의 용액에 실온에서 데스-마르틴 퍼아이오디난 (249 g, 0.593 mol)을 한 번에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 35℃에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5/1에서 2/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (35.0 g, 47%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1423] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.56 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 6.00 s 1H), 4.93 (s, 2H).

[1424] D45

[1425] 10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-6,8(3H,7H)-디온

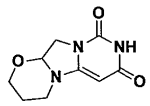
[1426] 

[1427] 디옥산 (100 mL) 중 2-아미노에탄올 (2.64 g, 42.6 mmol)의 용액에 80℃에서 디옥산 (100 mL) 중 2-(6-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)아세트알데히드 (8.00 g, 42.6 mmol)를 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 40/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.0 g, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1428] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (br s, 1H), 5.12 (d, J = 4.2 Hz 1H), 5.03 (s, 1H), 4.07-3.79 (m, 4H), 3.64-3.41 (m, 2H).

[1429] D46

[1430] 3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-b][1,3]옥사진-7,9(2H,8H)-디온

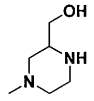
[1431] 

[1432] 디옥산 (200 mL) 중 3-아미노프로판-1-올 (2.0 g, 26.6 mmol)의 용액에 80℃에서 디옥산 (100 mL) 중 2-(6-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)아세트알데히드 (5.0 g, 26.6 mmol)를 적가한 다음, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (40:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (2.1 g, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1433] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (br s, 1H), 5.26 (d, J = 5.1 Hz 1H), 4.90 (s, 1H), 3.98-3.62 (m, 6H), 3.49-3.34 (m, 2H).

[1434] D47

[1435] (4-메틸피페라진-2-일)메탄올

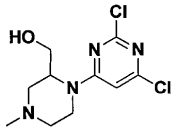
[1436] 

[1437] THF (20 mL) 중 tert-부틸 3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 4.6 mmol)의 혼합물에 실온에서 $LiAlH_4$ (440 mg, 11.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열한 다음, 0℃로 냉각시키고, MeOH (10 mL) 및 포화 타르타르산나트륨칼륨 (10 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (600 mg, 수율 100%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1438] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H).

[1439] D48

[1440] (1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-4-메틸피페라진-2-일)메탄올

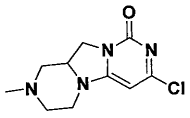
[1441] 

[1442] EtOH (15 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (847 mg, 4.6 mmol), (4-메틸피페라진-2-일)메탄올 (600 mg, 4.6 mmol) 및 TEA (1.40 g, 13.8 mmol)의 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 (DCM/MeOH = 50/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (460 mg, 수율 37%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1443] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.56 (s, 0.22H), 6.44 (s, 0.71H), 4.72-4.71 (m, 0.39H), 4.57-4.50 (m, 0.38H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.32-2.31 (m, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H).

[1444] D49

[1445] 7-클로로-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

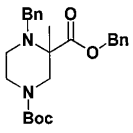
[1446] 

[1447] DCM (10 mL) 중 (1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-4-메틸피페라진-2-일)메탄올 (460 mg, 1.67 mmol) 및 TEA (337 mg, 3.33 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (229 mg, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 K_2CO_3 (460 mg, 3.33 mmol), 디옥산 (20 mL) 및 H_2O (4 mL)로 처리하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 70℃로 가열한 다음, 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1448] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 6.01 (s, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H, 2.76-2.71 (m, 1H), 2.21 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H).

[1449] D50

[1450] 3-벤질 1-tert-부틸 4-벤질-3-메틸피페라진-1,3-디카르복실레이트

[1451] 

[1452] 3-벤질 1-tert-부틸 4-벤질피페라진-1,3-디카르복실레이트 (2 g, 4.87 mmol)를 사용 전 고진공 하에 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서 건조시켰다. THF (50 mL)를 아르곤 하에 첨가하고, 용기를 0℃로 냉각시켰다. LDA (THF 중 ~1.5 M) (3.4 mL, 5.10 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, MeI (0.76 mL, 12.15 mmol)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 15분 동안 교반한 후에, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬(Combiflash) 실리카 카트리지 (12 g) (0%-30% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 표제 화합물 (832 mg,

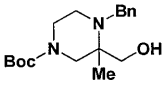
1.96 mmol, 40.2% 수율)을 황갈색 황색 오일로서 수득하였다.

[1453] LC/MS: m/z 425.2 $(M+H)^+$, 1.23분 (체류 시간).

[1454] ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.17 - 7.46 (m, 10H), 5.02 - 5.30 (m, 2H), 4.22 (d, J=11.54 Hz, 1H), 3.98 (d, J=14.56 Hz, 1H), 3.69 (d, J=12.55 Hz, 1H), 3.62 (d, J=14.56 Hz, 1H), 2.93 - 3.15 (m, 2H), 2.68 - 2.87 (m, 1H), 2.47 (m, 1H),1.42 (m, 12H).

[1455] D51

[1456] tert-부틸 4-벤질-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

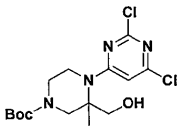
[1457] 

[1458] 2-MeTHF (15 mL) 중 3-벤질 1-tert-부틸 4-벤질-3-메틸피페라진-1,3-디카르복실레이트 (890 mg, 2.096 mmol)의 용액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시켰다. LAH (2-MeTHF 중 2.3 M) (1 mL, 2.3 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 1시간 교반한 후에 포화 Na_2SO_4 (0.38 mL, [4.4 mL/그램 LAH])의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 표제 화합물 (714 mg, 2.23 mmol, 106% 수율)을 점성 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1459] LC/MS: m/z 321.1 $(M+H)^+$, 0.64분 (체류 시간).

[1460] D52

[1461] tert-부틸 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

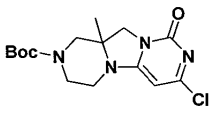
[1462] 

[1463] tert-부틸 4-벤질-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (714 mg, 2.23 mmol)를 메탄올 (53 mL, 조금씩) 중에 용해시키고, 100 mL 눈금 실린더에 첨가하였다. 용액을 H-큐브(H-Cube) 상에서, 모든 출발 물질이 H-큐브를 통해 전달되도록 하기 위해 추가의 MeOH (20 mL)를 사용하여 60℃에서 20% $Pd(OH)_2/C$ 카트리지를 통해 수소화하였다. 용액을 감압 하에 농축시킨 다음, EtOH를 사용하여 20 mL 바이알로 옮기고, 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시켰다. 교반막대를 첨가한 다음, 에탄올 (12 mL), Na_2CO_3 (260 mg, 2.451 mmol), 및 2,4,6-트리클로로피리미딘 (0.282 mL, 2.451 mmol) 및 반응물을 주말 (66시간)에 걸쳐 교반하였다. 주말에 걸쳐 교반한 후에 출발 물질의 ~80%가 남아 있었다. 반응물을 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시킨 다음, DMF (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 (20시간) 교반한 다음, 0.2 μm 아크로디스크를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시킨 다음, DCM을 사용하여 이솔루트에 적용하고, 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (24 g) (0%-60% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 표제 화합물 (329 mg, 0.87 mmol, 39% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1464] LC/MS: m/z 377.1 $(M+H)^+$, 1.05분 (체류 시간).

[1465] D53

[1466] tert-부틸 7-클로로-11a-메틸-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트

[1467] 

[1468] THF (1.2 mL) 중 tert-부틸 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (35 mg, 0.093 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, THF (0.1 mL) 중의 용액으로서 TEA (0.03 mL, 0.215 mmol)에

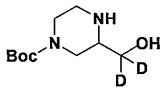
이어서 MsCl (0.01 mL, 0.128 mmol)을 적가하고, 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시켜, 백색 고체가 생성되었다. 생성된 물질을 아세토니트릴 (1.2 mL) 중에 녹였다. K_2CO_3 (39 mg, 0.282 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 40분 동안 80℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (1 mL)와 CH_2Cl_2 (3 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 추가로 CH_2Cl_2 (2 x 1 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시켜 표제 화합물 (29 mg, 0.085 mmol, 92% 수율)을 겨자빛 황색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1469] LC/MS: m/z 341.1 $(M+H)^+$, 0.71분 (체류 시간).

[1470] ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 3.78 - 4.13 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.11 - 3.21 (m, 2 H), 2.68 - 2.99 (m, 2H), 1.28 (s, 12H).

[1471] D54

[1472] tert-부틸 3-(디듀테로(히드록시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

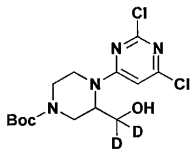
[1473] 

[1474] 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF) (60 ml) 중 4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (4.5 g, 19.54 mmol)의 현탁액을 20분 동안 초음파처리하고, 0℃로 냉각시킨 다음, 중수소화알루미늄리튬 (THF 중 1M) (24.5 ml, 24.50 mmol)의 용액을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na_2SO_4 (2.6 mL)로 적가 켄칭하고, 추가의 15분 동안 교반하고, 여과하고, 필터케이크를 추가로 EtOAc (6 x 50 mL)로 추출하였다. 여과물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (3.47 g, 15.90 mmol, 81% 수율)을 적색 점착성 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1475] LC/MS: m/z 219.0 $(M+H)^+$, 0.34분 (체류 시간).

[1476] D55

[1477] tert-부틸 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-(디듀테로(히드록시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1478] 

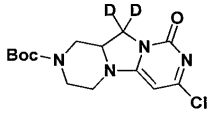
[1479] 표제 화합물을 tert-부틸 3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트로부터 출발하여 D52에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1480] LC/MS: m/z 365.0 $(M+H)^+$, 0.98분 (체류 시간).

[1481] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.16 - 4.47 (m, 2H), 3.99 (dd, J=11.04, 3.51 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.47 (br. s., 1H), 3.25 (d, J=2.76 Hz, 1H), 2.74 - 2.98 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[1482] D56

[1483] tert-부틸 7-클로로-11,11-디듀테로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트

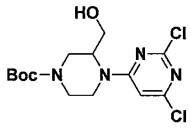
[1484] 

[1485] 표제 화합물을 tert-부틸 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-(디듀테로(히드록시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트로부터 출발하여 D53에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1486] LC/MS: m/z 329.0 $(M+H)^+$, 0.67분 (체류 시간).

[1487] D57

[1488] tert-부틸 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

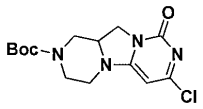
[1489] 

[1490] tert-부틸 3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (14.05 g, 65.0 mmol) 및 Na_2CO_3 (8.2 g, 77 mmol)의 혼합물에 에탄올 (316 ml)을 첨가하고, 이어서 2,4,6-트리클로로피리미딘 (9 ml, 78 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 소결 깔때기를 통해 여과하고, 농축시키고, DCM 중에 녹였다. 이어서, 이솔루트를 첨가하고, 불균질 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (330 g) (0%-70% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 표제 화합물 (7.1 g, 19.55 mmol, 30.1% 수율)을 오렌지색-백색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1491] LC/MS: m/z 363.2 $(M+H)^+$, 0.92분 (체류 시간).

[1492] D58

[1493] tert-부틸 7-클로로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트

[1494] 

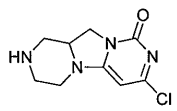
[1495] THF (225 ml) 중 tert-부틸 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (7.1 g, 19.55 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, THF (25 ml) 중의 용액으로서 TEA (5.45 ml, 39.1 mmol)에 이어서 MsCl (1.675 ml, 21.50 mmol)을 적가하고, 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴 (250 ml) 중에 녹였다. K_2CO_3 (8.10 g, 58.6 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 38분 동안 80℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (100 mL)와 $CHCl_3$ (100 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 추가로 $CHCl_3$ (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (6.23 g, 19.06 mmol, 98% 수율)을 무정형 갈색/적색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1496] LC/MS: m/z 327.0 $(M+H)^+$, 0.68분 (체류 시간).

[1497] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.49 (s, 1H), 3.95 - 4.42 (m, 4 H), 3.69 (dd, J=12.05, 7.53 Hz, 1H), 3.48 (d, J=11.29 Hz, 1H), 3.22 (td, J=12.42, 2.76 Hz, 1H), 3.08 - 2.78 (m, 2 H), 1.45 (s, 9H).

[1498] D59

[1499] 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[1500] 

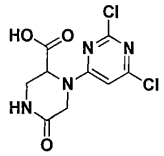
[1501] 건조 디클로로메탄 (DCM) (6.5 mL) 중 tert-부틸 7-클로로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (1.84 g, 5.63 mmol)의 용액에 TFA (6.5 mL, 84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.75시간 동안 교반하고, 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시키

고, DCM/MeOH 중에 녹이고, 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시킨 다음, 표제 화합물 (2.01 g, 6.47 mmol, 115% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[1502] LC/MS: m/z 226.9 $(M+H)^+$, 0.1분 (체류 시간).

[1503] D60

[1504] 1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소피페라진-2-카르복실산

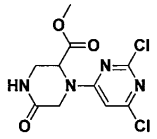
[1505] 

[1506] 에탄올 (50 mL) 중 5-옥소피페라진-2-카르복실산 (2000 mg, 13.88 mmol) 및 탄산나트륨 (2941 mg, 27.8 mmol)의 현탁액에 2,4,6-트리클로로피리미딘 (1.596 mL, 13.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 50℃로 가열하고, 농축시켰다. 이어서, 20 mL 물을 첨가하고, 여과하고, 2.9 g의 1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소피페라진-2-카르복실산을 백색 고체로서 얻었다 (이 중 일부는 부차 이성질체임).

[1507] LC/MS: m/z 290.8 $(M+H)^+$, 0.55분 (체류 시간).

[1508] D61

[1509] 메틸 1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소피페라진-2-카르복실레이트

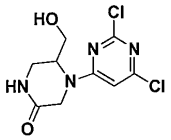
[1510] 

[1511] DMF (20 mL) 중 1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소피페라진-2-카르복실산 (2900 mg, 9.96 mmol) 및 탄산칼륨 (4131 mg, 29.9 mmol)의 현탁액에 아이오도메탄 (1.246 mL, 19.93 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 농축시켰다. 이어서, 물 및 EA를 첨가하고, 여과하여 866 mg 조 고체 생성물을 얻었다. 여과물을 분리하고, EA를 사용하여 수성 층을 2회 추출하고, 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬 Rf 200에 의해 100% DCM 내지 DCM 중 10% MeOH의 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (940 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1512] LC/MS: m/z 304.8 $(M+H)^+$, 0.63분 (체류 시간).

[1513] D62

[1514] 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)피페라진-2-온

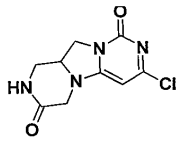
[1515] 

[1516] 에탄올 (50 mL) 중 메틸 1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소피페라진-2-카르복실레이트 (1800 mg, 5.90 mmol)의 용액에 소듐 테트라히드로보레이트 (670 mg, 17.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 아세트산 (2.362 mL, 41.3 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 교반하고, 농축시킨 다음, EA 및 물을 첨가하였다. 수층을 EA로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 콤비플래쉬 Rf 200에 의해 정제하여 표제 화합물 (807 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1517] LC/MS: m/z 276.9 $(M+H)^+$, 0.46분 (체류 시간).

[1518] D63

[1519] 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온



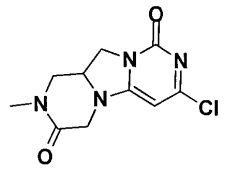
[1520]

[1521] 0℃에서 THF (30 mL) 중 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)피페라진-2-온 (807 mg, 2.91 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.295 mL, 3.79 mmol) 및 트리에틸아민 (0.807 mL, 5.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (30.0 mL) 중에 녹인 다음, 탄산칼륨 (1207 mg, 8.74 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 1시간 동안 82℃로 가열하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 Rf 200을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (450 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1522] LC/MS: m/z 241.0 $(M+H)^+$, 0.20분 (체류 시간).

[1523] D64

[1524] 7-클로로-2-메틸-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온



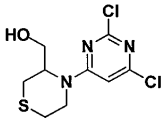
[1525]

[1526] 0℃에서 THF (14 mL) 및 DMSO (2 mL) 중 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 (200 mg, 0.831 mmol) 및 18-크라운-6 (10.39 mg, 0.042 mmol)의 현탁액에 수소화나트륨 (49.9 mg, 1.247 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 아이오도메탄 (0.083 mL, 1.330 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물의 첨가에 의해 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 Rf 200을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (200 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1527] LC/MS: m/z 254.9 $(M+H)^+$, 0.16분 (체류 시간).

[1528] D65

[1529] 4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)티오모르폴린-3-일)메탄올



[1530]

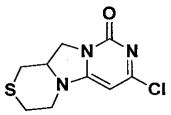
[1531] 0℃에서 EtOH (25 mL) 중 티오모르폴린-3-일메탄올 (1.23 g, 9.20 mmol, 1.0 당량) 및 2,4,6-트리클로로피리미딘 (1.86 g, 10.12 mmol, 1.1 당량)의 혼합물에 Et_3N (1.54 mL, 1.2 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 및 50 mL) 및 물 (30 mL) 중 5% MeOH와 포화 $NaHCO_3$ 용액 (10 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질 3 g을 투명한 농후 오일로서 수득하였다. 이러한 조 물질을 티오모르폴린-3-일메탄올 총 1.00 g으로부터 출발하는 2개의 정찰 실행으로부터의 조 물질과 합하였다. 이들 조 물질을 이솔루트 상에 흡착시켰다. 정제를 텔레다인-이스코 (Teledyne-Isco) 콤비플래쉬 Rf 시스템 상에서 레디-셉(Redi-Sep) 80 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 40분 기간에 걸쳐 헥산 중 0% EtOAc에서 헥산 중 70% EtOAc의 구배 용리 (처음 5분은 헥산 중 0% EtOAc에 대한 유지 시간임, 60 mL/분의 유량, 254 nm에서의 UV)로 수행하였다. 용리된 3개의 피크가 존재하였다. 제3 피크는 목적 생성물이었다. 적절한 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 발포성 잔류물 (2.87 g)로서 수득하였다.

[1532] LC/MS: m/z 280/282 $(M/M+2)^+$, 0.76분 (체류 시간).

[1533] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.05 (s, 1H), 4.90 (t, J=5.65 Hz, 1H), 3.80 (br. s., 2H), 2.89 (br. s., 1H), 2.71 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.62 (br. s., 1H).

[1534] D66

[1535] 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온

[1536] 

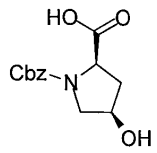
[1537] THF (70 mL) 중 (4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)티오모르폴린-3-일)메탄올 (2.70 g, 9.64 mmol, 1.0 당량)의 냉각 (빙조) 용액에 Et_3N (4.0 mL, 28.90 mmol, 3.0 당량)에 이어서 THF (15 mL) 중 MsCl (1.66 g, 14.46 mmol, 1.5 당량)의 용액을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 ACN 80 ml 중에 녹이고, 이어서 K_2CO_3 (4.00 g, 28.90 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 담갈색빛 잔류물을 수득하였다. 이러한 잔류물을 DCM 중 5% MeOH (100 mL, 50 mL, 2 x 30 mL)와 염수 (15 mL)와 포화 $NaHCO_3$ 5 mL 사이에 분배하였다. 중간 에멀젼을 셀라이트를 통해 여과하여 투명한 상 분리를 얻었다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색빛 잔류물 (3.15 g)을 수득하였다. 이러한 잔류물을 DCM 중 5% MeOH 중에 재용해시키고, 이솔루트 상에 흡착시켰다. 정제를 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 레디-셉 80 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 40분 기간에 걸쳐 DCM 중 0% A에서 DCM 중 100% A의 구배 용리 (처음 5분은 DCM 중 0% A에 대한 유지 시간이고, A는 DCM/MeOH의 10/1 혼합물임, 60 mL/분의 유량, 254 nm에서의 UV)로 수행하였다. 적절한 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (2.23 g)을 담분홍색빛 고체로서 수득하였다.

[1538] LC/MS: m/z 243.8 $(M+H)^+$, 0.47분 (체류 시간).

[1539] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.02 (s, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.81 -2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 1 H).

[1540] D67

[1541] (2R,4R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산

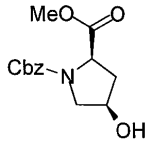
[1542] 

[1543] (2R,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (1.00 g, 7.63 mmol)을 물 (15.10 ml)에 첨가하고, 이어서 중탄산나트륨 (1.60 g, 19.07 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물에 톨루엔 (3.77 mL) 중 벤질 클로로포르메이트 (1.198 ml, 8.39 mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 실온에서 교반되도록 하였다. 12시간 후에, 반응 내용물을 분리 깔때기에 첨가하고, 층을 분리하였다. 과량의 벤질 클로로포르메이트는 수성 층을 5 x 6 mL Et_2O로 세척하여 제거하였다. 산성화된 수성 층을 진한 HCl (37%)의 적가에 의해 pH = 2로 산성화시켜 백색 침전물을 수득하였다. 30 mL EtOAc로 희석하고, 생성된 층을 분리하였다. 수성 층을 6 x 10 mL EtOAc로 추출하고, 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (2R,4R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산을 백색 고체로서 수득하였다.

[1544] LC/MS: m/z 265.9 $(M+H)^+$, 0.60분 (체류 시간).

[1545] D68

[1546] (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

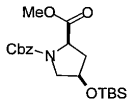
[1547] 

[1548] (2R,4R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (1.68 g, 6.33 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (10 ml)에 첨가하고, 이어서 중탄산나트륨 (1.064 g, 12.67 mmol)을 첨가하였다. 메틸 아이오다이드 (1.980 ml, 31.7 mmol)를 적가하고, 50℃ 조에 두었다. 3시간 후에, 실온으로 냉각시키고, 150 mL EtOAc와 50 mL H_2O 사이에 분배하였다. 생성된 층을 분리하였다. 유기 층을 5 x 30 mL H_2O 및 1 x 20 mL 염수로 세척하였다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다.

[1549] LC/MS: m/z 279.9 $(M+H)^+$, 0.71분 (체류 시간).

[1550] D69

[1551] (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

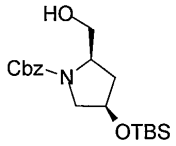
[1552] 

[1553] (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (1.04 g, 3.72 mmol)를 DCM (18.62 ml)에 첨가하고, 이어서 이미다졸 (0.507 g, 7.45 mmol) 및 TBSCl (0.730 g, 4.84 mmol)을 첨가하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 실온에서 12시간 후에, LCMS는 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다. 30 mL EtOAc와 20 mL H_2O 사이에 분배하고, 생성된 층을 분리하였다. 수성 층을 3 x 10 mL EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 연황색 오일을 수득하였다. 정상 HPLC (80 g 콤비플래쉬 칼럼, 0-30% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 농후한 무색 오일로서 수득하였다.

[1554] LC/MS: m/z 394.0 $(M+H)^+$, 1.36분 (체류 시간).

[1555] D70

[1556] (2R,4R)-벤질 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

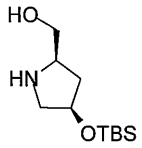
[1557] 

[1558] (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (1.33 g, 3.38 mmol)를 THF (16.90 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. DIBAL-H (톨루엔 중 1.5M) (1.923 g, 13.52 mmol)를 적가하였다. 반응을 1.5시간 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 실온에서 100 mL 포화 로쉘(Rochelle) 염에 첨가함으로써 켄칭하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 mL EtOAc를 사용하여 분배하고, 층을 분리하고, 수층을 3 x 5 mL EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 투명한 무색 오일을 수득하였다. 조 물질을 2 mL DCM 중에 용해시키고, 정상 HPLC (40 g 콤비플래쉬 칼럼, 0-50% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 (2R,4R)-벤질 4-((tert-부틸디메틸-실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 농후한 무색 오일로서 수득하였다.

[1559] LC/MS: m/z 366.1 $(M+H)^+$, 1.27분 (체류 시간).

[1560] D71

[1561] ((2R,4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-일)메탄올

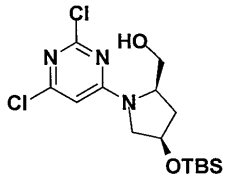
[1562] 

[1563] 탄소 상 팔라듐 (167 mg, 0.157 mmol)을 N_2 하에 (2R,4R)-벤질 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (574.3 mg, 1.571 mmol)에 첨가하였다. 무수 메탄올 (7856 μl)을 첨가하고, 진공 하에 배기시키고, H_2 (풍선, 대기압)를 3배로 재충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H_2 하에 교반되도록 하였다. 3시간 후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 농축시켜 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1564] LC/MS: m/z 232.0 $(M+H)^+$, 0.71분 (체류 시간).

[1565] D72

[1566] ((2R,4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올

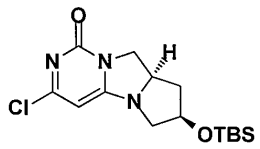
[1567] 

[1568] 테트라히드로푸란 (THF) (3513 μl) 중 ((2R,4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-일)메탄올 (364 mg, 1.573 mmol) 및 TEA (658 μl, 4.72 mmol)의 용액을 -78℃에서 THF (3513 μl) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (181 μl, 1.573 mmol)의 용액에 캐뉼라를 통해 적가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 가온되도록 하였다. 14시간 후에, 혼합물을 20 mL EtOAc와 10 mL 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 수성 층을 3 x 5 mL EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정상 HPLC (24 g 콤비플래쉬 칼럼, 0-30% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1569] LC/MS: m/z 380.0 $(M+H)^+$, 1.29분 (체류 시간).

[1570] D73

[1571] (7R,8aR)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-클로로-7,8,8a,9 테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

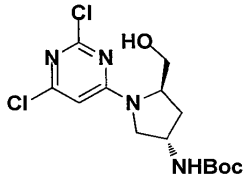
[1572] 

[1573] DCM (5497 μl) 중 ((2R,4R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올 (458.7 mg, 1.212 mmol)의 용액을 실온에서 TEA (845 μl, 6.06 mmol)로 처리하였다. 이후, MsCl (283 μl, 3.64 mmol)을 적가하였다. 실온에서 20분 후에, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 고체를 아세토니트릴 (5497 μl) 중에 현탁시켰다. K_2CO_3 (503 mg, 3.64 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 80℃로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20 mL EtOAc와 15 mL 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 수성 층을 3 x 8 mL EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 (24 g, 0-100% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1574] LC/MS: m/z 342.0 $(M+H)^+$, 0.97분 (체류 시간).

[1575] D74

[1576] tert-부틸 ((3S,5R)-1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트

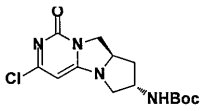
[1577] 

[1578] THF (1847 μl) 중 tert-부틸 ((3S,5R)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 히드로클로라이드 (250 mg, 0.989 mmol) 및 TEA (1103 μl, 7.91 mmol)의 용액을 -78℃에서 THF (1847 μl) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (148 μl, 1.286 mmol)의 용액에 시린지를 통해 적가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 10 mL EtOAc 및 5 mL 포화 $NaHCO_3$을 사용하여 분배하고, 생성된 층을 분리하였다. 수성 층을 3 x 5 mL EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정상 HPLC (24 g 콤비플래쉬 칼럼, 0-50% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1579] LC/MS: m/z 362.9 $(M+H)^+$, 0.88분 (체류 시간).

[1580] D75

[1581] tert-부틸 ((7S,8aR)-3-클로로-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)카르바메이트

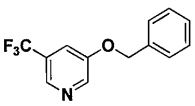
[1582] 

[1583] DCM (2446 μl) 중 tert-부틸 ((3S,5R)-1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (195.9 mg, 0.539 mmol)의 용액을 TEA (376 μl, 2.70 mmol)로 처리하였다. 이후, 생성된 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MsCl (126 μl, 1.618 mmol)을 적가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 가온되도록 하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 아세토니트릴 (2446 μl) 중에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 K_2CO_3 (224 mg, 1.618 mmol)으로 처리하고, 80℃로 가열하였다. 14시간 후에, 반응 내용물을 15 mL EtOAc와 10 mL 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 수성 층을 3 x 5 mL EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정상 HPLC (12 g 콤비플래쉬 칼럼, 0-5% MeOH: DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1584] LC/MS: m/z 327.0 $(M+H)^+$, 0.67분 (체류 시간).

[1585] D76

[1586] 3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘

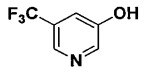
[1587] 

[1588] DMF (5 mL) 중 NaH (159 mg, 6.61 mmol)의 혼합물에 페닐메탄올 (477 mg, 4.41 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (800 mg, 4.41 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 20 mL 물을 첨가한 후에, 혼합물을 EA (15 mLx3)에 의해 추출하고, 염수 (20 mLx2)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (600 mg, 0.867 mmol, 19.67% 수율)을 수득하였다.

[1589] LC-MS (ESI): m/z 254$[M + H]^+$; 1.48분 (체류 시간).

[1590] D77

[1591] 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올

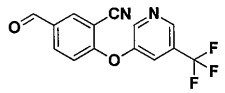
[1592] 

[1593] 메탄올 (5 mL) 중 3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (600 mg, 2.369 mmol) 및 Pd/C (252 mg, 0.2369 mmol, 10 wt%)의 혼합물을 수소 하에 3시간 동안 교반하였다. 여과한 후에, 표제 화합물 (300 mg, 0.727 mmol, 30.7% 수율)을 추가 정제 없이 수득하였다.

[1594] LC-MS (ESI): m/z 162[M - H]$^+$; 1.30분 (체류 시간).

[1595] D78

[1596] 5-포르밀-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤조니트릴

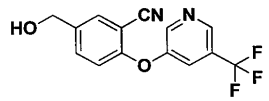
[1597] 

[1598] NMP (2 mL) 중 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (300 mg, 1.839 mmol), 2-플루오로-5 포르밀벤조니트릴 (274 mg, 1.839 mmol) 및 K_2CO_3 (508 mg, 3.68 mmol)의 혼합물을 용기에 넣었다. 반응 용기를 밀봉하고, CEM 디스커버(CEM Discover) (마이크로웨이브)에서 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과해내었다. 용매를 진공 하에 제거한 후에, 얻은 생성물을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1599] LC-MS (ESI): m/z 293[M + H]$^+$; 1.64분 (체류 시간).

[1600] D79

[1601] 5-(히드록시메틸)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤조니트릴

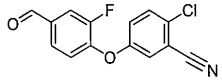
[1602] 

[1603] 메탄올 (15 mL) 중 5-포르밀-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤조니트릴 (220 mg, 0.753 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$ (57.0 mg, 1.506 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 아세톤 (5 mL)을 첨가하여 이러한 반응을 켄칭하였다. 모든 용매를 진공 하에 제거한 후에, 실리카 겔 크로마토그래피를 용리액으로서 EA/PE=1:1을 사용하여 정제하도록 설정하여 표제 화합물 (120 mg, 0.328 mmol, 43.5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1604] LC-MS (ESI): m/z 293[M - H]$^+$; 1.23분 (체류 시간).

[1605] D80

[1606] 2-클로로-5-(2-플루오로-4-포르밀페녹시)벤조니트릴

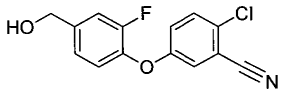
[1607] 

[1608] DMF (30 mL) 중 2-클로로-5-히드록시벤조니트릴 (2 g, 13.02 mmol)의 용액에 3,4-디플루오로벤즈알데히드 (1.851 g, 13.02 mmol) 및 K_2CO_3 (3.60 g, 26.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 TLC에 의해 석유 에테르 중 25% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 0.472 mmol, 3.62% 수율)을 수득하였다.

[1609] LC-MS (ESI): m/z 276[M + H]$^+$; 1.22분 (체류 시간).

[1610] D81

[1611] 2-클로로-5-(2-플루오로-4-(히드록시메틸)페녹시)벤조니트릴

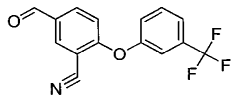
[1612] 

[1613] 표제 화합물을 2-클로로-5-(2-플루오로-4-포르밀페녹시)벤조니트릴 (5.9 g, 21.40 mmol)로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1614] LC-MS (ESI): m/z 278[M + H]$^+$; 1.65분 (체류 시간).

[1615] D82

[1616] 5-포르밀-2-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}벤조니트릴

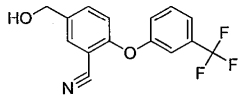
[1617] 

[1618] DMF (10 mL) 중 2-플루오로-5-포르밀-벤조니트릴 (2.0 g, 13.41 mmol) 및 3-트리플루오로메틸-페놀 (1.63 mL, 13.41 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1.85 g, 13.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 조 물질을 FC에 의해 정제하여 표제 화합물 (3 g, 73% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1619] LC-MS (ESI): m/z 292[M + H]$^+$; 3.38분 (체류 시간).

[1620] D83

[1621] 5-(히드록시메틸)-2-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}벤조니트릴

[1622] 

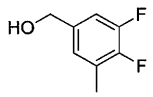
[1623] 0℃에서 메탄올 (30 mL) 중 5-포르밀-2-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}벤조니트릴 (5 g, 17.17 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (0.39 g, 10.30 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세톤으로 켄칭하고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 시스템 (DCM/MeOH: 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.5 g)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1624] LC-MS (ESI): m/z 294[M + H]$^+$; 3.09분 (체류 시간).

[1625] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (s, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.32 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H).

[1626] D84

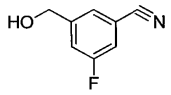
[1627] (3,4-디플루오로-5-메틸페닐)메탄올

[1628] 

[1629] 메탄올 (2 mL) 중 3,4-디플루오로-5-메틸벤즈알데히드 (70 mg, 0.448 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (25.4 mg, 0.673 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EA로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (35 mg, 0.221 mmol, 49.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1630] D85

[1631] 3-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴

[1632] 

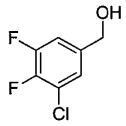
[1633] 테트라히드로푸란 (THF) (60 mL) 중 3-시아노-5-플루오로벤조산 (3 g, 18.17 mmol)의 용액에 0℃에서 CDI (4.42 g, 27.3 mmol)를 첨가하고, 첨가한 후에, 혼합물을 23℃에서 30분 동안 교반하고, 다시 0℃로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (1.375 g, 36.3 mmol)을 적가한 다음, 이를 23℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, 여과하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE:EA=10:1)에 의해 정제하여 표적을 수득하였다.

[1634] LC-MS (ESI): m/z 152 $[M + H]^+$; 0.97분 (체류 시간).

[1635] ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.53 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 4.64 (d, 2 H).

[1636] D86

[1637] (3-클로로-4,5-디플루오로페닐)메탄올

[1638] 

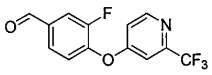
[1639] THF (10 mL) 중 3-클로로-4,5-디플루오로벤조산 (0.750 g, 3.90 mmol) 및 CDI (0.695 g, 4.28 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (2.0 mL) 중 $NaBH_4$ (0.221 g, 5.84 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하고, 1 M HCl 용액을 사용하여 pH = 1로 조정하고, 농축시켜 THF를 제거하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 부분을 $NaHCO_3$의 용액으로 세척하고, 농축시켰다. 정제용 TLC에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1640] LC-MS (ESI): m/z179 $[M + H]^+$; 1.10분 (체류 시간).

[1641] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15-7.13 (m, 1 H), 7.11-7.04 (m, 2 H), 4.63-4.56 (t, 2 H), 2.57 (s, 1H).

[1642] D87

[1643] 3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드

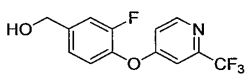
[1644] 

[1645] 표제 화합물을 3,4-디플루오로벤즈알데히드 및 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1646] LC-MS (ESI): m/z 286 $[M + H]^+$; 0.81분 (체류 시간).

[1647] D88

[1648] 3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올

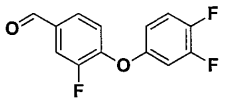
[1649] 

[1650] 표제 화합물을 3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1651] LC-MS (ESI): m/z 288 $[M + H]^+$; 0.76분 (체류 시간).

[1652] D89

[1653] 4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드

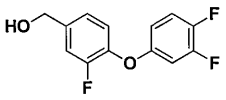
[1654] 

[1655] 3,4-디플루오로벤즈알데히드 (400 mg, 2.81 mmol), 3,4-디플루오로페놀 (366 mg, 2.81 mmol) 및 K_2CO_3 (778 mg, 5.63 mmol)의 혼합물을 용기에 넣었다. 반응 용기를 밀봉하고, CEM 디스커버에서 초기 정상설정을 사용하여 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과해내었다. 용매를 진공 하에 제거한 후에, 얻은 생성물을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1656] LC-MS (ESI): m/z 252 $[M + H]^+$; 1.72분 (체류 시간).

[1657] D90

[1658] (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올

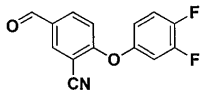
[1659] 

[1660] 메탄올 (15 mL) 중 4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 (220 mg, 0.872 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$ (33.0 mg, 0.872 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 아세톤 (5mL)을 첨가하여 이러한 반응을 켄칭하였다. 모든 용매를 진공 하에 제거한 후에, 실리카 겔 크로마토그래피를 용리액으로서 EA/PE=1:1을 사용하여 정제하도록 설정하여 (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올 (100 mg, 0.263 mmol, 30.1% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1661] LC-MS (ESI): m/z 253 $[M - H]^+$; 1.68분 (체류 시간).

[1662] D91

[1663] 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴

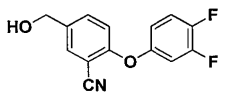
[1664] 

[1665] 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 (300 mg, 2.012 mmol), 3,4-디플루오로페놀 (288 mg, 2.213 mmol) 및 탄산칼륨 (556 mg, 4.02 mmol)의 혼합물을 용기에 넣었다. 반응 용기를 밀봉하고, CEM 디스커버에서 초기 정상설정을 사용하여 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거한 후에, 얻은 생성물을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1666] LC-MS (ESI): m/z 260 $[M + H]^+$; 1.47분 (체류 시간).

[1667] D92

[1668] 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴

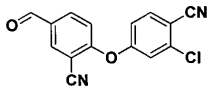
[1669] 

[1670] 메탄올 (12 mL) 중 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴 (400 mg, 1.543 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$ (58.4 mg, 1.543 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 아세톤 (5mL)을 첨가하여 이러한 반응을 켄칭하였다. 모든 용매를 진공 하에 제거한 후에, 실리카 겔 크로마토그래피를 용리액으로서 EA/PE=1:1을 사용하여 정제하도록 설정하여 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (300 mg, 1.100 mmol, 71.3% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1671] LC-MS (ESI): m/z 260 $[M - H]^+$; 1.62분 (체류 시간).

[1672] D93

[1673] 2-클로로-4-(2-시아노-4-포르밀페녹시)벤조니트릴

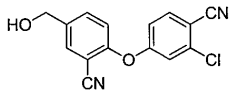
[1674] 

[1675] 표제 화합물을 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 2-클로로-4-히드록시벤조니트릴로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1676] LC-MS (ESI): m/z 283 $[M + H]^+$; 3.07분 (체류 시간).

[1677] D94

[1678] 2-클로로-4-(2-시아노-4-(히드록시메틸)페녹시)벤조니트릴

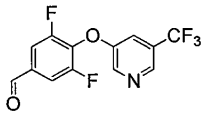
[1679] 

[1680] 표제 화합물을 2-클로로-4-(2-시아노-4-포르밀페녹시)벤조니트릴로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1681] LC-MS (ESI): m/z 285 $[M + H]^+$; 2.79분 (체류 시간).

[1682] D95

[1683] 7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1-메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(1H)-온

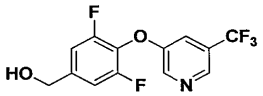
[1684] 

[1685] 표제 화합물을 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1686] LC-MS (ESI): m/z 303 $[M + H]^+$; 1.22 (체류 시간).

[1687] D96

[1688] (3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올

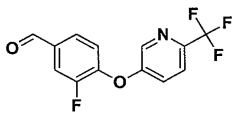
[1689] 

[1690] 표제 화합물을 3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1691] LC-MS (ESI): m/z 306 $[M + H]^+$; 0.93 (체류 시간).

[1692] D97

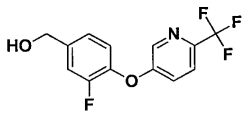
[1693] 3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드

[1694] 

[1695] 아세토니트릴 (10 ml) 중 3,4-디플루오로벤즈알데히드 (500 mg, 3.52 mmol) 및 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (574 mg, 3.52 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (729 mg, 5.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터(Biotage Initiator)에서에서 초기 정상설정을 사용하여 4시간 동안 130℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 증발시켜 3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드 (903 mg, 3.17 mmol, 90% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1696] D98

[1697] (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올

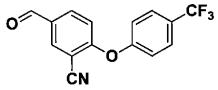
[1698] 

[1699] 메탄올 (12 ml) 중 3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드 (900 mg, 3.16 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (179 mg, 4.73 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 EA 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 생성물 (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (480 mg, 1.671 mmol, 53.0% 수율)을 흑색 오일로서 수득하였다.

[1700] LC-MS (ESI): m/z 288 $[M+H]^+$; 2.88분 (체류 시간).

[1701] D99

[1702] 5-포르밀-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴

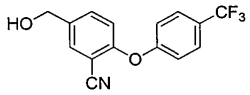
[1703] 

[1704] 표제 화합물을 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 4-(트리플루오로메틸)페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1705] LC-MS (ESI): m/z 292 $[M+H]^+$; 3.41분 (체류 시간).

[1706] D100

[1707] 5-(히드록시메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴

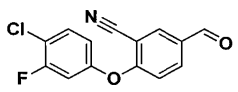
[1708] 

[1709] 표제 화합물을 5-(히드록시메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1710] LC-MS (ESI): m/z 294 $[M+H]^+$; 3.13분 (체류 시간).

[1711] D101

[1712] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴

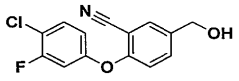
[1713] 

[1714] 표제 화합물을 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 4-클로로-3-플루오로페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1715] LC-MS (ESI): m/z 276 $[M+H]^+$; 3.33분 (체류 시간).

[1716] D102

[1717] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴

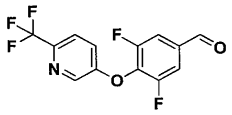
[1718] 

[1719] 표제 화합물을 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1720] LC-MS (ESI): m/z 278 $[M + H]^+$; 3.02분 (체류 시간).

[1721] D103

[1722] 3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드

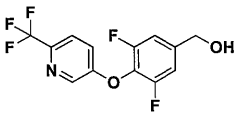
[1723] 

[1724] 표제 화합물을 2,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 및 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1725] LC-MS (ESI): m/z 304 $[M + H]^+$; 3.29분 (체류 시간).

[1726] D104

[1727] (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올

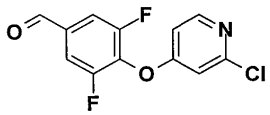
[1728] 

[1729] 표제 화합물을 3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드로로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1730] LC-MS (ESI): m/z 306 $[M + H]^+$; 3.03분 (체류 시간).

[1731] D105

[1732] 4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드

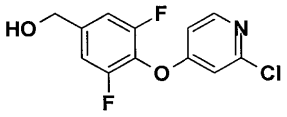
[1733] 

[1734] 아세토니트릴 (10 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (500 mg, 3.12 mmol), 2-클로로피리딘-4-올 (405 mg, 3.12 mmol) 및 K_2CO_3 (647 mg, 4.68 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알에 밀봉하고, 마이크로웨이브로 초기 정상설정을 사용하여 1시간 동안 130℃로 조사한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1735] LCMS (ESI): m/z 270 $[M + H]^+$; 3.02분 (체류 시간).

[1736] D106

[1737] (4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



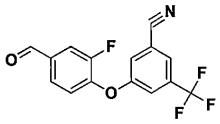
[1738]

[1739] 메탄올 (8 mL) 중 4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드 (746 mg, 2.77 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (157 mg, 4.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 부분을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 물질을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1740] LCMS (ESI): m/z 272 $[M + H]^+$; 2.69분 (체류 시간).

[1741] D107

[1742] 3-(2-플루오로-4-포르밀페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴

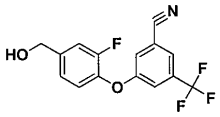


[1743]

[1744] 아세토니트릴 (3 ml) 중 3,4-디플루오로벤즈알데히드 (150 mg, 1.056 mmol) 및 3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (198 mg, 1.056 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (219 mg, 1.583 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터에서 130℃ 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 증발시켜 3-(2-플루오로-4-포르밀페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (294 mg, 0.950 mmol, 90% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1745] D108

[1746] 3-(2-플루오로-4-(히드록시메틸)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴

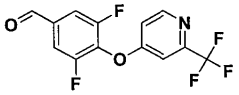


[1747]

[1748] 메탄올 (4 ml) 중 3-(2-플루오로-4-포르밀페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (290 mg, 0.938 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (53.2 mg, 1.407 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 EA 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 생성물 3-(2-플루오로-4-(히드록시메틸)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (280 mg, 0.900 mmol, 96% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1749] D109

[1750] 3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드



[1751]

[1752] 20℃에서 질소 하에 교반된 아세토니트릴 (250 mL) 중 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올 (1.019 g, 6.25 mmol) 및 K_2CO_3 (1.727 g, 12.49 mmol)의 용액에 아세토니트릴 (50 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (1 g, 6.25 mmol)의 용액을 5분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 유기 상을 물 (2x20 mL), 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (2.0 g, 6.02 mmol, 96% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였다.

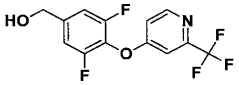
[1753] LC-MS (ESI): m/z 304 $[M + H]^+$; 3.64분 (체류 시간).

[1754] 화합물을 제조하는 대안적 방법을 제공한다: N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (2356 mg, 14.72 mmol) 및 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-올 (2000 mg, 12.26 mmol)의 용액에, K_2CO_3 (3390 mg, 24.53 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브로 110℃에서 조사하고, 3시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 조 생성물을 EtOAc로 세척한 다음, 여과하였다. 유기 상을 농축시켜 표제 화합물 (4 g, 6.86 mmol, 55.9% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[1755] LC-MS (ESI): m/z 304 $[M + H]^+$; 1.06분 (체류 시간).

[1756] D110

[1757] (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올

[1758] 

[1759] 메탄올 (400 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드 (50 g, 165 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (3.12 g, 82 mmol)를 10분 동안 첨가하였다. 반응 진전을 TLC에 의해 모니터링하였으며, 이동상은 PE 중 30% EtOAc였다. 반응 혼합물을 빙수 (200 mL)로 켄칭하고, 감압 하에 증발시켜 메탄올을 제거하고, 조 물질을 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (200 mL)로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 완전히 증발시켜 조 생성물 50 g을 수득하고, PE로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (45 g, 144 mmol, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1760] LC-MS (ESI): m/z 306 $[M + H]^+$; 2.13분 (체류 시간).

[1761] 추가로 예시적인 방법을 다음과 같이 제공한다: 메탄올 (30 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드 (4000 mg, 13.19 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (250 mg, 6.60 mmol)를 10분 동안 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 농축시키고, 물 중에 용해시킨 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc 5:1에서 1:1까지)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3900 mg, 12.61 mmol, 96% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1762] LC-MS (ESI): m/z 306 $[M + H]^+$; 1.65분 (체류 시간).

[1763] D111

[1764] 3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드

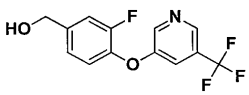
[1765]

[1766] DMF (30 mL) 중 3,4-디플루오로벤즈알데히드 (436 mg, 3.07 mmol)의 용액에 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (500 mg, 3.07 mmol)을 첨가하고, K_2CO_3 (847 mg, 6.13 mmol)을 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켜 조 물질을 수득하고, 석유 에테르 중 25% EtOAc에 의해 용리시키면서 정제용 TLC에 의해 정제하여 3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드 (298 mg, 1.045 mmol, 34.1% 수율)를 수득하였다.

[1767] LC-MS (ESI): m/z 286 $[M + H]^+$; 1.50분 (체류 시간).

[1768] D112

[1769] (3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올

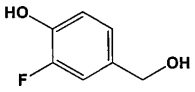
[1770] 

[1771] 질소 하에 교반된 메탄올 (5 mL) 중 3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드 (298 mg, 1.045 mmol)의 용액에 0℃에서 고체 $NaBH_4$ (44.4 mg, 1.174 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 용액을 EtOAc (3x20mL)에 의해 추출하고, 유기부를 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표적 화합물 (3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (126 mg, 0.439 mmol, 42.0% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1772] LC-MS (ESI): m/z 288 $[M + H]^+$; 1.24분 (체류 시간).

[1773] D113

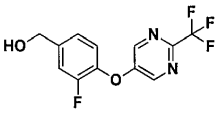
[1774] 2-플루오로-4-(히드록시메틸)페놀

[1775] 

[1776] 표제 화합물을 3-플루오로-4-히드록시벤즈알데히드로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1777] D114

[1778] (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올

[1779] 

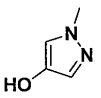
[1780] 표제 화합물을 5-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 및 2-플루오로-4-(히드록시메틸)페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1781] LC-MS (ESI): m/z 289$[M + H]^+$; 0.99분 (체류 시간).

[1782] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.76 (s, 2H).

[1783] D115

[1784] 1-메틸-1H-피라졸-4-올

[1785] 

[1786] THF (20 mL) 중 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (100 mg, 0.481 mmol)의 용액에 0℃에서 과산화수소 (32.7 mg, 0.961 mmol) 및 수산화나트륨 (38.4 mg, 0.961 mmol)을 첨가하고, 이러한 온도에서 3분 동안 교반한 다음, 추가로 50분 동안 실온 (5℃)으로 가온시켰다. 반응물을 물로 희석하고, HCl (2N)을 사용하여 산성화시키고, DCM으로 4회 및 DCM/이소프로판올 (4:1)로 4회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (30 mg, 38.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1787] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.77 (s, 3H).

[1788] D116

[1789] 3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드

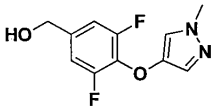
[1790]

[1791] DMF (6 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (1958 mg, 12.23 mmol), K_2CO_3 (2818 mg, 20.39 mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸-4-올 (1000 mg, 10.19 mmol)의 혼합물을 튜브에서 밀봉하고, 마이크로웨이브에 의해 3시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 EtOAc로 처리하고, 고체를 여과해내고, 유기 상을 농축시켜 표제 화합물 (800 mg, 26.4% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[1792] LC-MS (ESI): m/z 239 $[M + H]^+$; 0.9분 (체류 시간).

[1793] D117

[1794] (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올

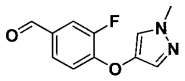
[1795] 

[1796] 메탄올 (30 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드 (800 mg, 3.36 mmol)의 용액에 0℃에서 소듐 테트라히드로보레이트 (127 mg, 3.36 mmol)를 조금씩 첨가한 다음, 0.5시간 동안 5℃로 가온시켰다. 용매를 제거하고, 물로 처리한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/EtOAc (5:1-1:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (495 mg, 97% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1797] LC-MS (ESI): m/z 241 $[M + H]^+$; 1.23분 (체류 시간).

[1798] D118

[1799] 3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드

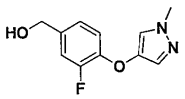
[1800] 

[1801] 표제 화합물을 3,4-디플루오로벤즈알데히드 및 1-메틸-1H-피라졸-4-올로부터 출발하여 D116에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1802] LC-MS (ESI): m/z 221 $[M + H]^+$; 1.21분 (체류 시간).

[1803] D119

[1804] (3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올

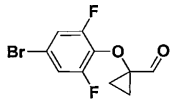
[1805] 

[1806] 표제 화합물을 3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드로부터 출발하여 D117에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1807] LC-MS (ESI): m/z 223$[M + H]^+$; 1.17분 (체류 시간).

[1808] D120

[1809] 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페녹시)시클로프로판카르브알데히드

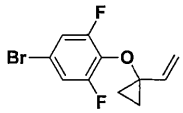
[1810] 

[1811] DCM (100 mL) 중 (1-(4-브로모-2,6-디플루오로페녹시)시클로프로필)메탄올 (5.0 g, 18.0 mmol)의 용액에 0℃에서 데스-마르틴 퍼아이오디난 (11.4 g, 27.0 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, DCM (100 mL)으로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$ (100 mL), 포화 Na_2SO_3 (100 mL) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (PE/EA = 40/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.8 g, 90.2%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1812] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.92 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 1.46 (m, 4H).

[1813] D121

[1814] 5-브로모-1,3-디플루오로-2-(1-비닐시클로프로폭시)벤젠

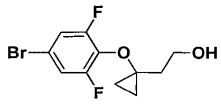
[1815] 

[1816] THF (20 mL) 중 브로모(메틸)트리페닐포스포란 (2.58 g, 7.20 mmol)의 용액에 -78℃에서 $LiN[Si(CH_3)_3]_2$ (THF 중 1 M, 7.90 mL, 7.90 mmol)을 적가하고, 용액을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF (2.0 mL) 중 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페녹시)시클로프로판카르브알데히드 (1.0 g, 3.6 mmol)를 -78℃에서 상기 용액 내로 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물 (20 mL)로 켄칭하고, 용액을 분리하였다. 수층을 EtOAc (20 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (PE/EA = 50/1)으로 처리하여 표제 화합물 (500 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1817] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (m, 2H), 6.02 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.09 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.92 (m, 2H).

[1818] D122

[1819] 2-(1-(4-브로모-2,6-디플루오로페녹시)시클로프로필)에탄올

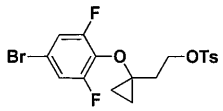
[1820] 

[1821] THF (5 mL) 중 5-브로모-1,3-디플루오로-2-(1-비닐시클로프로폭시)벤젠 (500 mg, 1.82 mmol)의 용액에 실온에서 9-BBN (THF 중 0.5 M, 7.30 mL, 3.65 mmol)을 첨가하고, 용액을 동일한 온도에서 2시간 동안 출발 물질이 TLC에 의해 검출되지 않을 때까지 교반하였다. 수성 NaOH 용액 (3.0 M, 0.91 mL, 2.73 mmol)을 0℃에서 상기 용액 내로 첨가하고, 이어서 H_2O_2 (물 중 30%, 1.1 mL, 9.1 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 염수 (20 mL)로 희석한 다음, EtOAc (30 mlx3)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (PE/EA = 20/1 및 3/1)으로 처리하여 표제 화합물 (400 mg, 75%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1822] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (m, 2H), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).

[1823] D123

[1824] 2-(1-(4-브로모-2,6-디플루오로페녹시)시클로프로필)에틸 4-메틸벤젠술포네이트

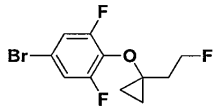
[1825] 

[1826] DCM (5 mL) 중 2-(1-(4-브로모-2,6-디플루오로페녹시)시클로프로필)에탄올 (290 mg, 1.00 mmol), Et_3N (300 mg, 3.00 mmol) 및 DMAP (20 mg)의 용액에 0℃에서 클로로(4-메틸페닐)술폰 (285 mg, 1.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 DCM (30 mL)으로 희석한 다음, 물 (30 mL), 1N HCl (30 mL) 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (PE/EA = 20/1)으로 처리하여 표제 화합물 (220 mg, 49%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1827] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.00 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[1828] D124

[1829] 5-브로모-1,3-디플루오로-2-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤젠

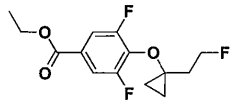
[1830] 

[1831] THF (5.0 mL) 중 2-(1-(4-브로모-2,6-디플루오로페녹시)시클로프로필)에틸 4-메틸벤젠술포네이트 (220 mg, 0.49 mmol) 및 TBAF (THF 중 1 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)의 용액을 밀봉된 바이알 내 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음, 1N HCl (30 mL), 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 정제용 TLC (PE/EA = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 49%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1832] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (m, 2H), 4.76 (dt, J = 47.1, 6.3 Hz, 2H), 2.14 (dt, J = 22.5, 6.3 Hz, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).

[1833] D125

[1834] 에틸 3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤조에이트

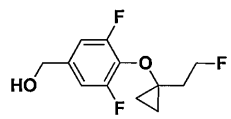
[1835] 

[1836] EtOH (5 mL) 중 5-브로모-1,3-디플루오로-2-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤젠 (400 mg, 1.36 mmol), KOAc (267 mg, 2.72 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (99 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 CO (1atm) 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (PE/EA = 30/1)으로 처리하여 표제 화합물 (300 mg, 79.3%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1837] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (m, 2H), 4.75 (dt, J = 46.8, 6.0 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.18 (dt, J = 22.8, 6.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).

[1838] D126

[1839] (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올

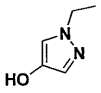
[1840] 

[1841] THF (20 mL) 중 에틸 3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤조에이트 (310 mg, 1.10 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiAlH_4$ (61.0 mg, 1.64 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 Na_2SO_4 (10 mL)로 켄칭하고, 현탁액을 여과하였다. 여과물을 EtOAc (30 mL)로 희석한 다음, 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 표제 화합물 (210 mg, 79%)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 반응에 정제 없이 사용하였다.

[1842] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.92 (m, 2H), 4.79 (dt, J = 46.8, 6.6 Hz, 2H), 2.14 (dt, J = 22.5, 6.6 Hz, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.66 (m, 2H).

[1843] D127

[1844] 1-에틸-1H-피라졸-4-올

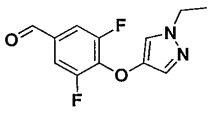
[1845] 

[1846] 테트라히드로푸란 (THF) (100 mL) 중 NaH (1.855 g, 77 mmol)의 현탁액에, N_2 분위기 하에 0℃에서 THF (15 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (10 g, 51.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 아이오도에탄 (16.08 g, 103 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 교반하고, 밤새 실온으로 가온되도록 두고, 여과하고, 여과물에 15% 수성 NaOH (30 mL)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 얼음-염 조 하에 0℃로 냉각시킨 후에 H_2O_2 (12 mL, 30%, 105 mmol, 2.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 다음, EtOAc (200 mLx2)로 추출하고, 수상을 진한 수성 HCl을 사용하여 pH=1~2로 산성화시키고, EtOAc (200 mlx5)로 추출하고, 합한 유기상을 물 20 mL로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (4.2 g, 72.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1847] LC-MS (ESI): m/z 113 $[M + H]^+$; 0.45분 (체류 시간).

[1848] D128

[1849] 4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드

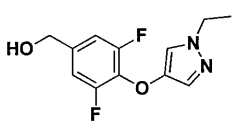
[1850] 

[1851] 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (2.86 g, 17.84 mmol), K_2CO_3 (2.465 g, 17.84 mmol), 1-에틸-1H-피라졸-4-올 (2.0 g, 17.84 mmol) 및 DMF (20 mL)를 함유하는 반응관을 밀봉하고, 마이크로웨이브 하에 3시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (500 mL)에 의해 희석하고, 염수 (25 mLx6)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼에 의해 PE/EtOAc=10으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (3.7 g, 41.1%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1852] LC-MS (ESI): m/z 253 $[M + H]^+$; 1.54분 (체류 시간).

[1853] D129

[1854] (4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올

[1855] 

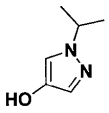
[1856] 메탄올 (50mL) 중 4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드 (3.5 g, 13.88 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (0.263 g, 6.94 mmol)를 첨가하였다. 20분 후에, 반응물을 물 100 mL로 켄칭하였다. 메탄올을 제거하고, 잔류물을 EtOAc (25 mLx2)로 추출하고, 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물

을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼에 의해 PE/EtOAc= 5/1로 용리시키면서 정제하여 불순물 생성물을 수득하였으며, 이를 석유 에테르 (30 mL)에 의해 세척하여 표제 화합물 (2.1 g, 8.26 mmol, 59.5% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1857] LC-MS (ESI): m/z 255 $[M + H]^+$; 1.43분 (체류 시간).

[1858] D130

[1859] 1-이소프로필-1H-피라졸-4-올

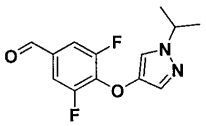
[1860] 

[1861] THF (20 mL) 중 NaH (0.309 g, 7.73 mmol)의 현탁액에 N_2 분위기 하에 0℃에서 THF (1.5 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1 g, 5.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 2-아이오도프로판 (1.752 g, 10.31 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 교반하고, 8시간 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 얼음-염수 조 하에 0℃로 냉각시켰다. 이어서, H_2O_2 (1 mL, 30 wt%)를 적가하고, 이어서 2N 수성 NaOH를 적가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물 20 mL로 켄칭하고, pH=6~7로 산성화시키고, DCM (100 mLx2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (850 mg, 4.01 mmol, 78% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1862] LC-MS (ESI): m/z 127 $[M + H]^+$; 0.65분 (체류 시간).

[1863] D131

[1864] 3,5-디플루오로-4-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드

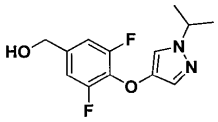
[1865] 

[1866] 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (800 mg, 5.00 mmol) 및 1-이소프로필-1H-피라졸-4-올 (850 mg, 4.04 mmol) 및 K_2CO_3 (690 mg, 5 mmol)의 혼합물을 DMF (20 mL) 중에 용해시키고, 튜브로 밀봉하였다. 생성된 혼합물을 교반하고, 마이크로웨이브에서 3시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (300 mL) 및 포화 수성 NH_4Cl (30 mL)로 희석하고, 유기 상을 염수 (25 mLx6)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/EtOAc=3/1로 용리시키면서 정제하였다.

[1867] LC-MS (ESI): m/z 267 $[M + H]^+$; 1.61분 (체류 시간).

[1868] D132

[1869] (3,5-디플루오로-4-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올

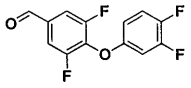
[1870] 

[1871] 얼음-염수 조에서 0℃로 냉각시킨 메탄올 (5 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드의 용액에, $NaBH_4$ (95 mg, 2.5 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 생성물을 20분 동안 교반하고, 물 10 mL로 켄칭하였다. 용매를 제거한 후에, 잔류물을 EtOAc (30 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다.

[1872] LC-MS (ESI): m/z 269 $[M + H]^+$; 1.49분 (체류 시간).

[1873] D133

[1874] 4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드

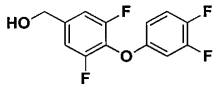
[1875] 

[1876] 표제 화합물을 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 및 3,4-디플루오로페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1877] LC-MS (ESI): m/z 271 $[M + H]^+$; 1.76분 (체류 시간).

[1878] D134

[1879] (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올

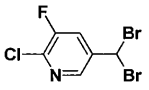
[1880] 

[1881] 표제 화합물을 4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1882] LC-MS (ESI): m/z 273$[M + H]^+$; 1.66분 (체류 시간).

[1883] D135

[1884] 2-클로로-5-(디브로모메틸)-3-플루오로피리딘

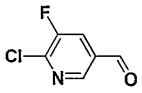
[1885] 

[1886] CCl_4 (100 mL) 중 2-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘 (5.0 g, 34.3 mmol), 디벤조일 퍼옥시드 (1.109 g, 3.43 mmol) 및 NBS (18.34 g, 103 mmol)의 현탁액을 밤새 환류한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이스코 시스템에 의해 정제하여 표제 생성물 (8.2 g)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1887] LC-MS (ESI): m/z 300 $[M + H]^+$; 3.25분 (체류 시간).

[1888] D136

[1889] 6-클로로-5-플루오로-3-피리딘카르브알데히드

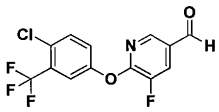
[1890] 

[1891] 에탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL)의 혼합 용매 중 2-클로로-5-(디브로모메틸)-3-플루오로피리딘 (2.3 g, 7.58 mmol), 질산은 (5.15 g, 30.3 mmol)의 현탁액을 100℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이스코 시스템에 의해 정제하여 표제 생성물 (1.0 g)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[1892] LC-MS (ESI): m/z 159 $[M + H]^+$; 2.01분 (체류 시간).

[1893] D137

[1894] 6-{[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}-5-플루오로-3-피리딘카르브알데히드

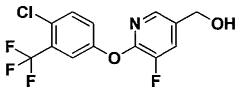
[1895] 

[1896] 표제 화합물을 6-클로로-5-플루오로-3-피리딘카르브알데히드 및 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1897] LC-MS (ESI): m/z 320 $[M + H]^+$; 3.62분 (체류 시간).

[1898] D138

[1899] (6-{[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}-5-플루오로-3-피리디닐)메탄올

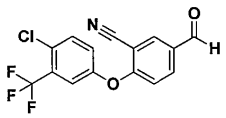
[1900] 

[1901] 표제 화합물을 6-{[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시}-5-플루오로-3-피리딘카르브알데히드로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1902] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.52분 (체류 시간).

[1903] D139

[1904] 2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-포르밀벤조니트릴

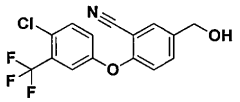
[1905] 

[1906] 표제 화합물을 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1907] LC-MS (ESI): m/z 326 $[M + H]^+$; 1.84분 (체류 시간).

[1908] D140

[1909] 2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴

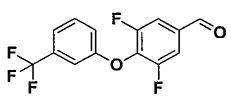
[1910] 

[1911] 표제 화합물을 2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1912] LC-MS (ESI): m/z 328 $[M + H]^+$; 1.68분 (체류 시간).

[1913] D141

[1914] 3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드

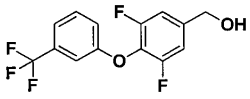
[1915] 

[1916] 표제 화합물을 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 및 3-(트리플루오로메틸)페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1917] LC-MS (ESI): m/z 305 $[M + H]^+$; 3.36분 (체류 시간).

[1918] D142

[1919] (3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올

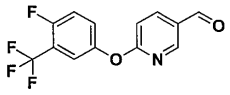
[1920] 

[1921] 표제 화합물을 3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤즈알데히드로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1922] LC-MS (ESI): m/z 305 $[M + H]^+$; 3.36분 (체류 시간).

[1923] D143

[1924] 6-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)니코틴알데히드

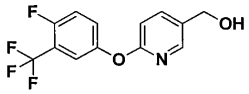
[1925] 

[1926] 표제 화합물을 6-클로로니코틴알데히드 및 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1927] LC-MS (ESI): m/z 286 $[M + H]^+$; 3.34분 (체류 시간).

[1928] D144

[1929] (6-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘-3-일)메탄올

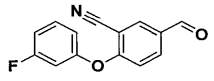
[1930] 

[1931] 표제 화합물을 6-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)니코틴알데히드로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1932] LC-MS (ESI): m/z 288 $[M + H]^+$; 2.90분 (체류 시간).

[1933] D145

[1934] 2-(3-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴

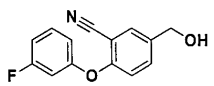
[1935] 

[1936] 표제 화합물을 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 3-플루오로페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1937] LC-MS (ESI): m/z 242 $[M + H]^+$; 3.09분 (체류 시간).

[1938] D146

[1939] 2-(3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴

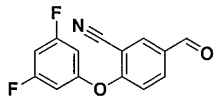
[1940] 

[1941] 표제 화합물을 2-(3-플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1942] LC-MS (ESI): m/z 244 $[M + H]^+$; 2.78분 (체류 시간).

[1943] D147

[1944] 2-(3,5-디플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴

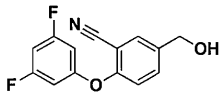
[1945] 

[1946] 표제 화합물을 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 및 3-플루오로페놀로부터 출발하여 D80에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1947] LC-MS (ESI): m/z 260 $[M + H]^+$; 3.13분 (체류 시간).

[1948] D148

[1949] 2-(3,5-디플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴

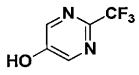
[1950] 

[1951] 표제 화합물을 2-(3,5-디플루오로페녹시)-5-포르밀벤조니트릴로부터 출발하여 D79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[1952] LC-MS (ESI): m/z 262 $[M + H]^+$; 2.83분 (체류 시간).

[1953] D149

[1954] 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-올

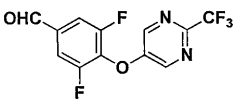
[1955] 

[1956] 크실렌 (30 mL) 중 1,3-디아미노프로판-2-올 (3.60 g, 40.0 mmol)의 용액에 에틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (5.70 g, 40.8 mmol)를 첨가하고, 130℃에서 밤새 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 니트로벤젠 (60 mL) 중에 용해시킨 다음, MeONa (8.50 g, 157.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (200 mL) 내로 붓고, EA (200 mL)로 추출하였다. 수성 상을 6M HCl을 사용하여 pH = 4로 조정하고, EA (200 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (30:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (1.80 g, 28% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1957] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.48 (br s, 1H), 8.52 (s, 2H).

[1958] D150

[1959] 3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤즈알데히드

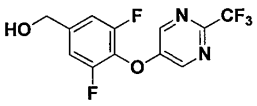
[1960] 

[1961] DMF (30 mL) 중 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-올 (1.61 g, 10.0 mmol)의 용액에 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (1.60 g, 10.0 mmol) 및 K_2CO_3 (4.14 g, 30.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (150 mL) 내로 붓고, EA (2x100 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (10:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (2.10 g, 69% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1962] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.97 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

[1963] D151

[1964] (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올

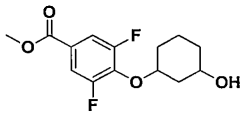
[1965] 

[1966] MeOH (20 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤즈알데히드 (2.10 g, 6.9 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (262 mg, 6.9 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고, 물 (50 mL) 내로 붓고, EA (2x30 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (10:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (957 mg, 45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1967] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (s, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

[1968] D152

[1969] 메틸 3,5-디플루오로-4-((3-히드록시시클로헥실)옥시)벤조에이트

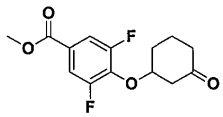
[1970] 

[1971] THF (15 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-히드록시벤조에이트 (376 mg, 2 mmol), 시클로헥산-1,3-디올 (464 mg, 4 mmol) 및 PPh_3 (1.05 g, 4 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 DIAD (808 mg, 4 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 TBME로 연화처리하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (TBME/EA = 3/1 ~ 1/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (500 mg, 수율 87%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1972] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.54 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 1.97-1.46 (m, 8H).

[1973] D153

[1974] 메틸 3,5-디플루오로-4-((3-옥소시클로헥실)옥시)벤조에이트

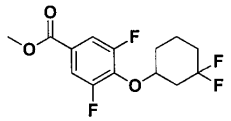
[1975] 

[1976] DCM (10 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-((3-히드록시시클로헥실)옥시)벤조에이트 (500 mg, 1.75 mmol)의 용액에 실온에서 DMP (964 mg, 2.27 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 TBME/PE (1:1, 30 mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (300 mg, 수율 60%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1977] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.55 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.71 (d, J =5.1Hz, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H).

[1978] D154

[1979] 메틸 4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트



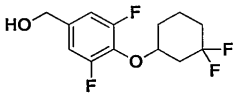
[1980]

[1981] DCM (10 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-((3-옥소시클로헥실)옥시)벤조에이트 (800 mg, 2.8 mmol)의 용액에 실온에서 DAST (1.36 g, 8.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온에서 교반하면서 포화 $NaHCO_3$ (80 mL) 내로 부은 다음, DCM (40 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (820 mg, 수율 95%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1982] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.55 (m, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.60-2.49 (m, 1H), 3.13-1.49 (m, 7H).

[1983] D155

[1984] (4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



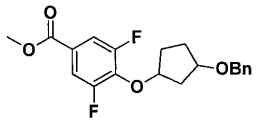
[1985]

[1986] THF (40 mL) 중 메틸 4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트 (1.73 g, 5.7 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiAlH_4$ (215 mg, 5.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH (10 mL)를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 타르타르산나트륨칼륨 (포화 10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA = 40/1-10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (722 mg, 수율 46%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1987] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94-6.91 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.22-4.20 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.11-1.51 (m, 8H).

[1988] D156

[1989] 메틸 4-((3-(벤질옥시)시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트



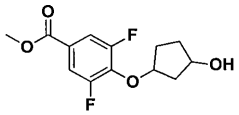
[1990]

[1991] THF (15 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-히드록시벤조에이트 (376 mg, 2 mmol), 3-(벤질옥시)시클로펜탄올 (420 mg, 2.2 mmol) 및 PPh_3 (1.05 g, 4 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 DIAD (808 mg, 4 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 TBME/PE (1:3, 30 mL)로 연화처리하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 30/1 ~ 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 수율 83%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1992] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (7.62-7.53 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.12-1.80 (m, 5H).

[1993] D157

[1994] 메틸 3,5-디플루오로-4-((3-히드록시시클로펜틸)옥시)벤조에이트



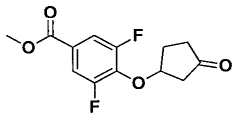
[1995]

[1996] MeOH (30 mL) 중 메틸 4-((3-(벤질옥시)시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트 (3.9 g, 10.8 mmol) 및 10% Pd/C (습윤, 1.3 g)의 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 50/1 ~ 10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.51 g, 수율 52%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1997] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (7.65-7.57 (m, 2H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.61-4.38 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.24-1.80 (m, 6H).

[1998] D158

[1999] 메틸 3,5-디플루오로-4-((3-옥소시클로펜틸)옥시)벤조에이트



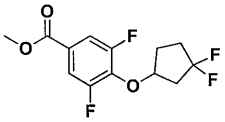
[2000]

[2001] DCM (30 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-((3-히드록시시클로펜틸)옥시)벤조에이트 (1.51 g, 5.6 mmol)의 용액에 실온에서 DMP (3.06 g, 7.2 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 5/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.48 g, 수율 99%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2002] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (7.62-7.59 (m, 2H), 5.22-5.21 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.62-2.49 (m, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H).

[2003] D159

[2004] 메틸 4-((3,3-디플루오로시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트



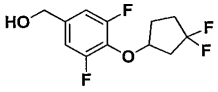
[2005]

[2006] DCM (40 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-((3-옥소시클로펜틸)옥시)벤조에이트 (2.24 g, 8.3 mmol)의 용액에 실온에서 DAST (4.00 g, 24.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온에서 교반하면서 포화 $NaHCO_3$ (320 mL) 내로 부은 다음, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 DCM을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.02 g, 수율 42%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2007] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (7.61-7.59 (m, 2H), 4.96 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.57-2.43 (m, 3H), 2.18-2.03 (m, 3H).

[2008] D160

[2009] (4-((3,3-디플루오로시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



[2010]

[2011] 건조 THF (30 mL) 중 메틸 4-((3,3-디플루오로시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트 (1.02 g, 3.5 mmo

l)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 $LiAlH_4$ (133 mg, 3.5 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 MeOH (5 mL)를 적가하고, 10분 동안 교반하고, 포화 타르타르산나트륨칼륨 4수화물 (수성, 15 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, Na_2SO_4를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (808 mg, 수율 88%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2012] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (6.96-6.89 (m, 2H), 4.83-4.82 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 3H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.81-1.77 (m, 1H).

[2013] D161

[2014] 4-((1-벤즈히드릴아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤조산

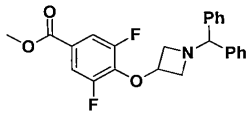
[2015]

[2016] DMF (1 L) 중 3,4,5-트리플루오로벤조산 (50 g, 284 mmol) 및 1-벤즈히드릴아제티딘-3-올 (68 g, 284 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 34 g, 852 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 내로 부었다. 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH=3으로 산성화시킨 다음, 여과하여 고체를 수득하였다. 고체를 PE (300 mL)로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물 (88 g, 수율 79%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2017] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66-7.26 (m, 12H), 5.21-4.99 (m, 1H), 3.81-3.31 (m, 4H).

[2018] D162

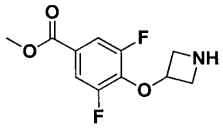
[2019] 메틸 4-((1-벤즈히드릴아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트

[2020] 

[2021] MeOH (100 mL) 중 4-((1-벤즈히드릴아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤조산 (10 g, 25.3 mmol) 및 진한 H_2SO_4 (1 mL)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 빙수 (50 mL) 내로 부었다. 수용액을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 표제 화합물 (11 g, 수율 100%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2022] D163

[2023] 메틸 4-(아제티딘-3-일옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트

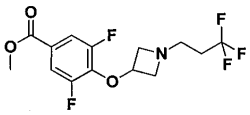
[2024] 

[2025] MeOH (1.0 L) 중 메틸 4-((1-벤즈히드릴아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트 (35 g, 85 mmol), 20% $Pd(OH)_2/C$ (6 g) 및 AcOH (6 mL)의 혼합물을 H_2 (50 Psi) 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래프 (DCM/MeOH = 30/1에서 10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (38 g, 수율 91%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2026] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64-7.55 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.92 (s, 3H).

[2027] D164

[2028] 메틸 3,5-디플루오로-4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)벤조에이트



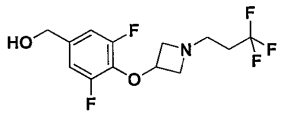
[2029]

[2030] 아세토니트릴 (20 mL) 중 메틸 4-(아제티딘-3-일옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트 (1.0 g, 4.1 mmol), 1,1,1-트리플루오로-3-아이오도프로판 (922 mg, 4.1 mmol) 및 DIEA (1.06 g, 8.2 mmol)의 용액을 환류 하에 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 용액을 증발시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래프 (PE/EA = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (620 mg, 수율 45%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2031] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.55 (m, 2H), 4.91-4.87 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H).

[2032] D165

[2033] (3,5-디플루오로-4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)메탄올



[2034]

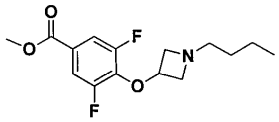
[2035] THF (30 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)벤조에이트 (620 mg, 1.8 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiAlH_4$ (70 mg, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (2.0 g)로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (480 mg, 수율 81%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2036] LC-MS (ESI): m/z 312 $[M + H]^+$; 3.65분 (체류 시간).

[2037] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94-6.91 (m, 2H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.2-3.19 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H).

[2038] D166

[2039] 메틸 4-((1-부틸아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트



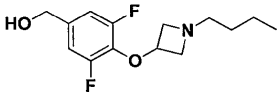
[2040]

[2041] CH_3CN (20 mL) 중 메틸 4-(아제티딘-3-일옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트 (2.0 g, 8.2 mmol), 1-브로모부탄 (1.4 g, 9.8 mmol) 및 DIEA (1.6 g, 12.3 mmol)의 혼합물을 95℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 (PE:EA = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (850 mg, 34%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2042] LC-MS (ESI): m/z 300 $[M + H]^+$; 2.88분 (체류 시간).

[2043] D167

[2044] (4-((1-부틸아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올



[2045]

[2046] THF (20 mL) 중 메틸 4-((1-부틸아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트 (1.1 g, 3.7 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiAlH_4$ (141 mg, 3.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH (5

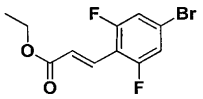
mL) 및 포화 타르타르산나트륨칼륨 (10 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. Na_2SO_4 (15 g)를 첨가하고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (630 mg, 63%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2047] LC-MS (ESI): m/z 272 $[M + H]^+$; 2.43분 (체류 시간).

[2048] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96-6.90 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 4H), 0.94-0.90 (m, 2H).

[2049] D168

[2050] 에틸 3-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)아크릴레이트

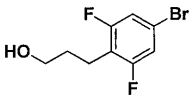
[2051] 

[2052] EA (113 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (25.0 g, 113.1 mmol)의 용액에 PPh_3 (41.49 g, 158.4 mmol), 포화 $NaHCO_3$ (226 mL) 및 에틸 2-브로모아세테이트 (28.34 g, 169.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고, EA (300 mL)로 추출하고, 유기 층을 물 (250 mL) 및 염수 (250 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 40:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (33.25 g, 수율 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2053] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 HZ, 3H).

[2054] D169

[2055] 3-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)프로판-1-올

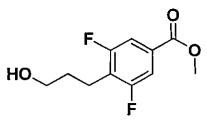
[2056] 

[2057] 건조 THF (500 mL) 중 에틸 3-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)아크릴레이트 (17.46 g, 60.0 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 $LiBH_4$ (6.06 g, 300.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 실온에서 포화 NH_4Cl (수성, 200 mL)을 적가하고, 물 (200 mL)을 첨가하고, EA (400 mL)로 추출하고, 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.10 g, 수율 54%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2058] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06-7.02 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H).

[2059] D170

[2060] 메틸 3,5-디플루오로-4-(3-히드록시프로필)벤조에이트

[2061] 

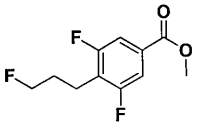
[2062] MeOH (100 mL) 중 3-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)프로판-1-올 (8.10 g, 32.3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2.63 g, 3.2 mmol) 및 TEA (6.52 g, 64.5 mmol)의 혼합물을 CO (2 MPa) 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EA (400 mL) 중에 용해시키고, 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.83 g, 수율 38%)을 적색 오일로서 수

득하였다.

[2063] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.51 (br s, 1H).

[2064] D171

[2065] 메틸 3,5-디플루오로-4-(3-플루오로프로필)벤조에이트

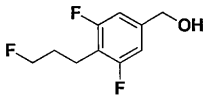
[2066] 

[2067] DCM (20 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-(3-히드록시프로필)벤조에이트 (1.04 g, 4.5 mmol)의 용액에 0℃에서 DAST (1.09 g, 6.8 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (수성, 40 mL)으로 켄칭하고, DCM (40 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 25:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (470 mg, 수율 45%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2068] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H).

[2069] D172

[2070] (3,5-디플루오로-4-(3-플루오로프로필)페닐)메탄올

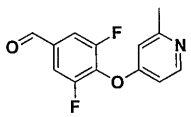
[2071] 

[2072] 건조 THF (20 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-(3-플루오로프로필)벤조에이트 (470 mg, 2.0 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 $LiAlH_4$ (77 mg, 2.0 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 MeOH (10 mL)를 적가하고, 10분 동안 교반하고, 포화 타르타르산나트륨칼륨 (수성, 15 mL)을 첨가하고, 0.5시간 교반하고, Na_2SO_4를 첨가하고, 0.5시간 교반하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (356 mg, 수율 86%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2073] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.74 (br s, 1H).

[2074] D173

[2075] 3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드

[2076] 

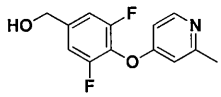
[2077] 건조 DMF (50 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (2.9 g, 18 mmol), 2-메틸피리딘-4-올 (2.0 g, 18 mmol)의 용액에 80℃에서 K_2CO_3 (7.6 g, 55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (100 mL)을 사용하여 용해시키고, EA (100 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (4:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (1.5 g, 34% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2078] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.95 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 6.70-

6.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).

[2079] D174

[2080] (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올

[2081] 

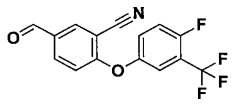
[2082] MeOH (50 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤즈알데히드 (1.5 g, 6.0 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (228 mg, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (100 mL)을 사용하여 용해시키고, EA (100 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.45 g, 97% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2083] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.17 (t, J = 0.9 Hz, 1H).

[2084] LCMS: rt = 3.260분, $[M+H]^+$ = 252.

[2085] D175

[2086] 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-포르밀벤조니트릴

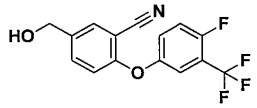
[2087] 

[2088] 아세토니트릴 (18ml) 중 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 (1.5 g, 10.06 mmol) 및 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페놀 (1.812 g, 10.06 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.807 g, 13.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터에서 초기 정상설정을 사용하여 1시간 동안 130℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 증발시켜 조 생성물 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-포르밀벤조니트릴 (3 g, 9.70 mmol, 96% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2089] LCMS: Rt = 3.38분, $[M-H]^+$ = 310.

[2090] D176

[2091] 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴

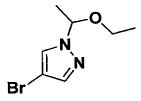
[2092] 

[2093] 메탄올 (30ml) 중 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-포르밀벤조니트릴 (3 g, 9.70 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (0.551 g, 14.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하고, EA로 2회 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 조 생성물 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (2.3 g, 7.39 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2094] LCMS: Rt = 1.70분, $[M-H]^+$ = 310.

[2095] D177

[2096] 4-브로모-1-(1-에톡시에틸)-1H-피라졸

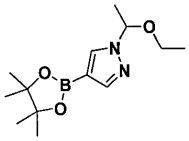
[2097] 

[2098] THF (60 mL) 중 4-브로모-1H-피라졸 (6.0 g, 41 mmol), 에톡시에텐 (3.5 g, 49 mmol)의 용액에 디옥산 (포화 1 mL) 중 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. $NaHCO_3$ (포화 5 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (100 mLx3)으로 추출하고, 물 (100 mLx3), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (10 g, 100% 수율)을 회색 오일로서 수득하였다.

[2099] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.47-3.29 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[2100] D178

[2101] 1-(1-에톡시에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

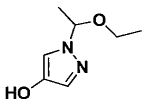
[2102] 

[2103] THF (100 mL) 중 4-브로모-1-(1-에톡시에틸)-1H-피라졸 (6.2 g, 28 mmol)의 용액에 i-PrMgCl (2 mmol/L, 25 mL)을 실온에서 3시간 동안 첨가하였다. 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (12.6 g, 67.9 mmol)을 실온에서 3시간 동안 첨가하였다. NH_4Cl (포화 20 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 PE:EtOAc = (200 mL:200 mLx3)로 추출하고, 물 (300 mLx3), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (7 g, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2104] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 3H), 1.70-1.64 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.21-1.10 (m, 3H).

[2105] D179

[2106] 1-(1-에톡시에틸)-1H-피라졸-4-올

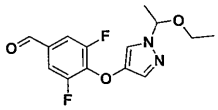
[2107] 

[2108] THF (100 mL) 중 1-(1-에톡시에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (7.0 g, 27 mmol)의 용액에 실온에서 NaOH (2 mmol/L, 16 mL), H_2O_2 (30%, 2.5 mL, 32 mL)를 2시간 동안 첨가하였다. HCl (2 mol/L, 20 mL)을 첨가하여 pH = 6-7로 조정하였다. 혼합물을 DCM (200 mLx3)으로 추출하고, 물 (100 mLx3), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (4:1~2:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (4.2 g, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2109] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.44-3.27 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2110] D180

[2111] 4-((1-(1-에톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드

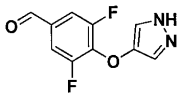
[2112] 

[2113] DMF (20 mL) 중 1-(1-에톡시에틸)-1H-피라졸-4-올 (3.0 g, 19 mmol), 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (3.0 g, 19 mmol), K_2CO_3 (8.0 g, 58 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mLx3), 염수로 세척하고, DCM (200 mLx3)으로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (4:1~2:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (2.1 g, 37% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2114] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.40 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2115] D181

[2116] 4-((1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드

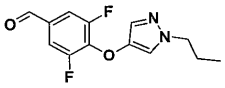
[2117] 

[2118] HCl (2 mol/L): 디옥산 (포화) 중 HCl = 15 mL: 15 mL 중 4-((1-(1-에톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드 (2.1 g, 7.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. NaOH (2 mol/L, 50 mL)를 첨가하여 pH = 6-7로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mLx3)로 추출하고, 물 (200 mLx3), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (1:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (1.5 g, 94% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2119] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 4H).

[2120] D182

[2121] 3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드

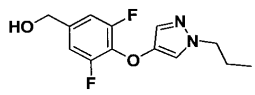
[2122] 

[2123] DMF (25 mL) 중 4-((1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드 (1.5 g, 6.7 mmol), 1-브로모프로판 (1.65 g, 13.4 mmol), K_2CO_3 (2.78 g, 20.1 mmol)의 혼합물을 30℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mLx3), 염수로 세척하고, EtOAc (100 mLx3)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (4:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 80% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2124] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89-9.88 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 0.91 (t, J = 4.2 Hz, 3H).

[2125] D183

[2126] (3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올

[2127] 

[2128] 메탄올 (20 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드 (1.2 g, 4.51 mmol)의 용

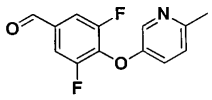
액에 실온에서 $NaBH_4$ (171 mg, 45.1 mmol)를 1시간 동안 첨가하였다. NaOH (포화 1 mL)를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 실리카 겔을 사용하여 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (4:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2129] LCMS: Rt = 3.505분, $[M+H]^+$ = 269.

[2130] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 0.89 (t, J =7.2 Hz, 3H).

[2131] D184

[2132] 3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드

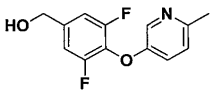
[2133] 

[2134] 건조 DMF (50 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (2.9 g, 18 mmol), 6-메틸피리딘-3-올 (2.0 g, 18 mmol)의 용액에 50℃에서 K_2CO_3 (7.6 g, 55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 mL)을 사용하여 용해시키고, EA (100 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (4:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (4.0 g, 89% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2135] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).

[2136] D185

[2137] (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올

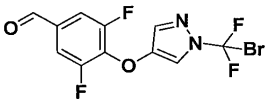
[2138] 

[2139] MeOH (50 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤즈알데히드 (4.0 g, 16 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (610 mg, 16.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (100 mL)을 사용하여 용해시키고, EA (100 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.76 g, 94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2140] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.26-7.01(m, 4H), 4.71(d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33(t, J = 6.0 Hz, 1H).

[2141] D186

[2142] 4-((1-(브로모디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드

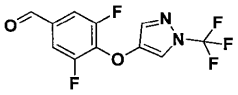
[2143] 

[2144] DMF (35 mL) 중 4-((1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드, CF_2Br_2 (3 ml), K_2CO_3 (4.25 g, 30.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (9:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 17% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2145] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H).

[2146] D187

[2147] 3,5-디플루오로-4-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드

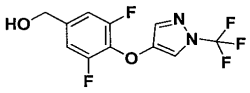
[2148] 

[2149] 이소프로필 에테르 (20 mL) 중 4-((1-(브로모디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤즈알데히드 (600 mg, 1.61 mmol), HgO (1.1 g, 5.07 mol)의 용액에 실온에서 HF-피리딘 용액 (2 mL)을 밤새 첨가하였다. 포화 KF 용액 (1 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (40 mL)로 용해시키고, EA (20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (4:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (450 mg, 75% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2150] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.92-9.90 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H).

[2151] D188

[2152] (3,5-디플루오로-4-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올

[2153] 

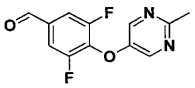
[2154] 메탄올 (20 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)벤즈알데히드 (420 mg, 1.44 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (55 mg, 1.44 mmol)를 실온에서 1시간 동안 첨가하였다. NaOH (포화 1 mL)를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 실리카 겔을 사용하여 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (4:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (160 mg, 40% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2155] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.47 (m, 2H), 7.07-6.96 (m, 2H), 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 1H).

[2156] LCMS: Rt = 3.822분, $[M+H]^+$ = 295.

[2157] D189

[2158] 3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리미딘-5-일)옥시)벤즈알데히드

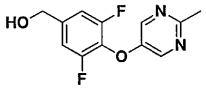
[2159] 

[2160] DMF (150 mL) 중 2-메틸피리미딘-5-올 (4.5 g, 41 mmol) 및 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (6.6 g, 41 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 3.3 g, 82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (100 mL)을 사용하여 용해시키고, EA (200 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 (PE/EA = 50/1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (5.6 g, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2161] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.93(t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 2.73 (s, 3H).

[2162] D190

[2163] (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올

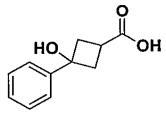
[2164] 

[2165] 메탄올 (100 mL) 중 3,5-디플루오로-4-((5-메틸피리미딘-2-일)옥시)벤즈알데히드 (4.0 g, 16 mmol)의 용액에 0 ℃에서 $NaBH_4$ (1.2 g, 32 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, H_2O (5 mL)를 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA = 5/1로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (2.6 g, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2166] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

[2167] D191

[2168] 3-히드록시-3-페닐시클로부탄카르복실산

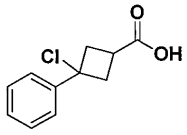
[2169] 

[2170] 건조 THF (1200 mL) 중 3-옥소시클로부탄카르복실산 (100 g, 0.876 mol)의 용액에 N_2 하에 실온에서 PhMgBr (2.9 M, 604 mL, 1.752 mol)을 6시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 포화 수성 NH_4Cl (1200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 12M 진한 HCl을 사용하여 pH = 3으로 산성화시켰다. 혼합물을 여과하고, 용액을 에테르 (2000 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1000 mLx1)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (168 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2171] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.18 (s, 1H), 7.53-7.25 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 2.70-2.46 (m, 5H).

[2172] D192

[2173] 3-클로로-3-페닐시클로부탄카르복실산

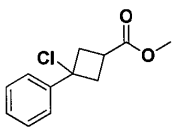
[2174] 

[2175] 톨루엔 (1500 mL) 중 3-히드록시-3-페닐시클로부탄카르복실산 (168.0 g, 0.87 mol)의 용액에 진한 HCl (1000 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 물 (1000 mL), 염수 (1000 mL)로 세척하고, 농축시켜 표제 화합물 (152 g, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2176] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.41-7.33 (m, 5H), 2.97-2.94 (m, 5H).

[2177] D193

[2178] 메틸 3-클로로-3-페닐시클로부탄카르복실레이트

[2179] 

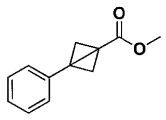
[2180] DMF (1500 mL) 중 3-클로로-3-페닐시클로부탄카르복실산 (152 g, 0.72 mol) 및 K_2CO_3 (219 g, 1.58 mol)의 용액에 CH_3I (205 g, 1.44 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 물 (1500 mL)로 희석하고, EA (2500 mL)로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (2000 mL)로 세척하고,

Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc (50:1 ~ 30:1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (130 g, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2181] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.30 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.30-2.90 (m, 5H).

[2182] D194

[2183] 메틸 3-페닐비시클로[1.1.0]부탄-1-카르복실레이트

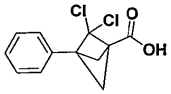
[2184] 

[2185] THF (1000 mL) 중 NaHMDS (2.0 M, 350 mL, 0.70 mol)의 용액에 THF (500 mL) 중 메틸 3-클로로-3-페닐시클로부탄카르복실레이트 (130.0 g, 0.58 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 포화 NH_4Cl (500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 에테르 (2000 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (2000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc (50:1)로 용시키면서 정제하여 황색 고체를 수득한 다음, 헥산 (500 mL)으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (67.4 g, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2186] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.29 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.93-2.92 (m, 2H), 1.61-1.60 (m, 2H).

[2187] D195

[2188] 2,2-디클로로-3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산

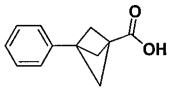
[2189] 

[2190] C_2Cl_4 (2700 mL) 중 메틸 3-페닐비시클로[1.1.0]부탄-1-카르복실레이트 (67.4 g, 0.358 mol) 및 디글림 (270 mL)의 혼합물을 120℃로 가열하였다. 이어서, CCl_3COONa (249.0 g, 1.343 mol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 140℃로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM (300 mLx3)으로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/DCM (50:1~20:1)으로 용리시키면서 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (44.8 g, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2191] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.38-7.25 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.56-3.03 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H).

[2192] D196

[2193] 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산

[2194] 

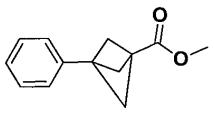
[2195] 2,2-디클로로-3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (10.0 g, 36.9 mmol), Bu_3SnH (48.3 g, 166 mmol) 및 AIBN (200 mg)의 혼합물을 N_2 하에 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, AIBN (200 mg)을 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 130℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Bu_3SnH (5.68 g) 및 AIBN (200 mg)을 첨가하고, N_2 하에 130℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, AIBN (200 mg)을 첨가하고, N_2 하에 130℃에서 20시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후에, 10% NaOH (200 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에테르 (100 mL)로 추출하였다. 수용액을 진한 HCl을 사용하여 pH = 4로 산성화시키고, 에테르 (200 mLx3)로 추출하였

다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (2.7 g, 30%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2196] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.22(m, 5H), 2.37 (s, 6H).

[2197] D197

[2198] 메틸 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트

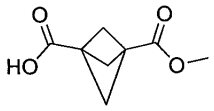
[2199] 

[2200] 에테르 (40 mL) 중 50% KOH의 혼합물 (40 mL)에 0℃에서 아미노-N-메틸-N-니트로소아미드 (13.8 g)를 적가하였다. 10분 후에, 유기 상을 분리하고, KOH 상에서 건조시켜 에테르 중 CH_2N_2의 용액 (130 mL)을 수득하였다. 에테르 (130 mL) 중 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (2.70 g, 14.3 mol)의 용액에 에테르 중 CH_2N_2의 상기 용액 (130 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1 N HCl (100 mL)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$ (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (1.57 g, 54%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2201] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.21 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

[2202] D198

[2203] 3-(메톡시카르보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산

[2204] 

[2205] CCl_4 (68 mL), MeCN (68 mL) 및 H_2O (100 mL) 중 메틸 3-페닐비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (2.26 g, 11.2 mmol)의 용액에 $NaIO_4$ (43.1 g, 201.6 mmol) 및 $RuCl_3 \cdot nH_2O$ (90 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하고, DCM (100 mLx3)으로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (20:1)로 용리시키면서 정제하여 흑색 오일을 수득하였다. 흑색 오일을 추가로 정제용 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (220 mg, 11%)을 흑색 고체로서 수득하였다.

[2206] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.69 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

[2207] D199

[2208] 비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일디메탄올

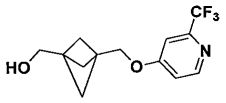
[2209]

[2210] THF (5 mL) 중 3-(메톡시카르보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (220 mg, 1.29 mmol)의 용액에 0℃에서 $BH_3 \cdot THF$ (1.0 M, 2.6 mL, 2.58 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 MeOH (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (180 mg, 100%)을 흑색 고체로서 수득하였다.

[2211] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.62 (s, 4H), 1.64 (s, 6H).

[2212] D200

[2213] (3-(((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올

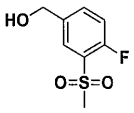
[2214] 

[2215] DMF (2 mL) 중 비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일디메탄올 (90 mg, 0.63 mmol)의 용액에 5℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 25 mg, 0.63 mmol)를 첨가하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (102 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5℃에서 밤새 교반하고, 물 (5 mL)로 희석하고, EA (10 mLx3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 24%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2216] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.78 (s, 6H).

[2217] D201

[2218] (4-플루오로-3-(메틸술포닐)페닐)메탄올

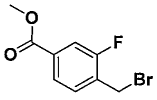
[2219] 

[2220] 메탄올 (2 mL) 중 4-플루오로-3-(메틸술포닐)벤즈알데히드 (150 mg, 0.742 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (42.1 mg, 1.113 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EA로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (120 mg, 0.588 mmol, 79% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2221] LC-MS (ESI): m/z 205 $[M + H]^+$; 1.36분 (체류 시간).

[2222] D202

[2223] 메틸 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트

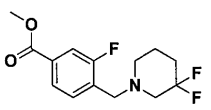
[2224] 

[2225] 퍼클로로메탄 (20 mL) 중 1-브로모피롤리딘-2,5-디온 (3.18 g, 17.84 mmol)의 혼합물에 메틸 3-플루오로-4-메틸벤조에이트 (2.5 g, 14.87 mmol) 및 (E)-2,2'-(디아젠-1,2-디일)비스(2-메틸프로판니트릴) (0.244 g, 1.487 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/EtOAc (100%에서 20/1까지)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 (2.44 g, 8.62 mmol, 58.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2226] LC-MS (ESI): m/z 247 $[M - H]^+$; 1.76분 (체류 시간).

[2227] D203

[2228] 메틸 4-((3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로벤조에이트

[2229] 

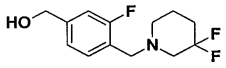
[2230] 아세토니트릴 (20 mL) 중 메틸 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트 (200 mg, 0.810 mmol), 3,3-디플루오로피페리딘 (98 mg, 0.810 mmol) 및 탄산칼륨 (336 mg, 2.429 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 물 (30 mLx2)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과

하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (270 mg, 0.459 mmol, 56.7% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2231] LC-MS (ESI): m/z 288 $[M + H]^+$; 1.53분 (체류 시간).

[2232] D204

[2233] (4-((3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)메탄올

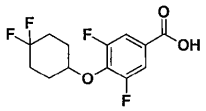
[2234] 

[2235] THF (10 mL) 중 메틸 4-((3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로벤조에이트 (270 mg, 0.940 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiAlH_4$ (71.3 mg, 1.880 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (0.1 mL), 15% NaOH 용액 (0.1 mL) 및 물 (0.1 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (223 mg, 0.826 mmol, 88% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2236] LC-MS (ESI): m/z 260 $[M + H]^+$; 1.20분 (체류 시간).

[2237] D205

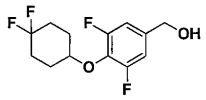
[2238] 4-((4,4-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤조산

[2239] 

[2240] DMF (50 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤조산 (1.14 g, 6.5 mmol) 및 4,4-디플루오로시클로헥산올 (800 mg, 6.5 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 1.04 g, 25.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL) 내로 부었다. 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH < 7로 산성화시키고, EA (50 mL x 3), 염수로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (1.9 g, 수율 100%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2241] D206

[2242] (4-((4,4-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올

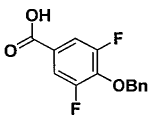
[2243] 

[2244] BH_3-THF의 용액 (THF 중 1 M, 14.4 mL, 14.4 mmol)에 0℃에서 THF (20 mL) 중 4-((4,4-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤조산 (2.1 g, 7.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH (10 mL)로 켄칭하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.4 g, 수율 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2245] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-6.90 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.37-4.36 (m, 1H), 2.34-1.36 (m, 8H).

[2246] D207

[2247] 4-(벤질옥시)-3,5-디플루오로벤조산

[2248] 

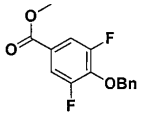
[2249] DMF (50 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤조산 (3.52 g, 20 mmol) 및 페닐메탄올 (2.16 g, 20 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 3.2 g, 80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH < 7로 산성화시키고, EA (50 mL x 3)로 추

출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래프 (PE/EA = 4/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.0 g, 수율 88%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2250] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.61(m, 2H), 7.46-7.33 (m, 5H), 5.31 (s, 2H).

[2251] D208

[2252] 메틸 4-(벤질옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트

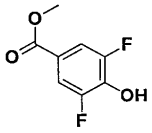
[2253] 

[2254] MeOH (50 mL) 중 4-(벤질옥시)-3,5-디플루오로벤조산 (5.0 g, 18.9 mmol) 및 진한 H_2SO_4 (1 mL)의 용액을 환류하에 가열하고, 밤새 교반하였다. 용액을 증발시키고, 물 (30 mL)로 처리하였다. 혼합물을 EA (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래프 (PE/EA = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.6 g, 수율 88%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2255] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[2256] D209

[2257] 메틸-3,5-디플루오로-4-히드록시벤조에이트

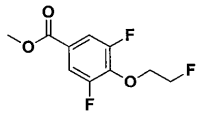
[2258] 

[2259] MeOH (30 mL) 중 메틸 4-(벤질옥시)-3,5-디플루오로벤조에이트 (4.6 g, 16.5 mmol) 및 Pd/C (10% 습윤, 200 mg)의 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (2.3 g, 수율 74%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2260] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64-7.61 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

[2261] D210

[2262] 메틸 3,5-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)벤조에이트

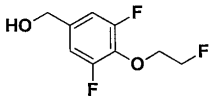
[2263] 

[2264] 아세토니트릴 (30 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-히드록시벤조에이트 (1.4 g, 7.45 mmol), 1-브로모-2-플루오로에탄 (946 mg, 7.45 mmol), Cs_2CO_3 (2.9 g, 8.9 mmol)의 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, EA (50 mLx2)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 (PE/EA = 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.5 g, 수율 87%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2265] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57-7.54 (m, 2H), 4.77 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

[2266] D211

[2267] (3,5-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)메탄올

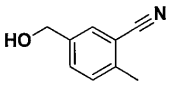
[2268] 

[2269] THF (20 mL) 중 메틸 3,5-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)벤조에이트 (1.5 g, 6.4 mmol)의 혼합물에 0℃에서 $LiAlH_4$ (243 mg, 6.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 타르타르산나트륨칼륨 (포화 10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA = 4/1에서 1/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.16 g, 수율 89%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2270] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96-6.87 (m, 2H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 3H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 2.09 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

[2271] D212

[2272] 5-(히드록시메틸)-2-메틸벤조니트릴

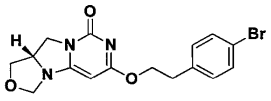
[2273] 

[2274] 1:1 MeOH/2-MeTHF (9 mL) 중 5-포르밀-2-메틸벤조니트릴 (0.5 g, 3.44 mmol)의 빙냉 용액에 $NaBH_4$ (0.145 g, 3.83 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl로 희석하여 회색빛 백색 침전물이 생성되었다. 수성 층을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 5-(히드록시메틸)-2-메틸벤조니트릴 (460 mg, 3.13 mmol, 91% 수율)을 중간 정도의 점성 담황색 액체로서 수득하였다.

[2275] LC-MS (ESI): m/z 148[M + H]$^+$; 0.56분 (체류 시간).

[2276] D213

[2277] (S)-6-(4-브로모페네톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

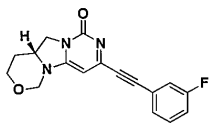
[2278] 

[2279] DMF (5 mL) 중 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 및 2-(4-브로모페닐)에탄올 (103 mg, 0.51 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 38 mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (40 mL)로 켄칭하고, EtOAc (40 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 수율 23%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2280] LC-MS (ESI): m/z 380[M + H]$^+$; 2.26분 (체류 시간).

[2281] D214

[2282] (R)-3-((3-플루오로페닐)에티닐)-8,9,9a,10 테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[2283] 

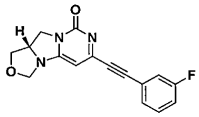
[2284] TEA/MeCN (2 mL/2 mL) 중 (R)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사

진-1(6H)-온 (90 mg, 0.40 mmol), 1-에티닐-3-플루오로벤젠 (96 mg, 0.80 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol) 및 CuI (8 mg, 0.04 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 수율 20%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2285] LC-MS (ESI): m/z 312$[M + H]^+$; 1.89분 (체류 시간).

[2286] D215

[2287] (S)-6-((3-플루오로페닐)에티닐)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

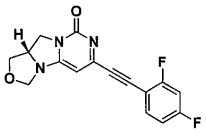
[2288] 

[2289] TEA/MeCN (1 mL/1 mL) 중 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (90 mg, 0.42 mmol), 1-에티닐-3-플루오로벤젠 (101 mg, 0.84 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) 및 CuI (8 mg, 0.042 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 표적 화합물 (30 mg, 수율 24%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2290] LC-MS (ESI): m/z 298$[M + H]^+$; 1.85분 (체류 시간).

[2291] D216

[2292] (S)-6-((2,4-디플루오로페닐)에티닐)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

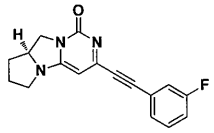
[2293] 

[2294] TEA/MeCN (2 mL/2 mL) 중 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (100 mg, 0.47 mmol), 1-에티닐-2,4-디플루오로벤젠 (97 mg, 0.70 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0.024 mmol) 및 CuI (9 mg, 0.047 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: XB C18, 4.6x33 mm; 이동상: A: H_2O, B: MeCN, 20-95%B)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 수율 34%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2295] LC-MS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 1.89분 (체류 시간).

[2296] D217

[2297] (S)-3-((3-플루오로페닐)에티닐)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]-피리미딘-1(6H)-온

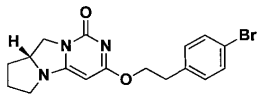
[2298] 

[2299] DMF (2 mL) 중 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (90 mg, 0.43 mmol), 1-에티닐-3-플루오로벤젠 (102 mg, 0.86 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15 mg, 0.02 mmol), DBU (13 mg, 0.09 mmol), $P(n\text{-}Bu)_3$ (8 mg, 0.04 mmol) 및 Cs_2CO_3 (168 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 N_2로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 150℃에서 10분 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 1/30)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 24%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2300] LC-MS (ESI): m/z 296 $[M + H]^+$; 1.98분 (체류 시간).

[2301] D218

[2302] (R)-3-(4-브로모페네톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

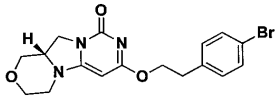
[2303] 

[2304] DMF (5 mL) 중 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (100 mg, 0.47 mmol) 및 2-(4-브로모페닐)에탄올 (105 mg, 0.52 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 38 mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물 (40 mL)을 사용하여 용해시키고, EtOAc (40 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (75 mg, 수율 42%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2305] LC-MS (ESI): m/z 376 $[M + H]^+$; 2.36분 (체류 시간).

[2306] D219

[2307] (S)-7-(4-브로모페네톡시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

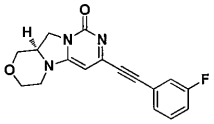
[2308] 

[2309] DMF (5 mL) 중 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 (100 mg, 0.44 mmol) 및 2-(4-브로모페닐)에탄올 (96 mg, 0.48 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 35 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물 (40 mL)을 사용하여 용해시키고, EA (40 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 수율 52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2310] LC-MS (ESI): m/z 394 $[M + H]^+$; 2.21분 (체류 시간).

[2311] D220

[2312] (R)-7-((3-플루오로페닐)에티닐)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

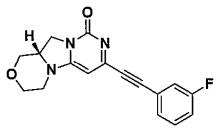
[2313] 

[2314] TEA (2 mL) 중 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 (80 mg, 0.35 mmol), 1-에티닐-3-플루오로벤젠 (85 mg, 0.70 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.0175 mmol) 및 CuI (7 mg, 0.035 mmol)의 혼합물을 N_2로 탈기하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, TLC (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 수율 15%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2315] LC-MS (ESI): m/z 312 $[M + H]^+$; 1.65분 (체류 시간).

[2316] D221

[2317] (S)-7-((3-플루오로페닐)에티닐)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c]-[1,4]옥사진-9(1H)-온

[2318] 

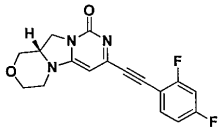
[2319] TEA/MeCN (2 mL/2 mL) 중 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 (100 mg, 0.44 mmol), 1-에티닐-3-플루오로벤젠 (106 mg, 0.88 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.022 mmol) 및 CuI (8 mg, 0.044 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 수율 22%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2320] LCMS: Rt = 1.926분, $[M+H]^+$ = 312.

[2321] LC-MS (ESI): m/z 312 $[M + H]^+$; 1.93분 (체류 시간).

[2322] D222

[2323] (S)-7-((2,4-디플루오로페닐)에티닐)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

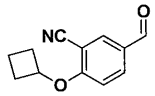
[2324] 

[2325] TEA/MeCN (2 mL/2 mL) 중 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 (100 mg, 0.44 mmol), 1-에티닐-2,4-디플루오로벤젠 (91 mg, 0.66 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.022 mmol) 및 CuI (8 mg, 0.044 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 30:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 수율 33%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2326] LC-MS (ESI): m/z 329 $[M + H]^+$; 1.93분 (체류 시간).

[2327] D223

[2328] 2-시클로부톡시-5-포르밀벤조니트릴

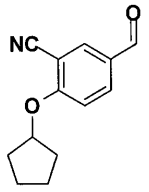
[2329] 

[2330] 아세토니트릴 (2 mL) 중 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 (300 mg, 2.012 mmol) 및 탄산세슘 (730 mg, 2.241 mmol)의 현탁액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (2 mL) 내로 붓고, EtOAc (3 x 1 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (무수 Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) (0-80% EtOAc/헥산)에 이어서 역상 정제용 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% NH_4OH)] 상에서 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 0.298 mmol, 14.82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2331] LC/MS: m/z 202.4 $(M+H)^+$, 0.85분 (체류 시간).

[2332] D224

[2333] 2-(시클로펜틸옥시)-5-포르밀벤조니트릴

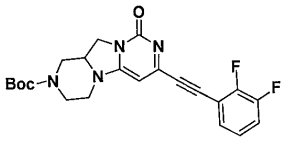
[2334] 

[2335] DMSO (2 mL) 중 2-플루오로-5-포르밀벤조니트릴 (300 mg, 2.012 mmol) 및 탄산칼륨 (700 mg, 5.06 mmol)의 현탁액을 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터에서 초기 고설정을 사용하여 1시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (6 mL) 내로 붓고, EtOAc (5 x 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (무수 Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) (0-80% EtOAc/헥산)에 의해 정제한 다음, 추가로 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% NH_4OH)] 상에서 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 0.107 mmol, 5.31% 수율)을 흐린 점착성 고체로서 수득하였다.

[2336] LC/MS: m/z 216.6 $(M+H)^+$, 0.94분 (체류 시간).

[2337] D225

[2338] tert-부틸 7-((2,3-디플루오로페닐)에티닐)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트

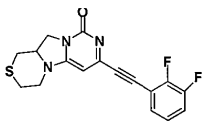
[2339] 

[2340] THF (2.5 mL) 중 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) (4 mg, 5.70 μmol), 트리페닐포스핀 (3 mg, 0.011 mmol), 아이오딘화구리 (I) (3 mg, 0.016 mmol), TEA (0.68 mL, 4.88 mmol), 1-에티닐-2,3-디플루오로벤젠 (0.11 mL, 0.796 mmol) 및 tert-부틸 7-클로로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (0.204 g, 0.624 mmol)의 용액을 65℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) (0-20% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 표제 화합물 (171 mg, 0.399 mmol, 63.9% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

[2341] LC/MS: m/z 429.2 $(M+H)^+$, 0.79분 (체류 시간).

[2342] D226

[2343] 7-((2,3-디플루오로페닐)에티닐)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온

[2344] 

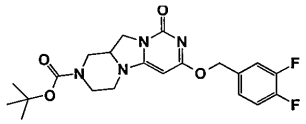
[2345] THF 8 mL 중 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 (400 mg, 1.64 mmol, 1.0 당량), 1-에티닐-2,3-디플루오로벤젠 (272 mg, 1.97 mmol, 1.2 당량) 및 Et_3N (1.2 mL, 5.0 당량)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 N_2로 버블링하고, 이어서 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (115 mg, 0.1 당량) 및 CuI (31 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 캡핑하고, 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 10% MeOH (20 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 mL)로 세척하고, 포화 $NaHCO_3$ (2 mL)으로 희석하였다. 수층을 DCM 중 10% MeOH (2 x 5 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 (40 g 실리카 겔 카트리지)에 의해 정제하여 표제 화합물 (293 mg)을 담황갈색 고체로서 수득하였다.

[2346] LC/MS: m/z 346 $(M+H)^+$, 0.634분 (체류 시간).

[2347] ^{1}H NMR (400 MHz, 1:1 CD_2Cl_2: CD_3OD): δ 7.29 (t, J=6.27 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.54 - 2.50 (m, 1H).

[2348] D227

[2349] tert-부틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트

[2350] 

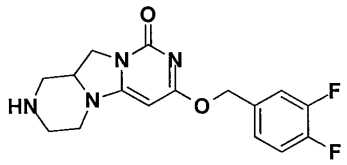
[2351] 무수 2-Me-THF (65 mL) 중 tert-부틸 7-클로로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (2.832 g, 8.67 mmol) 및 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 (1.249 g, 8.67 mmol)의 용액에 NaH (0.867 g, 21.67 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 포화 NH_4Cl (50 mL)을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 점착성 연갈색 고체 3.303 g (88%)으로서 수득하였다.

[2352] LC/MS: m/z 435.0 $(M+H)^+$, 0.86분 (체류 시간).

[2353] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 5.31 (br. s., 2H), 5.02 (s, 1H), 4.13 (dd, J=8.9, 11.7 Hz, 3H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.95 - 2.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[2354] D228

[2355] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[2356] 

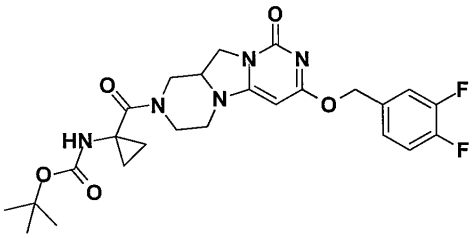
[2357] TFA (20 mL, 260 mmol) 중 tert-부틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (3 g, 6.91 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켰다. 이러한 고체를 MeOH (30 mL) 중에 녹이고, 바이오 라드(BIO RAD) AG 4-X4 수지 (16 g)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 필터케이크를 MeOH (2x30 mL)로 헹구었다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물 1.604 g (70%)을 점착성 갈색 고체로서 수득하였다.

[2358] LC/MS: m/z 335.0 $(M+H)^+$, 0.47분 (체류 시간).

[2359] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 5.34 - 5.20 (m, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.17 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 2H).

[2360] D229

[2361] tert-부틸 (1-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)시클로프로필)카르바메이트



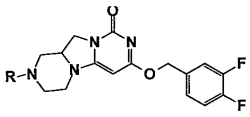
[2362]

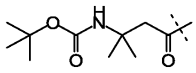
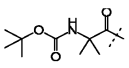
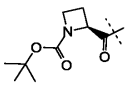
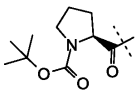
[2363] EtOAc 중 50 wt% T3P의 용액 (0.11 mL, 0.185 mmol)을 2 드램 바이알 내 무수 DCM (1 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (50 mg, 0.150 mmol), 1-((tert부톡시카르보닐)아미노)-시클로프로판카르복실산 (31 mg, 0.154 mmol) 및 무수 TEA (0.09 mL, 0.649 mmol)의 용액에 1분 45초에 걸쳐 적가하였다. 바이알을 캡핑하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 실온에서 25분 후에, 반응물을 10% 시트르산 (1 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (1 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 35.9 mg (46%)을 수득하였다.

[2364] LC/MS: m/z 518.1 $(M+H)^+$ 0.82분 (체류 시간).

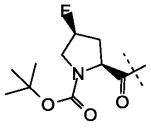
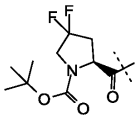
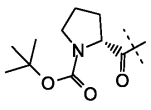
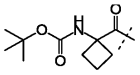
[2365] 하기 표 1에 열거된 중간체 D230-D237을 D229에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2366] <표 1>

[2367] 

번호#	R	수율	LC/MS	명칭
D230		47%	*m/z* 534.1 $(M+H)^+$ 0.91 분 (체류 시간)	*tert*-부틸 (4-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로 1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일)카르바메이트
D231		22%	*m/z* 520.1 $(M+H)^+$ 0.83 분 (체류 시간)	*tert*-부틸 (1-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트
D232		55%	*m/z* 518.2 $(M+H)^+$ 0.81 분 (체류 시간)	(2*S*)-*tert*-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로 벤질)옥시)-9-옥소 2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4] 이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트
D233		46%	*m/z* 532.2 $(M+H)+$ 083 분 (체류 시간)	(2*S*)-*tert*-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9, 11,11a-헥사히드로-1H-피라지노 [1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트

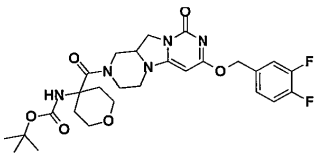
[2368]

D234		35%	*m/z* 550.2 (M+H)+ 0.81 분 (체류 시간)	(2*S*,4*S*)-tert-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a헥사히드로-1H피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트
D235		49%	*m/z* 568.2 (M+H)+ 0.89 분 (체류 시간)	(2S)-tert-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a헥사히드로-1H피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트
D236		45%	*m/z* 532.1 (M+H)+ 0.85 분 (체류 시간)	(2R)-tert-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트
D237		41%	*m/z* 532.1 (M+H)+ 0.83 분 (체류 시간)	tert-부틸 (1-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)시클로부틸)카르바메이트

[2369]

[2370] D238

[2371] tert-부틸 (4-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바메이트

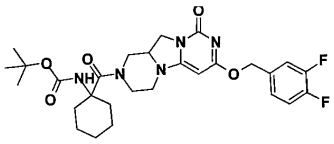
[2372] 

[2373] 무수 DMF (1 mL) 중 HATU (57 mg, 0.150 mmol), 4-((tert부톡시카르보닐)아미노)테트라히드로-2H-피란-4 카르복실산 (37 mg, 0.151 mmol) 및 무수 TEA (0.05 mL, 0.361 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (50 mg, 0.150 mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 계속하였다. 1.5시간 후에, DCM (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10% 시트르산 (1 x 1 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (1 x 1 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 30.2 mg (36%)을 투명한 무색 필름으로서 수득하였다.

[2374] LC/MS: m/z 562.1 $(M+H)^+$, 0.82분 (체류 시간).

[2375] D239

[2376] tert-부틸 (1-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)시클로헥실)카르바메이트



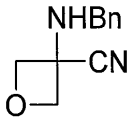
[2377]

[2378] 표제 화합물 D239를 1-((tert부톡시카르보닐)아미노)시클로헥산카르복실산으로부터 출발하여 D238에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2379] LC/MS: m/z 560.2 $(M+H)^+$, 0.92분 (체류 시간).

[2380] D240

[2381] 3-(벤질아미노)옥세탄-3-카르보니트릴



[2382]

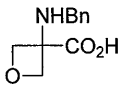
[2383] EtOH 50 mL 중 옥세탄-3-온 (14.0 g, 194 mmol, 1 당량)의 용액을 500 mL 플라스크 내 EtOH 50 mL 중 N-벤질아민 (22.9 g, 214 mmol, 1.1 당량)의 교반 및 냉각 (빙조) 용액에 서서히 첨가하고, 이어서 EtOH 50 mL 중 TMSCN (23.1 g, 233 mmol, 1.2 당량)을 서서히 첨가하고, 최종적으로 NH_4Cl (3.1 g, 58 mmol, 0.3 당량)을 한 번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 오일 조 내 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 및 25 mL)와 포화 수성 $NaHCO_3$ (40 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색빛 잔류물 (41.2 g)을 수득하였다. 이러한 물질을 DCM 중에 재용해시키고, 이솔루트 상에 흡수시키고, 3개의 동일한 부분으로 나누었다. 정제 (각각의 부분)를 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 레디-셉 120 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 40분 기간에 걸쳐 헥산 중 0% EtOAc에서 100% EtOAc의 구배 용리 (처음 5분은 헥산 중 0% EtOAc에 대한 유지 시간임, 85 mL/분의 유량, 254 nm에서의 UV)로 수행하였다. 목적 생성물은 17분에서 용리되기 시작하였다. 적절한 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (32.1 g)을 투명한 담황색 농후한 오일로서 수득하였으며, 이는 숙성 시에 고체화되었다.

[2384] LC/MS: m/z 188.9 $(M+H)^+$, 0.70분 (체류 시간).

[2385] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.98 (br. s., 1 H) 3.88 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 4.48 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 4.86 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 7.29 - 7.46 (m, 5 H).

[2386] D241

[2387] 3-(벤질아미노)옥세탄-3-카르복실산



[2388]

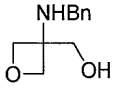
[2389] 500 mL RB 플라스크 내 3-(벤질아미노)옥세탄-3-카르보니트릴 (34.5 g, 183 mmol, 1 당량) 및 6N NaOH 61 mL (366 mmol, 2 당량)의 혼합물을 오일 조 내 110℃에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 빙조에서 냉각시켰다. 차가운 혼합물에 6 N HCl을 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 농후한 현탁액이 생성되고, 실온에서 30분 동안 침강하도록 둔 다음 여과하였다. 케이크를 물 (40 mL)로 세척하고, 실온에서 진공 하에 2일 동안 흡인하였다. 고체를 추가로 실온에서 고진공 하에 P_2O_5 상에서 8시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (27.1 g)을 담베이지색 분말 고체로서 수득하였다.

[2390] LC/MS: m/z 207.9 $(M+H)^+$, 0.09-0.28분 (체류 시간).

[2391] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.72 (s, 2 H) 4.45 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 4.69 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 4 H).

[2392] D242

[2393] (3-(벤질아미노)옥세탄-3-일)메탄올

[2394] 

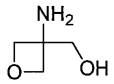
[2395] 3-(벤질아미노)옥세탄-3-카르복실산 (8.0 g, 38.6 mmol, 1 당량)을 큰 자기 교반 막대, 온도계가 장착된 1 L 플라스크 내 N_2 하에 THF 150 mL 중 LAH (THF 중 2M, 50 mL, 100 mmol, 2.6 당량)의 교반 냉각 (빙조) 용액에 고체로서 조금씩 (소량씩) 첨가하였다. 첨가 온도 (내부)는 약 4-6℃였다. 첨가를 완결하는데 1시간이 걸렸다. 혼합물을 빙조 내에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 THF 추가 125 mL를 사용하여 희석하고, 이어서 포화 Na_2SO_4 용액 16.7 mL를 조심스럽게 첨가하였다. 내부 온도는 약 15℃에 머물렀고, 20℃를 초과하지 않았다. Na_2SO_4 용액 첨가를 완결한 후에, 빙조를 제거하였다. 생성된 백색빛 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 백색빛 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 케이크를 EtOAc (총 400 mL)로 반복해서 세척하였다. 여과물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 재용해시키고, 이 솔루트 상에 흡수시켰다. 정제를 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 레디-셉 120 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 40분 기간에 걸쳐 DCM 중 0% A에서 DCM 중 50% A의 구배 용리 (처음 2분은 DCM 중 0% A에 대한 유지 시간이고, A는 80/800/3200 NH_4OH/MeOH/DCM의 혼합물임, 85 mL/분의 유량, 254 nm에서의 UV)로 수행하였다. 목적 생성물은 17-22분에 용리되었다. 적절한 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (5.41 g)을 갈색빛 농후한 오일로서 수득하였으며, 이는 숙성 시에 고체화되었다.

[2396] LC/MS: m/z 193.9 $(M+H)^+$, 0.09-0.36분 (체류 시간).

[2397] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.62 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 3.77 (br. s., 2 H) 4.27 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 4.45 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 4.86 (t, J=5.65 Hz, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.30 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 7.34 - 7.43 (m, 2 H).

[2398] D243

[2399] (3-아미노옥세탄-3-일)메탄올

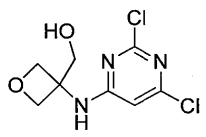
[2400] 

[2401] 500 mL 파르(Parr) 병 내 MeOH 65 mL 중 (3-(벤질아미노)옥세탄-3-일)메탄올 (6.50 g, 33.6 mmol) 및 $Pd(OH)_2$ (탄소 상 20%, 618 mg)의 혼합물을 실온에서 50-55 psi 하에 총 12시간 동안 수소화시켰다. 추가의 $Pd(OH)_2$ (200 mg)를 MeOH 4 mL 중 슬러리로서 첨가하였다. 50-55 psi에서의 수소화를 추가로 4시간 동안 계속하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH (15 mL)로 헹구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (3.73 g)을 담녹색빛 농후한 오일로서 수득하였다.

[2402] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.83 (s, 2 H) 4.45 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 4.51 (d, J=6.78 Hz, 2 H).

[2403] D244

[2404] (3-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)옥세탄-3-일)메탄올

[2405] 

[2406] (3-아미노옥세탄-3-일)메탄올 (3.46 g, 33.6 mmol, 1 당량)을 수조 (얼음 없음)에서 냉각시킨 THF 12 mL 중 DIPEA (5.6 mL, 32.1 mmol, 3 당량)와 함께 교반하였다. 이러한 교반 혼합물에, 2,4,6-트리클로로피리미딘 (1.35 mL, 11.8 mmol, 1.1 당량)을 3분 기간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다.

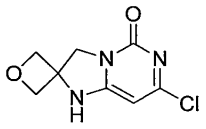
혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물 (15 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 EtOAc (100, 50 및 30 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 이솔루트 상에 직접 흡수시키고, 농축시켰다. 생성된 흡착된 이솔루트 물질을 2개의 동일한 절반으로 분할하였다. 정제 (각각의 부분)를 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 레디-셉 120 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 35분 기간에 걸쳐 헥산 중 0% A에서 헥산 중 100% A의 구배 용리 (A는 EtOAc 중 2.5% MeOH의 혼합물임, 85 mL/분의 유량, 254 nm에서의 UV)로 수행하였다. 3개의 큰 피크가 용리되었다. 마지막 피크가 목적 생성물이었다 (25분에 용리됨). 적절한 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (4.03 g)을 백색 고체 잔류물로서 수득하였다.

[2407] LC/MS: m/z 249.8 $(M+H)^+$, 0.61분 (체류 시간).

[2408] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.79 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 4.41 - 4.61 (m, 4 H) 5.19 (t, J=5.52 Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 8.77 (br. s., 1 H).

[2409] D245

[2410] 7-클로로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온

[2411] 

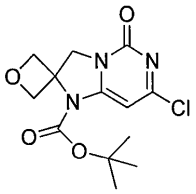
[2412] 200 mL 플라스크 내 THF 20 mL 중 (3-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)옥세탄-3-일)메탄올 (1.67 g, 6.7 mmol, 1 당량) 및 DIPEA (5.8 mL, 33.4 mmol, 5 당량)의 현탁액을 실온에서 대부분의 고체 입자가 용해되어 탁한 혼합물로 변할 때까지 초음파처리하였다. 이러한 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 이어서 메탄술폰산 무수물 (2.91 g, 16.69 mmol, 2.5 당량)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 자연스럽게 교반하였다 (얼음은 새로 교체하지 않음). 1시간 후에, 반응이 완결되었다. 혼합물을 농축시켰다. 갈색빛 유성 잔류물을 DIEPA (2.5 당량) 2.9 mL, 프로피오니트릴 4 mL 및 물 10 mL 중에 녹였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 90분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 밤새 숙성시켰다. 생성된 현탁액을 냉장고 (4℃)에 3시간 동안 보관하고, 이어서 여과하였다. 수집된 고체를 물 (4 mL) 및 TBME (3 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (621 mg)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2413] LC/MS: m/z 213.9 $(M+H)^+$, 0.11-0.26분 (체류 시간), 용매 선단에서 용리됨.

[2414] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.31 (s, 2 H) 4.69 (q, J=7.28 Hz, 4 H) 5.68 (s, 1 H) 9.72 (s, 1 H).

[2415] D246

[2416] tert-부틸 7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-1-카르복실레이트

[2417] 

[2418] 20 mL 바이알 내 THF 5 mL 중 7-클로로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온 (207 mg, 1.1 mmol, 1 당량), Boc-무수물 (278 mg, 1.3 mmol, 1.2 당량), DMAP (6.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 당량) 및 DIPEA (464 uL, 2.7 mmol, 2.5 당량)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하였다. 케이크를 TBME (3 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (258 mg)을 회백색 분말 고체로서 수득하였다.

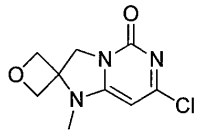
[2419] LC/MS: m/z 314.0 $(M+H)^+$, 0.72분 (체류 시간).

[2420] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 (s, 9 H) 4.44 (s, 2 H) 4.63 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 5.15 (d, J=7.53

Hz, 2 H) 6.61 (s, 1 H).

[2421] D247

[2422] 7-클로로-1-메틸-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온

[2423] 

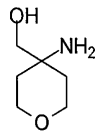
[2424] 40 mL 바이알 내 프로피오니트릴 20 mL 중 7-클로로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온 (533 mg, 2.5 mmol, 1 당량) 및 Cs_2CO_3 (1.63 g, 5.0 mmol, 2 당량)의 혼합물에 디메틸 술페이트 (191 uL, 2.0 mmol, 0.8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 40분 동안 가열하였다. 뜨거운 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 케이크를 DCM (20 mL) 중 뜨거운 ACN (4 x 10 mL) 및 10% ACN으로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 갈색빛 고체 잔류물 (518 mg)을 수득하였으며, 이를 DCM 중 10% ACN 중에 재용해시키고, 이솔루트 상에 흡착시켰다. 정제를 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 레디-셉 80 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 35분 기간에 걸쳐 DCM 중 0% A에서 DCM 중 100% A의 구배 용리 (A는 80/800/3200 NH_4OH/MeOH/DCM의 혼합물임, 60 mL/분의 유량, 254 nm에서의 UV)로 수행하였다. 목적 생성물은 16.5분에 용리되었다. 적절한 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (193 mg)을 베이지색 분말 고체로서 수득하였다.

[2425] LC/MS: m/z 227.9 $(M+H)^+$, 0.36분 (체류 시간).

[2426] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.17 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 4.66 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 4.91 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 5.96 (s, 1 H).

[2427] D248

[2428] (4-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올

[2429] 

[2430] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-아미노테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산 (5 g, 34.4 mmol)을 메탄올 (50 mL)에 첨가하고, 용액을 얼음에서 냉각시켰다. 여기에 티오닐 클로라이드 (5.03 mL, 68.9 mmol)를 적가하고, 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 50℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 용매를 백색 고체로 증발시켰으며, 이를 포화 Na_2CO_3 중에 녹이고, DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 메틸 4-아미노테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (2.86 g, 17.9 mmol, 52.1% 수율)를 연황색 액체로서 수득하였다.

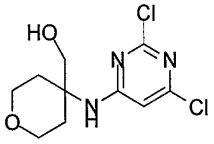
[2431] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 - 1.27 (m, 2 H) 1.43 (s, 2 H) 1.82 (ddd, J=13.36, 9.22, 4.02 Hz, 2 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 3.48 (s, 3 H) 3.54 - 3.64 (m, 2 H).

[2432] 빙조 내 200 mL 둥근 바닥 플라스크에 수소화알루미늄리튬 (1.34 g, 35.2 mmol)을 0℃에서 꾸준히 교반하면서 첨가하였다. 테트라히드로푸란 (THF) (10 ml) 중 메틸 4-아미노테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (2.8 g, 17.59 mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 기질의 첨가 시에, 반응물을 교반되도록 하고, 2시간 동안 실온으로 자연스럽게 가온하였다. 이어서, 반응물을 포화 Na_2SO_4 5.9 mL의 적가에 의해 켄칭하였다 (켄칭 식: 4.4 mL/g LAH). 백색 침전물을 여과하고, 용액을 증발시켜 (4-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (1.35 g, 10.29 mmol, 58.5% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[2433] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43 (d, J=13.80 Hz, 2 H) 1.69 (ddd, J=13.30, 9.16, 4.14 Hz, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.65 - 3.86 (m, 4 H); LCMS: (MH+)=132 rt=0.08분.

[2434] D249

[2435] (4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올

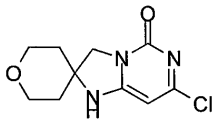
[2436] 

[2437] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 THF 10 mL 중 (4-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (0.68 g, 5.18 mmol)을 첨가하였다. 여기에 수소화나트륨 (0.622 g, 15.55 mmol)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 (THF) (15 mL) 중에 용해된 2,4,6-트리클로로피리미딘 (0.594 mL, 5.18 mmol)을 적가한 다음, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 4시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (1 x 10 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 정제하였다. 잔류물을 DCM 5 mL 중에 용해시키고, 텔레다인-이스코 레디셉 Rf 실리카 겔 칼럼 (12 g) 상에 주입하고, 10분에 걸쳐 DCM에서 10% meoh/DCM의 구배로 용리시켰다. 적절한 분획을 수집하고, 증발시켜 2종의 생성물의 혼합물을 수득하였다. 분획을 건조시키고, 4 g 콤비플래쉬 칼럼 상에서 50% 헥산/에틸 아세테이트에서 100% EtOAc의 구배로 용리시키면서 재정제하여 (4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (330 mg, 1.186 mmol, 22.89% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[2438] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (d, J=13.30 Hz, 2 H) 1.66 - 1.81 (m, 2 H) 3.72 - 3.84 (m, 4 H) 4.16 - 4.24 (m, 2 H) 6.73 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=279 rt=0.49분.

[2439] D250

[2440] 7-클로로-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온.

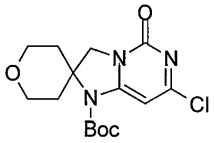
[2441] 

[2442] 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 THF (3 mL) 중 (4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (200 mg, 0.719 mmol) 및 DIEA (0.377 mL, 2.157 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반하고, 메탄술포닐 클로라이드 (0.067 mL, 0.863 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 메실레이트가 형성됨을 나타냈으며, 용액을 밤새 70℃로 가열하였다. 백색 침전물이 형성되었으며, 여과하여 7-클로로-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온 (107 mg, 0.443 mmol, 61.6% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

[2443] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 - 1.92 (m, 4 H) 3.46 - 3.65 (m, 2 H) 3.70 - 3.83 (m, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 6.13 (s, 1 H).

[2444] D251

[2445] 7-클로로-5-옥소-2',3,3',5,5',6'-헥사히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-1-카르복실레이트

[2446] 

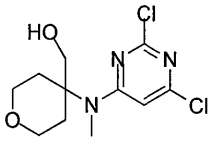
[2447] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 7-클로로-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온 (900 mg, 3.73 mmol) 및 DMF (20 mL)를 첨가하였다. 여기에 60% NaH (746 mg, 18.65 mmol)를 첨가하고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. Boc_2O (0.94 mL, 5.6 mmol)를 첨가하고, 용액을 1시간 동안 교반하였

다. 2시간 후에, 반응은 분명히 멈추었고, 보다 많은 60% NaH (750 mg)를 첨가하고, 이어서 Boc_2O (0.94 mL, 5.6 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용액을 켄칭할 때까지 물의 적가로 처리한 다음, 20 mL를 첨가하고, 이어서 DCM을 첨가하고; 유기부를 분리하고, 수층을 DCM (2x)으로 세척하고, 유기부를 합하고, 물 (2x), 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 헥산으로 연화처리하고, 여과하여 7-클로로-5-옥소-2',3,3',5,5',6'-헥사히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-1-카르복실레이트 (687 mg, 54%)를 수득하였다.

[2448] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 0.96 (m, 2 H) 1.60 - 1.72 (m, 11 H) 2.79 - 2.93 (m, 2 H) 3.45 (t, J=12.30 Hz, 2 H) 4.06 - 4.18 (m, 4 H) 6.77 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=342 rt=0.83분.

[2449] D252

[2450] (4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)(메틸)아미노)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올

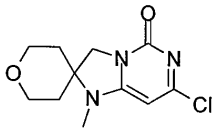
[2451] 

[2452] 20 ml 둥근 마이크로웨이브 바이알에 실온에서 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 (4-(메틸아미노)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (900 mg, 6.20 mmol)을 첨가하였다. 여기에 DIEA (3.25 mL, 18.60 mmol) 및 2,4,6-트리클로로피리미딘 (0.711 mL, 6.20 mmol)을 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터 마이크로웨이브에서 정상 전원 설정을 사용하여 2시간 동안 100℃로 조사하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 DMSO (1 mL) 중에 용해시키고, 0.45 m 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (선파이어 5 m C18 OBD 30x100 mm 정제용 칼럼)에 의해 10분에 걸쳐 10% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 30 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 회전증발기에 의해 농축시켜 (4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)(메틸)아미노)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (233 mg, 0.798 mmol, 12.87% 수율)을 수득하였다.

[2453] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.15 - 2.26 (m, 4 H) 3.08 (s, 3 H) 3.68 - 3.87 (m, 4 H) 4.06 (s, 2 H) 6.53 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=293 rt=0.71분.

[2454] D253

[2455] 7-클로로-1-메틸-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온.

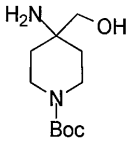
[2456] 

[2457] 20 ml 섬광 바이알에 THF (4 mL) 중 (4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)(메틸)아미노)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (245 mg, 0.839 mmol) 및 DIEA (0.879 mL, 5.03 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 메실 클로라이드 (0.196 mL, 2.52 mmol)를 첨가하고 (탁한 황갈색으로 변함), 이어서 반응물이 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였으며, 반응 혼합물은 탁한 황색이었다. 반응이 완결된 후에, 용액을 5 mL 마이크로웨이브 바이알로 옮기고, 반응 용기를 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터 마이크로웨이브에서 정상 전원 설정을 사용하여 1시간 동안 100℃로 조사하였다. 용액을 질소의 스트림 상에서 증발시켰다. 혼합물을 여과하고, 에테르로 헹구어 회백색 침전물을 수득하였으며, 이는 예상된 생성물 7-클로로-1-메틸-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온 (152 mg, 0.594 mmol, 70.9% 수율)이었다.

[2458] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 (d, J=12.55 Hz, 2 H) 1.89 - 2.03 (m, 2 H) 2.87 (s, 3 H) 3.41 (t, J=11.92 Hz, 2 H) 3.89 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 5.91 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=256 RT=0.42분.

[2459] D254

[2460] tert-부틸 4-아미노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

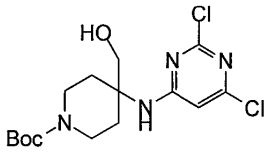
[2461] 

[2462] 빙조 내 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 LAH (3.11 g, 82 mmol)를 0℃에서 꾸준히 교반하면서 THF (200 ml)에 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 다음, 4-아미노-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산 (10 g, 40.9 mmol)을 20분의 기간에 걸쳐 LAH 현탁액에 조금씩 첨가하고, 반응물이 교반되도록 하고, 4시간 동안 실온으로 자연스럽게 가온하였다. THF 추가 50 mL를 첨가하여 교반을 용이하게 하였다. 이어서, 반응물을 포화 Na_2SO_4 (레시피=4.4 mL 용액/g LAH) 13.7 mL의 적가에 의해 켄칭하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하고, 용액을 증발시켜 tert-부틸 4-아미노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.32 g, 27.4 mmol, 67.0% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2463] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H) 1.54 (dd, J=9.91, 4.14 Hz, 2 H) 3.22 - 3.33 (m, 2 H) 3.37 (s, 2 H) 3.59 - 3.73 (m, 2 H): LCMS: (MH+)=231 rt=0.52분.

[2464] D255

[2465] 부틸 4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

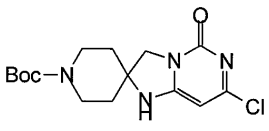
[2466] 

[2467] 200 ml 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 테트라히드로푸란 (THF) (25.00 mL) 중 tert-부틸 4-아미노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.32 g, 27.4 mmol)를 첨가하였다. 여기에 60% 수소화나트륨 (3.29 g, 82 mmol)을 첨가하고, 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 (THF) (75 mL) 중에 용해된 2,4,6-트리클로로피리미딘 (3.15 mL, 27.4 mmol)을 500 mL 플라스크에 첨가하고, 0℃로 냉각시켰다. 알콕시드 용액을 피펫을 통해 피리미딘 용액으로 적가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 물을 천천히 첨가하고 (대략 20 mL), 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (1 x 10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 정제하였다. 잔류물을 DCM 5 mL 중에 용해시키고, 텔레다인-이스코 레디셉 Rf 실리카 겔 칼럼 (80 g) 상에 주입하고, 30분에 걸쳐 에틸 아세테이트 및 헥산 (50-100%)의 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 회전증발기에 의해 농축시켜 tert-부틸 4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.15 g, 6.10 mmol, 22.21% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. NMR 데이터는 목적 대 비-목적 이성질체의 비 73:27을 나타낸다. 혼합물을 후속 단계에서 분리하였다.

[2468] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 - 1.41 (m, 11 H) 1.47 - 1.64 (m, 2 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 3.66 (br. s., 2 H) 4.06 - 4.16 (m, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=378 rt=0.75분.

[2469] D256

[2470] tert-부틸 7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

[2471] 

[2472] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 THF (40 mL) 중 tert-부틸 4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.15 g, 8.35 mmol) 및 DIEA (8.75 mL, 50.1 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0

℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 메실 클로라이드 (1.952 mL, 25.05 mmol)를 첨가하고 (탁하게 변함), 이어서 반응물이 얼음에서 1시간 동안 동안 교반되도록 하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 DCM (5 mL) 중에 녹이고, 콤비플래쉬 상에서 정제하였다. 조 물질을 텔레다인-이스코 레디셉 Rf 실리카 겔 칼럼 (40 g) 상에 주입하고, 25분에 걸쳐 에틸 아세테이트 및 헥산 (0-100%)의 구배로 용리하였다. 적절한 분획을 수집하고, 증발시켜 nmr에 의한 2종의 이성질체의 혼합물 3.4 g을 수득하였다.

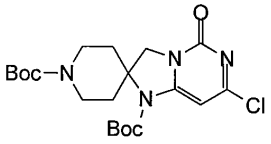
[2473] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 - 1.47 (m, 9 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.01 - 3.10 (m, 2 H) 3.83 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 4.55 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 6.50 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=456 rt=1.09분.

[2474] 200 mL 둥근 바닥 플라스크에 아세토니트릴 (80 mL) 및 물 (10 mL) 중 tert-부틸 4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 4.40 mmol) 및 탄산칼륨 (2.43 g, 17.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 용액을 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기부를 분리한 다음, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 10% MeOH/DCM 중에 용해시키고, 콤비플래쉬 (24 g 실리카 겔 칼럼 - 0-10% MeOH/DCM, 30분)에 의해 정제하였다. 분획을 증발시켜 tert-부틸 7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (344 mg, 23%)를 연황색 분말로서 수득하였다.

[2475] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 - 1.54 (m, 9 H) 1.84 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 1.93 - 2.02 (m, 2 H) 3.29 - 3.42 (m, 2 H) 3.73 - 3.85 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 6.00 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=341 rt=0.66분.

[2476] D257

[2477] 디-tert-부틸 7-클로로-5-옥소-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1,1'(3H,5H)-디카르복실레이트

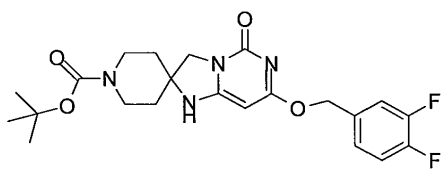
[2478] 

[2479] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 THF (20 mL) 중 tert-부틸 7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (344 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고, 이것을 얼음에서 냉각시키고, 15분 동안 교반하였다. 여기에 60% 수소화나트륨 (202 mg, 5.05 mmol)을 첨가하고, 용액을 얼음에서 15분 동안 교반하였다. Boc 무수물 (440 mg, 2.02 mmol)을 피펫을 통해 첨가한 다음, 얼음에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 이어서 에틸 아세테이트로 처리하고, 유기부를 염수로 세척한 다음, 증발시켜 백색 분말을 수득하였다. 분말을 헥산으로 연화처리하여 백색 분말 (263 mg, 60%)을 수득하였다.

[2480] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 - 1.52 (m, 9 H) 1.57 - 1.65 (m, 9 H) 1.67 - 1.78 (m, 2 H) 2.60 - 2.85 (m, 4 H) 4.11 (s, 2 H) 6.77 (s, 1 H) LCMS: (MH+)=441 rt=1.04분.

[2481] D258

[2482] tert-부틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트

[2483] 

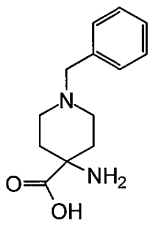
[2484] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 THF (5 mL) 중 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 (102 μmL, 0.895 mmol)을 첨가하고, 이것을 얼음에서 냉각시키고, 15분 동안 교반하였다. 여기에 60% 수소화나트륨 (120 mg, 2.99 mmol)을 첨가하고, 용액을 얼음에서 15분 동안 교반하였다. 고체 디-tert-부틸 7-클로로-5-옥소-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피

리미딘-2,4'-피페리딘]-1,1'(3H,5H)-디카르복실레이트 (263 mg, 0.598 mmol)를 첨가한 다음, 얼음에서 30분 동안 교반하고; 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 이어서 에틸 아세테이트로 처리한 다음, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기부를 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켜 오일을 수득하였다. 잔류물을 DMSO 2 mL 중에 용해시키고, 길슨 HPLC (선파이어 C18 칼럼 - 12분에 걸쳐 구배 10-90% 물/아세토니트릴)에 의해 정제하여 tert-부틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (93 mg, 35 %)를 수득하였다.

[2485] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 1.67 (br. s., 2 H) 1.78 (br. s., 2 H) 3.30 (br. s., 2 H) 3.52 (br. s., 2 H) 3.89 (br. s., 2 H) 5.28 - 5.45 (m, 3 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.44 - 7.64 (m, 2 H) 9.51 - 9.82 (m, 1 H); LCMS: (MH+)=449 rt=0.81분.

[2486] D259

[2487] 4-아미노-1-벤질피페리딘-4-카르복실산

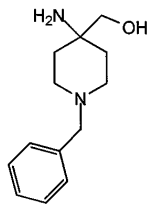
[2488] 

[2489] 표제 화합물을 1-벤질피페리딘-4-온으로부터 2 단계로 합성하여 황색 고체 (10.25 g, 81%)를 수득하였다 (WO2006052722에 기재된 절차 참조).

[2490] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (d, J=12.80 Hz, 2 H) 1.91 - 2.03 (m, 2 H) 2.25 (t, J=10.29 Hz, 2 H) 2.43 - 2.50 (m, 2 H) 7.19 - 7.34 (m, 5 H); LCMS MH+=235; rt=0.17분.

[2491] D260

[2492] (4-아미노-1-벤질피페리딘-4-일)메탄올

[2493] 

[2494] 200 mL 둥근 바닥 플라스크, 4-아미노-1-벤질피페리딘-4-카르복실산 (10.25 g, 43.7 mmol)을 메탄올 (100 mL)에 첨가하고, 용액을 얼음에서 냉각시켰다. 여기에 티오닐 클로라이드 (6.39 mL, 87 mmol)를 적가하고, 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 한 다음, 50℃로 가열하고, 주말에 걸쳐 교반하였다. 용액을 여과하고, 용매를 유성 액체로 증발시켰으며, 이를 포화 Na_2CO_3 중에 녹이고, DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 증발시켜 메틸 4-아미노-1-벤질피페리딘-4-카르복실레이트 (4.21 g, 16.95 mmol, 38.8% 수율)를 연황색 액체로서 수득하였다.

[2495] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 - 1.63 (m, 2 H) 2.15 (dt, J=13.36, 6.74 Hz, 2 H) 2.52 (d, J=4.27 Hz, 4 H) 3.54 (s, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 7.18 - 7.42 (m, 5 H); LCMS: (MH+)= 249 rt=0.26분.

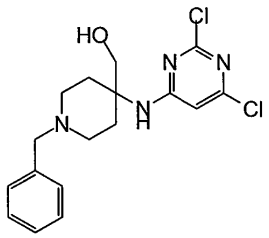
[2496] 200 mL 둥근 바닥 플라스크에 수소화알루미늄리튬 (1.287 g, 33.9 mmol)을 0℃에서 꾸준히 교반하면서 테트라히드로푸란 (45 ml)에 첨가하였다. 첨가 깔때기에 테트라히드로푸란 (10 ml) 중 메틸 4-아미노-1-벤질피페리딘-4-카르복실레이트 (4.21 g, 16.95 mmol)의 용액을 채우고, 10분의 기간에 걸쳐 LAH 현탁액에 적가하고, 반응물이 교반되도록 하고, 2시간 동안 실온으로 자연스럽게 가온하였다. 이어서, 반응물을 포화 Na_2SO_4 (레시피=4.4 mL 용액/g LAH) 5.7 mL의 적가에 의해 켄칭하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하고, 용액을 증발시켜 (4-아미

노-1-벤질피페리딘-4-일)메탄올 (2.5 g, 11.35 mmol, 66.9% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[2497] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (d, J=13.55 Hz, 2 H) 1.53 - 1.64 (m, 2 H) 2.22 - 2.35 (m, 2 H) 2.45 - 2.56 (m, 2 H) 3.29 (s, 2 H) 3.47 (s, 2 H) 7.14 - 7.32 (m, 5 H); LCMS: (MH+)=221 rt=0.16분.

[2498] D261

[2499] (1-벤질-4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메탄올

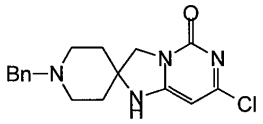
[2500] 

[2501] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 THF 25 mL 중 (4-아미노-1-벤질피페리딘-4-일)메탄올 (2.5 g, 11.35 mmol)을 첨가하였다. 여기에 수소화나트륨 (1.362 g, 34.0 mmol)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. THF (25 mL) 중에 용해된 2,4,6-트리클로로피리미딘 (1.301 mL, 11.35 mmol)을 적가한 다음, 반응물이 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 정제하였다. 잔류물을 DCM 10 mL 중에 용해시키고, 텔레다인-이스코 레디셉 Rf 실리카 겔 칼럼 (40 g) 상에 주입하고, 30분에 걸쳐 에틸 아세테이트 및 헥산 (50-100%)의 구배로 용리시켰다. 적절한 분획을 수집하고, 증발시켜 (1-벤질-4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메탄올 (732 mg, 1.993 mmol, 17.56% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

[2502] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.75 (t, J=10.92 Hz, 2 H) 2.32 (d, J=11.04 Hz, 4 H) 2.71 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 3.55 (s, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.24 - 7.39 (m, 5 H); LCMS: (MH+)=368 rt=0.67분.

[2503] D262

[2504] 1'-벤질-7-클로로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온

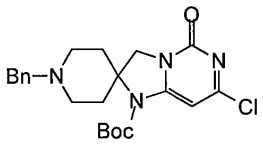
[2505] 

[2506] 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 THF (10 mL) 중 (1-벤질-4-((2,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-4-일)메탄올 (732 mg, 1.993 mmol) 및 DIEA (1.044 mL, 5.98 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (0.186 mL, 2.392 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반하고, 반응이 여전히 완결되지 않았으면 추가의 메실 클로라이드 (0.186 mL, 2.392 mmol)를 첨가하고, 용액을 밤새 70℃로 가열하였다. 추가의 DIEA (2 mL, 12 mmol)를 첨가하고, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하여 갈색 침전물이 생성되었으며, 이를 여과하여 1'-벤질-7-클로로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (409 mg, 1.236 mmol, 62.0% 수율)을 수득하였다.

[2507] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78 (d, J=16.31 Hz, 4 H) 2.29 (br. s., 2 H) 2.52 (br. s., 2 H) 3.80 (br. s., 2 H) 5.62 (br. s., 1 H) 7.21 - 7.44 (m, 5 H) 9.05 (br. s., 1 H); LCMS (MH+)=331 rt= 0.46분.

[2508] D263

[2509] tert-부틸 1'-벤질-7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1-카르복실레이트



[2510]

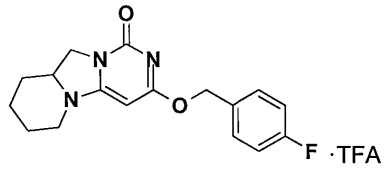
[2511] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 THF (10 mL) 중 1'-벤질-7-클로로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (408 mg, 1.233 mmol) 및 DIEA (0.646 mL, 3.70 mmol)를 첨가하였다. 여기에 DMAP (75 mg, 0.617 mmol)를 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. Boc_2O (0.430 mL, 1.850 mmol)를 첨가하고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$를 사용하여 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 1'-벤질-7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1-카르복실레이트 (525 mg, 1.218 mmol, 99% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[2512] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 - 1.69 (m, 11 H) 1.98 (t, J=11.54 Hz, 2 H) 2.75 (t, J=12.17 Hz, 2 H) 2.84 - 2.94 (m, 2 H) 3.45 (br. s., 2 H) 3.95 (s, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 5 H); LCMS: (MH+)=431, RT=0.73분.

[2513] 실시예

[2514] E1

[2515] 3-((4-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 트리플루오로아세테이트 염



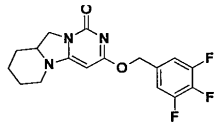
[2516]

[2517] DMF (1 mL) 중 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 (30 mg, 0.13 mmol) 및 (4-플루오로페닐)메탄올 (16.8 mg, 0.13 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (10.6 mg, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하였다. MDAP에 의한 직접 정제로 TFA 염의 표제 생성물 (25 mg, 43.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2518] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (m, 2 H), 7.04 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.27 (s, 1 H), 4.27 (t, 1 H), 3.97-3.88 (m, 2 H), 3.69 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 2.01 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 1.57-1.49 (m, 3 H).

[2519] E2

[2520] 3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



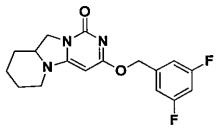
[2521]

[2522] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2523] LCMS (ESI): m/z 352 $[M + H]^+$; 2.33분 (체류 시간).

[2524] E3

[2525] 3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조-[1,2-c]피리미딘-1-온



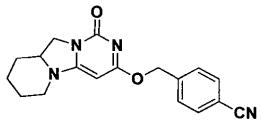
[2526]

[2527] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2528] LC-MS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 1.37분 (체류 시간).

[2529] E4

[2530] 4-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴



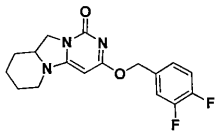
[2531]

[2532] 표제 화합물을 4-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2533] LC-MS (ESI): m/z 323 $[M + H]^+$; 1.30분 (체류 시간).

[2534] E5

[2535] 3-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



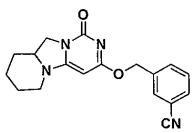
[2536]

[2537] 표제 화합물을 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2538] LC-MS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 1.21분 (체류 시간).

[2539] E6

[2540] 3-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴



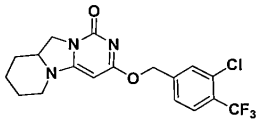
[2541]

[2542] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 3-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2543] LC-MS (ESI): m/z 323 $[M + H]^+$; 1.30분 (체류 시간).

[2544] E7

[2545] 3-((3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

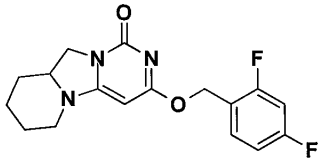
[2546] 

[2547] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2548] LC-MS (ESI): m/z 400 $[M + H]^+$; 1.49분 (체류 시간).

[2549] E8

[2550] 3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

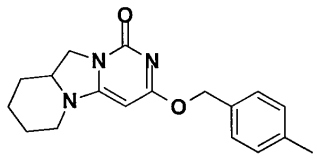
[2551] 

[2552] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2553] LC-MS (ESI): m/z 334$[M + H]^+$; 2.14분 (체류 시간).

[2554] E9

[2555] 3-((4-메틸벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

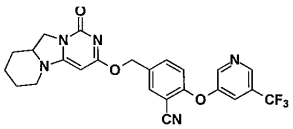
[2556] 

[2557] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 p-톨릴-메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2558] LCMS (ESI): m/z 312 $[M + H]^+$; 2.28분 (체류 시간).

[2559] E10

[2560] 5-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤조니트릴

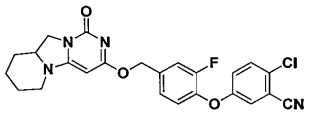
[2561] 

[2562] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 5-(히드록시메틸)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤조니트릴로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2563] LCMS (ESI): m/z 484 $[M + H]^+$; 2.63분 (체류 시간).

[2564] E11

[2565] 2-클로로-5-(2-플루오로-4-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)페녹시)벤조니트릴

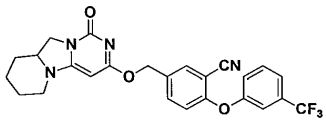
[2566] 

[2567] 표제 화합물을 2-클로로-5-(2-플루오로-4-(히드록시메틸)페녹시)벤조니트릴 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2568] LCMS (ESI): m/z 467 $[M + H]^+$; 2.80분 (체류 시간).

[2569] E12

[2570] 5-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴

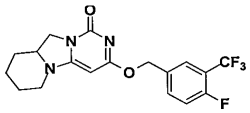
[2571] 

[2572] 표제 화합물을 5-(히드록시메틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2573] LCMS (ESI): m/z 483 $[M + H]^+$; 2.95분 (체류 시간).

[2574] E13

[2575] 3-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

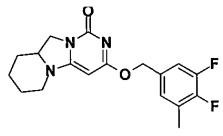
[2576] 

[2577] 표제 화합물을 (4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2578] LCMS (ESI): m/z 384 $[M + H]^+$; 2.52분 (체류 시간).

[2579] E14

[2580] 3-((3,4-디플루오로-5-메틸벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조-[1,2-c]피리미딘-1-온

[2581] 

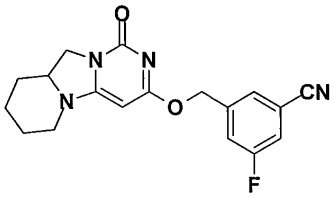
[2582] 표제 화합물을 (3,4-디플루오로-5-메틸페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2583] LCMS (ESI): m/z 348 $[M + H]^+$; 2.40분 (체류 시간).

[2584] E15

[2585] 3-플루오로-5-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)

메틸)벤조니트릴



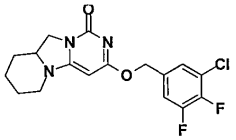
[2586]

[2587] 표제 화합물을 3-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2588] LCMS (ESI): m/z 341[M + H]$^+$; 2.09분 (체류 시간).

[2589] E16

[2590] 3-((3-클로로-4,5-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



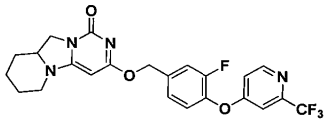
[2591]

[2592] 표제 화합물을 (3-클로로-4,5-디플루오로페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2593] LCMS (ESI): m/z 368 [M + H]$^+$; 2.52분 (체류 시간).

[2594] E17

[2595] 3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



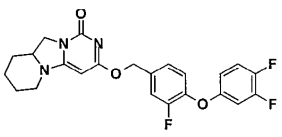
[2596]

[2597] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2598] LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]$^+$; 1.99분 (체류 시간).

[2599] E18

[2600] 3-((4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



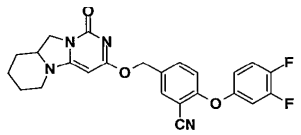
[2601]

[2602] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2603] LCMS (ESI): m/z 444 $[M + H]^+$; 2.88분 (체류 시간).

[2604] E19

[2605] 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조-[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴

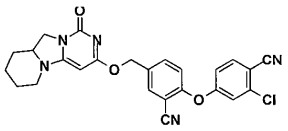
[2606] 

[2607] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 2-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2608] LCMS (ESI): m/z 451 $[M + H]^+$; 2.73분 (체류 시간).

[2609] E20

[2610] 2-클로로-4-(2-시아노-4-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)페녹시)벤조니트릴

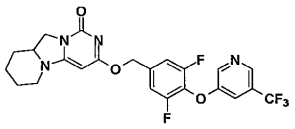
[2611] 

[2612] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 2-클로로-4-(2-시아노-4-(히드록시메틸)페녹시)벤조니트릴로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2613] LCMS (ESI): m/z 474 $[M + H]^+$; 2.70분 (체류 시간).

[2614] E21

[2615] 3-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

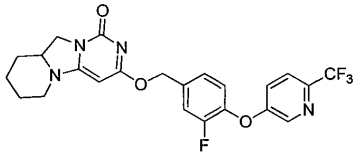
[2616] 

[2617] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2618] LCMS (ESI): m/z 495 $[M + H]^+$; 2.78분 (체류 시간).

[2619] E22

[2620] 3-((3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H -피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

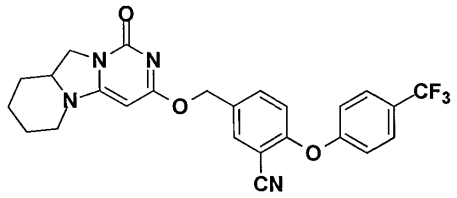
[2621] 

[2622] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사-히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2623] LC-MS (ESI): m/z 477 $[M + H]^+$; 1.04분 (체류 시간).

[2624] E23

[2625] 5-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴

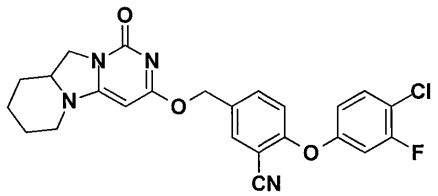
[2626] 

[2627] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 5-(히드록시메틸)-2-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2628] LCMS (ESI): m/z 483 $[M + H]^+$; 2.90분 (체류 시간).

[2629] E24

[2630] 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴

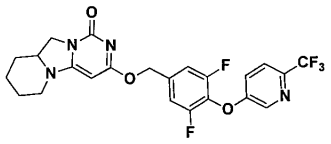
[2631] 

[2632] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 2-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2633] LCMS (ESI): m/z 467 $[M + H]^+$; 2.85분 (체류 시간).

[2634] E25

[2635] 3-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

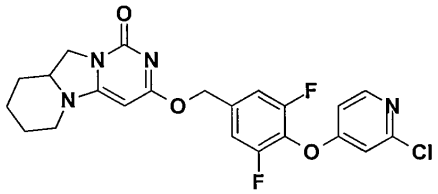
[2636] 

[2637] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H- 피리도 [1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2638] LC-MS (ESI): m/z 495 $[M + H]^+$; 1.07분 (체류 시간).

[2639] E26

[2640] 3-((4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



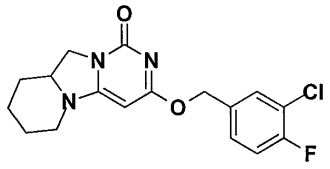
[2641]

[2642] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2643] LCMS (ESI): m/z 461 $[M + H]^+$; 2.58분 (체류 시간).

[2644] E27

[2645] 3-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



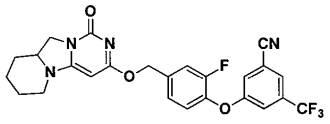
[2646]

[2647] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3-클로로-4-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2648] LCMS (ESI): m/z 350 $[M + H]^+$; 2.36분 (체류 시간).

[2649] E28

[2650] 3-(2-플루오로-4-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



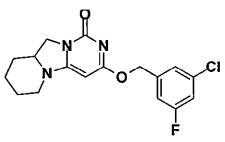
[2651]

[2652] 표제 화합물을 3-(2-플루오로-4-(히드록시메틸)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2653] LCMS (ESI): m/z 501 $[M + H]^+$; 2.91분 (체류 시간).

[2654] E29

[2655] 3-((3-클로로-5-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



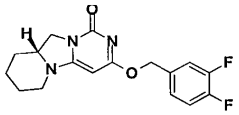
[2656]

[2657] 표제 화합물을 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3-클로로-5-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2658] LCMS (ESI): m/z 350 $[M + H]^+$; 2.42분 (체류 시간).

[2659] E30

[2660] (R)-3-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

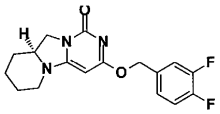
[2661] 

[2662] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2663] LCMS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 2.29분 (체류 시간).

[2664] E31

[2665] (S)-3-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

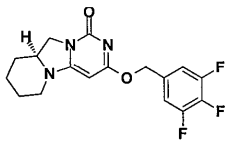
[2666] 

[2667] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2668] LCMS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 2.23분 (체류 시간).

[2669] E32

[2670] (S)-3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

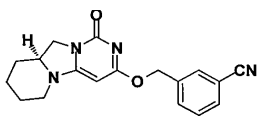
[2671] 

[2672] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2673] LCMS (ESI): m/z 352 $[M + H]^+$; 2.37분 (체류 시간).

[2674] E33

[2675] (S)-3-(((1-옥소-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴

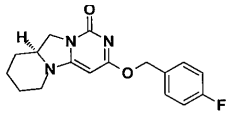
[2676] 

[2677] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 3-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2678] LCMS (ESI): m/z 323 $[M + H]^+$; 2.40분 (체류 시간).

[2679] E34

[2680] (S)-3-((4-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조-[1,2-c]피리미딘-1-온

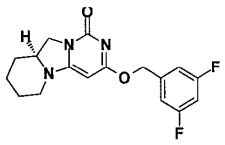
[2681] 

[2682] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (4-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2683] LCMS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 2.31분 (체류 시간).

[2684] E35

[2685] (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

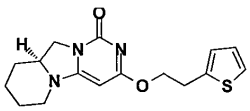
[2686] 

[2687] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2688] LCMS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 2.76분 (체류 시간).

[2689] E36

[2690] (S)-3-(2-(티오펜-2-일)에톡시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

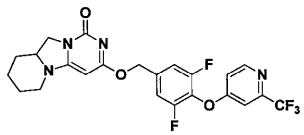
[2691] 

[2692] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 2-(티오펜-2-일)에탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2693] LCMS (ESI): m/z 318 $[M + H]^+$; 2.69분 (체류 시간).

[2694] E37

[2695] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[2696] 

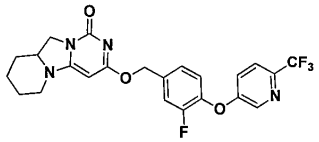
[2697] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2698] LC-MS (ESI): m/z 495 $[M + H]^+$; 2.04분 (체류 시간).

[2699] E38

[2700] 3-((3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도

[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



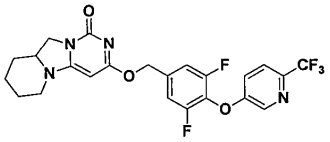
[2701]

[2702] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사-히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2703] LC-MS (ESI): m/z 477 $[M + H]^+$; 1.04분 (체류 시간).

[2704] E39

[2705] 3-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로 1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



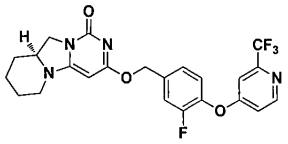
[2706]

[2707] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2708] LC-MS (ESI): m/z 495 $[M + H]^+$; 1.07분 (체류 시간).

[2709] E40

[2710] (S)-3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



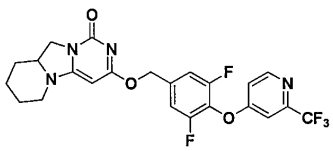
[2711]

[2712] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2713] LC-MS (ESI): m/z 477 $[M + H]^+$; 1.03분 (체류 시간).

[2714] E41

[2715] 3-((4-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



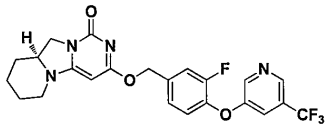
[2716]

[2717] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2718] LC-MS (ESI): m/z 495 $[M + H]^+$; 1.05분 (체류 시간).

[2719] E42

[2720] (S)-3-((3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

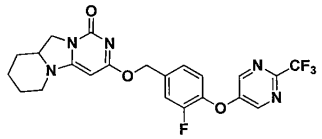
[2721] 

[2722] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2723] LC-MS (ESI): m/z 477[M + H]$^+$; 1.03분 (체류 시간).

[2724] E43

[2725] 3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

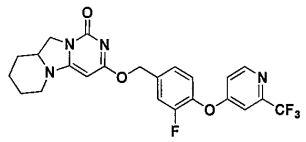
[2726] 

[2727] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2728] LC-MS (ESI): m/z 478 [M + H]$^+$; 1.24분 (체류 시간).

[2729] E44

[2730] 3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

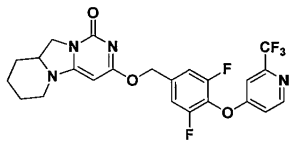
[2731] 

[2732] 표제 화합물을 3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도-[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2733] LC-MS (ESI): m/z 477 [M + H]$^+$; 1.99분 (체류 시간).

[2734] E45

[2735] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[2736] 

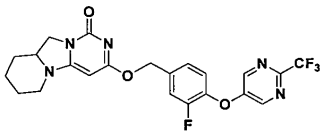
[2737] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기

재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2738] LC-MS (ESI): m/z 495 $[M + H]^+$; 1.06분 (체류 시간).

[2739] E46

[2740] 3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

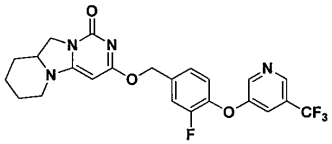
[2741] 

[2742] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2743] LC-MS (ESI): m/z 478 $[M + H]^+$; 2.00분 (체류 시간).

[2744] E47

[2745] 3-((3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

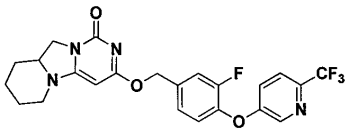
[2746] 

[2747] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2748] LC-MS (ESI): m/z 477 $[M + H]^+$; 1.99분 (체류 시간).

[2749] E48

[2750] 3-((3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

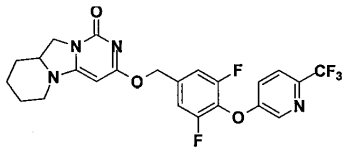
[2751] 

[2752] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2753] LC-MS (ESI): m/z 477 $[M + H]^+$; 1.08분 (체류 시간).

[2754] E49

[2755] 3-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



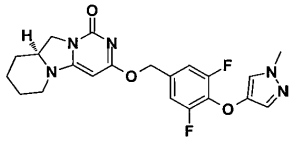
[2756]

[2757] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2758] LCMS (ESI): m/z 495 $[M + H]^+$; 1.10분 (체류 시간).

[2759] E50

[2760] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



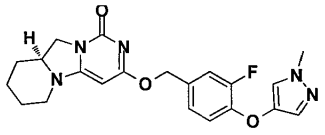
[2761]

[2762] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2763] LCMS (ESI): m/z 430 $[M + H]^+$; 1.34분 (체류 시간).

[2764] E51

[2765] (S)-3-((3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



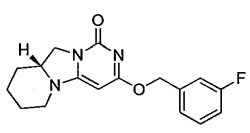
[2766]

[2767] 표제 화합물을 (3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2768] LCMS (ESI): m/z 412 $[M + H]^+$; 1.15분 (체류 시간).

[2769] E52

[2770] (R)-3-((3-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



[2771]

[2772] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

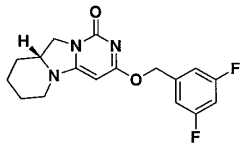
[2773] LCMS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 3.83분 (체류 시간).

[2774] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.26 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.01-1.92 (m,

2H), 1.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.61-1.45 (m,3H).

[2775] E53

[2776] (R)-3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



[2777]

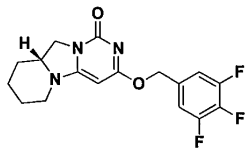
[2778] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2779] LCMS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 3.97분 (체류 시간).

[2780] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.04-3.00.

[2781] E54

[2782] (R)-3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



[2783]

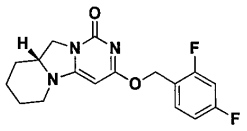
[2784] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2785] LCMS (ESI): m/z 352 $[M + H]^+$; 4.10분 (체류 시간).

[2786] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 1.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.57-1.48 (m,3H).

[2787] E55

[2788] (R)-3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



[2789]

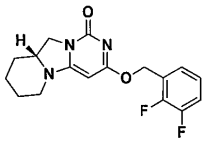
[2790] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2791] LCMS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 3.88분 (체류 시간).

[2792] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49-7.43 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.59-1.46 (m,3H).

[2793] E56

[2794] (R)-3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[2795] 

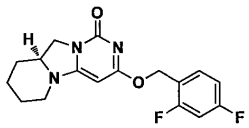
[2796] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2797] LCMS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 3.88분 (체류 시간).

[2798] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.21 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.77-3.53 (m, 2H), 3.51 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 1.96 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.60-1.43 (m, 3H).

[2799] E57

[2800] (S)-3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[2801] 

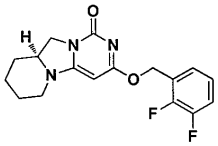
[2802] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2803] LCMS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 3.30분 (체류 시간).

[2804] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46-7.43 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.02-1.44 (m, 6H).

[2805] E58

[2806] (S)-3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[2807] 

[2808] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

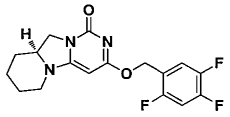
[2809] LCMS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 3.89분 (체류 시간).

[2810] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.05 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.78-3.49 (m, 3H), 2.99 (d, J = 2.7Hz, 1H), 1.96-1.45 (m, 6H).

[2811] E59

[2812] (S)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리

미딘-1-온

[2813] 

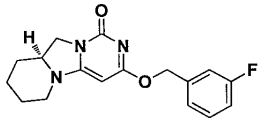
[2814] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2815] LCMS (ESI): m/z 352 $[M + H]^+$; 4.00분 (체류 시간).

[2816] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.27 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.76-3.50 (m, 3H), 3.01-3.00 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 3H).

[2817] E60

[2818] (S)-3-((3-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[2819] 

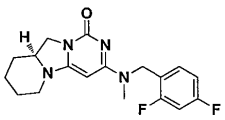
[2820] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 및 (3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2821] LCMS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 3.83분 (체류 시간).

[2822] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz,1H), 5.38 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.51-1.45 (m, 3H).

[2823] E61

[2824] (S)-3-((2,4-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[2825] 

[2826] DMF (3 mL) 중 (S)-3-((2,4-디플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 (64.0 mg, 0.193 mmol) 및 K_2CO_3 (133 mg, 0.965 mmol)의 용액에 실온에서 CH_3I (137 mg, 0.965 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, EtOAc (30 mLx3)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (39 mg, 59%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

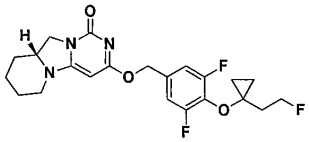
[2827] LCMS (ESI): m/z 347 $[M + H]^+$; 3.11분 (체류 시간).

[2828] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61-7.58 (m, 1H), 6.88-6.73 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.56-1.36 (m, 3H).

[2829] E62

[2830] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도

[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



[2831]

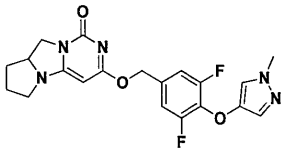
[2832] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 및 (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2833] LCMS (ESI): m/z 436 $[M + H]^+$; 4.48분 (체류 시간).

[2834] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-6.92 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.11 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H).

[2835] E63

[2836] 3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[2837]

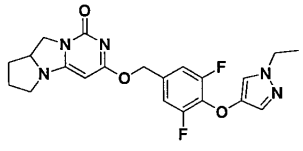
[2838] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (85 mg, 0.402 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (96 mg, 0.402 mmol)의 용액에, 수소화나트륨 (48.2 mg, 1.205 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 켄칭하고, C-18 플래쉬 칼럼에 의해 정제하고, 용매를 제거하여 3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온의 백색 고체 (55 mg, 0.126 mmol, 31.3% 수율)를 수득하였다.

[2839] LC-MS (ESI): m/z 416 $[M + H]^+$; 3.55분 (체류 시간).

[2840] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.30-5.23 (q, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 1H).

[2841] E64

[2842] 3-((4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[2843]

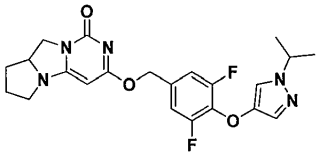
[2844] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2845] LC-MS (ESI): m/z 430 $[M + H]^+$; 3.71분 (체류 시간).

[2846] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.30-5.23 (q, 2H), 4.07-3.99 (m, 4H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.33-1.23 (t, 3H).

[2847] E65

[2848] 3-((3,5-디플루오로-4-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2849] 

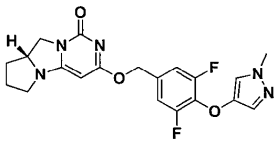
[2850] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2851] LC-MS (ESI): m/z 444 $[M + H]^+$; 2.56분 (체류 시간).

[2852] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.69 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.30-5.23 (q, 2H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.36-1.34 (d, 6H).

[2853] E66

[2854] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2855] 

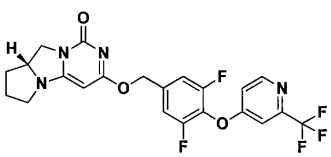
[2856] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2857] LC-MS (ESI): m/z 416 $[M + H]^+$; 2.28분 (체류 시간).

[2858] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.30-5.23 (q, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 1H).

[2859] E67

[2860] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2861] 

[2862] DMF (10 mL) 중 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (85 mg, 0.402 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (123 mg, 0.402

mmol)의 용액에 수소화나트륨 (48.2 mg, 1.205 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 켄칭하고, C-18 플래쉬 칼럼에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 0.099 mmol, 24.62% 수율)을 백색으로서 수득하였다.

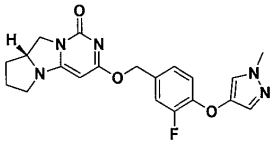
[2863] LC-MS (ESI): m/z 481 $[M + H]^+$; 2.83분 (체류 시간).

[2864] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.68 (d, 1H), 7.67-7.66 (d, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.33-7.31 (dd, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.37-5.30 (q, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H).

[2865] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): - 66.65, - 126.83.

[2866] E68

[2867] (R)-3-((3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2868] 

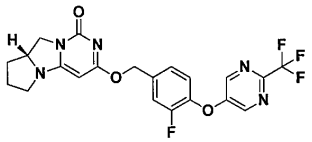
[2869] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3-플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2870] LC-MS (ESI): m/z 398 $[M + H]^+$; 2.28분 (체류 시간).

[2871] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.19-7.17 (d, 1H), 7.09-7.05 (t, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.25-5.18 (q, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 3H), 1.48-1.41 (m, 1H).

[2872] E69

[2873] (R)-3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2874] 

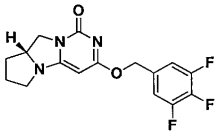
[2875] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2876] LC-MS (ESI): m/z 464 $[M + H]^+$; 2.71분 (체류 시간).

[2877] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.89 (s, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.36-7.34 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.35-5.28 (q, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.08-1.84 (m, 3H), 1.49-1.39 (m, 1H).

[2878] E70

[2879] (R)-3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2880] 

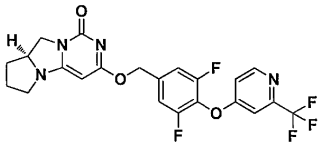
[2881] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2882] LC-MS (ESI): m/z 338 $[M + H]^+$; 2.37분 (체류 시간).

[2883] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.41-7.37 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.30-5.23 (s, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.20-1.97 (m, 3H), 1.52-1.42 (m, 1H).

[2884] E71

[2885] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2886] 

[2887] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2888] LC-MS (ESI): m/z 481 $[M + H]^+$; 3.04분 (체류 시간).

[2889] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.68 (d, 1H), 7.68-7.67 (d, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.33-7.31 (dd, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.889-3.86 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.50-1.45 (m, 1H).

[2890] 예시적인 방법을 제공한다: DMF (10 mL) 중 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (57 mg, 0.269 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (82 mg, 0.269 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (32.3 mg, 0.808 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 켄칭하고, C-18 플래쉬 칼럼에 의해 정제하여 표제 화합물 (45.8 mg, 0.091 mmol, 33.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

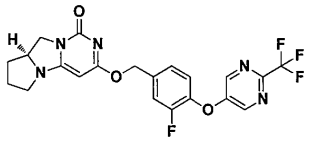
[2891] LC-MS (ESI): m/z 481 $[M + H]^+$; 3.04분 (체류 시간).

[2892] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.68 (d, 1H), 7.68-7.67 (d, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.33-7.31 (dd, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.50-1.45 (m, 1H).

[2893] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): - 66.62, - 126.82.

[2894] E72

[2895] (S)-3-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[2896]

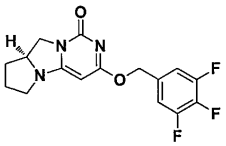
[2897] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2898] LC-MS (ESI): m/z 464 $[M + H]^+$; 2.89분 (체류 시간).

[2899] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.89 (s, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.36-7.34 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.35-5.28 (q, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H).

[2900] E73

[2901] (S)-3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[2902]

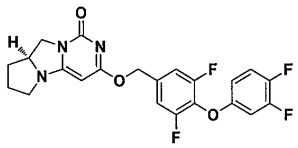
[2903] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2904] LC-MS (ESI): m/z 338 $[M + H]^+$; 2.37분 (체류 시간).

[2905] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.41-7.37 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.30-5.23 (s, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.20-1.97 (m, 3H), 1.52-1.42 (m, 1H).

[2906] E74

[2907] (S)-3-((4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[2908]

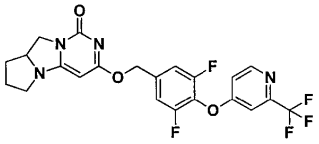
[2909] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-(3,4-디플루오로페녹시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2910] LC-MS (ESI): m/z 448 $[M + H]^+$; 2.98분 (체류 시간).

[2911] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.58-7.41 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.31-5.27 (q, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.88-3.86(m, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.02-1.76 (m, 3H), 1.47-1.44 (m, 1H).

[2912] E75

[2913] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[2914]

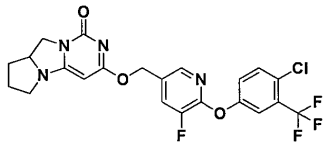
[2915] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2916] LC-MS (ESI): m/z 481 $[M + H]^+$; 2.83분 (체류 시간).

[2917] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.68 (d, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.33-7.31 (dd, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.37-5.30 (q, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H).

[2918] E76

[2919] 3-((6-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-플루오로피리딘-3-일)메톡시)-7,8,8a,9 테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[2920]

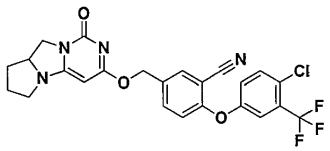
[2921] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (6-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-플루오로피리딘-3-일)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2922] LC-MS (ESI): m/z 498 $[M + H]^+$; 3.14분 (체류 시간).

[2923] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04-7.98 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.62-7.60 (q, 1H), 7.33-7.31 (dd, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.31-5.23 (q, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.26-3.26 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.45-1.40 (m, 1H).

[2924] E77

[2925] 2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴



[2926]

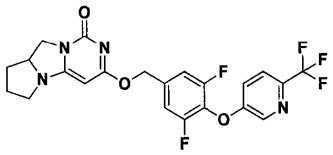
[2927] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 2-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2928] LC-MS (ESI): m/z 503 $[M + H]^+$; 3.34분 (체류 시간).

[2929] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03-8.02 (d, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.37-5.30 (q, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.57-1.47 (m, 1H).

[2930] E78

[2931] 3-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2932] 

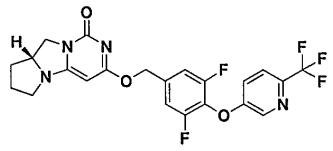
[2933] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2934] LC-MS (ESI): m/z 481 $[M + H]^+$; 3.09분 (체류 시간).

[2935] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.69 (d, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.65-7.62 (dd, 1H), 7.46-7.44(d, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.37-5.29 (q, 2H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H).

[2936] E79

[2937] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2938] 

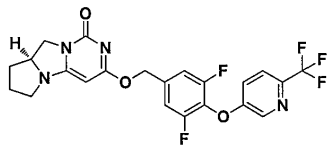
[2939] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2940] LC-MS (ESI): m/z 481 $[M + H]^+$; 3.08분 (체류 시간).

[2941] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.69 (d, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.65-7.62 (dd, 1H), 7.46-7.44(d, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.37-5.29 (q, 2H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 1H).

[2942] E80

[2943] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2944] 

[2945] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

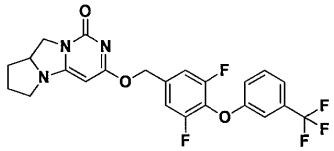
[2946] LC-MS (ESI): m/z 481 $[M + H]^+$; 3.08분 (체류 시간).

[2947] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.69 (d, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.65-7.62 (dd, 1H), 7.46-7.44(d, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.37-5.29 (q, 2H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.05-

1.85 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 1H).

[2948] E81

[2949] 3-((3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2950] 

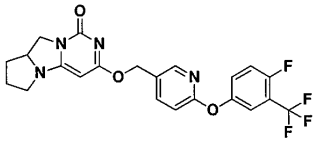
[2951] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2952] LC-MS (ESI): m/z 480 $[M + H]^+$; 3.43분 (체류 시간).

[2953] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64-7.60 (t, 1H), 7.53-7.51 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.28-7.26(m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.35-5.28 (q, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H).

[2954] E82

[2955] 3-((6-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘-3-일)메톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2956] 

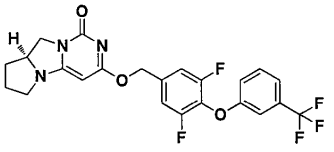
[2957] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (6-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘-3-일)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2958] LC-MS (ESI): m/z 463 $[M + H]^+$; 2.86분 (체류 시간).

[2959] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20-8.20 (d, 1H), 7.97-7.96 (d, 1H), 7.95-7.56 (m, 3H), 7.16-7.14(d, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.29-5.21 (q, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H).

[2960] E83

[2961] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2962] 

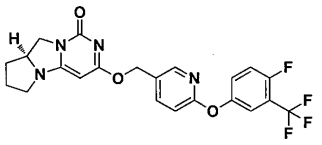
[2963] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2964] LC-MS (ESI): m/z 480 $[M + H]^+$; 3.17분 (체류 시간).

[2965] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64-7.60 (t, 1H), 7.53-7.51 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.28-7.26(m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.35-5.28 (q, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H).

[2966] E84

[2967] (S)-3-((6-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘-3-일)메톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2968] 

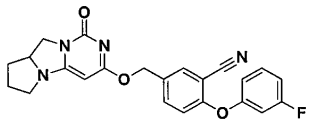
[2969] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (6-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘-3-일)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2970] LC-MS (ESI): m/z 463 $[M + H]^+$; 2.86분 (체류 시간).

[2971] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20-8.20 (d, 1H), 7.97-7.96 (d, 1H), 7.95-7.56 (m, 3H), 7.16-7.14(d, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.29-5.21 (q, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H).

[2972] E85

[2973] 2-(3-플루오로페녹시)-5-(((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[2974] 

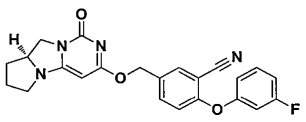
[2975] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 2-(3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2976] LC-MS (ESI): m/z 419 $[M + H]^+$; 2.89분 (체류 시간).

[2977] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.97-7.96 (d, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.53-7.47 (q, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.32-5.24 (q, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.48-1.38 (m, 1H).

[2978] E86

[2979] (S)-2-(3-플루오로페녹시)-5-(((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[2980] 

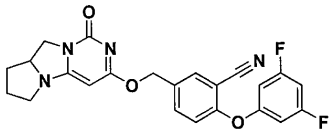
[2981] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 2-(3-플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2982] LC-MS (ESI): m/z 419 $[M + H]^+$; 2.89분 (체류 시간).

[2983] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.97-7.96 (d, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.53-7.48 (q, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.32-5.24 (q, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.04-1.82 (m, 3H), 1.48-1.38 (m, 1H).

[2984] E87

[2985] 2-(3,5-디플루오로페녹시)-5-(((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[2986] 

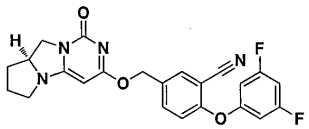
[2987] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 2-(3,5-디플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2988] LC-MS (ESI): m/z 437 $[M + H]^+$; 2.96분 (체류 시간).

[2989] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.95-7.95 (d, 1H), 7.72-7.69 (dd, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.31-5.23 (q, 2H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.05-1.81 (m, 3H), 1.48-1.38 (m, 1H).

[2990] E88

[2991] (S)-2-(3,5-디플루오로페녹시)-5-(((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[2992] 

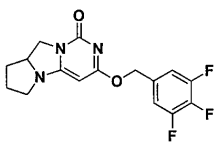
[2993] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 2-(3,5-디플루오로페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2994] LC-MS (ESI): m/z 437 $[M + H]^+$; 2.96분 (체류 시간).

[2995] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.95-7.95 (d, 1H), 7.72-7.69 (dd, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.31-5.23 (q, 2H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.48-1.38 (m, 1H).

[2996] E89

[2997] 3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[2998] 

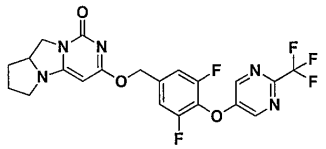
[2999] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3000] LC-MS (ESI): m/z 338 $[M + H]^+$; 2.53분 (체류 시간).

[3001] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.40-7.36 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.33-5.20 (q, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.48-1.41 (m, 1H).

[3002] E90

[3003] 3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3004] 

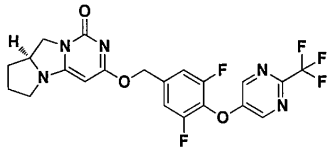
[3005] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3006] LC-MS (ESI): m/z 482 $[M + H]^+$; 2.85분 (체류 시간).

[3007] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.45-5.36 (q, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.18-1.97 (m, 3H), 1.57-1.47 (m, 1H).

[3008] E91

[3009] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3010] 

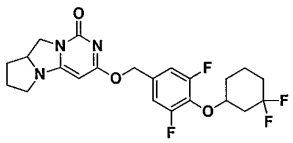
[3011] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3012] LC-MS (ESI): m/z 482 $[M + H]^+$; 2.85분 (체류 시간).

[3013] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.45-5.36 (q, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.17-1.97 (m, 3H), 1.57-1.47 (m, 1H).

[3014] E92

[3015] 3-((4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3016] 

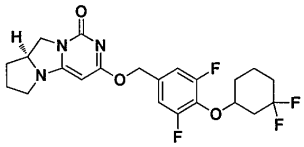
[3017] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3018] LC-MS (ESI): m/z 454 $[M + H]^+$; 3.13분 (체류 시간).

[3019] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.23-7.21 (d, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.28-5.18 (q, 2H), 4.22-3.85 (m, 4H), 3.33-3.27 (m, 3H), 2.19-1.75 (m, 8H), 1.59-1.43 (m, 3H).

[3020] E93

[3021] (S)-3-((4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3022] 

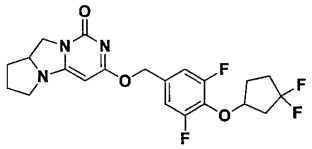
[3023] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3024] LC-MS (ESI): m/z 454 $[M + H]^+$; 3.14분 (체류 시간).

[3025] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.23-7.21 (d, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.28-5.18 (q, 2H), 4.22-3.85 (m, 4H), 3.33-3.27 (m, 3H), 2.19-1.75 (m, 8H), 1.59-1.43 (m, 3H).

[3026] E94

[3027] 3-((4-((3,3-디플루오로시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3028] 

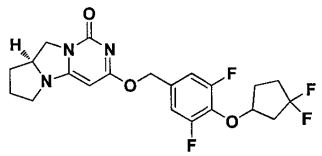
[3029] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-((3,3-디플루오로시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3030] LC-MS (ESI): m/z 440 $[M + H]^+$; 2.81분 (체류 시간).

[3031] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.24-7.24 (d, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.26-5.18 (q, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 3H), 2.40-1.87 (m, 8H), 1.46-1.41 (m, 1H).

[3032] E95

[3033] (S)-3-((4-((3,3-디플루오로시클로펜틸)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3034] 

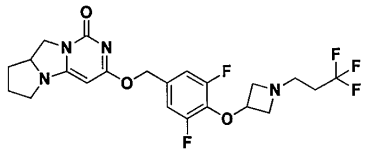
[3035] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-((3,3-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3036] LC-MS (ESI): m/z 440 $[M + H]^+$; 2.81분 (체류 시간).

[3037] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.24-7.24 (d, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.26-5.18 (q, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 3H), 2.40-1.87 (m, 8H), 1.46-1.41 (m, 1H).

[3038] E96

[3039] 3-((3,5-디플루오로-4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3040] 

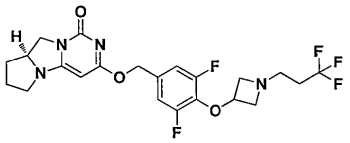
[3041] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3042] LC-MS (ESI): m/z 487 $[M + H]^+$; 2.11분 (체류 시간).

[3043] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.03-8.01 (d, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.05-5.98 (q, 2H), 5.56-5.54 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H).

[3044] E97

[3045] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3046] 

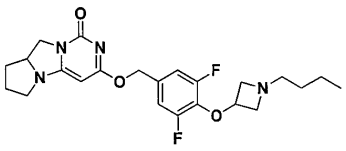
[3047] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3048] LC-MS (ESI): m/z 487 $[M + H]^+$; 2.10분 (체류 시간).

[3049] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03-8.01 (d, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.05-5.98 (q, 2H), 5.56-5.54 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H).

[3050] E98

[3051] 3-((4-((1-부틸아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3052] 

[3053] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-((1-부틸아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차

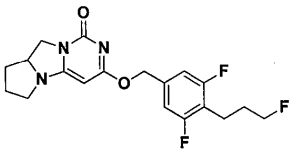
에 의해 제조하였다.

[3054] LC-MS (ESI): m/z 447 $[M + H]^+$; 2.06분 (체류 시간).

[3055] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21-7.18 (d, 2H), 5.32-5.16 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.04-3.78 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.31-3.27(m, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.46-1.41(m, 1H), 1.30-1.20 (m, 6H), 0.87-0.84 (m, 3H).

[3056] E99

[3057] 3-((3,5-디플루오로-4-(3-플루오로프로필)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3058] 

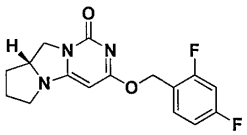
[3059] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-(3-플루오로프로필)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3060] LC-MS (ESI): m/z 380 $[M + H]^+$; 2.61분 (체류 시간).

[3061] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.13-7.11 (d, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.26-5.21 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.30-3.28(m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H).

[3062] E100

[3063] (R)-3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3064] 

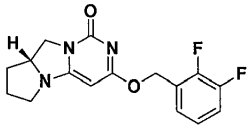
[3065] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4-디플루오로-페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3066] LC-MS (ESI): m/z 320 $[M + H]^+$; 3.65분 (체류 시간).

[3067] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (q, 1H), 6.89-6.80 (m, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.21-4.01 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.51-1.40 (m, 1H).

[3068] E101

[3069] (R)-3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3070] 

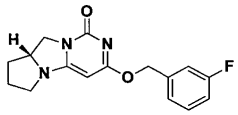
[3071] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,3-디플루오로-페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3072] LC-MS (ESI): m/z 320$[M + H]^+$; 3.65분 (체류 시간).

[3073] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.02 (m, 3H), 5.51-5.41 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.21-4.02 (m, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.20-1.93 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 1H).

[3074] E102

[3075] (R)-3-((3-플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3076] 

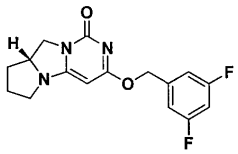
[3077] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3078] LC-MS (ESI): m/z 302 $[M + H]^+$; 3.60분 (체류 시간).

[3079] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.28 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.44-5.33 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.19-1.93 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 1H).

[3080] E103

[3081] (R)-3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3082] 

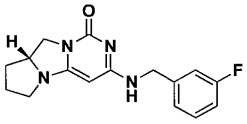
[3083] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4-디플루오로-페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3084] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.91 (d, 2H), 6.77-6.71 (m, 1H), 5.43-4.32 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.22-4.03 (m, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.53-1.39 (m, 1H).

[3085] LC-MS (ESI): m/z 320 $[M + H]^+$; 3.78분 (체류 시간).

[3086] E104

[3087] (R)-3-((3-플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3088] 

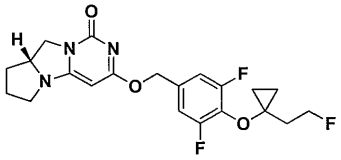
[3089] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (100 mg, 0.473 mmol) 및 (3-플루오로페닐)메탄아민 (118 mg, 0.946 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (610 mg, 4.73 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 2시간 동안 120℃로 가열하고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (135 mg, 96%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[3090] LC-MS (ESI): m/z 301 $[M + H]^+$; 2.87분 (체류 시간).

[3091] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.22 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.11-3.91 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.11-1.87 (m, 3H), 1.45-1.34 (m, 1H).

[3092] E105

[3093] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3094]

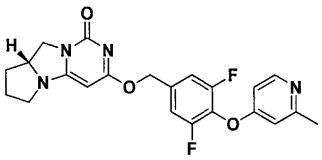
[3095] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3096] LC-MS (ESI): m/z 422 $[M + H]^+$; 4.37분 (체류 시간).

[3097] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-6.94 (m, 2H), 5.35-5.26 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 5H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.65 (t, 2H).

[3098] E106

[3099] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3100]

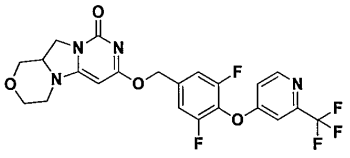
[3101] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3102] LC-MS (ESI): m/z 427 $[M + H]^+$; 2.01분 (체류 시간).

[3103] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33-8.31 (d, 1H), 7.31-7.29 (d, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 5.44-5.35 (m, 3H), 4.18-4.15 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.18-1.98 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 1H).

[3104] E107

[3105] 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3106]

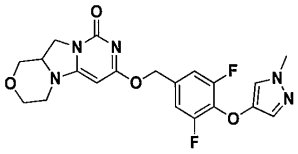
[3107] 표제 화합물을 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3108] LC-MS (ESI): m/z 497 $[M + H]^+$; 2.64분 (체류 시간).

[3109] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.68 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46-6.44 (d, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.11-4.3.79 (m, 4H), 3.68-3.33 (m, 5H).

[3110] E108

[3111] 7-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3112] 

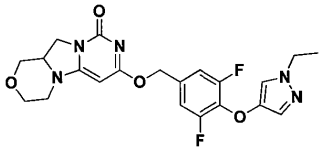
[3113] 표제 화합물을 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3114] LC-MS (ESI): m/z 432 $[M + H]^+$; 2.11분 (체류 시간).

[3115] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 7.61 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.33 (m, 5H).

[3116] E109

[3117] 7-((4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3118] 

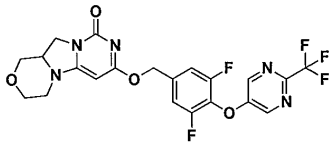
[3119] 표제 화합물을 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3120] LC-MS (ESI): m/z 446 $[M + H]^+$; 3.45분 (체류 시간).

[3121] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.09-3.79 (m, 6H), 3.66-3.51 (s, 2H), 3.40-3.24 (m, 3H), 1.33-1.29 (t, 3H).

[3122] E110

[3123] 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3124] 

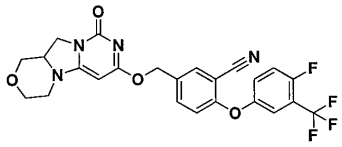
[3125] 표제 화합물을 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3126] LC-MS (ESI): m/z 498 $[M + H]^+$; 2.65분 (체류 시간).

[3127] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 2H), 7.32-7.30 (d, 2H), 5.38-5.35 (m, 3H), 4.14-3.87 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 3H), 3.44-3.33 (t, 2H).

[3128] E111

[3129] 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(((9-옥소-1,3,4,9,11,11a-헥사히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[3130] 

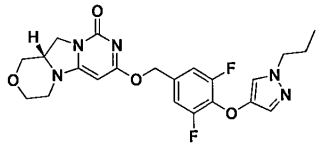
[3131] 표제 화합물을 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-5-(히드록시메틸)벤조니트릴로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3132] LC-MS (ESI): m/z 503 $[M + H]^+$; 2.85분 (체류 시간).

[3133] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.95 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.08-7.05 (d, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.99-3.80 (m, 4H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.44-3.33 (t, 3H).

[3134] E112

[3135] (S)-7-((3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3136] 

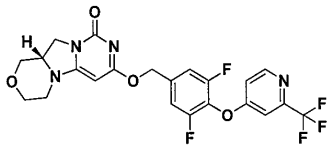
[3137] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3138] LC-MS (ESI): m/z 460 $[M + H]^+$; 2.54분 (체류 시간).

[3139] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.09-3.79 (m, 6H), 3.66-3.51 (s, 2H), 3.40-3.24 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 0.80-0,76 (t, 3H).

[3140] E113

[3141] (S)-7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3142] 

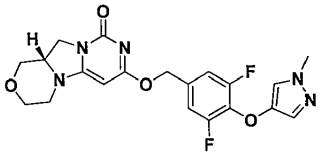
[3143] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3144] LC-MS (ESI): m/z 497 $[M + H]^+$; 2.66분 (체류 시간).

[3145] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.68 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.32-7.31 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.11-3.79 (m, 4H), 3.68-3.26 (m, 5H).

[3146] E114

[3147] (S)-7-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3148] 

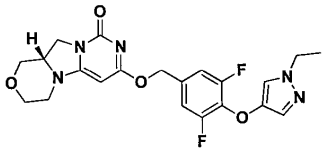
[3149] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3150] LC-MS (ESI): m/z 432 $[M + H]^+$; 2.19분 (체류 시간).

[3151] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.33 (m, 5H).

[3152] E115

[3153] (S)-7-((4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3154] 

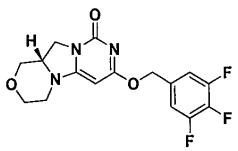
[3155] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3156] LC-MS (ESI): m/z 446 $[M + H]^+$; 2.34분 (체류 시간).

[3157] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.04-3.80 (m, 6H), 3.66-3.51 (s, 2H), 3.40-3.24 (m, 3H), 1.33-1.29 (t, 3H).

[3158] E116

[3159] (S)-7-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3160] 

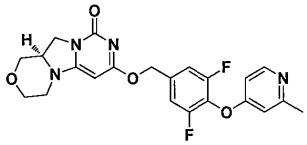
[3161] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3162] LC-MS (ESI): m/z 354 $[M + H]^+$; 2.16분 (체류 시간).

[3163] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.39-7.35 (m, 2H), 5.38(s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.05-3.80 (m, 4H), 3.66-3.66 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 4H).

[3164] E117

[3165] (R)-7-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3166]

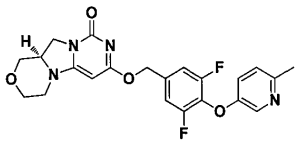
[3167] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3168] LC-MS (ESI): m/z 443 $[M + H]^+$; 1.74분 (체류 시간).

[3169] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36-8.35 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.06-3.81 (m, 4H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.44-3.25 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

[3170] E118

[3171] (R)-7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3172]

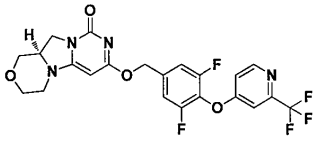
[3173] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3174] LC-MS (ESI): m/z 443 $[M + H]^+$; 1.74분 (체류 시간).

[3175] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26-8.26 (d, 1H), 7.39-7.23 (d, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.06-3.81 (m, 4H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.44-3.25 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

[3176] E119

[3177] (R)-7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3178]

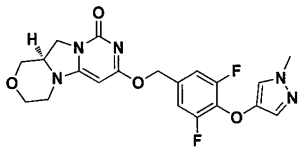
[3179] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3180] LC-MS (ESI): m/z 497 $[M + H]^+$; 2.65분 (체류 시간).

[3181] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-8.68 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.32-7.31 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.06-3.81 (m, 4H), 3.67-3.26 (m, 5H).

[3182] E120

[3183] (R)-7-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3184] 

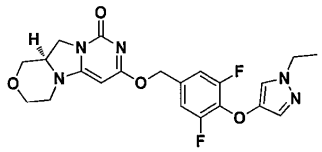
[3185] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3186] LC-MS (ESI): m/z 432 $[M + H]^+$; 2.12분 (체류 시간).

[3187] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 7.61 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.05-3.80 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.27 (m, 5H).

[3188] E121

[3189] (R)-7-((4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3190] 

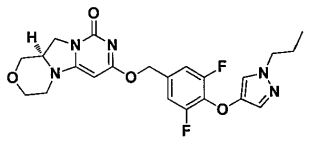
[3191] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3192] LC-MS (ESI): m/z 446 $[M + H]^+$; 2.36분 (체류 시간).

[3193] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.04-3.80 (m, 6H), 3.66-3.51 (s, 2H), 3.40-3.24 (m, 3H), 1.33-1.29 (t, 3H).

[3194] E122

[3195] (R)-7-((3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3196] 

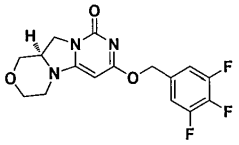
[3197] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3198] LC-MS (ESI): m/z 460 $[M + H]^+$; 2.55분 (체류 시간).

[3199] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.09-3.79 (m, 6H), 3.66-3.51 (s, 2H), 3.40-3.24 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 0.80-0,76 (t, 3H).

[3200] E123

[3201] (R)-7-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3202] 

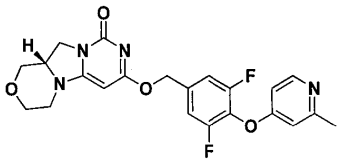
[3203] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3204] LC-MS (ESI): m/z 354 $[M + H]^+$; 2.17분 (체류 시간).

[3205] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.39-7.35 (m, 2H), 5.38(s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.05-3.80 (m, 4H), 3.66-3.66 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 4H).

[3206] E124

[3207] (S)-7-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3208] 

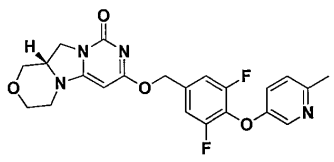
[3209] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3210] LC-MS (ESI): m/z 443 $[M + H]^+$; 1.76분 (체류 시간).

[3211] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36-8.35 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.06-3.81 (m, 4H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.44-3.25 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

[3212] E125

[3213] (S)-7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3214] 

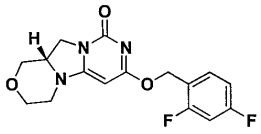
[3215] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3216] LC-MS (ESI): m/z 443 $[M + H]^+$; 1.82분 (체류 시간).

[3217] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26-8.26 (d, 1H), 7.39-7.23 (d, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.06-3.81 (m, 4H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.44-3.25 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

[3218] E126

[3219] (S)-7-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3220] 

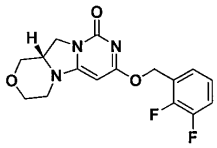
[3221] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3222] LC-MS (ESI): m/z 336 $[M + H]^+$; 3.29분 (체류 시간).

[3223] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (q, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 5.40 (t, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.18-3.88 (m, 4H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.56-3.30 (m, 4H).

[3224] E127

[3225] (S)-7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3226] 

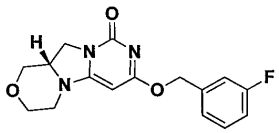
[3227] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3228] LC-MS (ESI): m/z 336 $[M + H]^+$; 3.29분 (체류 시간).

[3229] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.02 (m, 3H), 5.47 (t, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.19-3.88 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.57-3.34 (m, 4H).

[3230] E128

[3231] (S)-7-((3-플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3232] 

[3233] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

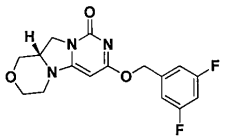
[3234] LC-MS (ESI): m/z 318 $[M + H]^+$; 3.26분 (체류 시간).

[3235] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.28 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.43-5.34 (m, 2H),

5.03 (s, 1H), 4.19-3.90 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 4H).

[3236] E129

[3237] (S)-7-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3238]

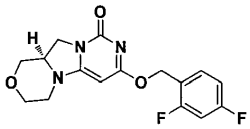
[3239] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3240] LC-MS (ESI): m/z 336[M + H]$^+$; 3.38분 (체류 시간).

[3241] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.91 (d, 2H), 6.76-6.69 (m, 1H), 5.42-5.33 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.19-3.91 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 4H).

[3242] E130

[3243] (R)-7-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3244]

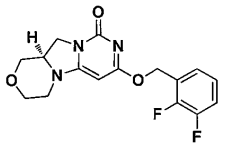
[3245] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3246] LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]$^+$; 3.16분 (체류 시간).

[3247] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.19-3.89 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.57-3.31 (m, 4H).

[3248] E131

[3249] (R)-7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3250]

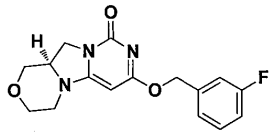
[3251] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3252] LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]$^+$; 3.32분 (체류 시간).

[3253] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.03 (m, 3H), 5.47 (t, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.19-3.89 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.58-3.32 (m, 4H).

[3254] E132

[3255] (R)-7-((3-플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3256]

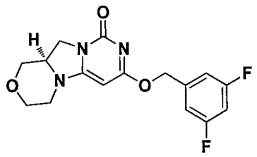
[3257] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3258] LC-MS (ESI): m/z 318 $[M + H]^+$; 3.26분 (체류 시간).

[3259] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.27 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.44-5.35 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.19-3.91 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 4H).

[3260] E133

[3261] (R)-7-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3262]

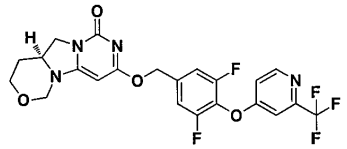
[3263] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3264] LC-MS (ESI): m/z 336$[M + H]^+$; 3.39분 (체류 시간).

[3265] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94-6.88 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 1H), 5.43-5.33 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.20-3.92 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.59-3.36 (m, 4H).

[3266] E134

[3267] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온



[3268]

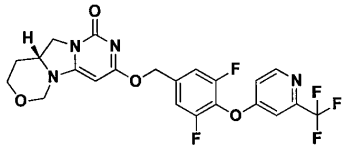
[3269] DMF (4 mL) 중 (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (60 mg, 0.26 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (88 mg, 0.29 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 21 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 빙수로 켄칭하고, EtOAc (40 mLx3)로 추출하였다. 추출물을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: XB C18, 4.6x33 mm; 이동상: A: H_2O, B: MeCN, 30-95% B)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 수율 31%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3270] LC-MS (ESI): m/z 497 $[M + H]^+$; 3.52분 (체류 시간).

[3271] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.51-5.40 (m, 2H), 5.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 3H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H).

[3272] E135

[3273] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3274] 

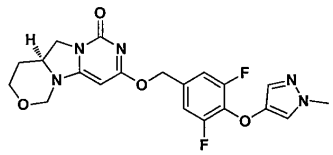
[3275] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (60 mg, 0.26 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (88 mg, 0.29 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3276] LC-MS (ESI): m/z 497 $[M + H]^+$; 3.52분 (체류 시간).

[3277] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.48-5.37 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 3H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H).

[3278] E136

[3279] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3280] 

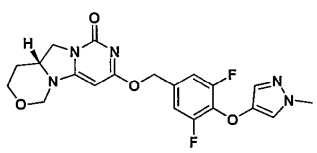
[3281] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (70 mg, 0.29 mmol) 및 (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (60 mg, 0.26 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3282] LC-MS (ESI): m/z 432 $[M + H]^+$; 3.29분 (체류 시간).

[3283] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 5.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.16-4.15 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 3H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H).

[3284] E137

[3285] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3286] 

[3287] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (70 mg, 0.29 mmol) 및 (R)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (60 mg, 0.26 mmol)으

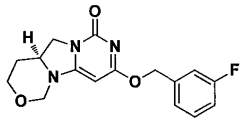
로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3288] LC-MS (ESI): m/z 432 $[M + H]^+$; 3.30분 (체류 시간).

[3289] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H).

[3290] E138

[3291] (S)-3-((3-플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3292] 

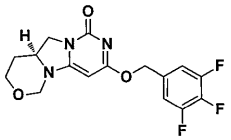
[3293] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (50 mg, 0.20 mmol) 및 (3-플루오로페닐)메탄올 (28 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3294] LC-MS (ESI): m/z 318 $[M + H]^+$; 3.40분 (체류 시간).

[3295] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.24 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.44-5.35 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.02 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18-4.02 (m, 3H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H).

[3296] E139

[3297] (S)-3-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3298] 

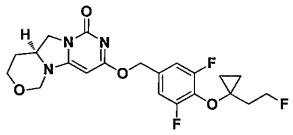
[3299] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (50 mg, 0.20 mmol) 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 (36 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3300] LC-MS (ESI): m/z 354 $[M + H]^+$; 3.69분 (체류 시간).

[3301] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05-7.00 (m, 2H), 5.38-5.28 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 3H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 1.99-1.63 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 1H).

[3302] E140

[3303] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3304] 

[3305] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol) 및 (S)-

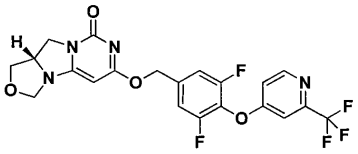
3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (35 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 오일로서 제조하였다.

[3306] LC-MS (ESI): m/z 438 $[M + H]^+$; 4.07분 (체류 시간).

[3307] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-6.92 (m, 2H), 5.35-5.25 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.71-4.60 (m, 2H), 4.16-4.01 (m, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H).

[3308] E141

[3309] (S)-6-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3310] 

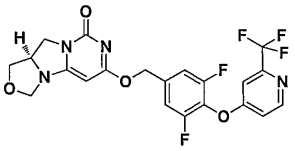
[3311] 표제 화합물을 ((S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (63 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3312] LC-MS (ESI): m/z 483 $[M + H]^+$; 4.04분 (체류 시간).

[3313] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.43 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29-4.11 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 1H).

[3314] E142

[3315] (R)-6-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3316] 

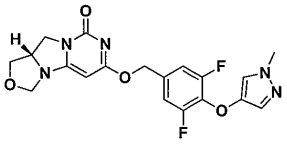
[3317] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (58 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 적색 고체로서 제조하였다.

[3318] LC-MS (ESI): m/z 483 $[M + H]^+$; 3.54분 (체류 시간).

[3319] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.48-5.37 (m, 3H), 5.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.32-4.09 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 1H).

[3320] E143

[3321] (S)-6-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3322]

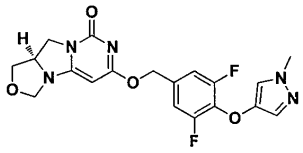
[3323] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (49 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3324] LC-MS (ESI): m/z 418 $[M + H]^+$; 3.36분 (체류 시간).

[3325] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.40-5.32 (m, 3H), 4.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.29-4.09 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H).

[3326] E144

[3327] (R)-6-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3328]

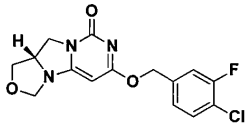
[3329] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (47 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 고체로서 제조하였다.

[3330] LC-MS (ESI): m/z 418 $[M + H]^+$; 3.36분 (체류 시간).

[3331] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (d, J = 2.1 Hz,1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.34(d, J = 3.6 Hz, 3H),4.96 (d, J =6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J =6.0 Hz, 1H), 4.26-4.06 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 1H).

[3332] E145

[3333] (S)-6-((4-클로로-3-플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3334]

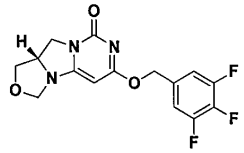
[3335] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (35 mg, 0.16 mmol) 및 (4-클로로-3-플루오로페닐)메탄올 (29 mg, 0.18 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3336] LC-MS (ESI): m/z 338 $[M + H]^+$; 3.64분 (체류 시간).

[3337] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.26 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.37-5.36 (m, 2H), 5.36-5.34 (m, 2H), 4.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 3H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H).

[3338] E146

[3339] (S)-6-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3340]

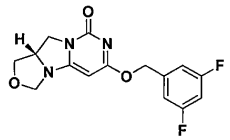
[3341] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (35 mg, 0.16 mmol) 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 (29 mg, 0.18 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3342] LC-MS (ESI): m/z 340 $[M + H]^+$; 3.57분 (체류 시간).

[3343] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05-7.00 (m, 2H), 5.33 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.27-4.13 (m, 3H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H).

[3344] E147

[3345] (S)-6-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3346]

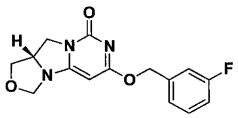
[3347] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (35 mg, 0.16 mmol) 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄올 (26 mg, 0.18 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3348] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.43분 (체류 시간).

[3349] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.93-6.91 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.37 (t, J = 4.2 Hz, 3H), 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.30-4.08 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 1H).

[3350] E148

[3351] (S)-6-((3-플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3352]

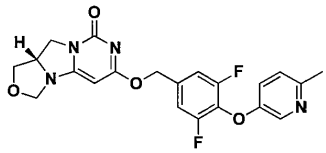
[3353] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (35 mg, 0.16 mmol) 및 (3-플루오로페닐)메탄올 (23 mg, 0.18 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3354] LC-MS (ESI): m/z 304 $[M + H]^+$; 3.30분 (체류 시간).

[3355] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.29 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.39 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29-4.07 (m, 4H), 3.53-3.48 (m, 1H).

[3356] E149

[3357] (S)-6-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로 [3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3358]

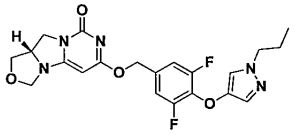
[3359] 표제 화합물을 ((S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (52 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3360] LC-MS (ESI): m/z 429 $[M + H]^+$; 3.55분 (체류 시간).

[3361] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 5.38 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29-4.11 (m, 4H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.52 (s, 3H).

[3362] E150

[3363] (S)-6-((3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3364]

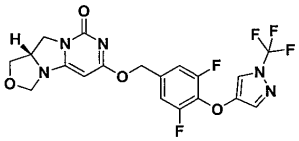
[3365] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (55 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3366] LC-MS (ESI): m/z 446 $[M + H]^+$; 3.78분 (체류 시간).

[3367] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-7.23 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 5.35 (s, 3H), 4.98 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.28-4.10 (m, 4H), 3.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 3H).

[3368] E151

[3369] (S)-6-((3,5-디플루오로-4-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3370]

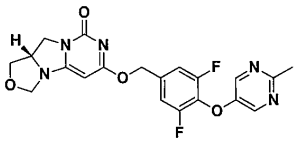
[3371] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (61 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3372] LC-MS (ESI): m/z 472 $[M + H]^+$; 4.11분 (체류 시간).

[3373] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.38 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 4.99 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.54-3.50 (m, 1H).

[3374] E152

[3375] (S)-6-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로 [3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3376]

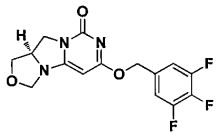
[3377] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올 (52 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3378] LC-MS (ESI): m/z 430 $[M + H]^+$; 3.35분 (체류 시간).

[3379] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.41 (t, J = 3.6 Hz, 3H), 5.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30-4.11 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.73 (s, 3H).

[3380] E153

[3381] (R)-6-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3382]

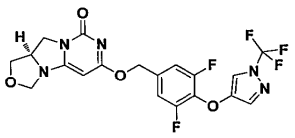
[3383] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 (27 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3384] LC-MS (ESI): m/z 340 $[M + H]^+$; 3.58분 (체류 시간).

[3385] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.35-5.28 (m, 3H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31-4.08 (m, 4H), 3.51 (t, J =7.2Hz, 1H).

[3386] E154

[3387] (R)-6-((3,5-디플루오로-4-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3388]

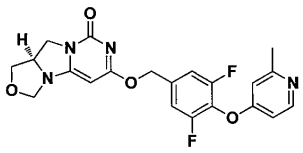
[3389] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (56 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 고체로서 제조하였다.

[3390] LC-MS (ESI): m/z 472 $[M + H]^+$; 4.07분 (체류 시간).

[3391] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.35 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 4.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26-4.08 (m, 4H), 3.50-3.49 (m, 1H).

[3392] E155

[3393] (R)-6-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로 [3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3394]

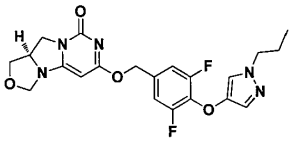
[3395] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (48 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3396] LC-MS (ESI): m/z 429 $[M + H]^+$; 2.93분 (체류 시간).

[3397] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 5.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30-4.13 (m, 4H), 3.55-3.51 (m, 1H), 2.53 (m, 3H).

[3398] E156

[3399] (R)-6-((3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3400]

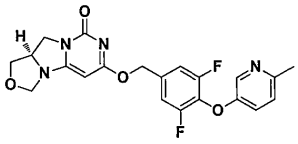
[3401] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (51 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 무색 오일로서 제조하였다.

[3402] LC-MS (ESI): m/z 446 $[M + H]^+$; 3.78분 (체류 시간).

[3403] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.36 (t, J = 1.2 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29-4.08 (m, 4H), 3.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 3H).

[3404] E157

[3405] (R)-6-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로 [3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3406]

[3407] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (48 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 오일로서 제조하였다.

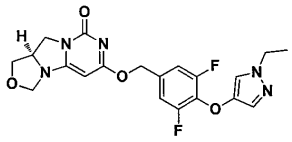
[3408] LC-MS (ESI): m/z 429 $[M + H]^+$; 3.62분 (체류 시간).

[3409] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 4H) 5.37 (t, J = 3.6 Hz, 3H), 4.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 4H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

[3410] E158

[3411] (R)-6-((4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로

[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3412]

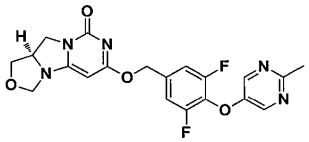
[3413] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 (48 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 무색 오일로서 제조하였다.

[3414] LC-MS (ESI): m/z 432 $[M + H]^+$; 3.03분 (체류 시간).

[3415] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 5.38 (m, 3H), 4.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.29 (m, 7H), 3.52-3.48 (m, 1H), 1.43 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

[3416] E159

[3417] (R)-6-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리미딘-5-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로 [3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3418]

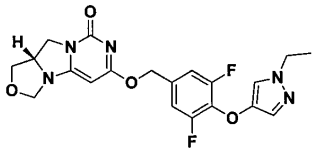
[3419] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리미딘-5-일)옥시)페닐)메탄올 (48 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 적색 고체로서 제조하였다.

[3420] LC-MS (ESI): m/z 430 $[M + H]^+$; 2.80분 (체류 시간).

[3421] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (s, 2H), 7.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.43-5.35 (m, 3H), 4.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.30-4.08 (m, 4H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.69 (s, 3H).

[3422] E160

[3423] (S)-6-((4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로 [3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3424]

[3425] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (4-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올 (52 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

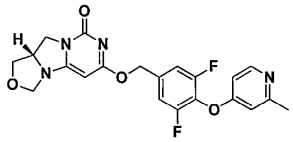
[3426] LC-MS (ESI): m/z 432 $[M + H]^+$; 3.56분 (체류 시간).

[3427] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.36 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 4.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 4H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 5.4 Hz, 3H).

[3428] E161

[3429] (S)-6-((3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이

미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3430] 

[3431] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (52 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

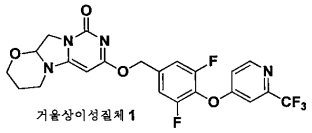
[3432] LC-MS (ESI): m/z 429 $[M + H]^+$; 3.51분 (체류 시간).

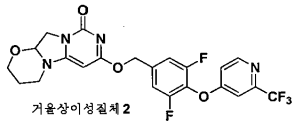
[3433] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.69-6.65 (m, 2H), 5.41 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.99 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.29-4.11 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.50 (d, J = 3.0 Hz, 3H).

[3434] E162 및 E163

[3435] E162: 거울상이성질체 1: 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-b][1,3]옥사진-9(2H)-온

[3436] E163: 거울상이성질체 2: 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-b][1,3]옥사진-9(2H)-온

[3437] 



[3438] 톨루엔 (5 mL) 중 3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-b][1,3]옥사진-7,9(2H,8H)-디온 (104 mg, 0.5 mmol) 및 Ag_2CO_3 (344 mg, 1.3 mmol)의 혼합물을 70℃로 가열하였다. 이어서, 4-(4-(브로모메틸)-2,6-디플루오로페녹시)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (220 mg, 0.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 추가로 키랄 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 거울상이성질체 1 (15 mg, 수율 6%) 및 거울상이성질체 2 (12 mg, 수율 5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3439] 거울상이성질체 1

[3440] LC-MS (ESI): m/z 497 $[M + H]^+$; 4.30분 (체류 시간).

[3441] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.28-5.26 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 3H), 3.53-3.22 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H).

[3442] 거울상이성질체 2

[3443] LC-MS (ESI): m/z 497 $[M + H]^+$; 3.71분 (체류 시간).

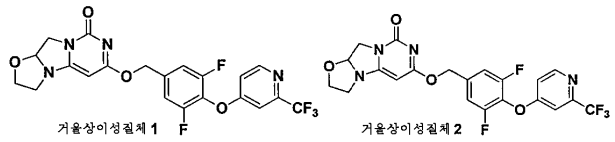
[3444] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.28-5.26 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H).

[3445] E164 및 E165

[3446] E164: 거울상이성질체 1: 6-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디

히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3447] E165: 거울상이성질체 2: 6-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3448] 

[3449] 톨루엔 (4 mL) 중 10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-6,8(3H,7H)-디온 (80 mg, 0.410 mmol) 및 Ag_2CO_3 (282 mg, 1.03 mmol)의 혼합물을 70℃로 가열하였다. 이어서, 4-(4-(브로모메틸)-2,6-디플루오로페녹시)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (166 mg, 0.451 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 100℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 25/1)에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 추가로 키랄 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 거울상이성질체 1 (6 mg, 수율 3%) 및 거울상이성질체 2 (5 mg, 수율 3%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3450] 거울상이성질체 1

[3451] LC-MS (ESI): m/z 483 $[M + H]^+$; 3.65분 (체류 시간).

[3452] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.06-3.78 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H).

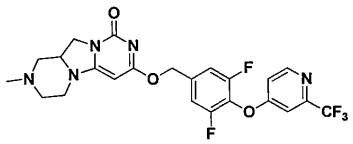
[3453] 거울상이성질체 2

[3454] LC-MS (ESI): m/z 483 $[M + H]^+$; 3.65분 (체류 시간).

[3455] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.06-3.78 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H).

[3456] E166

[3457] 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[3458] 

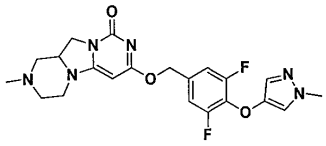
[3459] 표제 화합물을 7-클로로-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (50 mg, 0.21 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올 (70 mg, 0.23 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 회백색 고체로서 제조하였다.

[3460] LC-MS (ESI): m/z 510 $[M + H]^+$; 3.05분 (체류 시간).

[3461] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.47-5.05 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17-1.98 (m, 2H).

[3462] E167

[3463] 7-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온



[3464]

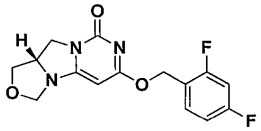
[3465] 표제 화합물을 7-클로로-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (50 mg, 0.21 mmol) 및 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (55 mg, 0.23 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 고체로서 제조하였다.

[3466] LC-MS (ESI): m/z 445 $[M + H]^+$; 2.73분 (체류 시간).

[3467] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.18 (m, 1H), 7.17-7.05 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 5.39-5.30 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17-1.97 (m, 2H).

[3468] E168

[3469] (S)-6-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3470]

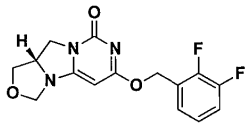
[3471] 표제 화합물을 (2,4-디플루오로페닐)메탄올 (26 mg, 0.18 mmol) 및 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (35 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3472] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.35분 (체류 시간).

[3473] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 5.41 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H).

[3474] E169

[3475] (S)-6-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3476]

[3477] 표제 화합물을 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 (26 mg, 0.18 mmol) 및 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (35 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

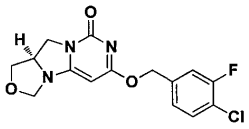
[3478] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.36분 (체류 시간).

[3479] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.09 (m, 3H), 5.48-5.47 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H) 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 3H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H).

[3480] E170

[3481] (R)-6-((4-클로로-3-플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-

8(3H)-온

[3482] 

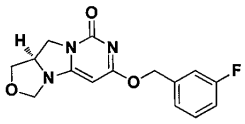
[3483] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (4-클로로-3-플루오로페닐)메탄올 (30 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 고체로서 제조하였다.

[3484] LC-MS (ESI): m/z 338 $[M + H]^+$; 3.64분 (체류 시간).

[3485] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.34 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 4.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.26-4.06 (m, 4H), 3.52-3.46 (m, 1H).

[3486] E171

[3487] (R)-6-((3-플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3488] 

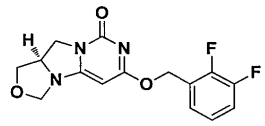
[3489] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3-플루오로페닐)메탄올 (24 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 고체로서 제조하였다.

[3490] LC-MS (ESI): m/z 304 $[M + H]^+$; 3.29분 (체류 시간).

[3491] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.26 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.41-5.33 (m, 3H), 4.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.27-4.04 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 1H).

[3492] E172

[3493] (R)-6-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3494] 

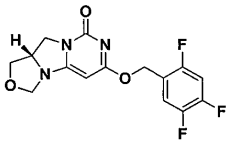
[3495] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 (27 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 오일로서 제조하였다.

[3496] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.44분 (체류 시간).

[3497] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19-7.06 (m, 3H), 5.45 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.94 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29-4.05 (m, 4H), 3.51-3.46 (m, 1H).

[3498] E173

[3499] (S)-6-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3500] 

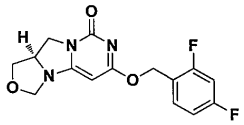
[3501] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (35 mg, 0.16 mmol) 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 (29 mg, 0.18 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3502] LC-MS (ESI): m/z 340 $[M + H]^+$; 3.48분 (체류 시간).

[3503] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.24 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27-4.08 (m, 4H), 3.53-3.48 (m, 1H).

[3504] E174

[3505] (R)-6-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3506] 

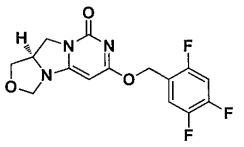
[3507] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올 (27 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3508] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.37분 (체류 시간).

[3509] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.43 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 5.40 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26-4.06 (m, 4H), 3.51-3.46 (m, 1H).

[3510] E175

[3511] (R)-6-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3512] 

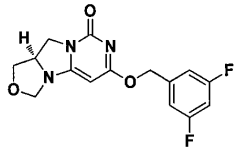
[3513] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 (31 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3514] LC-MS (ESI): m/z 340 $[M + H]^+$; 3.46분 (체류 시간).

[3515] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.28 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.39 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29-4.07 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 1H).

[3516] E176

[3517] (R)-6-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3518]

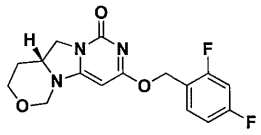
[3519] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.19 mmol) 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄올 (27 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 오일로서 제조하였다.

[3520] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.43분 (체류 시간).

[3521] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.77-6.70 (m, 1H), 5.41-5.32 (m, 3H), 4.97 (d, J = 5.4 Hz, 12H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31-4.07 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 1H).

[3522] E177

[3523] (R)-3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온



[3524]

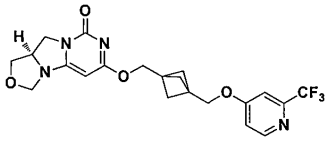
[3525] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (45 mg, 0.20 mmol) 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올 (32 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3526] LC-MS (ESI): m/z 336 $[M + H]^+$; 3.40분 (체류 시간).

[3527] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.47-5.41 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.15-4.02 (m, 3H), 4.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H).

[3528] E178

[3529] (R)-6-((3-(((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3530]

[3531] 건조 DMF (2 mL) 중 (3-(((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올 (15 mg, 0.055 mmol)의 용액에 10℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 5 mg, 0.110 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (12 mg, 0.055 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙수 (5 mL)로 희석하고, EA (10 mLx2)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4 mg, 수율 16%)을 백색 고체로서 수득하였다.

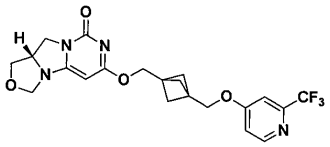
[3532] LC-MS (ESI): m/z 451 $[M + H]^+$; 3.81분 (체류 시간).

[3533] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.31

(s, 1H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 1.85 (s, 6H).

[3534] E179

[3535] (S)-6-((3-(((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3536]

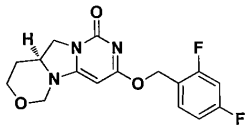
[3537] 건조 DMF (2 mL) 중 (3-(((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올 (15 mg, 0.055 mmol)의 용액에 10℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 5 mg, 0.110 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (12 mg, 0.055 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙수 (5 mL)로 희석하고, EA (10 mLx2)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 수율 16%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3538] LC-MS (ESI): m/z 451 $[M + H]^+$; 3.80분 (체류 시간).

[3539] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 1H), 1.86 (s, 6H).

[3540] E180

[3541] (S)-3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온



[3542]

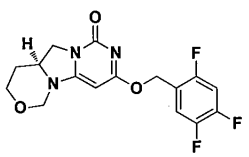
[3543] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (50 mg, 0.20 mmol) 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올 (32 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3544] LC-MS (ESI): m/z 336 $[M + H]^+$; 3.40분 (체류 시간).

[3545] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49-7.42 (m, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 5.42 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.01 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.17-4.02 (m, 3H), 3.96 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H) 1.99-1.92 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H).

[3546] E181

[3547] (S)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온



[3548]

[3549] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

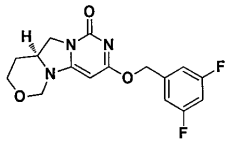
(50 mg, 0.20 mmol) 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 (36 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3550] LC-MS (ESI): m/z 354 $[M + H]^+$; 3.58분 (체류 시간).

[3551] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.29 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.46-5.40 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.19-4.03 (m, 3H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H).

[3552] E182

[3553] (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3554] 

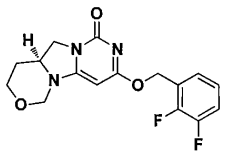
[3555] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (50 mg, 0.20 mmol) 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄올 (32 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3556] LC-MS (ESI): m/z 336 $[M + H]^+$; 3.55분 (체류 시간).

[3557] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.95-6.91 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.45-5.35 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.06 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 3H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H).

[3558] E183

[3559] (S)-3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3560] 

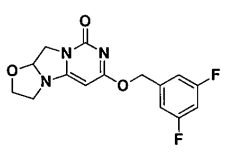
[3561] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (50 mg, 0.20 mmol) 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 (32 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3562] LC-MS (ESI): m/z 336 $[M + H]^+$; 3.46분 (체류 시간).

[3563] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 5.48-5.47 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.17-4.02 (m, 4H), 3.80-3.72 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H).

[3564] E184

[3565] 6-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3566] 

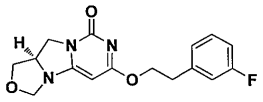
[3567] 톨루엔 (5 mL) 중 10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-6,8(3H,7H)-디온 (195 mg, 1.0 mmol) 및 Ag_2CO_3 (688 mg, 2.5 mmol)의 혼합물을 70℃로 가열하였다. 이어서, 1-(브로모메틸)-3,5-디플루오로벤젠 (288 mg, 1.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 수율 25%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3568] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.57분 (체류 시간).

[3569] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94-6.90 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.38 (d, J = 3.0 Hz 1H), 5.18 (s, 2H), 5.17 (d, J = 4.5 Hz 1H), 4.35-4.30 (s, 1H), 4.16-3.87 (s, 3H), 3.56 (t, J = 6.9 Hz 2H).

[3570] E185

[3571] (R)-6-(3-플루오로페네톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3572] 

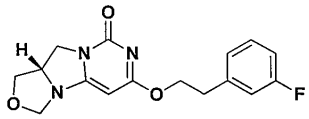
[3573] 표제 화합물을 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (50 mg, 0.23 mmol) 및 2-(3-플루오로페닐)에탄올 (36 mg, 0.26 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3574] LC-MS (ESI): m/z 318 $[M + H]^+$; 3.54분 (체류 시간).

[3575] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.24 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 4.56 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 3H), 4.24-4.06 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[3576] E186

[3577] (S)-6-(3-플루오로페네톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3578] 

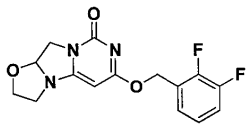
[3579] 표제 화합물을 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (50 mg, 0.23 mmol) 및 2-(3-플루오로페닐)에탄올 (36 mg, 0.26 mmol)로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3580] LC-MS (ESI): m/z 318 $[M + H]^+$; 3.54분 (체류 시간).

[3581] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.24 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59-4.55 (m, 3H), 4.24-4.08 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

[3582] E187

[3583] 6-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3584] 

[3585] 톨루엔 (10 mL) 중 10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-6,8(3H,7H)-디온 (195 mg, 1.0 mmol) 및 Ag_2CO_3 (828 mg, 3.0 mmol)의 혼합물을 70℃로 가열하였다. 이어서, 1-(브로모메틸)-2,3-디플루오로벤젠 (621 mg, 3.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로

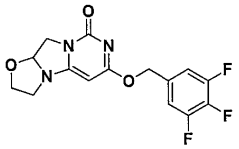
냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 수율 12%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3586] LC-MS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 3.49분 (체류 시간).

[3587] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92-7.23 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.19 (d, J = 4.5 Hz,1H), 4.14-3.38 (m, 6H).

[3588] E188

[3589] 6-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3590] 

[3591] 톨루엔 (10 mL) 중 10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-6,8(3H,7H)-디온 (195 mg, 1.0 mmol) 및 Ag_2CO_3 (828 mg, 3.0 mmol)의 혼합물을 70℃로 가열하였다. 5-(브로모메틸)-1,2,3-트리플루오로벤젠 (675 mg, 3.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 정제용 TLC DCM/MeOH=30/1에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (78 mg, 수율 23%)을 백색 고체로서 수득하였다.

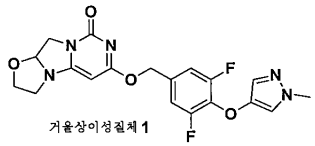
[3592] LC-MS (ESI): m/z 340 $[M + H]^+$; 3.68분 (체류 시간).

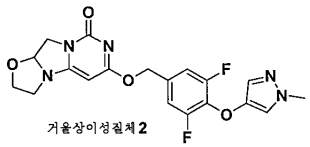
[3593] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.43-7.39 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.19 (d, J = 4.2 Hz 1H), 4.14-3.80 (m, 4H), 3.69-3.27 (m, 2H).

[3594] E189 및 E190

[3595] E189: 거울상이성질체 1: 6-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (E189)

[3596] E190: 거울상이성질체 2: 6-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (E190)

[3597] 



[3598] 톨루엔 (5 mL) 중 10,10a-디히드로-2H-옥사졸로[3',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-6,8(3H,7H)-디온 (120 mg, 0.615 mmol) 및 Ag_2CO_3 (423 mg, 1.538 mmol)의 혼합물을 70℃로 가열하였다. 이어서, 4-(4-(브로모메틸)-2,6-디플루오로페녹시)-1-메틸-1H-피라졸 (224 mg, 0.738 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였으며, 이를 추가로 키랄 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 거울상이성질체 1 (21 mg, 수율 8%)을 황색 오일로서, 그리고 거울상이성질체 2 (17 mg, 수율 8%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3599] 거울상이성질체 1

[3600] LC-MS (ESI): m/z 418 $[M + H]^+$; 3.42분 (체류 시간).

[3601] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.42 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.23-4.87 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67-3.64 (m,1H), 3.66-3.56

(m,1H).

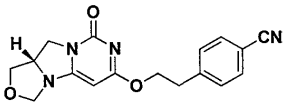
[3602] 거울상이성질체 2

[3603] LC-MS (ESI): m/z 418 $[M + H]^+$; 3.42분 (체류 시간).

[3604] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.42 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67-3.64 (m,1H), 3.66-3.56 (m,1H).

[3605] E191

[3606] (S)-4-(2-((8-옥소-3,8,10,10a-테트라히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-6-일)옥시)에틸)벤조니트릴

[3607] 

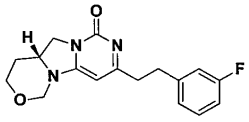
[3608] DMF (4 mL) 중 (S)-6-(4-브로모페네톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (40 mg, 0.11 mmol)의 용액에 N_2 하에 $Zn(CN)_2$ (26 mg, 0.22 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 기기 내 150℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 수율 56%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3609] LC-MS (ESI): m/z 325 $[M + H]^+$; 3.24분 (체류 시간).

[3610] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 3H), 4.25-4.06 (m, 4H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H).

[3611] E192

[3612] (R)-3-(3-플루오로페네틸)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온

[3613] 

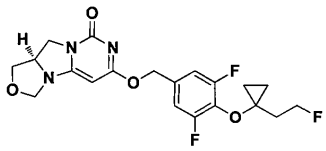
[3614] MeOH (3 mL) 중 (R)-3-((3-플루오로페닐)에티닐)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (25 mg, 0.08 mmol) 및 10% 습윤 Pd/C (3 mg)의 용액을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 수율 65%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3615] LC-MS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 2.58분 (체류 시간).

[3616] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.19 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 3H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H).

[3617] E193

[3618] (R)-6-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3619]

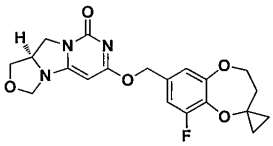
[3620] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol) 및 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (34 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3621] LC-MS (ESI): m/z 424 $[M + H]^+$; 4.09분 (체류 시간).

[3622] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-6.92 (m, 2H), 5.34-5.26 (m, 3H), 4.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29-4.07 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H).

[3623] E194

[3624] (R)-6-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3625]

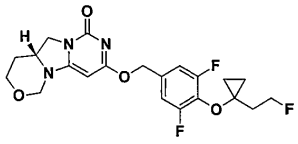
[3626] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol) 및 (R)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (34 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 오일로서 제조하였다.

[3627] LC-MS (ESI): m/z 402 $[M + H]^+$; 3.56분 (체류 시간).

[3628] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.84-6.80 (m, 2H), 5.34-5.23 (m, 3H), 4.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30-4.07 (m, 6H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.21 (t, J = 5.1Hz, 2H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.63-0.53 (m, 2H).

[3629] E195

[3630] (R)-3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온



[3631]

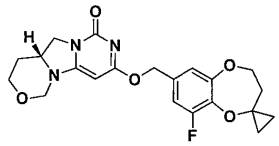
[3632] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol) 및 (R)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (36 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 무색 오일로서 제조하였다.

[3633] LC-MS (ESI): m/z 438 $[M + H]^+$; 3.14분 (체류 시간).

[3634] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-6.22 (m, 2H), 5.35-5.29 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.85 (d, J = 6.3Hz, 1H), 4.71-4.60 (m, 2H), 4.16-3.71 (m, 5H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.09-1.62 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 0.66-0.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

[3635] E196

[3636] (R)-3-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온



[3637]

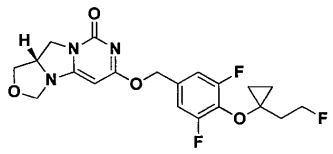
[3638] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol) 및 (R)-3-클로로-8,9,9a,10-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[1,5-c][1,3]옥사진-1(6H)-온 (36 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 무색 오일로서 제조하였다.

[3639] LC-MS (ESI): m/z 416 $[M + H]^+$; 3.03분 (체류 시간).

[3640] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.84-6.79 (m, 2H), 5.32-5.22 (m, 3H), 5.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 4.15-3.72 (m, 5H), 2.20 (t, J = 5.7Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H).

[3641] E197

[3642] (S)-6-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3643]

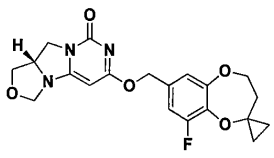
[3644] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol) 및 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (34 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 백색 고체로서 제조하였다.

[3645] LC-MS (ESI): m/z 424 $[M + H]^+$; 4.09분 (체류 시간).

[3646] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.93 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.33-5.28 (m, 3H), 4.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 6.3Hz, 1H), 4.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29-4.06 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[3647] E198

[3648] (S)-6-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3649]

[3650] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol) 및 (S)-6-클로로-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (36 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 오일로서 제조하였다.

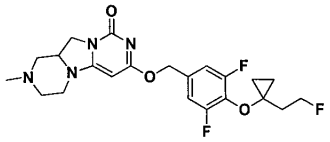
[3651] LC-MS (ESI): m/z 402 $[M + H]^+$; 3.80분 (체류 시간).

[3652] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.87-6.83 (m, 2H), 5.37-5.26 (m, 3H), 4.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.32-4.10 (m, 6H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 6.0 Hz,

2H), 0.66-0.61 (m, 2H).

[3653] E199

[3654] 7-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온



[3655]

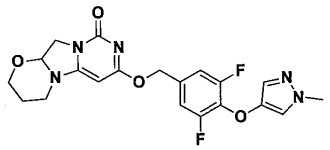
[3656] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (47 mg, 0.19 mmol) 및 7-클로로-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (45 mg, 0.19 mmol)으로부터 출발하여 E141에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 황색 오일로서 제조하였다.

[3657] LC-MS (ESI): m/z 451 $[M + H]^+$; 3.97분 (체류 시간).

[3658] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.46-3.29 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 4H), 1.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[3659] E200

[3660] 7-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-b][1,3]옥사진-9(2H)-온



[3661]

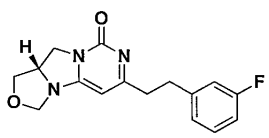
[3662] 톨루엔 (5 mL) 중 3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-b][1,3]옥사진-7,9(2H,8H)-디온 (80 mg, 0.383 mmol) 및 Ag_2CO_3 (263 mg, 0.958 mmol)의 혼합물을 70℃에서 40분 동안 교반하였다. 이어서, 4-(4-(브로모메틸)-2,6-디플루오로페녹시)-1-메틸-1H-피라졸 (128 mg, 0.421 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH=25/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (56 mg, 수율 34%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3663] LC-MS (ESI): m/z 432 $[M + H]^+$; 3.47분 (체류 시간).

[3664] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.33 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 5.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H) 5.26 (d, J = 1.5 Hz, 3H) 3.99-3.91 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 3H), 3.75-3.66 (m, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

[3665] E201

[3666] (S)-6-(3-플루오로페네틸)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온



[3667]

[3668] MeOH (3 mL) 중 (S)-6-((3-플루오로페닐)에티닐)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (30 mg, 0.10 mmol) 및 10% 습윤 Pd/C (3 mg)의 용액을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 25/1)에 의해 정제

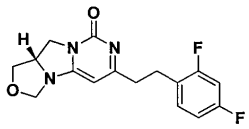
하여 표제 화합물 (25 mg, 수율 85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3669] LC-MS (ESI): m/z 302 $[M + H]^+$; 2.58분 (체류 시간).

[3670] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.19 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 3H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H).

[3671] E202

[3672] (S)-6-(2,4-디플루오로페네틸)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온

[3673] 

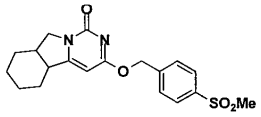
[3674] MeOH (5 mL) 중 (S)-6-((2,4-디플루오로페닐)에티닐)-10,10a-디히드로-1H-옥사졸로[3',4':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-8(3H)-온 (50 mg, 0.16 mmol) 및 10% 습윤 Pd/C (4 mg)의 용액을 H_2 (1 atm) 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: XB C18, 4.6x33 mm; 이동상: A: H_2O, B: MeCN, 20-95%B)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 수율 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3675] LC-MS (ESI): m/z 320 $[M + H]^+$; 3.29분 (체류 시간).

[3676] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17-7.12 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 3H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H).

[3677] E203

[3678] 3-((4-(메틸술포닐)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

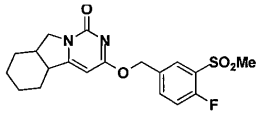
[3679] 

[3680] 표제 화합물을 (4-(메틸술포닐)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3681] LC-MS (ESI): m/z 376 $[M + H]^+$; 1.78분 (체류 시간).

[3682] E204

[3683] 3-((4-플루오로-3-(메틸술포닐)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조-[1,2-c]피리미딘-1-온

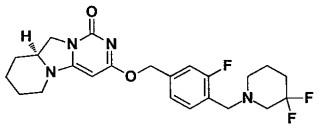
[3684] 

[3685] 표제 화합물을 (4-플루오로-3-(메틸술포닐)페닐)메탄올 및 3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3686] LC-MS (ESI): m/z 394 $[M + H]^+$; 1.88분 (체류 시간).

[3687] E205

[3688] (S)-3-((4-((3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



[3689]

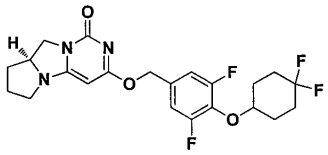
[3690] 표제 화합물을 (4-((3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3691] LC-MS (ESI): m/z 449 $[M + H]^+$; 1.64분 (체류 시간).

[3692] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.43 (t, 1H), 7.21 (q, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.20 (q, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (q, 1H), 3.06 (dt, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.02-1.75(m, 7H),1.60-1.49 (m, 3H).

[3693] E206

[3694] (S)-3-((4-((4,4-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3695]

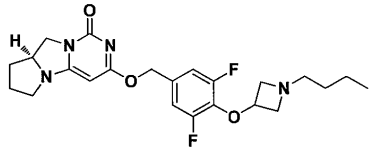
[3696] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-((4,4-디플루오로시클로헥실)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3697] LC-MS (ESI): m/z 454 $[M + H]^+$; 2.92분 (체류 시간).

[3698] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.23-7.21 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.23-5.18 (q, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.4.09-4.00 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.50-3.27 (m, 2H), 2.16-1.76 (m, 11H), 1.48-1.39 (m, 1H).

[3699] E207

[3700] (S)-3-((4-((1-부틸아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3701]

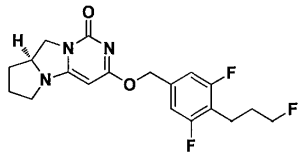
[3702] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (4-((1-부틸아제티딘-3-일)옥시)-3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3703] LC-MS (ESI): m/z 447 $[M + H]^+$; 2.06분 (체류 시간).

[3704] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.12-7.10 (d, 2H), 5.35-5.24 (m, 3H), 4.79-4.76 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.31-3.27(m, 4H), 2.57-2.53 (s, 2H), 2.15-1.99 (m, 3H), 1.56-1.49(m, 1H), 1.40-1.31 (m, 4H), 0.87-0.84 (m, 3H).

[3705] E208

[3706] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-(3-플루오로프로필)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3707]

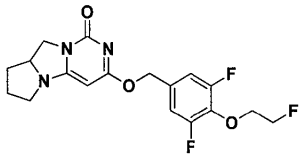
[3708] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-(3-플루오로프로필)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3709] LC-MS (ESI): m/z 380 $[M + H]^+$; 2.61분 (체류 시간).

[3710] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.13-7.11 (d, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.26-5.21 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.30-3.28(m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.48-1.38 (m, 1H).

[3711] E209

[3712] 3-((3,5-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



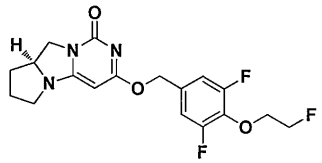
[3713]

[3714] 표제 화합물을 3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3715] LC-MS (ESI): m/z 382 $[M + H]^+$; 2.48분 (체류 시간).

[3716] E210

[3717] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



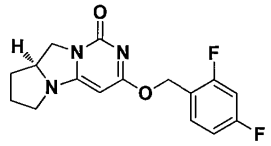
[3718]

[3719] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3720] LC-MS (ESI): m/z 382 $[M + H]^+$; 2.48분 (체류 시간).

[3721] E211

[3722] (S)-(1-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)피롤리딘-2-일)메탄올



[3723]

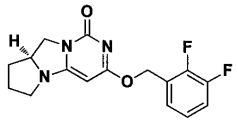
[3724] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4-디플루오로-페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3725] LC-MS (ESI): m/z 320 $[M + H]^+$; 3.65분 (체류 시간).

[3726] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (q, 1H), 6.89-6.78 (m, 2H), 5.40 (q, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.18-1.93 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 1H).

[3727] E212

[3728] (S)-3-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3729]

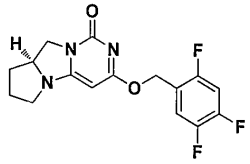
[3730] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,3-디플루오로-페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3731] LC-MS (ESI): m/z 320 $[M + H]^+$; 3.69분 (체류 시간).

[3732] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.02 (m, 3H), 5.51-5.41 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.21-4.01 (m, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 1H).

[3733] E213

[3734] (S)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3735]

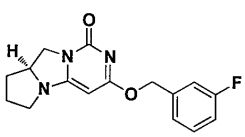
[3736] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4,5-트리플루오로-페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3737] LC-MS (ESI): m/z 338 $[M + H]^+$; 3.81분 (체류 시간).

[3738] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.29 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 5.44-5.30 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.21-3.98 (m, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 1H).

[3739] E214

[3740] (S)-3-((3-플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3741]

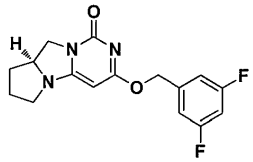
[3742] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3743] LC-MS (ESI): m/z 302 $[M + H]^+$; 3.63분 (체류 시간).

[3744] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.30 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.44-5.33 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.21-4.01 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.19-1.94 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 1H).

[3745] E215

[3746] (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3747] 

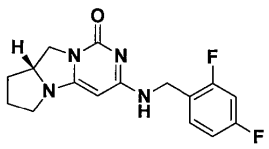
[3748] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3749] LC-MS (ESI): m/z 320 $[M + H]^+$; 3.78분 (체류 시간).

[3750] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94-6.89 (m, 2H), 6.77-6.69 (m, 1H), 5.43-5.31 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.21-4.02 (m, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.53-1.39 (m, 1H).

[3751] E216

[3752] (R)-3-((2,4-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3753] 

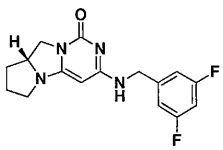
[3754] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3755] LC-MS (ESI): m/z 319$[M + H]^+$; 3.21분 (체류 시간).

[3756] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4): δ 7.47-7.41 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.50-1.46 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 1H).

[3757] E217

[3758] (R)-3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3759] 

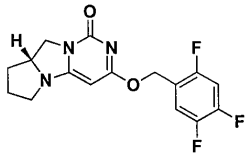
[3760] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,4-디플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3761] LC-MS (ESI): m/z 319 $[M + H]^+$; 3.22분 (체류 시간).

[3762] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.85-6.81 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 1H), 4.73-4.58 (m, 3H), 4.14-4.07 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 3H), 1.45-1.38 (m, 1H).

[3763] E218

[3764] (R)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3765] 

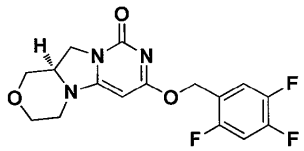
[3766] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3767] LC-MS (ESI): m/z 338$[M + H]^+$; 3.75분 (체류 시간).

[3768] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.28 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 5.44-5.33 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.21-4.02 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 3H), 1.52-1.41 (m, 1H).

[3769] E219

[3770] (R)-7-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3771] 

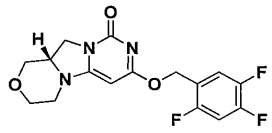
[3772] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-1-에틸-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(1H)-온 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3773] LC-MS (ESI): m/z 354 $[M + H]^+$; 3.41분 (체류 시간).

[3774] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.28 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.20-3.91 (m, 4H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 4H).

[3775] E220

[3776] (S)-7-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3777] 

[3778] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-1-에틸-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(1H)-온 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

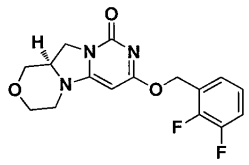
[3779] LC-MS (ESI): m/z 354 $[M + H]^+$; 3.41분 (체류 시간).

[3780] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.28 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 5.39 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 5.01 (s,

1H), 4.19-3.91 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.33 (m, 4H).

[3781] E221

[3782] (R)-7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3783]

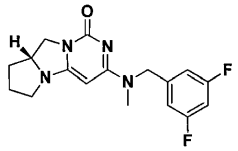
[3784] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-1-에틸-2-(메톡시메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(1H)-온 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3785] LC-MS (ESI): m/z 336 $[M + H]^+$; 3.32분 (체류 시간).

[3786] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.03 (m, 3H), 5.47 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.19-3.89 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.58-3.32 (m, 4H).

[3787] E222

[3788] (R)-3-((3,5-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3789]

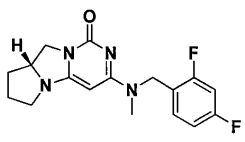
[3790] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 (R)-3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (47 mg, 0.15 mmol) 및 탄산칼륨 (61 mg, 0.44 mmol)의 용액에 실온에서 아이오도메탄 (42 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 내로 붓고, EA (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 수율 82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3791] LC-MS (ESI): m/z 333 $[M + H]^+$; 2.96분 (체류 시간).

[3792] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.02-7.00 (m, 2H), 6.72-6.66 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 3H), 1.57-1.51 (m, 1H).

[3793] E223

[3794] (R)-3-((2,4-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3795]

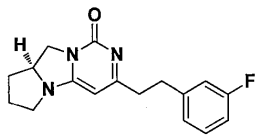
[3796] 표제 화합물을 (R)-3-((2,4-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-(6H)-온 및 아이오도메탄으로부터 출발하여 E222에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3797] LC-MS (ESI): m/z 333 $[M + H]^+$; 2.88분 (체류 시간).

[3798] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.56 (m, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 4H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 1H).

[3799] E224

[3800] (S)-3-(3-플루오로페네틸)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3801] 

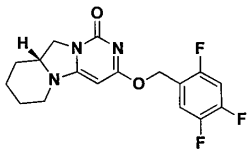
[3802] 메탄올 (5 mL) 중 (S)-3-((3-플루오로페닐)에티닐)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (30 mg, 0.10 mmol)의 용액에 10% Pd/C (3 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 실온에서 밤새 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, TLC (MeOH/DCM = 1/30)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 73%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3803] LC-MS (ESI): m/z 300 $[M + H]^+$; 3.32분 (체류 시간).

[3804] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.18 (m, 1H), 7.00-6.84 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 4.22-4.06 (m, 3H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H).

[3805] E225

[3806] (R)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[3807] 

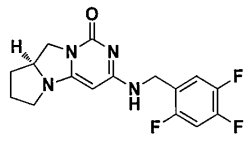
[3808] 표제 화합물을 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 및 (R)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3809] LC-MS (ESI): m/z 352 $[M + H]^+$; 4.00분 (체류 시간).

[3810] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.28 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.00 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 1.59-1.47 (m,3H).

[3811] E226

[3812] (S)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3813] 

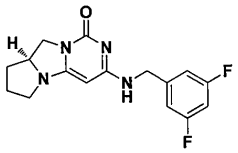
[3814] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3815] LC-MS (ESI): m/z 337 $[M + H]^+$; 3.35분 (체류 시간).

[3816] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4): δ 7.38-7.28 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.60-4.46 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 1H).

[3817] E227

[3818] (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3819] 

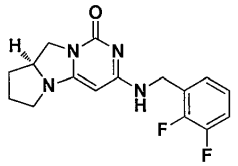
[3820] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,5-디플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3821] LC-MS (ESI): m/z 319 $[M + H]^+$; 3.31분 (체류 시간).

[3822] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.85 (d, 2H), 6.70-6.63 (m, 1H), 4.74-4.59 (m, 3H), 4.13-4.06 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.14-1.84 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 1H).

[3823] E228

[3824] (S)-3-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3825] 

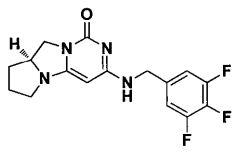
[3826] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3827] LC-MS (ESI): m/z 319 $[M + H]^+$; 3.28분 (체류 시간).

[3828] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.17 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 4.77-4.61 (m, 3H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.17-1.90 (m, 3H), 1.47-1.34 (m, 1H).

[3829] E229

[3830] (S)-3-((3,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3831] 

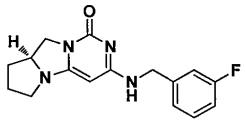
[3832] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3833] LC-MS (ESI): m/z 337 $[M + H]^+$; 3.42분 (체류 시간).

[3834] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4): 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.74-4.48 (m, 3H), 4.12-3.91 (m, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.13-1.80 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 1H).

[3835] E230

[3836] (S)-3-((3-플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3837] 

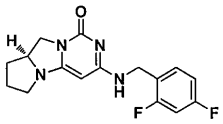
[3838] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3-플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3839] LC-MS (ESI): m/z 301 $[M + H]^+$; 2.72분 (체류 시간).

[3840] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.24 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.17-1.80 (m, 3H), 1.47-1.26 (m, 1H).

[3841] E231

[3842] (S)-3-((2,4-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3843] 

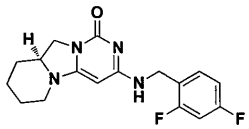
[3844] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3845] LC-MS (ESI): m/z 319 $[M + H]^+$; 3.28분 (체류 시간).

[3846] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47-7.39 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.17-1.80 (m, 3H), 1.47-1.33 (m, 1H).

[3847] E232

[3848] (S)-3-((2,4-디플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[3849] 

[3850] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 (100 mg, 0.44 mmol) 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (95 mg, 0.66 mmol)의 용액에 실온에서 DIEA (568 mg, 4.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (92 mg, 63%)을 황색 고체로서 수득하였다.

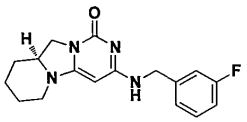
[3851] LC-MS (ESI): m/z 333 $[M + H]^+$; 2.94분 (체류 시간).

[3852] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.38 (m, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 4.63-4.51 (m, 3H), 4.18-4.12 (m, 1H),

3.70-3.55 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.03-1.63 (m, 3H), 1.57-1.35 (m, 3H).

[3853] E233

[3854] (S)-3-((3-플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[3855] 

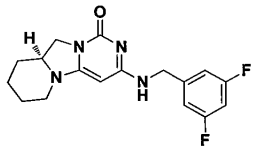
[3856] 표제 화합물을 (3-플루오로페닐)메탄아민 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E232에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3857] LC-MS (ESI): m/z 315 $[M + H]^+$; 2.86분 (체류 시간).

[3858] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.22 (m, 1H), 7.09-6.88 (m, 3H), 4.58 (d, J = 10.8Hz, 3H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.67-3.41 (m, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.00-1.66 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 3H).

[3859] E234

[3860] (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[3861] 

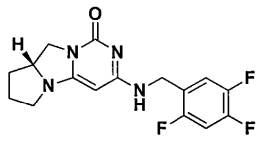
[3862] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로페닐)메탄아민 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E232에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3863] LC-MS (ESI): m/z 333 $[M + H]^+$; 2.96분 (체류 시간).

[3864] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.87-6.81 (m, 2H), 6.70-6.63 (m, 1H), 4.56 (d, J = 13.2Hz, 3H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.74-3.55 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 3H).

[3865] E235

[3866] (R)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3867] 

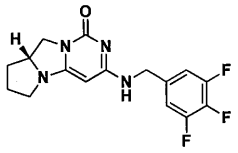
[3868] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E232에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3869] LC-MS (ESI): m/z 337 $[M + H]^+$; 2.83분 (체류 시간).

[3870] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.29 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.14-4.07 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 1H).

[3871] E236

[3872] (R)-3-((3,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3873]

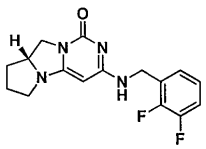
[3874] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3875] LC-MS (ESI): m/z 337 $[M + H]^+$; 3.46분 (체류 시간).

[3876] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01-6.93 (m, 2H), 4.70-4.54 (m, 3H), 4.11-3.91 (m, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.13-1.86 (m, 3H), 1.47-1.34 (m, 1H).

[3877] E237

[3878] (R)-3-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3879]

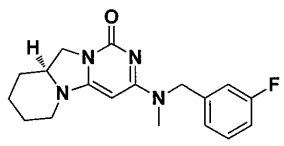
[3880] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3881] LC-MS (ESI): m/z 319 $[M + H]^+$; 3.34분 (체류 시간).

[3882] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.18 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.12-1.85 (m, 3H), 1.46-1.32 (m, 1H).

[3883] E238

[3884] (S)-3-((3-플루오로벤질)(메틸)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



[3885]

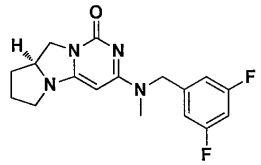
[3886] 표제 화합물을 (S)-3-((3-플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E222에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3887] LC-MS (ESI): m/z 329 $[M + H]^+$; 3.82분 (체류 시간).

[3888] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.22 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.56-1.35 (m, 3H).

[3889] E239

[3890] (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[3891]

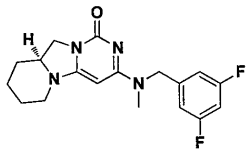
[3892] 표제 화합물을 (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 아이오도메탄로부터 출발하여 E222에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3893] LC-MS (ESI): m/z 333 $[M + H]^+$; 3.00분 (체류 시간).

[3894] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98-6.94 (m, 2H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.73-3.32 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.15 -1.97 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 1H).

[3895] E240

[3896] (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온



[3897]

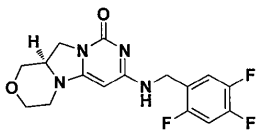
[3898] 표제 화합물을 (S)-3-((3,5-디플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E222에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3899] LC-MS (ESI): m/z 347 $[M + H]^+$; 3.17분 (체류 시간).

[3900] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98-6.94 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.59-1.37 (m, 3H).

[3901] E241

[3902] (R)-7-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3903]

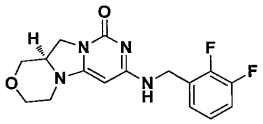
[3904] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3905] LC-MS (ESI): m/z 353 $[M + H]^+$; 3.07분 (체류 시간).

[3906] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.28 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.49-4.48 (m, 2H), 4.08-3.94 (m, 3H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.41-3.31 (m, 2H).

[3907] E242

[3908] (R)-7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3909] 

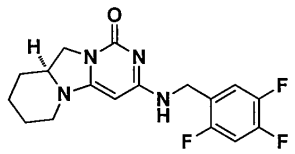
[3910] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E104에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3911] LC-MS (ESI): m/z 335 $[M + H]^+$; 3.00분 (체류 시간).

[3912] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.19 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.72-4.59 (m, 2H), 4.06-3.85 (m, 4H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H).

[3913] E243

[3914] (S)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[3915] 

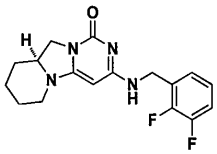
[3916] 표제 화합물을 (2,4,5-트리플루오로페닐)메탄아민 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E232에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3917] LC-MS (ESI): m/z 351 $[M + H]^+$; 3.54분 (체류 시간).

[3918] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.28 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.54-1.39 (m, 3H).

[3919] E244

[3920] (S)-3-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[3921] 

[3922] NMP (1.5 mL) 중 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온 (100 mg, 0.443 mmol) 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄아민 (95.0 mg, 0.665 mmol)의 용액에 실온에서 DIEA (572 mg, 4.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (74 mg, 50%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

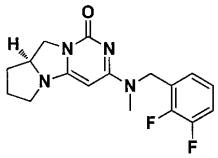
[3923] LC-MS (ESI): m/z 333 $[M + H]^+$; 3.48분 (체류 시간).

[3924] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.17 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 4.69-4.61 (m, 3H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.67-1.66 (m, 1H), 1.53-

1.38 (m, 3H).

[3925] E245

[3926] (S)-3-((2,3-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3927] 

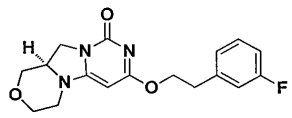
[3928] 표제 화합물을 (S)-3-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 아이오도메탄으로부터 출발하여 E222에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3929] LC-MS (ESI): m/z 333 $[M + H]^+$; 3.01분 (체류 시간).

[3930] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.35 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.15 -2.08 (m, 2H), 2.06 -1.96 (m, 1H), 1.47-1.28 (m, 1H).

[3931] E246

[3932] (R)-7-(3-플루오로페네톡시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3933] 

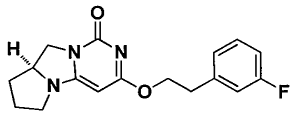
[3934] 표제 화합물을 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 2-(3-플루오로페닐)에탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3935] LC-MS (ESI): m/z 332 $[M + H]^+$; 3.48분 (체류 시간).

[3936] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.21 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.16-3.89 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.01 (t, 2H).

[3937] E247

[3938] (S)-3-(3-플루오로페네톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3939] 

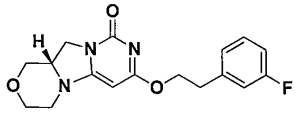
[3940] 표제 화합물을 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 2-(3-플루오로페닐)에탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3941] LC-MS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 3.84분 (체류 시간).

[3942] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.03 (s, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 3H), 1.42 (t, 1H).

[3943] E248

[3944] (S)-7-(3-플루오로페네톡시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3945] 

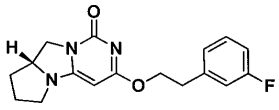
[3946] 표제 화합물을 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 2-(3-플루오로페닐)에탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3947] LC-MS (ESI): m/z 332 $[M + H]^+$; 3.47분 (체류 시간).

[3948] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.23 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.12-3.89 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 3H), 3.01 (t, 2H).

[3949] E249

[3950] (R)-3-(3-플루오로페네톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3951] 

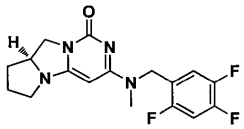
[3952] 표제 화합물을 (R)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 2-(3-플루오로페닐)에탄올로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3953] LC-MS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 3.84분 (체류 시간).

[3954] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.21 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.15-4.00 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.01 (t, 2H), 2.45-2.04 (m, 3H), 1.58-1.42 (m, 1H).

[3955] E250

[3956] (S)-3-(메틸(2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3957] 

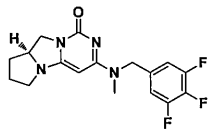
[3958] 표제 화합물을 (S)-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 아이오도메탄으로부터 출발하여 E222에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다

[3959] LC-MS (ESI): m/z 351 $[M + H]^+$; 3.09분 (체류 시간).

[3960] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54-7.45 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.12-3.85 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 1H).

[3961] E251

[3962] (S)-3-(메틸(3,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3963] 

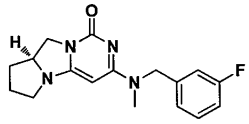
[3964] 표제 화합물을 (S)-3-((3,4,5-트리플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 아이오도메탄으로부터 출발하여 E222에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3965] LC-MS (ESI): m/z 351 $[M + H]^+$; 3.20분 (체류 시간).

[3966] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (t, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.16-3.87 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 3H), 1.47-1.41 (m, 1H).

[3967] E252

[3968] (S)-3-((3-플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3969] 

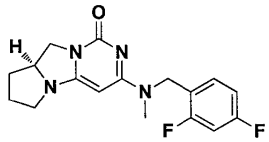
[3970] 표제 화합물을 (S)-3-((3-플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 아이오도메탄으로부터 출발하여 E232에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3971] LC-MS (ESI): m/z 315 $[M + H]^+$; 2.94분 (체류 시간).

[3972] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.22 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.08-3.84 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.21 -1.94 (m, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H).

[3973] E253

[3974] (S)-3-((2,4-디플루오로벤질)(메틸)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온

[3975] 

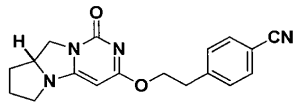
[3976] 표제 화합물을 (S)-3-((2,4-디플루오로벤질)아미노)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 및 아이오도메탄으로부터 출발하여 E232에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3977] LC-MS (ESI): m/z 333 $[M + H]^+$; 3.00분 (체류 시간).

[3978] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.53 (m, 1H), 6.88-6.73 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.16-1.93 (m, 3H), 1.44-1.37 (m, 1H).

[3979] E254

[3980] (R)-4-(2-((1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)에틸)벤조니트릴

[3981] 

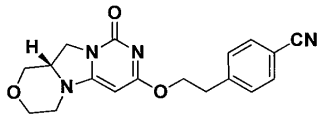
[3982] DMF (4 mL) 중 (R)-3-(4-브로모페네톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (75 mg, 0.20 mmol)의 용액에 질소 하에 $Zn(CN)_2$ (47 mg, 0.40 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물 (40 mL)을 사용하여 용해시키고, EtOAc (40 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 수율 47%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3983] LC-MS (ESI): m/z 323 $[M + H]^+$; 3.54분 (체류 시간).

[3984] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.07 (d, 2H), 2.16-2.04 (m, 3H), 1.55-1.42 (m, 1H).

[3985] E255

[3986] (S)-4-(2-((9-옥소-1,3,4,9,11,11a-헥사히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-7-일)옥시)에틸)벤조니트릴

[3987] 

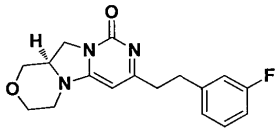
[3988] 표제 화합물을 (S)-7-(4-브로모페네톡시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온으로부터 출발하여 E254에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3989] LC-MS (ESI): m/z 339 $[M + H]^+$; 3.19분 (체류 시간).

[3990] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (d, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.13-3.89 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.09-3.05 (m, 2H).

[3991] E256

[3992] (R)-7-(3-플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[3993] 

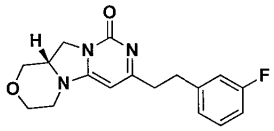
[3994] 표제 화합물을 (R)-7-((3-플루오로페닐)에티닐)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온으로부터 출발하여 E224에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3995] LC-MS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 3.05분 (체류 시간).

[3996] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.21 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 4H), 3.04 (t, 2H), 2.76 (t, 2H).

[3997] E257

[3998] (S)-7-(3-플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[3999]

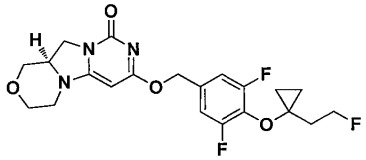
[4000] 표제 화합물을 (R)-7-((3-플루오로페닐)에티닐)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온으로부터 출발하여 E224에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4001] LC-MS (ESI): m/z 316 $[M + H]^+$; 3.06분 (체류 시간).

[4002] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.21 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 4H), 3.04 (t, 2H), 2.77 (t, 2H).

[4003] E258

[4004] (R)-7-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[4005]

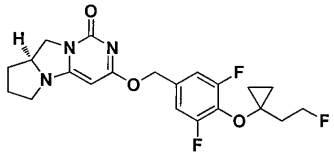
[4006] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 및 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온으로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4007] LC-MS (ESI): m/z 438 $[M + H]^+$; 4.03분 (체류 시간).

[4008] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94-6.90 (m, 2H), 5.32-5.25 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.16-3.89 (m, 4H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.06 (t, 2H), 0.63 (t, 2H).

[4009] E259

[4010] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[4011]

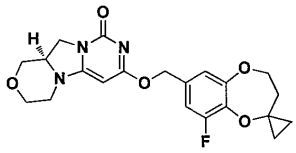
[4012] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온으로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다

[4013] LC-MS (ESI): m/z 422 $[M + H]^+$; 4.36분 (체류 시간).

[4014] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96-6.70 (m, 2H), 5.34-5.23 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.16-4.00 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 5H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.07 (t, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H).

[4015] E260

[4016] (R)-7-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[4017]

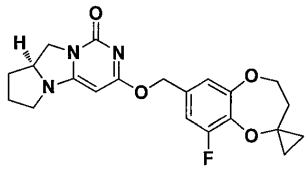
[4018] DMF (4 mL) 중 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 (40 mg, 0.16 mmol) 및 (R)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 (36 mg, 0.16 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (미네랄 오일 중 60%, 13 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 개별 유기 용액을 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 연속적으로 세척하였다. 추출물을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (9 mg, 10%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[4019] LC-MS (ESI): m/z 416 $[M + H]^+$; 2.89분 (체류 시간).

[4020] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.82-6.79 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 4.11-3.89 (m, 4H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.53-3.34 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H).

[4021] E261

[4022] (S)-3-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온



[4023]

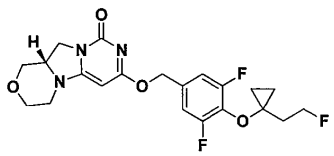
[4024] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온으로부터 출발하여 E260에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4025] LC-MS (ESI): m/z 400 $[M + H]^+$; 2.58분 (체류 시간).

[4026] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.83-6.80 (m, 2H), 5.32-5.21 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.27-4.02 (m, 5H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.26-1.98 (m, 5H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H).

[4027] E262

[4028] (S)-7-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온



[4029]

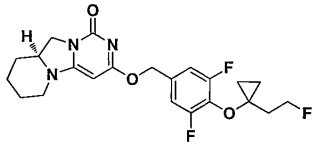
[4030] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 및 (S)-7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온으로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4031] LC-MS (ESI): m/z 438 $[M + H]^+$; 4.03분 (체류 시간).

[4032] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (d, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.15-4.12 9 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.64-3.30 (m, 6H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.00-0.98 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H).

[4033] E263

[4034] (S)-3-((3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)벤질)옥시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[4035] 

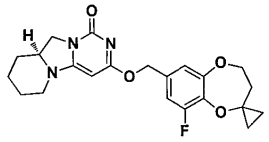
[4036] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4037] LC-MS (ESI): m/z 436 $[M + H]^+$; 3.95분 (체류 시간).

[4038] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.85 (t, J = 6.3Hz, 1H), 4.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.77-3.50 (m, 3H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[4039] E264

[4040] (S)-3-((9-플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b][1,4]디옥세핀-2,1'-시클로프로판]-7-일)메톡시)-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온

[4041] 

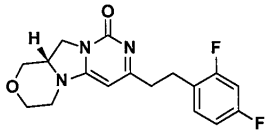
[4042] 표제 화합물을 (3,5-디플루오로-4-(1-(2-플루오로에틸)시클로프로폭시)페닐)메탄올 및 (S)-3-클로로-6,7,8,9,9a,10-헥사히드로-1H-피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1-온으로부터 출발하여 E63에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4043] LC-MS (ESI): m/z 414 $[M + H]^+$; 4.02분 (체류 시간).

[4044] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.83-6.79 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 3H), 3.77-3.48 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H).

[4045] E265

[4046] (S)-7-(2,4-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온

[4047] 

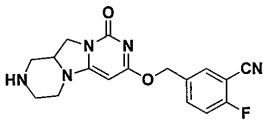
[4048] 표제 화합물을 (S)-7-((2,4-디플루오로페닐)에티닐)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온으로부터 출발하여 E224에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4049] LC-MS (ESI): m/z 334 $[M + H]^+$; 2.60분 (체류 시간).

[4050] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20-7.14 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 2H).

[4051] E266

[4052] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[4053] 

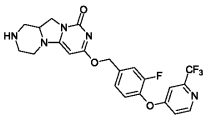
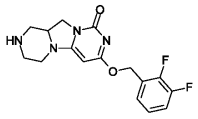
[4054] 2-MeTHF (64 mL) 중 tert-부틸 7-클로로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (2.95 g, 9.03 mmol) 및 2-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (1.364 g, 9.03 mmol)의 용액에 NaH (0.910 g, 22.75 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 35분 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 이어서, 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조 (무수 Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (80 g) (0-15% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 중간체 tert-부틸 7-((3-시아노-4-플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (3.44 g, 7.79 mmol, 86% 수율)를 연황색 취성 고체로서 수득하였다. (LC/MS: m/z 442.2 $(M+H)^+$, 0.82분 (체류 시간)). 이러한 DCM (18 mL) 중에 용해된 중간체 (3.44 g, 7.79 mmol)에 TFA (18 mL, 234 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 0.75시간 동안 교반하고, 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 농축시켰다. 조 물질을 MeOH/DCM 중에 재용해시키고, 감압 하에 농축시키고 (3회), 이어서 THF 중에 용해시키고, 감압 하에 농축시켜 (3회) 표제 화합물 (4.42 g, 7.76 mmol, 100% 수율)을 갈색 취성 고체로서 수득하였다.

[4055] LC/MS: m/z 341.9 $(M+H)^+$, 0.54분 (체류 시간).

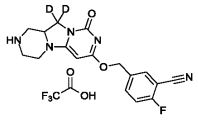
[4056] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.82 - 7.68 (m, 2 H), 7.30 (t, J=8.78 Hz, 1 H), 5.44 - 5.30 (m, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.16 (dd, J=11.42, 9.16 Hz, 1 H), 4.05 - 3.89 (m, 1 H), 3.71 - 3.48 (m, 2 H), 3.29 - 3.10 (m, 2 H), 3.01 (dd, J=12.55, 2.76 Hz, 1 H), 2.83 - 2.57 (m, 2 H).

[4057] 하기 화합물 E267-E279를 필수적인 클로로피리미디논 중간체 및 필수적인 벤질 알콜로부터 출발하여 E266에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다:

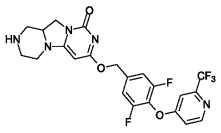
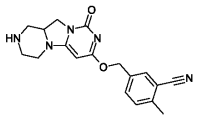
[4058] <표 2>

Ex #	명칭	구조	체류시간 (분)	m/z	^{1}H NMR (400 MHz)
E267	7-((3-플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		0.73	478.1	(클로로포름-*d*) δ ppm 1.84 (br. s., 1 H) 2.69 (t, *J*=11.17 Hz, 1 H) 2.80 (td, *J*=11.86, 3.14 Hz, 1 H) 3.04 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 3.45 (d, *J*=11.54 Hz, 1 H) 3.70 (dd, *J*=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.87 - 4.02 (m, 1 H) 4.19 (dd, *J*=11.42, 9.16 Hz, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 5.44 (s, 2 H) 6.96 (dd, *J*=5.40, 1.63 Hz, 1 H) 7.15 - 7.37 (m, 4 H) 8.58 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H)
E268	7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다		0.52	335.3	(클로로포름-*d*) δ ppm 1.79 (br. s., 1 H) 2.64 - 2.85 (m, 2 H) 3.03 (dd, *J*=12.05, 2.51 Hz, 1 H) 3.13 - 3.29 (m, 2 H) 3.43 (dd, *J*=13.05, 2.51 Hz, 1 H) 3.70 (dd,

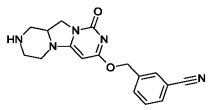
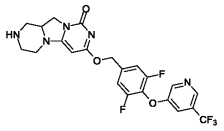
[4059]

	조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온				*J*=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.88 - 3.99 (m, 1 H) 4.19 (dd, *J*=11.42, 8.91 Hz, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 7.03 - 7.20 (m, 2 H) 7.24 (t, *J*=6.65 Hz, 1 H)
E269	5-(((11,11-디듀테로-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사하이드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트		0.54	344.1	(메탄올-d_4) δ ppm 2.66 (s, 2 H) 3.21 - 3.36 (m, 2 H) 3.53 - 3.77 (m, 3 H) 4.25 (d, *J*=12.05 Hz, 1 H) 4.56 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 7.44 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 7.90 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H)

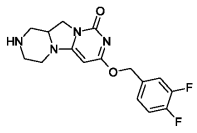
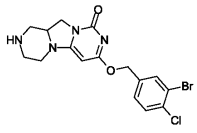
[4060]

E270	7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		0.76	496.1	(클로로포름-*d*) δ ppm 2.08 (br. s., 1 H) 2.62 - 2.88 (m, 2 H) 3.06 (d, *J*=11.80 Hz, 1 H) 3.15 - 3.32 (m, 2 H) 3.46 (d, *J*=12.80 Hz, 1 H) 3.70 (dd, *J*=11.04, 6.53 Hz, 1 H) 3.97 (m, 1 H) 4.13 - 4.27 (m, 1 H) 5.05 (s, 1 H) 5.34 - 5.51 (m, 2 H) 6.95 - 7.03 (m, 1 H) 7.13 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 8.60 (m, 1 H)
E271	2-메틸-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴		0.53	338.0	(클로로포름-*d*) δ ppm 1.79 (br. s., 1 H) 2.56 (s, 3 H) 2.70 (t, *J*=11.17 Hz, 1 H) 2.75 - 2.87 (m, 1 H) 3.05 (d, *J*=11.80 Hz, 1 H) 3.13 - 3.32 (m, 2 H) 3.46 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 3.71 (dd, *J*=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.87 - 4.02 (m, 1 H) 4.19 (dd, *J*=11.42, 9.16 Hz, 1 H) 5.02 (s, 1 H)

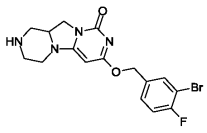
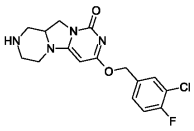
[4061]

					5.32 - 5.46 (m, 2 H) 7.25 - 7.37 (m, 1 H) 7.52 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H)
E272	3-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴		0.52	324.4	(클로로포름-*d*) δ ppm 1.81 (br. s., 1 H) 2.58 - 2.86 (m, 2 H) 2.98 - 3.32 (m, 3 H) 3.45 (d, *J*=12.30 Hz, 1 H) 3.69 (dd, *J*=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.85 - 4.02 (m, 1 H) 4.18 (dd, *J*=11.17, 9.16 Hz, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 5.34 - 5.53 (m, 2 H) 7.39 - 7.74 (m, 4H)
E273	7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다		0.74	496.3	(클로로포름-*d*) δ ppm 1.79 (br. s., 1 H) 2.62 - 2.87 (m, 2 H) 3.04 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 3.11 - 3.30 (m, 2 H) 3.44 (d, *J*=11.80 Hz, 1 H) 3.69 (dd, *J*=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.86 - 3.99 (m, 1 H) 4.18 (dd, *J*=11.17, 9.41 Hz, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 5.32 - 5.52 (m, 2 H) 7.11 (d, *J*=8.53

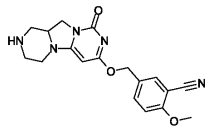
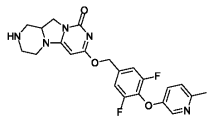
[4062]

	조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온				Hz, 2 H) 7.40 (br. s., 1 H) 8.45 - 8.70 (m, 2 H)
E274	7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		0.52	334.9	(메탄올-d_4) δ ppm 2.62 - 2.85 (m, 2 H) 3.02 (d, *J*=12.80 Hz, 1 H) 3.13 - 3.31 (m, 2 H) 3.59 - 3.75 (m, 2 H) 3.93 - 4.08 (m, 1 H) 4.13 - 4.28 (m, 1 H) 5.25 - 5.42 (m, 3 H) 7.21 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.46 (m, 1 H)
E275	7-((3-브로모-4-클로로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		0.69	411.0	(클로로포름-*d*) δ ppm 2.05 (s, 1 H) 2.62 - 2.86 (m, 2 H) 3.04 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 3.13 - 3.30 (m, 2 H) 3.43 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 3.69 (dd, *J*=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.18 (dd, *J*=10.92, 9.41 Hz, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 5.28 - 5.42 (m, 2 H) 7.29 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H)

[4063]

E276	7-((3-브로모-4-플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		0.59	394.9	(클로로포름-*d*) δ ppm 1.83 (br. s., 1 H) 2.69 (t, *J*=11.29 Hz, 1 H) 2.79 (td, *J*=11.92, 3.01 Hz, 1 H) 3.04 (d, *J*=11.80 Hz, 1 H) 3.11 - 3.31 (m, 2 H) 3.43 (d, *J*=12.55 Hz, 1 H) 3.69 (dd, *J*=11.67, 6.40 Hz, 1 H) 3.84 - 4.02 (m, 1 H) 4.18 (dd, *J*=11.17, 9.16 Hz, 1 H) 4.99 (s, 1 H) 5.17 - 5.48 (m, 2 H) 7.11 (t, *J*=8.41 Hz, 1 H) 7.21 - 7.48 (m, 1 H) 7.62 (d, *J*=6.27 Hz, 1 H)
E277	7-((3-클로로-4-플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		0.61	351.3	(클로로포름-*d*) δ ppm 2.57 (br. s., 1 H) 2.71 (t, *J*=11.29 Hz, 1 H) 2.81 (td, *J*=12.05, 3.26 Hz, 1 H) 3.06 (d, *J*=12.05 Hz, 1 H) 3.15 - 3.32 (m, 2 H) 3.44 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 3.69 (dd, *J*=11.67, 6.40 Hz, 1 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.18 (dd, *J*=11.29, 9.29

[4064]

					Hz, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 5.28 - 5.41 (m, 2 H) 7.13 (t, *J*=8.66 Hz, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.47 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H)
E278	2-메톡시-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사하드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴		0.52	354.0	(클로로포름-*d*) δ ppm 1.84 (br. s., 1 H) 2.68 (t, *J*=11.17 Hz, 1 H) 2.78 (td, *J*=11.98, 2.89 Hz, 1 H) 3.02 (d, *J*=11.80 Hz, 1 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 3.42 (d, *J*=11.54 Hz, 1 H) 3.67 (dd, *J*=11.67, 6.40 Hz, 1 H) 3.86 - 3.96 (m, 4 H) 4.05 - 4.25 (m, 1 H) 4.96 (s, 1 H) 5.25 - 5.40 (m, 2 H) 6.94 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.54 - 7.65 (m, 2 H)
E279	7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-		0.53	442.0	(클로로포름-*d*) δ ppm 1.15 (s, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.57 (t, *J*=11.54 Hz, 1 H) 2.67 (td, *J*=12.17, 3.51 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=12.42, 2.38 Hz, 1 H) 3.03 - 3.21

[4065]

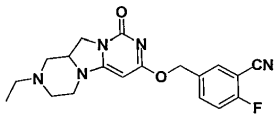
	테트라하드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온				(m, 2 H) 3.38 (dd, *J*=13.18, 2.64 Hz, 1 H) 3.55 (dd, *J*=11.54, 6.78 Hz, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 4.07 (dd, *J*=11.42, 9.16 Hz, 1 H) 4.99 (s, 1 H) 5.17 - 5.29 (m, 2 H) 6.95 - 7.11 (m, 4 H) 8.08 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H)

[4066]

[4067] E280

[4068] 방법 A

[4069] 5-(((2-에틸-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴

[4070] 

[4071] 0℃에서 DCM (0.4 mL) 중 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (43 mg, 0.126 mmol)의 용액에 TEA (0.04 mL, 0.287 mmol) 및 브로모에탄 (0.02 mL, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온하고, 92시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시키고, DCM 중에 녹이고, 이솔루트에 적용하고, 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (4 g) [0-20% MeOH(1% NH_4OH)/DCM]에 이어서 정제용 역상 HPLC [0-50% CH_3CN/H_2O (0.1% NH_4OH)] 상에서 정제하여 표제 화합물 E280 (22 mg, 0.060 mmol, 47.3% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

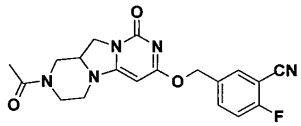
[4072] LC/MS: m/z 370.0 $(M+H)^+$, 0.55분 (체류 시간).

[4073] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.09 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 2.01 (t, J=11.04 Hz, 1 H) 2.12 (td, J=11.67, 3.01 Hz, 1 H) 2.49 (q, J=7 Hz, 2 H) 2.87 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 3.00 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.24 - 3.39 (m, 1 H) 3.40 - 3.55 (m, 1 H) 3.73 (dd, J=11.54, 5.77 Hz, 1 H) 3.93 - 4.08 (m, 1 H) 4.10 - 4.26 (m, 1 H) 4.99 (s, 1 H) 5.31 - 5.47 (m, 2 H) 7.19 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 7.56 - 7.71 (m, 2 H).

[4074] E281

[4075] 방법 B

[4076] 5-(((2-아세틸-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴, 트리플루오로아세트산 염

[4077] 

[4078] DCM (1.3 mL) 중 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (80 mg, 0.141 mmol)의 용액에 DIPEA (0.1 mL, 0.573 mmol)를 첨가하고, 이어서 아세틸 클로라이드 (0.01 mL, 0.140 mmol)를 실온에서 한 번에 첨가하였다. 반응물을 45분 동안 교반하고, DCM (2 mL)으로 희석하고, 포화 NH_4Cl (1 mLx3), 염수 (1 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (4 g) (0-15% MeOH/DCM)에 이어서 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)] 상에서 정제하여 표제 화합물 E281 (31 mg, 0.062 mmol, 44.4% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

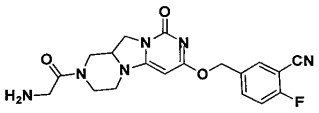
[4079] LC/MS: m/z 384.0 $(M+H)^+$, 0.61분 (체류 시간).

[4080] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.15 - 2.23 (s, 3 H) 2.69 - 2.89 (m, 1 H) 3.22 - 3.46 (m, 2 H) 3.79 - 4.39 (m, 5 H) 4.70 - 4.93 (m, 1 H) 5.33 - 5.45 (m, 3 H) 7.38 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 2 H).

[4081] E282

[4082] 방법 C

[4083] tert-부틸 (2-(7-((3-시아노-4-플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)-2-옥소에틸)카르바메이트

[4084] 

[4085] tert-부틸 7-((3-시아노-4-플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (81 mg, 0.183 mmol) 및 HCl (CPME 중 3M) (2.5 mL, 7.50 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 황갈색 분말이 생성되었다. 분말을 EtOAc (3 mL) 중에 현탁시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, TEA (0.3 mL, 2.152 mmol)를 첨가하고, 이어서 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산 (38 mg, 0.217 mmol) 및 T3P (EtOAc 중 50 wt%) (175 mg, 0.275 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 1.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) (0-15% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 중간체 tert-부틸 (2-(7-((3-시아노-4-플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (130 mg, 0.227 mmol, 124% 수율)를 무정형 백색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: m/z 499.2 $(M+H)^+$, 0.75분 (체류 시간)). 이러한 중간체 (130 mg, 0.261 mmol)에 HCl (CPME 중 3M) (3.5 mL, 10.50 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 DMSO:H_2O (2.1 mL) 중에 용해시키고, 0.45 μm 아크로디스크를 통해 여과하고, 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% NH_4OH)]에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 0.028 mmol, 10.59% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

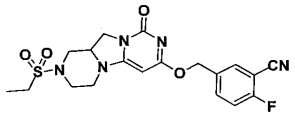
[4086] LC/MS: m/z 399.0 $(M+H)^+$, 0.49분 (체류 시간).

[4087] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.75 (m, 1 H) 3.10 - 3.29 (m, 2 H) 3.64 - 4.13 (m, 6 H) 4.14 - 4.26 (m, 1 H) 4.56 - 4.77 (m, 1 H) 5.24 - 5.45 (m, 4 H) 7.30 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.70 - 7.82 (m, 2 H).

[4088] E283

[4089] 방법 D

[4090] 5-(((2-(에틸술포닐)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴

[4091] 

[4092] DCM (1.373 mL) 중 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴의 용액에 먼저 DIPEA (0.1 mL, 0.573 mmol)를 첨가하고, 이어서 에탄술포닐 클로라이드 (0.02 mL, 0.179 mmol)를 실온에서 한 번에 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, DCM (2 mL)으로 희석하고, 포화 NH_4Cl (1 mL, 3회), 염수 (1 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)]에 의해 정제한 다음, 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) [0-10% (1% NH_4OH/MeOH)/DCM] 상에서 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 0.058 mmol, 38.6% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

[4093] LC/MS: m/z 434.1 $(M+H)^+$, 0.68분 (체류 시간).

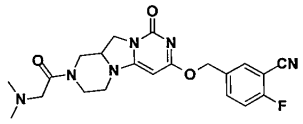
[4094] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, CD_2Cl_2) δ ppm 1.35 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 2.82 - 3.11 (m, 4 H) 3.28 - 3.40 (m, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 2 H) 3.81 (dd, J=12.55, 1.51 Hz, 1 H) 3.97 (dt, J=12.30, 1.76 Hz, 1 H) 4.03 - 4.14 (m, 1 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 5.29 - 5.42 (m, 3 H) 7.29 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H).

[4095] E284

[4096] 방법 E

[4097] 5-(((2-(2-(디메틸아미노)아세틸)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-

c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴

[4098] 

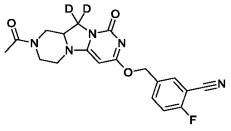
[4099] 실온에서 디클로로메탄 (DCM) (1 mL) 중 E266 (44 mg, 0.129 mmol) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (17 mg, 0.165 mmol)의 용액에 먼저 DIPEA (0.03 mL, 0.172 mmol)를 첨가하고, 이어서 T3P (EtOAc 중 50 wt%) (0.09 mL, 0.151 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM (3 mL)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ (2 mL, 2회), 염수 (2 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) [0-10% (1% NH_4OH/MeOH)/DCM]에 이어서 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% NH_4OH)] 상에서 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 0.038 mmol, 29.1% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

[4100] LC/MS: m/z 427.3 $(M+H)^+$, 0.51분 (체류 시간).

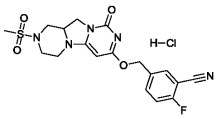
[4101] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 2.31 (s, 6 H) 2.68 - 2.85 (m, 1 H) 3.13 - 3.26 (m, 4 H) 3.70 - 3.79 (m, 2 H) 3.94 - 4.33 (m, 3 H) 4.53 - 4.76 (m, 1 H) 5.38 (m, 3 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 7.76 - 7.89 (m, 2 H).

[4102] 하기 표 3에 열거된 화합물 E285-E308을 필수적인 융합된 피페라진 및 필수적인 친전자체로부터 출발하여 E280-E284에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다:

[4103] <표 3>

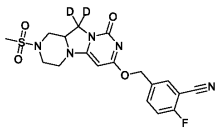
Ex #	명칭	구조	사용된 방법	LC/MS 체류 시간 (분)	MS	^{1}H NMR (400 MHz)
E285	5-(((2-아세틸-11,11-디듀테로-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오		B	0.57	386.0	(CD_3OD) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.53 - 2.76 (m, 1 H) 3.06 - 3.31 (m, 2 H) 3.55 - 3.67 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H) 3.94 - 4.11 (m, 1 H) 4.53 - 4.77 (m, 1 H) 5.18 - 5.38 (m, 3 H) 7.25 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 2 H)

[4104]

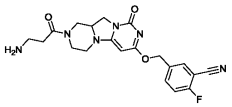
	로벤조니트릴					
E286	2-플루오로-5-(((2-(메틸술포닐)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 히드로클로라이드		D	0.62	420.1	($CDCl_3$) δ ppm 2.75 (t, *J*=11.29 Hz, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 4 H) 3.35 - 3.49 (m, 1 H) 3.60 (d, *J*=12.80 Hz, 1 H) 3.78 (dd, *J*=11.80, 5.52 Hz, 1 H) 3.87 (d, *J*=12.30 Hz, 1 H) 3.98 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 4.12 (br. s., 1 H) 4.20 - 4.28 (m, 1 H) 5.06 (s, 1 H) 5.33 - 5.50 (m, 2 H) 7.21 (t, *J*=8.66 Hz, 1 H) 7.60 - 7.71 (m, 2 H)

[4105]

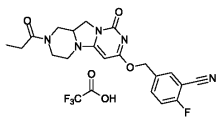
[4106]

E287	5-(((11,11-디듀테로-2-(메틸술포닐)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사하이드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴		D	0.64	422.0	(CD_3OD) δ ppm 2.78 - 2.94 (m, 5 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 3.78 (br. s., 2 H) 3.91 - 3.99 (m, 1 H) 4.08 - 4.18 (m, 1 H) 5.27 - 5.39 (m, 3 H) 7.31 (s, 1 H) 7.80 (d, *J*=6.53 Hz, 2 H)

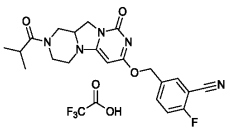
[4107]

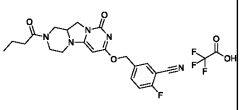
E288	5-(((2-(3-아미노프로파노일)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴		C	0.49	413.1	(CD_3OD) δ ppm 2.68 - 2.90 (m, 3 H) 3.08 - 3.33 (m, 4 H) 3.72 - 3.84 (m, 2 H) 3.97 - 4.29 (m, 3 H) 4.60 - 4.84 (m, 1 H) 5.34 - 5.45 (m, 3 H) 7.40 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.80 - 7.86 (m, 1 H) 7.89 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H)

[4108]

E289	2-플루오로-5-(((9-옥소-2-프로피오닐-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로		B	0.57	398.1	(CD_3OD) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 2.53 (m, 2 H) 2.68 (s, 1 H) 2.86 (d, *J*=11.80 Hz, 1 H) 3.35 - 3.55 (m, 1 H) 3.82 - 3.94 (m, 1 H) 4.09 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 4.14 - 4.45 (m, 3 H) 4.72 - 4.92 (m, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 7.48 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 7.94 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H)

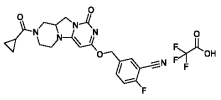
[4109]

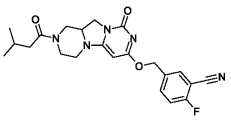
	아세테이트					
E290	2-플루오로-5-(((2-이소부티릴-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 2,2,2-		B	0.67	412.2	(CD_3OD) δ ppm 1.17 (br. s., 6 H) 2.87 (m, 1 H) 3.04 (dt, *J*=13.30, 6.65 Hz, 1 H) 3.37 - 3.53 (m, 2 H) 3.90 (dd, *J*=10.92, 7.15 Hz, 1 H) 4.12 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 4.18 - 4.52 (m, 3 H) 4.69 - 4.96 (m, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 7.48 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.76 - 8.02 (m, 2 H)

	트리플루오로아세테이트					
E291	5-(((2-부티릴-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사하드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로		B	0.68	412.3	(CD_3OD) δ ppm 0.92 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.47 - 1.70 (m, 2 H) 2.40 (t, *J*=7.15 Hz, 2 H) 2.69 - 2.86 (m, 1 H) 3.26 - 3.46 (m, 2 H) 3.73 - 3.86 (m, 1 H) 4.01 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 4.12 (d, *J*=12.55 Hz, 1 H) 4.19 - 4.37 (m, 2 H) 4.60 - 4.85 (m, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 7.39 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.71 - 7.93 (m, 2 H)

[4110]

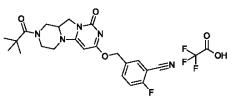
[4111]

	아세테이트					
E292	5-(((2-(시클로프로판카르보닐)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 2,2,2-트리플		B	0.67	410.1	(CD_3OD) δ ppm 0.75 - 0.97 (m, 4 H) 1.97 (m, 1 H) 2.60 (s, 1 H) 2.84 (br. s., 1 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.82 (br. s., 1 H) 3.92 - 4.36 (m, 3 H) 4.41 - 4.84 (m, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.40 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.73 - 7.96 (m, 2 H)

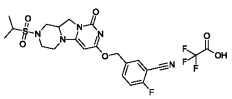
	루오로아세테이트					
E293	2-플루오로-5-(((2-(3-메틸부타노일)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사하드로-1H 피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸) 벤조니트릴		B	0.75	426.1	(CD_3OD) δ ppm 1.02 (d, *J*=6.3 Hz, 6 H) 2.12 (sept, *J*=6.3 Hz, 1 H) 2.31 - 2.46 (m, 2 H) 2.79 - 2.94 (m, 1 H) 3.30 - 3.53 (m, 2 H) 3.84 - 3.95 (m, 1 H) 4.10 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 4.23 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 4.73 - 4.94 (m, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 7.48 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.83 - 7.98 (m, 2 H)

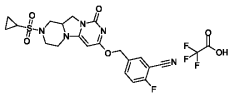
[4112]

[4113]

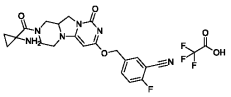
E294	2-플루오로-5-(((9-옥소-2-피발로일-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테		B	0.74	426.0	(CD_3OD) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 2.95 - 3.16 (m, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 1 H) 3.85 (dd, *J*=11.80, 7.28 Hz, 1 H) 3.96 (br. d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 4.11 - 4.27 (m, 1 H) 4.28 - 4.39 (m, 1 H) 4.59 (br. d, *J*=13.55 Hz, 1 H) 4.72-4.79 (m, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 7.41 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.76 - 7.92 (m, 2 H)

[4114]

	이트					
E295	2-플루오로-5-(((2-(이소프로필술포닐)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 2,2,2-트리플		D	0.71	448.2	(CD_3OD) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.78 Hz, 6 H) 3.11 - 3.27 (m, 2 H) 3.35 - 3.44 (m, 1 H) 3.44 - 3.56 (m, 1 H) 3.85 (m, 1 H) 3.90 - 4.02 (m, 1 H) 4.02 - 4.20 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 7.48 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.87 (td, *J*=5.52, 2.51 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H)

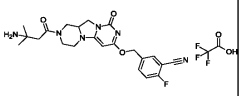
	루오로아세테이트					
E296	5-(((2-(시클로프로필술포닐)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 2,2,2-		D	0.7	446.1	(CD_3OD) δ ppm 1.00 - 1.19 (m, 4 H) 2.50 - 2.63 (m, 1 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 3.52 (td, *J*=12.80, 3.51 Hz, 1 H) 3.84 - 3.97 (m, 2 H) 4.11 (d, *J*=13.30 Hz, 2 H) 4.32 - 4.45 (m, 2 H) 5.36 - 5.48 (m, 2 H) 5.96 (s, 1 H) 7.47 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.83 - 7.90 (m, 1 H) 7.93 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H)

[4115]

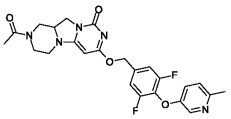
	트리플루오로아세테이트					
E297	5-(((2-(1-아미노시클로프로판카르보닐)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조		C	0.55	425.0	(CD_3OD) δ ppm 1.36 - 1.50 (m, 4 H) 2.68 (s, 3H) 3.25 (m., 2 H) 3.47 - 3.59 (m, 1 H) 3.91 (m, 1 H) 4.07 - 4.21 (m, 1 H) 4.30 - 4.45 (m, 2 H) 4.47 - 4.54 (m, 1 H) 4.61 - 4.72 (m, 1 H) 5.43 (s, 2 H) 6.07 (s, 1 H) 7.48 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 7.95 (dd, *J*=6.02, 2.26 Hz, 1 H)

[4116]

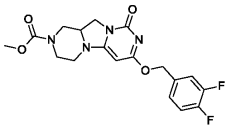
[4117]

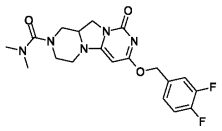
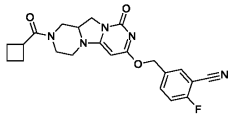
	니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트					
E298	5-(((2-(3-아미노-3-메틸부타노일)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-		C	0.56	441.2	(CD_3OD) δ ppm 1.33 (d, *J*=8.53 Hz, 6 H) 2.55 (s, 3 H) 2.63 - 2.84 (m, 3 H) 3.22 - 3.42 (m, 2 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 3.94 - 4.31 (m, 4 H) 4.61 - 4.85 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 5.93 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.74 (ddd, *J*=8.53, 5.14, 2.13 Hz, 1 H) 7.81 (dd, *J*=6.02, 2.26 Hz, 1 H)

[4118]

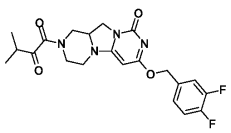
	플루오로벤조니트릴 2,2,2-트리플루오로아세테이트					
E299	2-아세틸-7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조		B	0.59	484.1	($CDCl_3$) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.56 - 2.80 (m, 1 H) 3.11 - 3.36 (m, 2 H) 3.56 (m., 1 H) 3.80 (dd, *J*=12.05, 6.27 Hz, 1 H) 3.84 - 4.06 (m, 2 H) 4.26 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 4.72 - 4.94 (m, 1 H) 5.11 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.41 (m, 2 H) 7.01 - 7.20 (m, 4 H) 8.29 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H)

[4119]

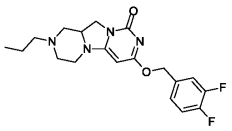
	[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온					
E300	메틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트		B	0.71	393.0	($CDCl_3$) δ ppm 2.76 - 3.02 (m, 2 H) 3.21 (m, 1 H) 3.46 (m, 1 H) 3.67 - 3.81 (m, 4 H) 3.91 (m, 1 H) 4.13 - 4.43 (m, 3 H) 5.04 (s, 1 H) 5.28 - 5.40 (m, 2 H) 7.10 - 7.26 (m, 3 H)

E301	7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-N,N-디메틸-9-옥소-3,4,11,11a-테트라하이드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복스아미드		B	0.65	406.1	($CDCl_3$) δ ppm 2.77 - 3.02 (m, 8 H) 3.33 (dd, *J*=12.05, 3.26 Hz, 1 H) 3.37 - 3.48 (m, 1 H) 3.64 - 3.82 (m, 3 H) 3.96 - 4.08 (m, 1 H) 4.21 (dd, *J*=11.80, 8.78 Hz, 1 H) 5.02 (s, 1 H) 5.27 - 5.41 (m, 2 H) 7.11 - 7.26 (m, 3 H)
E302	5-(((2-(시클로부탄카르보닐)-9-		E	0.71	424.1	($CDCl_3$) δ ppm 1.85 - 2.12 (m, 2 H) 2.22 (m, 2 H) 2.38 (m, 2 H)

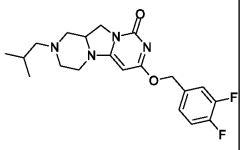
[4120]

	옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴					2.54 - 2.80 (m, 1 H) 3.00 - 3.38 (m, 3 H) 3.52 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 3.67 - 3.95 (m, 3 H) 4.23 (dd, *J*=11.80, 8.53 Hz, 1 H) 4.67 - 4.94 (m, 1 H) 5.06 (d, *J*=14.05 Hz, 1 H) 5.35 - 5.51 (m, 2 H) 7.22 (t, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.61 - 7.72 (m, 2 H)
E303	1-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라		E	0.83	433.2	(CD_2Cl_2) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.65 Hz, 6 H) 2.73 - 2.94 (m, 1 H) 3.08 - 3.34 (m, 3 H) 3.48 - 3.91 (m, 3 H) 3.91 - 4.08 (m, 1 H) 4.08 - 4.26

[4121]

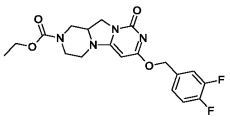
	히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)-3-메틸부탄-1,2-디온					(m, 1 H) 4.57 - 4.77 (m, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 5.30 - 5.36 (m, 2 H) 7.13 - 7.25 (m, 2 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H)
E304	7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-프로필-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3		A	0.63	377.1	(CD_2Cl_2) δ ppm 0.93 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H) 1.52 (sxt, *J*=7.38 Hz, 2 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.12 (td, *J*=11.67, 3.51 Hz, 1 H) 2.38 (m, 2 H) 2.85 (d, *J*=11.54 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=11.17, 2.38 Hz, 1 H) 3.29 (td, *J*=12.55,

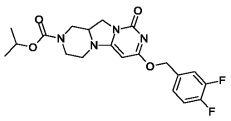
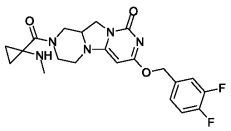
[4122]

	,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온					3.51 Hz, 1 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 3.67 (dd, *J*=11.42, 5.65 Hz, 1 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 5.02 (s, 1 H) 5.34 (m, 2 H) 7.07 - 7.26 (m, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H)
E305	7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-이소부틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조		A	0.63	391.2	(CD_2Cl_2) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.53 Hz, 6 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 1.98 - 2.19 (m, 4 H) 2.78 - 2.85 (m, 1 H) 2.91 - 3.00 (m, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 1 H) 3.41 - 3.50 (m, 1 H) 3.61 - 3.72 (m, 1 H) 3.97 - 4.07 (m, 1 H) 4.06 - 4.16 (m, 1 H) 5.02 (s, 1 H) 7.15 -

[4123]

[4124]

	[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온					7.24 (m, 2 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H);
E306	에틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트		B	0.76	407.1	($CDCl_3$) δ ppm 1.25 - 1.35 (m, 3 H) 2.77 - 3.02 (m, 2 H) 3.22 (td, *J*=12.61, 3.39 Hz, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 3.75 (dd, *J*=11.80, 6.53 Hz, 1 H) 3.84 - 3.98 (m, 1 H) 4.11 - 4.49 (m, 5 H) 5.05 (s, 1 H) 5.27 - 5.46 (m, 2 H) 7.09 - 7.28 (m, 3 H)

E307	이소프로필 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트		B	0.82	421.3	($CDCl_3$) δ ppm 1.30 (d, *J*=6.27 Hz, 6 H) 2.73 - 3.00 (m, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 1 H) 3.42 - 3.54 (m, 1 H) 3.75 (dd, *J*=11.80, 6.53 Hz, 1 H) 3.85 - 3.98 (m, 1 H) 4.19 - 4.40 (m, 3 H) 4.93 - 5.02 (m, 1 H) 5.05 (s, 1 H) 5.37 (m, 2 H) 7.10 - 7.27 (m, 3 H)
E308	7-((3,4-디플루오로벤질)		C	0.57	432.2	(CD_2Cl_2) δ ppm 0.79 (br. s., 2 H) 1.07 (br. s., 2 H) 2.39 (s, 3 H)

[4125]

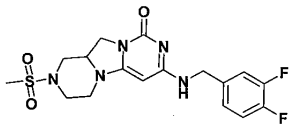
	옥시)-2-(1-(메틸아미노)시클로프로판카르보닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온					2.79 - 3.05 (m, 2 H) 3.20 - 3.33 (m, 1 H) 3.47 - 3.59 (m, 1 H) 3.67 - 3.80 (m, 1 H) 3.91 - 4.05 (m, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 1 H) 4.59 - 4.73 (m, 1 H) 4.73 - 4.87 (m, 1 H) 5.08 (s, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.25 - 7.36 (m, 1 H)

[4126]

[4127] E309

[4128] 방법 F

[4129] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-2-(메틸술포닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4130] 

[4131] 0℃에서 DCM (15 mL) 중 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (444 mg, 1.959 mmol)에 TEA (1.5 mL, 10.76 mmol)에 이어서 MsCl (0.19 mL, 2.438 mmol)을 적가하였다. 반응물을 5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) (0-5% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 중간체 7-클로로-2-(메틸술포닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (665 mg, 0.873 mmol, 44.6% 수율)을 무정형 황갈색 고체로서 수득하였다 (LC/MS: m/z 304.9 $(M+H)^+$, 0.41분 (체류 시간)). 1-부탄올 (1.8 mL) 중 중간체 (0.151 mL, 0.368 mmol), (3,4-디플루오로페닐)메탄아민 (0.13 mL, 1.099 mmol) 및 DIPEA (0.32 mL, 1.832 mmol)의 혼합물을 (3 부분으로) 마이크로웨이브 바이알에 첨가하고, 반응 용기를 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터에서 초기 고 설정을 사용하여 30분 동안 120℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 후에, 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) [0-20% (10% NH_4OH/MeOH)/DCM]에 이어서 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% NH_4OH)] 상에서 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 0.044 mmol, 11.90% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

[4132] LC/MS: m/z 412.2 $(M+H)^+$, 0.59분 (체류 시간).

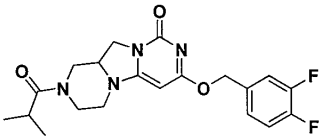
[4133] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.76 - 2.97 (m, 5 H) 3.25 - 3.31 (m, 1 H) 3.64 - 3.77 (m, 3 H) 3.90 (d,

J=11.80 Hz, 1 H) 3.99 - 4.18 (m, 2 H) 4.52 (br. s., 2 H) 5.08 (s, 1 H) 7.08 - 7.31 (m, 3 H).

[4134] E310

[4135] 방법 G

[4136] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-이소부티릴-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4137] 

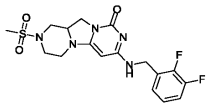
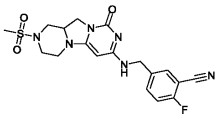
[4138] 표제 화합물을 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 및 이소부티릴 클로라이드로부터 출발하여 E310에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4139] LC/MS: m/z 405.0 $(M+H)^+$, 0.73분 (체류 시간).

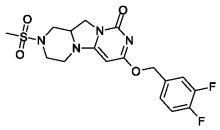
[4140] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.12 (br. s., 6 H) 2.45 - 2.87 (m, 2 H) 2.98 - 3.28 (m, 2 H) 3.51 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.69 (dd, J=11.67, 6.40 Hz, 1 H) 3.77 - 4.23 (m, 3 H) 4.55 - 4.93 (m, 1 H) 5.05 (s, 1 H) 5.25 - 5.37 (m, 2 H) 7.07 - 7.33 (m, 3 H).

[4141] 하기 표 4에 열거된 화합물 E311-E315를 필수적인 산 클로라이드 또는 술포닐 클로라이드 및 벤질 알콜 또는 벤질 아민으로부터 출발하여 E309-E310에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다:

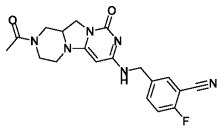
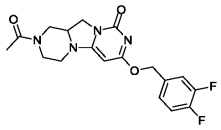
[4142] <표 4>

Ex#	명칭	구조	사용된 방법	LC/MS 체류 시간	MS	^{1}H NMR (400 MHz)
E311	7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-2-(메틸술포닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		F	0.59	412.2	(CD_3OD) δ ppm 2.76 - 2.97 (m, 5 H) 3.27-3.31 (m, 1H) 3.65 - 3.79 (m, 3 H) 3.91 (d, *J*=12.05 Hz, 1 H) 4.00 - 4.17 (m, 2 H) 4.64 (br. s., 2 H) 5.11 (br. s., 1 H) 7.06 - 7.25 (m, 3 H)
E312	2-플루오로-5-(((2-(메틸술포닐)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-		F	0.55	419.0	(DMSO-d_6) δ ppm 2.67 - 2.87 (m, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 2 H) 3.61 - 3.75 (m, 2 H) 3.88 -

[4143]

	피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)아미노)메틸)벤조니트릴					3.99 (m, 2 H) 4.42 - 4.54 (m, 2 H) 4.95 - 5.03 (m, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H)
E313	7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-(메틸술포닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		G	0.65	413.2	(클로로포름-*d*) δ ppm 2.70 - 2.95 (m, 5 H) 3.34 - 3.49 (m, 1 H) 3.59 (d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 3.80 (dd, *J*=11.80, 5.52 Hz, 1 H) 3.87 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 3.98 (d, *J*=12.05 Hz, 1 H) 4.04 - 4.19 (m, 1 H) 4.25 (dd,

[4144]

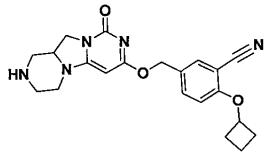
						J=11.42, 8.91 Hz, 1 H) 5.07 (s, 1 H) 5.30 - 5.45 (m, 2 H) 7.10 - 7.28 (m, 3 H)
E314	5-(((2-아세틸-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사하드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)아미노)메틸)-2-플루오로벤조니트릴		F	0.53	383.0	(CD_3CN, D_2O) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.61 (s, 1 H) 3.00 - 3.24 (m, 2 H) 3.54 - 3.64 (m, 2 H) 3.78 - 4.10 (m, 3 H) 4.47 (br. s., 3 H) 4.99 (br. s., 1 H) 7.31 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 7.61 - 7.76 (m, 2 H)
E315	2-아세틸-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라하드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온		G	0.63	377.0	(D_2O) δ ppm 2.55 - 2.63 (m, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 3.21 - 3.41 (m, 1 H) 3.66 - 3.91 (m, 2 H) 4.16 - 4.34 (m, 2 H) 4.44 - 4.73 (m, 3 H) 4.99 - 5.23 (m, 1 H) 5.79 - 5.91 (m, 3 H) 7.80 - 8.00 (m, 3 H)

[4145]

[4146]

[4147] E316

[4148] 2-시클로부톡시-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴



[4149]

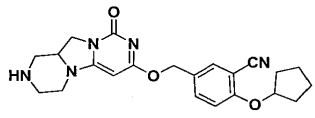
[4150] 2-MeTHF (0.550 mL) 중 2-시클로부톡시-5-포르밀벤조니트릴 (0.06 g, 0.298 mmol)의 빙냉 용액에 물 중 0.1 wt% NaOH (4.5 mL) 중 $NaBH_4$ (0.017 g, 0.447 mmol)의 새로운 용액을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (3회). 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조 (무수 Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 벤질 알콜을 수득하였다. 2-MeTHF (1.832 mL) 중 벤질 알콜, tert-부틸 7-클로로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (0.132 g, 0.298 mmol)의 용액에 NaH (0.030 g, 0.745 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl의 첨가에 의해 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (3회). 합한 유기 층을 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) (0-15% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 중간체 tert-부틸 7-((3-시아노-4-시클로부톡시벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (170 mg, 0.148 mmol, 49.7% 수율)를 유리질 고체 필름로서 수득하였다 (LC/MS: m/z 494.2 $(M+H)^+$, 0.96분 (체류 시간)). 이러한 중간체 (130 mg, 0.263 mmol)에 HCl (CPME 중 3M) (878 μl, 2.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 역상 [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% NH_4OH)]에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 0.038 mmol, 14.47% 수율)을 무정형 백색 분말로서 수득하였다.

[4151] LC/MS: m/z 394.1 $(M+H)^+$, 0.68분 (체류 시간).

[4152] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.63 - 1.81 (m, 2 H) 1.91 (q, J=10.29 Hz, 1 H) 2.26 (quin, J=9.85 Hz, 2 H) 2.41 - 2.53 (m, 2 H) 2.60 - 2.83 (m, 2 H) 3.02 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 3.42 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 3.68 (dd, J=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 4.17 (dd, J=11.29, 9.03 Hz, 1 H) 4.72 (quin, J=7.03 Hz, 1 H) 4.96 (s, 1 H) 5.24 - 5.39 (m, 2 H) 6.78 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H).

[4153] E317

[4154] 2-(시클로펜틸옥시)-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴



[4155]

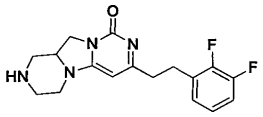
[4156] 표제 화합물을 2-(시클로펜틸옥시)-5-포르밀벤조니트릴 및 tert-부틸 7-클로로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트로부터 출발하여 E316에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4157] LC/MS: m/z 408.0 $(M+H)^+$, 0.72분 (체류 시간).

[4158] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.54 - 2.00 (m, 8 H) 2.71 - 3.00 (m, 2 H) 3.11 - 3.57 (m, 4 H) 3.71 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.17 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 4.85 (br. s., 1 H) 5.02 (s, 1 H) 5.20 - 5.35 (m, 2 H) 6.93 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.46 - 7.62 (m, 2 H).

[4159] E318

[4160] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4161] 

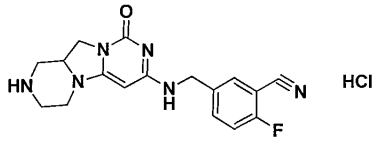
[4162] 메탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 7-((2,3-디플루오로페닐)에티닐)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (40 mg, 0.093 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 (10%) (1.987 mg, 1.867 μmol)의 용액을 실온에서 H_2 (풍선) 하에 1시간 동안 두었다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시킨 다음, TFA (0.5 mL, 6.49 mmol) 중에 용해시켰다. 이어서, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 농축시켰다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA]에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 0.066 mmol, 70.9% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

[4163] LC/MS: m/z 333.3 $(M+H)^+$, 0.45분 (체류 시간).

[4164] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.81 (br. s., 1 H) 2.61 - 2.82 (m, 4 H) 2.97 - 3.14 (m, 3 H) 3.13 - 3.30 (m, 2 H) 3.38 - 3.53 (m, 1 H) 3.72 (dd, J=12.05, 6.78 Hz, 1 H) 3.87 - 4.05 (m, 1 H) 4.21 (dd, J=11.80, 9.54 Hz, 1 H) 5.31 (s, 1 H) 6.88 - 7.08 (m, 3 H).

[4165] E319

[4166] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)아미노)메틸)벤조니트릴 히드로클로라이드

[4167] 

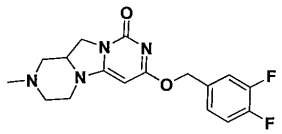
[4168] 1-부탄올 (3 mL) 중 tert-부틸 7-클로로-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.612 mmol), (3,4-디플루오로페닐)메탄아민 (0.13 mL, 1.099 mmol) 및 DIPEA (0.32 mL, 1.832 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알에 첨가하고, 반응 용기를 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터에서 30분 동안 120℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) [0-20% MeOH (10% NH_4OH)/DCM] 상에서 정제하여 N-Boc 보호된 생성물을 수득하였다. 중간체를 HCl (디옥산 중 4N) (1.530 mL, 6.12 mmol) 중에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 조 물질을 역상 정제용 HPLC (10-90% CH_3CN/H_2O)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 0.106 mmol, 17.34% 수율)을 담색 무정형 고체로서 수득하였다.

[4169] LC/MS: m/z 341.0 $(M+H)^+$, 0.32분 (체류 시간).

[4170] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 1.53 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 3.28 - 3.47 (m, 2 H) 3.67 - 3.97 (m, 3 H) 4.07 (dd, J=11.29, 6.78 Hz, 1 H) 4.19 (dd, J=14.31, 3.01 Hz, 1 H) 4.54 (t, J=10.42 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 5.45 (br. s., 1 H) 7.61 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 7.84 - 8.02 (m, 2 H).

[4171] E320

[4172] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4173] 

[4174] DCM (0.5 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조

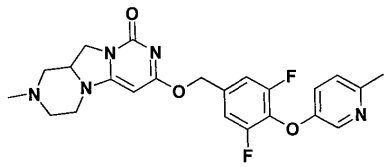
[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (20 mg, 0.060 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.03 mL, 0.172 mmol)에 이어서 MeI (0.01 mL, 0.160 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$을 첨가하여 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 추가로 포화 $NaHCO_3$으로 세척하였다 (2회). 이어서, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) [0-10% (10% NH_4OH/MeOH)/DCM] 상에서 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 0.032 mmol, 52.8% 수율)을 무정형 백색 분말로서 수득하였다.

[4175] LC/MS: m/z 349.0 $(M+H)^+$, 0.55분 (체류 시간).

[4176] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.02 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 3.27 - 3.38 (m, 1 H) 3.41 - 3.51 (m, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.99 - 4.10 (m, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 5.01 (s, 1 H) 5.36 (m, 2 H) 7.11 - 7.26 (m, 3 H).

[4177] E321

[4178] 7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온



[4179]

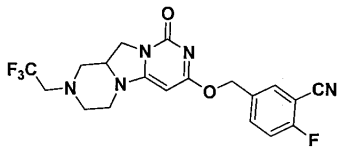
[4180] 표제 화합물을 7-클로로-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 및 (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-메틸-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4181] LC/MS: m/z 456.1 $(M+H)^+$, 0.56분 (체류 시간).

[4182] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.98 - 2.09 (m, 1 H) 2.09 - 2.20 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.77 -2.87 (m, 1 H) 2.89 - 2.99 (m, 1 H) 3.29 - 3.40 (m, 1 H) 3.44 - 3.53 (m, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.99 - 4.12 (m, 1 H) 4.14 -4.24 (m, 1 H) 5.05 (s, 1 H) 5.41 (m, 2 H) 7.04 - 7.19 (m, 4 H) 8.30 (m, 1 H).

[4183] E322

[4184] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴:



[4185]

[4186] THF (0.7 mL) 및 NMP (0.5 mL) 중 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (46 mg, 0.135 mmol)의 용액에 0℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (0.14 mL, 0.140 mmol)를 천천히 첨가하였다. 0℃에서 15분 후에, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.02 mL, 0.139 mmol)를 첨가하였다. 1.25시간 후에, DIPEA (0.024 mL, 0.135 mmol) 및 추가 분취량의 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.02 mL, 0.139 mmol)를 첨가하였다. 42시간 후에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 포화 $NaHCO_3$과 EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (24 g) [0-10% (10%

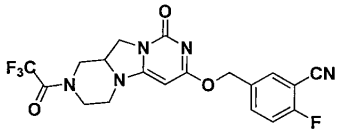
NH_4OH/MeOH)/DCM]에 이어서 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O에서 90% CH_3CN/H_2O] 상에서 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 0.017 mmol, 12.27% 수율)을 무정형 백색 고체로서 수득하였다.

[4187] LC/MS: m/z 424.1 $(M+H)^+$, 0.78분 (체류 시간).

[4188] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.54 (t, J=10.79 Hz, 1 H) 2.64 (td, J=11.48, 2.89 Hz, 1 H) 2.89 - 3.19 (m, 4 H) 3.29 - 3.41 (m, 1 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 3.74 (dd, J=11.54, 5.77 Hz, 1 H) 3.97 - 4.12 (m, 1 H) 4.12 - 4.25 (m, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 5.31 - 5.48 (m, 2 H) 7.21 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H).

[4189] E323

[4190] 2-플루오로-5-(((9-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴

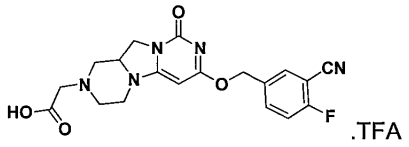
[4191] 

[4192] 실온에서 DCM (3 mL) 중 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (203 mg, 0.357 mmol) 및 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로판산 (90 mg, 0.443 mmol)의 용액에 먼저 DIPEA (0.2 mL, 1.145 mmol)를 첨가하고, 이어서 T3P (EtOAc 중 50 wt%) (0.25 mL, 0.420 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, DCM (3 mL)으로 희석하고, 포화 NH_4Cl (2 mL, 2회), 포화 $NaHCO_3$ (2 mL, 2회), 염수 (2 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 조 물질을 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)]에 의해 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 0.206 mmol, 57.7% 수율)을 황갈색 무정형 고체로서 수득하였다.

[4193] LC/MS: m/z 438.0 $(M+H)^+$, 0.76분 (체류 시간).

[4194] E324

[4195] 2-(7-((3-시아노-4-플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)아세트산, 트리플루오로아세트산 염

[4196] 

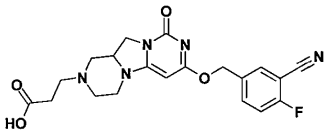
[4197] DCM (0.4 mL) 중 2-플루오로-5-(((9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴 (40 mg, 0.117 mmol)의 용액에 TEA (0.1 mL, 0.717 mmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (0.03 mL, 0.203 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후에, 반응물을 DCM으로 희석한 다음, H_2O (3회) 및 염수로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 무수 DCM (0.5 mL)을 시린지에 의해 첨가하고, 이어서 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)]에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 0.031 mmol, 26.6% 수율)을 백색 무정형로서 수득하였다.

[4198] LC/MS: m/z 399.9 $(M+H)^+$, 0.55분 (체류 시간).

[4199] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 2.83 - 3.05 (m, 2 H) 3.39 (m, 1 H) 3.48 - 3.82 (m, 4 H) 3.89 (dd, J=11.29, 7.28 Hz, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.37 (t, J=10.79 Hz, 1 H) 4.54 (m, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 7.47 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.93 (d, J=6.02 Hz, 1 H).

[4200] E325

[4201] 3-(7-((3-시아노-4-플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)프로판산

[4202] 

[4203] 표제 화합물을 tert-부틸 3-브로모프로파노에이트로부터 출발하여 E324에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

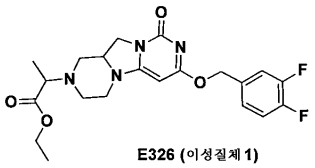
[4204] LC/MS: m/z 415.0 $(M+H)^+$, 0.55분 (체류 시간).

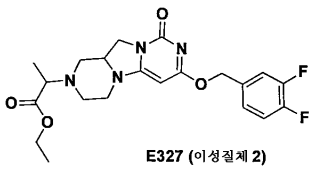
[4205] ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ 2.99 (t, J=6.65 Hz, 2 H) 3.41 (t, J=11.92 Hz, 2 H) 3.64 (t, J=6.78 Hz, 2 H) 3.86 (m, 2 H) 3.95 - 4.11 (m, 2 H) 4.31 (d, J=14.81 Hz, 1 H) 4.52 (t, J=11.04 Hz, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 5.96 (s, 1 H) 7.43 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.82 (m, 1 H) 7.89 (d, J=5.77 Hz, 1 H).

[4206] E326 및 E327

[4207] E326: 이성질체 1: 에틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)프로파노에이트(E326)

[4208] E327: 이성질체 2: 에틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)프로파노에이트(E327)

[4209] 



[4210] DMF (1.3 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (150 mg, 0.449 mmol)의 용액에 아르곤 하에 에틸 2-브로모프로파노에이트 (0.070 mL, 0.538 mmol) 및 DIPEA (0.157 mL, 0.897 mmol)를 시린지에 의해 첨가하였다. 반응물을 3.75시간 동안 교반하면서 110℃로 가열하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조생성물을 콤비플래쉬 실리카 카트리지 (12 g) (0-15% MeOH/DCM)에 이어서 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)] 상에서 정제하여 이성질체 1의 표제 화합물 (15 mg, 0.035 mmol, 7.70% 수율)을 무정형 백색 고체로서, 그리고 이성질체 1 및 이성질체 2의 혼합물 (21 mg, 0.048 mmol, 10.77% 수율)을 점착성 고체로서 수득하였다.

[4211] E326 (이성질체 1): LC/MS: m/z 435.1 $(M+H)^+$, 0.84분 (체류 시간).

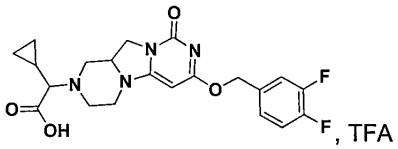
[4212] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.16 - 1.35 (m, 6 H) 2.30 - 2.65 (m, 2 H) 2.83 (t, J=12.30 Hz, 1 H) 3.01 (t, J=13.18 Hz, 1 H) 3.10 - 3.26 (m, 1 H) 3.32 - 3.45 (m, 2 H) 3.51 - 3.62 (m, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 1 H) 3.99 - 4.19 (m, 3 H) 4.70 (s, 1 H) 4.93 (s, 2 H) 7.01 - 7.13 (m, 1 H) 7.17 (br. s., 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 1 H).

[4213] E327 (이성질체 2): LC/MS: m/z 435.2 $(M+H)^+$, 0.80분 (체류 시간).

[4214] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.17 - 1.35 (m, 6 H) 2.47 (m, 2 H) 2.75 - 2.91 (m, 1 H) 2.92 - 3.07 (m, 1 H) 3.14 - 3.31 (m, 1 H) 3.32 - 3.49 (m, 2 H) 3.59 - 3.70 (m, 1 H) 3.87 - 4.18 (m, 4 H) 4.98 (m, 1 H) 7.15 (m, 2 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H).

[4215] E328

[4216] 2-시클로프로필-2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)아세트산, 트리플루오로아세트산 염

[4217] 

[4218] 디클로로메탄 (1 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (50 mg, 0.150 mmol) 및 2-시클로프로필-2-옥소아세트산 (68 mg, 0.596 mmol)의 용액에 아세트산 (4 μl, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (63 mg, 0.297 mmol) (100 μl)를 첨가하고, 이어서 물을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (1 mL)로 희석하고, 1 N NaOH의 첨가에 의해 pH 12로 염기성화시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 0.5 mL)로 세척하였다. 이어서, 수성 상을 1 N HCl을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, EtOAc (3 x 0.5 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, NaCl로 포화시키고, EtOAc로 추출하였다 (4회). 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 역상 HPLC [10-90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)]에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 0.022 mmol, 14.68% 수율)을 라세미 부분입체이성질체의 51:49 혼합물로서 수득하였다.

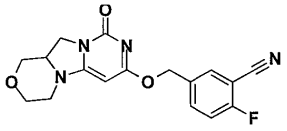
[4219] 이성질체 1: LC/MS: m/z 433.1 $(M+H)^+$, 0.62분 (체류 시간).

[4220] 이성질체 2: LC/MS: m/z 433.1 $(M+H)^+$, 0.64분 (체류 시간).

[4221] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.25 - 0.45 (m, 2 H) 0.53 - 0.72 (m, 2 H) 1.06 (d, J=3.76 Hz, 1 H) 2.67 (m, 2 H) 3.12 - 3.76 (m, 3 H) 3.97 (br. s., 1 H) 4.07 - 4.32 (m, 2 H) 4.47 및 4.76 (s, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 5.83 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.63 (m, 3 H).

[4222] E329

[4223] 2-플루오로-5-(((9-옥소-1,3,4,9,11,11a-헥사히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[4224] 

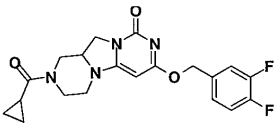
[4225] 무수 2-Me-THF (3 mL) 중 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 (100 mg, 0.439 mmol) 및 2-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (66.4 mg, 0.439 mmol)의 용액에 NaH (49 mg, 1.225 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 혼합물을 포화 NH_4Cl (2 mL)로 켄칭하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 필터케이크를 EtOAc (2 x 3 mL) 및 DCM (2 x 2 mL)으로 세척하였다. 여과물의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 2 mL)로 추출하였다. 필터 케이크를 유기 층과 합하였다. 이솔루트를 합한 유기 층에 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 이어서 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (57.5 mg, 수율 37%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4226] LC/MS: m/z 342.9 $(M+H)^+$, 0.59분 (체류 시간).

[4227] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.27 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 3H), 4.17 - 3.85 (m, 4H), 3.66 - 3.33 (m, 5H).

[4228] E330

[4229] 2-(시클로프로판카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4230] 

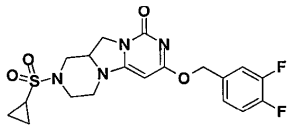
[4231] 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (20 μl, 0.218 mmol)를 무수 DCM (1 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (50 mg, 0.150 mmol) 및 TEA (60 μl, 0.430 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 추가의 DCM (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10% 시트르산 (1 x 1 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (1 x 1 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 15.3 mg (25%)을 수득하였다.

[4232] LC/MS: m/z 403.0 $(M+H)^+$, 0.69분 (체류 시간).

[4233] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.48 - 7.26 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.84 - 4.34 (m, 2H), 4.24 - 3.61 (m, 4H), 3.34 (br. s., 2H), 2.93 - 2.68 (m, 2H), 0.95 - 0.70 (m, 4H).

[4234] E331

[4235] 2-(시클로프로필술포닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4236] 

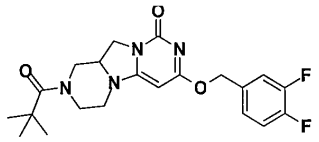
[4237] 표제 화합물을 시클로프로판술포닐 클로라이드로부터 출발하여 E330에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4238] LC/MS: m/z 439.0 $(M+H)^+$, 0.76분 (체류 시간).

[4239] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.49 - 7.21 (m, 3H), 5.29 (br. s., 2H), 5.21 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 2H), 4.00 - 3.64 (m, 4H), 3.43 - 3.24 (m, ^1H), 3.17 - 2.96 (m, 2H), 2.55 (br. s., 1H), 1.04 (br. s., 4H).

[4240] E332

[4241] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-피발로일-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4242] 

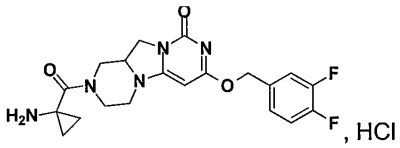
[4243] 표제 화합물을 피발로일 클로라이드로부터 출발하여 E330에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4244] LC/MS: m/z 419.0 $(M+H)^+$, 0.79분 (체류 시간).

[4245] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.39 - 7.15 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 2H), 4.04 (dd, J=9.0, 11.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.62 (dd, J=6.0, 11.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 9H).

[4246] E333

[4247] 2-(1-아미노시클로프로판카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 히드로클로라이드

[4248] 

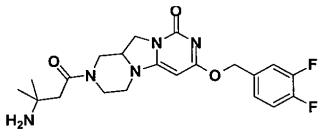
[4249] 1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)시클로프로필)카르바메이트 (33.5 mg, 0.065 mmol)를 디옥산 (1 mL, 4.00 mmol) 중 4 M HCl의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 20분 후에, 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 12.6 mg (41%)을 수득하였다.

[4250] LC/MS: m/z 418.0 $(M+H)^+$, 0.50분 (체류 시간).

[4251] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.47 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.89 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.49 (dd, J=3.6, 13.2 Hz, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H).

[4252] 실시예 E334

[4253] 2-(3-아미노-3-메틸부타노일)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4254] 

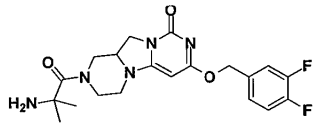
[4255] 표제 화합물을 1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)-2-메틸-4-옥소부탄-2-일)카르바메이트로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4256] LC/MS: m/z 434.0 $(M+H)^+$, 0.55분 (체류 시간).

[4257] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (dd, J=8.3, 10.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 5.35 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J=4.3 Hz, 2H), 4.80 - 4.58 (m, 1H), 4.28 - 3.89 (m, 3H), 3.73 (dd, J=6.0, 10.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 1.24 (d, J=3.8 Hz, 6H).

[4258] E335

[4259] 2-(2-아미노-2-메틸프로파노일)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4260] 

[4261] 표제 화합물을 tert-부틸 (1-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2(9H)-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

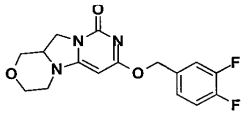
[4262] LC/MS: m/z 420.1 $(M+H)^+$, 0.58분 (체류 시간).

[4263] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.39 - 7.16 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 5.14 - 4.85 (m, 3H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.15 (dt, J=3.3, 12.7 Hz, 1H), 2.92 - 2.71 (m, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.33 (s, 6H).

[4264] E336

[4265] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-

9(1H)-온

[4266] 

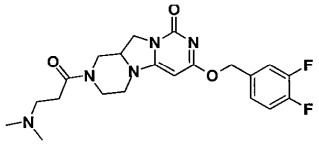
[4267] 표제 화합물을 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-9(1H)-온 및 (3,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E329에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4268] LC/MS: m/z 336.1 $(M+H)^+$, 0.60분 (체류 시간).

[4269] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 5.35 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.03 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.88 (dd, J=3.8, 11.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=3.3, 11.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=5.5, 11.3 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H).

[4270] E337

[4271] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-(3-(디메틸아미노)프로파노일)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4272] 

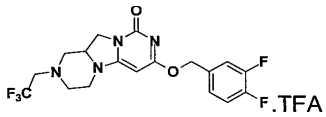
[4273] EtOAc 중 50 wt% T3P의 용액 (0.11 mL, 0.185 mmol)을 무수 DCM (1 mL) 중 3-(디메틸아미노)프로판산 히드로클로라이드 (23 mg, 0.150 mmol), 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (50 mg, 0.150 mmol) 및 무수 TEA (0.08 mL, 0.577 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 45분 후에, DCM (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (1 x 1 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 농축시킨 다음, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 31.7 mg (49%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4274] LC/MS: m/z 434.2 $(M+H)^+$ 0.54분 (체류 시간).

[4275] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 2H), 5.38 - 5.27 (m, 3H), 4.64 - 4.47 (m, 1H), 4.19 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.03 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.29 (s, 6H).

[4276] E338

[4277] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 트리플루오로아세테이트

[4278] 

[4279] 무수 THF (0.5 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온 (50 mg, 0.150 mmol) 및 DIPEA (30 μl, 0.172 mmol)의 혼합물에 무수 THF (500 μl) 중 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (36.2 mg, 0.156 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 반응물을 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 이어서 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 14.9 mg (19%)을 수득하였다.

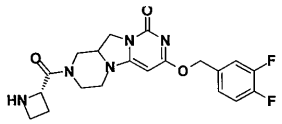
[4280] LC/MS: m/z 417.0 $(M+H)^+$, 0.81분 (체류 시간).

[4281] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.34

- 4.22 (m, 2H), 3.91 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.44 (dt, J=3.8, 12.5 Hz, 1H), 3.23 (br. s., 3H), 3.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 2H).

[4282] E339

[4283] 2-((S)-아제티딘-2-카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4284] 

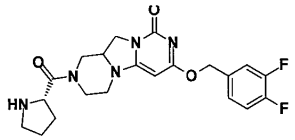
[4285] 표제 화합물을 (2S)-tert-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4286] LC/MS: m/z 418.1 $(M+H)^+$, 0.59분 (체류 시간).

[4287] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 5.39 - 5.33 (m, 1H), 5.30 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.74 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 4.01 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.53 - 2.29 (m, 1H).

[4288] E340

[4289] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-((S)-피롤리딘-2-카르보닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4290] 

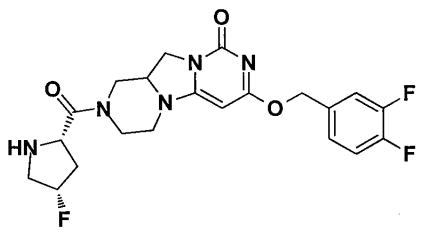
[4291] 표제 화합물을 (2S)-tert-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4292] LC/MS: m/z 432.1 $(M+H)^+$, 0.60분 (체류 시간).

[4293] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 5.40 - 5.28 (m, 3H), 4.73 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J=10.3 Hz, 2H), 4.11 - 3.89 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 2H), 2.21 (br. s., 1H), 1.91 - 1.59 (m, 3H).

[4294] E341

[4295] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-카르보닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4296] 

[4297] 표제 화합물을 (2S,4S)-tert-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여

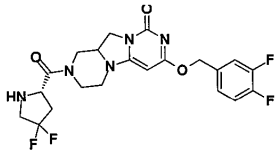
E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4298] LC/MS: m/z 450.0 $(M+H)^+$, 0.60분 (체류 시간).

[4299] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (dd, J=7.7, 10.7 Hz, 1H), 7.26 (br. s., 2H), 5.42 - 5.21 (m, 3H), 5.13 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.28 - 3.88 (m, 4H), 3.76 (dd, J=5.8, 11.5 Hz, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.83 (m, 1H).

[4300] E342

[4301] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-((S)-4,4-디플루오로피롤리딘-2-카르보닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4302] 

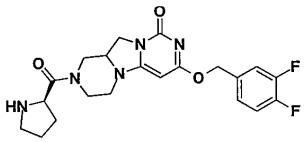
[4303] 표제 화합물을 (2S)-tert-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4304] LC/MS: m/z 468.0 $(M+H)^+$, 0.61분 (체류 시간).

[4305] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.36 (dd, J=8.0, 10.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 5.40 - 5.27 (m, 3H), 4.77 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.93 (m, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.28 - 3.03 (m, 4H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.49 (m, 1H), 2.38 (dt, J=7.7, 15.5 Hz, 1H).

[4306] E343

[4307] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-((R)-피롤리딘-2-카르보닐)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4308] 

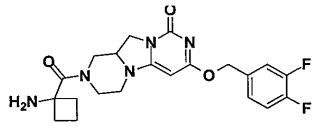
[4309] 표제 화합물을 (2R)-tert-부틸 2-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다

[4310] LC/MS: m/z 432.1 $(M+H)^+$, 0.60분 (체류 시간).

[4311] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 5.40 - 5.26 (m, 3H), 4.78 - 4.50 (m, 1H), 4.26 - 3.89 (m, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.27 - 3.09 (m, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.20 (d, J=4.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.56 (m, 3H).

[4312] E344

[4313] 2-(1-아미노시클로부탄카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4314] 

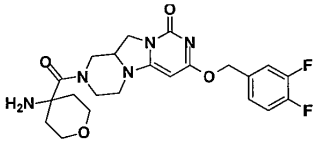
[4315] 표제 화합물을 tert-부틸 (1-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)시클로부틸)카르바메이트로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4316] LC/MS: m/z 432.1 $(M+H)^+$, 0.62분 (체류 시간).

[4317] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (dd, J=7.9, 10.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 5.42 - 5.27 (m, 3H), 4.53 (br. s., 1H), 4.31 - 3.92 (m, 3H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.13 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H), 2.01 (br. s., 3H), 1.76 - 1.58 (m, 1H).

[4318] E345

[4319] 2-(4-아미노테트라히드로-2H-피란-4-카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4320] 

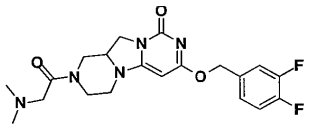
[4321] 표제 화합물을 tert-부틸 (4-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바메이트로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4322] LC/MS: m/z 462.1 $(M+H)^+$, 0.60분 (체류 시간).

[4323] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.36 (dd, J=7.8, 10.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 2H), 5.38 - 5.27 (m, 3H), 5.05 (br. s., 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.07 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 6H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.17 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.62 (d, J=3.3 Hz, 2H).

[4324] E346

[4325] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-(2-(디메틸아미노)아세틸)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온

[4326] 

[4327] 표제 화합물을 2-(디메틸아미노)아세트산으로부터 출발하여 E337에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

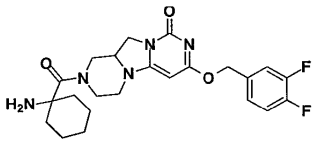
[4328] LC/MS: m/z 420.1 $(M+H)^+$ 0.55분 (체류 시간).

[4329] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.38 - 7.17 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.66 - 4.38 (m, 1H), 4.34 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.78 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.24 - 2.95 (m, 4H), 2.72 - 2.52 (m, 1H), 2.21 (s, 6H).

[4330] E347

[4331] 2-(1-아미노시클로헥산카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로-1H-피라지노[1',2':3,

4]이미다조[1,2-c]피리미딘-9(2H)-온



[4332]

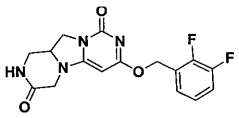
[4333] 표제 화합물을 tert-부틸 (1-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-9-옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카르보닐)시클로헥실)카르바메이트로부터 출발하여 E333에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4334] LC/MS: m/z 460.1 $(M+H)^+$, 0.63분 (체류 시간).

[4335] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.40 - 7.16 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.09 (s, 3H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 1.65 - 1.40 (m, 8H), 1.37 - 1.25 (m, 1H).

[4336] E348

[4337] 7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온



[4338]

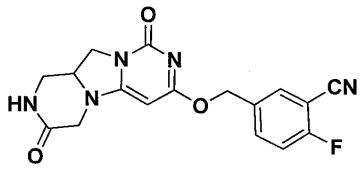
[4339] 23℃에서 DMF (4 mL) 중 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 (34 mg, 0.141 mmol) 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄올 (30.5 mg, 0.212 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (16.95 mg, 0.424 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 40분 동안 교반한 다음, 수성 NH_4Cl로 켄칭하였다. 혼합물을 농축시키고, EA 및 물을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수층을 EA로 6회 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 콤비플래쉬 Rf 200을 사용하여 100% DCM에서 DCM 중 10% MeOH의 구배로, 이어서 중성 길슨을 사용하여 10%에서 85% 물/MeCN의 구배로 정제하여 표제 화합물 5 mg을 수득하였다.

[4340] LC/MS: m/z 349.0 $(M+H)^+$, 0.57분 (체류 시간).

[4341] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.24 - 3.43 (m, 2 H) 3.71 (dd, J=11.54, 6.02 Hz, 1 H) 3.81 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 4.01 - 4.27 (m, 3 H) 5.36 (s, 3 H) 7.19 - 7.36 (m, 2 H) 7.44 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.17 (br. s., 1 H).

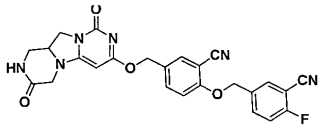
[4342] E349 및 E350

[4343] 5-(((3,9-디옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 (E349)



[4344]

[4345] 5-((2-시아노-4-(((3,9-디옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)페녹시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 (E350)



[4346]

[4347] DMSO (10 mL) 중 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 (318 mg, 1.321 mmol) 및 2-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (200 mg, 1.321 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (132 mg, 3.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 혼합물을 농축시켰다. 물 및 EA를 첨가하고, 수층을 EA로 5회 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 콤비플래쉬 Rf 200을 사용하여 100% DCM에서 DCM 중 10% MeOH의 구배로 정제한 다음, 다시 중성 길슨을 사용하여 10%에서 80% 물/MeCN의 구배로 정제하여 표제 화합물 5-(((3,9-디옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 (13 mg) 및 5-((2-시아노-4-(((3,9-디옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)페녹시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 (3 mg)을 수득하였다.

[4348] E349:

[4349] LC/MS: m/z 356.0 $(M+H)^+$, 0.51분 (체류 시간).

[4350] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3.22 - 3.42 (m, 4 H) 3.71 (dd, J=11.54, 6.02 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 4.02 - 4.31 (m, 3 H) 7.56 (t, J=9.03 Hz, 1 H) 7.83 (t, J=6.90 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.76 Hz, 1 H).

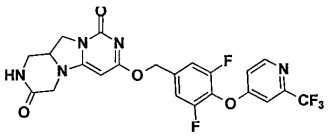
[4351] E350:

[4352] LC/MS: m/z 387.1 $(M+H)^+$, 0.76분 (체류 시간).

[4353] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3.23 - 3.43 (m, 2 H) 3.64 - 3.86 (m, 2 H) 4.02 - 4.27 (m, 3 H) 5.23 (s, 2 H) 5.33 (s, 3 H) 7.36 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.63 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.06 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.15 (br. s., 1 H).

[4354] E351

[4355] 7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온

[4356] 

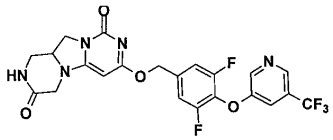
[4357] 표제 화합물을 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 및 (3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E348에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4358] LC/MS: m/z 510.0 $(M+H)^+$, 0.81분 (체류 시간).

[4359] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3.40 - 3.62 (m, 2 H) 3.86 (dd, J=11.29, 6.02 Hz, 1 H) 4.00 (d, J=17.82 Hz, 1 H) 4.18 - 4.41 (m, 3 H) 5.42 (s, 3 H) 7.18 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.44 (s, 1 H) 8.63 (d, J=5.77 Hz, 1 H).

[4360] E352

[4361] 7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온

[4362] 

[4363] 표제 화합물을 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 및

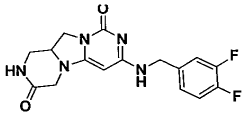
(3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E348에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4364] LC/MS: m/z 510.0 $(M+H)^+$, 0.80분 (체류 시간).

[4365] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3.24 - 3.46 (m, 3 H) 3.72 (dd, J=11.80, 6.27 Hz, 1 H) 3.83 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 4.02 - 4.30 (m, 3 H) 5.34 (s, 2 H) 5.40 (s, 1 H) 7.41 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.78 (d, J=15.56 Hz, 1 H).

[4366] E353

[4367] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온

[4368] 

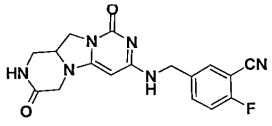
[4369] 마이크로웨이브 바이알 내 DMSO (3 mL) 중 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 (98 mg, 0.407 mmol), (3,4-디플루오로페닐)메탄아민 (0.053 mL, 0.448 mmol) 및 TEA (0.114 mL, 0.814 mmol)의 용액을 마이크로웨이브를 사용하여 30분 동안 160℃로 가열하였다. 조 생성물을 중성 길슨을 사용하여 10%에서 80% 물/MeCN의 구배로 정제하여 표제 화합물 (75 mg)을 수득하였다.

[4370] LC/MS: m/z 347.9 $(M+H)^+$, 0.50분 (체류 시간).

[4371] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.41 (dd, J=12.17, 10.16 Hz, 1 H) 3.48 - 3.59 (m, 1 H) 3.74 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.03 - 4.27 (m, 3 H) 4.54 (br. s., 2 H) 5.04 (s, 1 H) 7.02 - 7.31 (m, 3 H).

[4372] E354

[4373] 5-(((3,9-디옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)아미노)메틸)-2-플루오로벤조니트릴, 트리플루오로아세트산 염

[4374]  .TFA

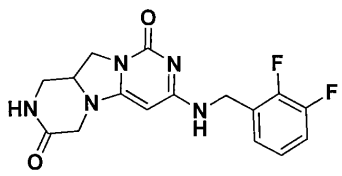
[4375] 표제 화합물을 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 및 5-(아미노메틸)-2-플루오로벤조니트릴로부터 출발하여 E353에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다

[4376] LC/MS: m/z 355.0 $(M+H)^+$, 0.53분 (체류 시간).

[4377] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 3.40 - 3.66 (m, 2 H) 3.89 (dd, J=11.29, 6.53 Hz, 1 H) 4.07 (d, J=17.82 Hz, 1 H) 4.25 - 4.39 (m, 2 H) 4.45 (br. s., 1 H) 4.62 (s, 2 H) 5.35 (m, 1 H) 7.42 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 7.69 - 7.85 (m, 1 H).

[4378] E355

[4379] 7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온

[4380] 

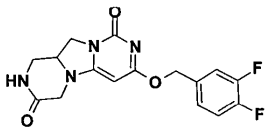
[4381] 표제 화합물을 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄아민으로부터 출발하여 E353에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다

[4382] LC/MS: m/z 348.1 $(M+H)^+$, 0.49분 (체류 시간).

[4383] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3.17 - 3.44 (m, 4 H) 3.57 (dd, J=11.04, 6.27 Hz, 1 H) 3.71 - 3.83 (m, 1 H) 3.86 - 4.02 (m, 2 H) 4.02 - 4.14 (m, 1 H) 4.95 (br. s., 1 H) 7.07 - 7.23 (m, 2 H) 7.24 - 7.36 (m, 1 H) 7.60 (br. s., 1 H) 8.14 (d, J=4.77 Hz, 1 H).

[4384] E356

[4385] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온

[4386] 

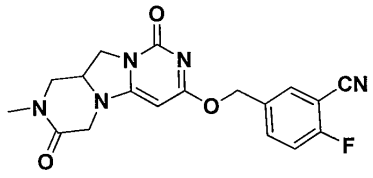
[4387] 표제 화합물을 7-클로로-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 및 (3,4-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E348에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4388] LC/MS: m/z 349.0 $(M+H)^+$, 0.58분 (체류 시간).

[4389] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.22 - 3.44 (m, 3 H) 3.64 - 3.87 (m, 2 H) 3.99 - 4.29 (m, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 5.35 (s, 1 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.36 - 7.55 (m, 2 H) 8.16 (d, J=3.76 Hz, 1 H).

[4390] E357

[4391] 2-플루오로-5-(((2-메틸-3,9-디옥소-2,3,4,9,11,11a-헥사히드로-1H- 피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[4392] 

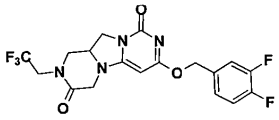
[4393] 표제 화합물을 7-클로로-2-메틸-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 및 2-플루오로-5-(히드록시메틸)로부터 출발하여 E348에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4394] LC/MS: m/z 370.0 $(M+H)^+$, 0.59분 (체류 시간).

[4395] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.89 (s, 3 H) 3.38 - 3.60 (m, 2 H) 3.76 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 4.04 - 4.24 (m, 2 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 5.40 (s, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) 7.96 (d, J=4.52 Hz, 1 H).

[4396] E358

[4397] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온

[4398] 

[4399] 0℃에서 THF (5 mL) 및 NMP (3 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,

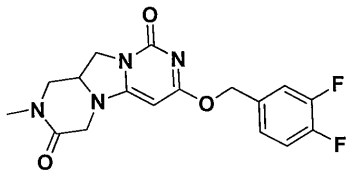
4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 (83 mg, 0.238 mmol)의 교반 현탁액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1.0 M) (0.274 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.039 mL, 0.274 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 20 mL 수성 $NaHCO_3$과 EA (30 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 콤비플래쉬 Rf 200을 사용하여 100% DCM에서 DCM 중 10% MeOH의 구배로 정제한 다음, 다시 중성 길슨을 사용하여 10%에서 90% 물/MeCN의 구배로 정제하여 표제 화합물 (46 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4400] LC/MS: m/z 431.0 $(M+H)^+$, 0.75분 (체류 시간).

[4401] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.58 - 3.71 (m, 2 H) 3.76 (dd, J=11.80, 6.02 Hz, 1 H) 4.02 (d, J=17.82 Hz, 1 H) 4.07 - 4.22 (m, 2 H) 4.27 - 4.41 (m, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 5.40 (s, 1 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.37 - 7.53 (m, 2 H).

[4402] E359

[4403] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2-메틸-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온

[4404] 

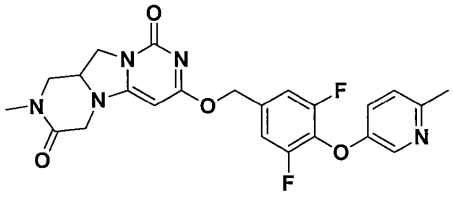
[4405] 0℃에서 THF (10 mL) 및 DMSO (2 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 (71 mg, 0.204 mmol) 및 18-크라운-6 (2.55 mg, 10.19 μmol)의 용액에 수소화나트륨 (16.31 mg, 0.408 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 0℃에서 아이오도메탄 (0.020 mL, 0.326 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 콤비플래쉬 Rf 200을 사용하여 100% DCM에서 DCM 중 20% MeOH의 구배로 정제하여 생성물이 DCM 중 약 12% MeOH에서 석출되었으며, 이어서 다시 중성 길슨을 사용하여 10%에서 85% 물/MeCN의 구배로 정제하여 표제 화합물 58 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[4406] LC/MS: m/z 363.0 $(M+H)^+$, 0.61분 (체류 시간).

[4407] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.88 (s, 3 H) 3.38 - 3.58 (m, 2 H) 3.73 (dd, J=11.54, 5.77 Hz, 1 H) 3.87 (d, J=17.32 Hz, 1 H) 4.09 (dd, J=11.54, 9.03 Hz, 1 H) 4.18 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 4.31 (dd, J=9.29, 4.77 Hz, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 5.38 (s, 1 H) 7.26 (br. s., 1 H) 7.36 - 7.53 (m, 1 H).

[4408] E360

[4409] 7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-2-메틸-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온, 트리플루오로아세트산 염

[4410]  .TFA

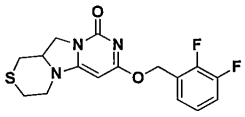
[4411] 표제 화합물을 7-클로로-2-메틸-11,11a-디히드로-1H-피라지노[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3,9(2H,4H)-디온 및 (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올로부터 출발하여 E348에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4412] LC/MS: m/z 470.0 $(M+H)^+$, 0.60분 (체류 시간).

[4413] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.47 (s, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 3.42 - 3.53 (m, 1 H) 3.53 - 3.66 (m, 1 H) 3.83 (dd, J=11.80, 5.77 Hz, 1 H) 4.00 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 4.09 - 4.24 (m, 1 H) 4.35 (d, J=17.57 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.76 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.42 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 8.34 (d, J=2.76 Hz, 1 H).

[4414] E361

[4415] 7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온

[4416] 

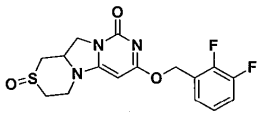
[4417] 표제 화합물을 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 및 (2,3-디플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여 E348에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4418] LC/MS: m/z 352 $(M+H)^+$, 0.706분 (체류 시간).

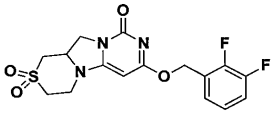
[4419] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.54 - 2.61 (m, 1 H) 2.66 - 2.83 (m, 3 H) 3.17 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 3.52 -3.59 (m, 1 H) 3.95 - 4.15 (m, 3 H) 5.34 (br. s., 1 H) 5.35 (br. s., 2 H) 7.19 - 7.28 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.38 - 7.49 (m, 1 H).

[4420] E362 및 E363

[4421] 7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 2-옥시드 (E362)

[4422] 

[4423] 7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드 (E363)

[4424] 

[4425] THF (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 7-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 (142 mg, 0.40 mmol, 1.0 당량)의 용액에 옥손 (248 mg, 0.40 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 적가에 의해 켄칭한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ (3 mL) 및 물 (15 mL), 및 DCM 중 10% MeOH (20 mL) 중에 재용해시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 케이크를 DCM 중 10% MeOH (20 mL)로 반복해서 세척하였다. 합한 여과물을 상 분리하였다. 수성부를 DCM 중 10% MeOH (20 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 농축시키고, 길슨 HPLC (선파이어 5 μm C18 OBD 19x100 mm, 10%~90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA) 정제용 칼럼)에 의해 정제하여 표제 화합물 E362 (70 mg)를 백색 고체로서, 그리고 E363 (152 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4426] E362: LC/MS: m/z 367.9 $(M+H)^+$, 0.61분 (체류 시간).

[4427] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 - 2.85 (m, 1 H) 2.88 - 2.96 (m, 2 H) 3.11 (d, J=14.05 Hz, 1 H) 3.67 (dd, J=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.81 - 3.89 (m, 1 H) 4.12 (t, J=10.29 Hz, 1 H)

4.50 - 4.62 (m, 1 H) 5.30 - 5.40 (m, 2 H) 5.45 (s, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 1 H).

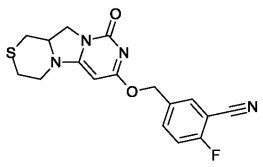
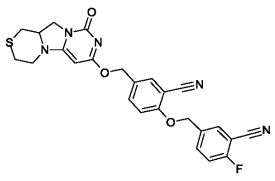
[4428] E363: LC/MS: m/z 383.9 $(M+H)^+$, 0.66분 (체류 시간).

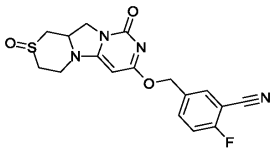
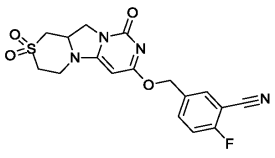
[4429] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3.22 - 3.34 (m, 3 H) 3.41 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.72 (dd, J=11.80, 6.02 Hz, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 4.20 (d, J=14.05 Hz, 1 H) 4.33 - 4.44 (m, 1 H) 5.31 - 5.42 (m, 2 H) 5.49 (s, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 (q, J=9.03 Hz, 1 H).

[4430] 하기 표 5에 열거된 화합물 E364-E373을 필수적인 벤질 알콜 및 중간체로부터 출발하여 E362 및 E363에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다:

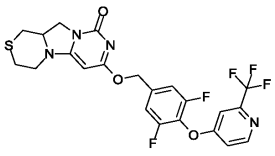
[4431] <표 5>

[4432]

Ex #	명칭	구조	LCMS	^{1}HNMR (400 MHz)
E364	2-플루오로-5-(((9-옥소-1,3,4,9,11,11a-헥사히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴		*m/z* 359 $(M+H)^+$, 0.689 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 2.55 - 2.63 (m, 1 H) 2.65 - 2.85 (m, 3 H) 3.12 - 3.25 (m, 1 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.95 - 4.16 (m, 3 H) 5.29 (s, 2 H) 5.35 (s, 1 H) 7.56 (t, *J*=9.03 Hz, 1 H) 7.78 - 7.87 (m, 1 H) 7.96 (dd, *J*=6.27, 2.26 Hz, 1 H).
E365	5-((2-시아노-4-(((9-옥소-1,3,4,9,11,11a-헥사히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티		*m/z* 490 $(M+H)^+$, 0.854 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 2.54 - 2.62 (m, 1 H) 2.66 - 2.84 (m, 3 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.55 (dd, *J*=10.79, 6.53 Hz, 1 H) 3.95 - 4.15 (m, 3 H) 5.22 (s, 2 H) 5.31 (s, 1 H) 5.33 (s, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.63 (t, *J*=9.03

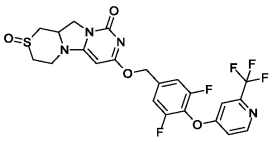
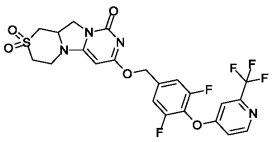
	아진-7-일)옥시)메틸)페녹시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴			Hz, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.66, 2.13 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 7.91 (ddd, *J*=8.47, 5.58, 2.26 Hz, 1 H) 8.06 (dd, *J*=6.27, 2.26 Hz, 1 H).
E366	2-플루오로-5-(((2-옥시도-9-옥소-1,3,4,9,11,11a-헥사히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-7-일)옥시)메틸)벤조니트릴		*m/z* 374.9 $(M+H)^+$, 0.56 분 (체류 시간)	DMSO-*d6*, 선택된 신호: δ ppm 2.75 - 2.87 (m, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 3.07 - 3.15 (m, 2 H) 3.67 (dd, J=11.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.71 - 3.77 (m, 1 H) 3.80 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 4.08 - 4.18 (m, 1 H) 4.56 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 5.43 (s, 1 H) 7.53 (t, J=9.03 Hz, 1 H) 7.81 (t, J=5.90 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=6.27 Hz, 1 H).
E367	5-(((2,2-디옥시도-9-옥소-1,3,4,9,11,11a-		*m/z* 390.9 $(M+H)^+$, 0.65 분 (체류 시간)	DMSO-d6: δ ppm 3.26 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 3.40 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 1

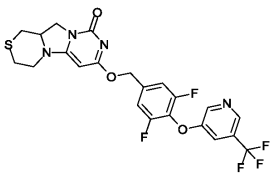
[4433]

	헥사히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴			H) 3.71 (dd, J=11.54, 6.02 Hz, 1 H) 4.09 - 4.16 (m, 1 H) 4.20 (d, J=14.31 Hz, 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 5.31 (s, 2 H) 5.51 (s, 1 H) 7.57 (t, J=9.03 Hz, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 1 H) 7.96 (d, J=6.27 Hz, 1 H).
E368	7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온		*m/z* 513 $(M+H)^+$, 0.937 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 2.66 - 2.85 (m, 3 H) 3.20 (t, *J*=11.67 Hz, 1 H) 3.55 - 3.59 (m, 1 H) 3.98 - 4.17 (m, 3 H) 5.34 (s, 2 H) 5.39 (s, 1 H) 7.32 (d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 8.69 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H).

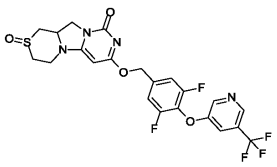
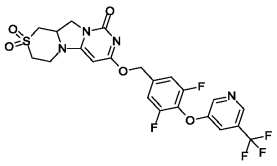
[4434]

[4435]

E369	7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 2-옥시드		*m/z* 528.9 $(M+H)^+$, 0.81 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 3.23 - 3.28 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 3.71 (dd, *J*=11.67, 5.90 Hz, 1 H) 4.08 - 4.17 (m, 1 H) 4.21 (d, *J*=14.30 Hz, 1 H) 4.38 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 5.53 (s, 1 H) 7.39 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H).
E370	7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-		*m/z* 544.9 $(M+H)^+$, 0.90 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 3.23 - 3.28 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 3.71 (dd, *J*=11.67, 5.90 Hz, 1 H) 4.08 - 4.17 (m, 1 H) 4.21 (d, *J*=14.30 Hz, 1 H) 4.38 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 5.34 (s,

	테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드			2 H) 5.53 (s, 1 H) 7.39 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H).
E371	7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온		*m/z* 513 $(M+H)^+$, 0.924 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 3.23 - 3.28 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 3.71 (dd, *J*=11.67, 5.90 Hz, 1 H) 4.08 - 4.17 (m, 1 H) 4.21 (d, *J*=14.30 Hz, 1 H) 4.38 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 5.53 (s, 1 H) 7.39 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H).

[4436]

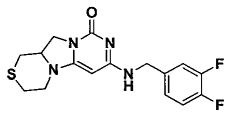
E372	7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 2-옥시드		*m/z* 528.9 $(M+H)^+$, 0.81 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 3.23 - 3.28 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 3.71 (dd, *J*=11.67, 5.90 Hz, 1 H) 4.08 - 4.17 (m, 1 H) 4.21 (d, *J*=14.30 Hz, 1 H) 4.38 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 5.53 (s, 1 H) 7.39 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H).
E373	7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 2,2-디옥시드		*m/z* 544.9 $(M+H)^+$, 0.89 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 3.23 - 3.28 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 3.71 (dd, *J*=11.67, 5.90 Hz, 1 H) 4.08 - 4.17 (m, 1 H) 4.21 (d, *J*=14.30 Hz, 1 H) 4.38 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 5.53 (s, 1 H) 7.39 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H).

[4437]

[4438]

[4439] E374

[4440] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온



[4441]

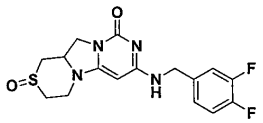
[4442] (2 mL) 중 7-클로로-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 (109 mg, 0.45 mmol, 1 당량) 및 (3,4-디플루오로벤질아민 (77 mg, 0.54 mmol, 1.2 당량) 및 K_2CO_3 (185 mg, 1.34 mmol, 3 당량)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 6N HCl 0.5 mL를 사용하여 산성화시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 길슨 HPLC (선파이어 5 μm C18 OBD 19x100 mm, 10%~90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)) 상에서 정제하여 표제 화합물 (52 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4443] LC/MS: m/z 350.9 $(M+H)^+$, 0.67분 (체류 시간).

[4444] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.65 - 2.77 (m, 3 H) 3.08 - 3.14 (m, 1 H) 3.41 (t, J=9.29 Hz, 1 H) 3.89 (br. s., 1 H) 3.96 - 4.04 (m, 1 H) 4.06 (q, J=5.27 Hz, 1 H) 4.42 (br. s., 2 H) 4.90 (br. s., 1 H) 7.11 (br. s., 1 H) 7.24 - 7.43 (m, 2 H) 7.54 (br. s., 1 H).

[4445] E375

[4446] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 2-옥시드



[4447]

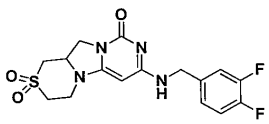
[4448] 실온에서 THF 3 mL, 1N HCl 0.5 mL 및 물 0.5 mL 중 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 (97 mg, 0.28 mmol, 1.0 당량)의 용액에 옥손 (42 mg)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하고, 농축시켜 THF를 제거하였다. 생성된 슬러리를 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH = 8/9로 염기성화시켰다. 혼합물을 물 (8 mL) 및 DCM 중 10% MeOH (30 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 상 분리하고, 수층을 DCM 중 10% MeOH (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 시스템 (24 g 실리카 겔 카트리지)에 의해 정제하여 표제 화합물 83 mg을 부분입체이성질체 (대략 3:7)로서 수득하였다.

[4449] LC/MS: m/z 366.9 $(M+H)^+$, 0.54분 (체류 시간).

[4450] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2.58 - 2.73 (m, 1 H) 2.74 - 2.86 (m, 2 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 3.09 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 3.53 (dd, J=11.17, 6.65 Hz, 1 H) 3.57 - 3.65 (m, 1 H) 3.65 - 3.77 (m, 1 H) 3.92 - 4.09 (m, 2 H) 4.32 - 4.54 (m, 2 H) 4.99 (br. s., 1 H) 7.12 (br. s., 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.58 (br. s., 1 H).

[4451] E376

[4452] 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드



[4453]

[4454] 실온에서 THF (6 mL) 및 물 (2 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 (250 mg, 0.71 mmol, 1.0 당량)의 탁한 혼합물에 옥손 (136 mg)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 LCMS에 의해 0.5-1.0시간마다 모니터링하고, 이어서 증분 양의 옥손 (181 및 50 mg)을 첨가하였다. 실온에서 4.5시간 후에, 혼합물을 농축시켜 THF를 제거하였다. 생성된 슬러리를 포

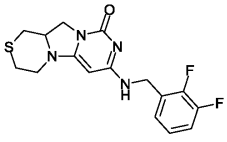
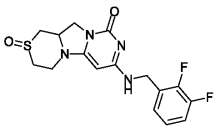
화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH = 8/9로 염기성화시켰다. 혼합물을 물 (15 mL) 및 DCM 중 10% MeOH (30 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 상 분리하고, 수성 층을 DCM 중 10% MeOH (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 길슨 HPLC (선파이어 5 μm C18 OBD 19x100 mm, 10% ~ 80% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA))에 이어서 레디-셉 12 g 실리카 겔 카트리지에 의해 정제하여 표제 화합물 (34 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4455] LC/MS: m/z 382.9 $(M+H)^+$, 0.50분 (체류 시간).

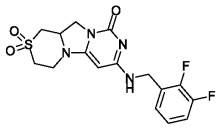
[4456] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 3.34 - 3.46 (m, 3 H) 3.57 (dd, J=11.29, 6.53 Hz, 1 H) 3.91 - 4.05 (m, 2 H) 4.17 - 4.27 (m, 1 H) 4.44 (br. s., 2 H) 5.01 (br. s., 1 H) 7.12 (br. s., 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.37 (dt, J=10.79, 8.53 Hz, 1 H) 7.62 (br. s., 1 H).

[4457] 하기 표 6에 열거된 화합물 E377-E379를 필수적인 벤질 아민 및 중간체로부터 출발하여 E375 및 E376에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다:

[4458] <표 6>

Ex #	명칭	구조	LCMS	^{1}HNMR (400 MHz)
E377	7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온		350.9 $(M+H)^+$, 0.64 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 2.56 (d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 2.64 - 2.77 (m, 3 H) 3.06 - 3.14 (m, 1 H) 3.39 (dd, *J*=10.67, 7.91 Hz, 1 H) 3.77 (d, *J*=13.55 Hz, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 4.52 (br. s., 2 H) 4.92 (br. s., 1 H) 7.08 - 7.20 (m, 2 H) 7.23 - 7.35 (m, 1 H) 7.49 (br. s., 1 H).
E378	7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2-옥시드		*m/z* 366.9 $(M+H)^+$, 0.52 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6, 선택된 신호: δ ppm 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.03 - 3.13 (m, 1 H) 3.53 (dd, *J*=11.17, 6.65 Hz, 1 H) 3.56 - 3.63 (m, 1 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 4.00 (dd, *J*=11.17, 8.66 Hz, 1 H) 4.32 - 4.44 (m, 1 H) 4.53 (br. s., 2 H) 5.01 (br. s., 1 H) 7.08 - 7.20 (m, 2 H) 7.25 - 7.36 (m, 1 H) 7.62 (br. s., 1 H).

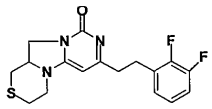
[4459]

E379	7-((2,3-디플루오로벤질)아미노)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온-2,2-디옥시드		*m/z* 382.9 $(M+H)^+$, 0.57 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.33 - 3.46 (m, 3 H) 3.57 (dd, *J*=11.29, 6.53 Hz, 1 H) 3.94 - 4.04 (m, 2 H) 4.16 - 4.27 (m, 1 H) 4.53 (br. s., 2 H) 5.03 (br. s., 1 H) 7.07 - 7.21 (m, 2 H) 7.25 - 7.36 (m, 1 H) 7.61 (br. s., 1 H).

[4460]

[4461] E380

[4462] 7-(2,3-디플루오로페네틸)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온

[4463] 

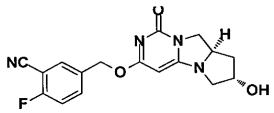
[4464] EtOH (30 mL) 중 7-((2,3-디플루오로페닐)에티닐)-3,4,11,11a-테트라히드로피리미도[6',1':2,3]이미다조[5,1-c][1,4]티아진-9(1H)-온 (100 mg) 및 MeOH (70 mL)의 용액을 H-큐브에서 20% $Pd(OH)_2/C$ 카트리지를 사용하여 90 Bar 하에 처리하고, 55℃에서 9시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 길슨 HPLC (선파이어 5 μm C18 OBD 19x100 mm, 10%~90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg)을 담황색빛 유성 잔류물로서 수득하였다.

[4465] LC/MS: m/z 350 $(M+H)^+$, 0.610분 (체류 시간).

[4466] ^1H NMR (400 MHz, 1:1 CD_2Cl_2: CD_3OD): δ ppm 2.50 - 2.61 (m, 1 H) 2.67 - 2.86 (m, 5 H) 3.00 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 3.32 - 3.43 (m, 1 H) 3.69 - 3.71 (m, 1 H) 3.92 - 3.95 (m, 1 H) 4.13 - 4.23 (m, 1 H) 4.24 - 4.33 (m, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 6.94 - 7.09 (m, 3 H).

[4467] E381

[4468] 2-플루오로-5-((((7R,8aR)-7-히드록시-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴

[4469] 

[4470] THF (627 μl) 중 (7R,8aR)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-클로로-7,8,8a,9 테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온 (30 mg, 0.088 mmol) 및 2-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (13.26 mg, 0.088 mmol)의 용액에 NaH (8.77 mg, 0.219 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 40분 후에, 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 농축시켰다. 조 물질을 역상 HPLC (10-70% CH_3CN:H_2O, 개질제로서의 0.1% TFA)에 의해 정제하여 TBS-보호된 중간체를 백색 고체로서 수득하였다 (LC/MS: m/z 457.2 $(M+H)^+$, 1.10분 (체류 시간)). 0℃에서 THF (850 μl) 중 이러한 중간체에 TBAF (THF 중 1.0 M) (44.4 mg, 0.170 mmol)를 적가하고, 반응물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 역상 HPLC (10-60% CH_3CN:H_2O, 개질제로서의 0.1% TFA)에 이

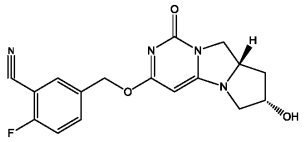
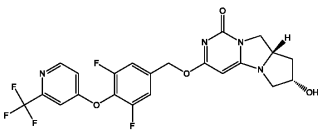
어서 4 g 콤비플래쉬 칼럼 (0-5% MeOH:DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[4471] LC/MS: m/z 343.0 $(M+H)^+$, 0.57분 (체류 시간).

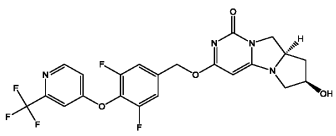
[4472] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 1.72 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 2.30 - 2.44 (m, 1 H) 3.36 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 4.21 - 4.34 (m, 2 H) 4.48 (br. s., 1 H) 5.35 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 5.41 (s, 1 H) 7.35 (t, J=8.91 Hz, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 7.85 (d, J=5.77 Hz, 1 H).

[4473] 하기 표 7에 열거된 화합물 E382-E385를 필수적인 4-히드록시프롤린 및 벤질 알콜로부터 출발하여 E381에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다:

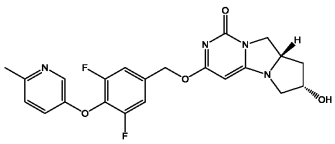
[4474] <표 7>

Ex #	명칭	구조	LCMS	^{1}H NMR (400 MHz)
E382	2-플루오로-5-((((7S,8aS)-7-히드록시-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)벤조니트릴		*m/z* 343.0 $(M+H)^+$, 0.57 분 (체류 시간)	CD_3OD: δ ppm 1.74 (d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 2.34 - 2.45 (m, 1 H) 3.39 (d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.99 (d, *J*=6.53 Hz, 1 H) 4.24 - 4.38 (m, 2 H) 4.50 (br. s., 1 H) 5.37 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H) 5.43 (s, 1 H) 7.37 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 7.87 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H)
E383	(7S,8aS)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-		*m/z* 497.0 $(M+H)^+$, 0.86 분 (체류 시간)	CD_3OD: δ ppm 1.73 (d, *J*=13.55 Hz, 1 H) 2.31 - 2.46 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 1 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 3.98 (d, *J*=6.53 Hz, 1 H) 4.29 (q, *J*=10.04 Hz, 2 H) 4.49

[4475]

	7-히드록시-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온			(br. s., 1 H) 5.39 (d, *J*=6.02 Hz, 2 H) 5.46 (s, 1 H) 7.16 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 8.61 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H)
E384	(7R,8aR)-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7-히드록시-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-		*m/z* 497.0 $(M+H)^+$, 0.86 분 (체류 시간)	CD_3OD: δ ppm 1.73 (d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 2.33 - 2.47 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 3.93 - 4.03 (m, 1 H) 4.23 - 4.36 (m, 2 H) 4.49 (br. s., 1 H) 5.39 (d, *J*=6.02 Hz, 2 H) 5.46 (s, 1 H) 7.16 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 8.61 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H)

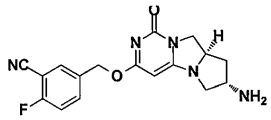
[4476]

	온			
E385	(7S,8aS)-3-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-7-히드록시-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온		*m/z* 443.1 $(M+H)^+$, 0.61 분 (체류 시간)	$CDCl_3$: δ ppm 1.78 - 1.85 (m, 1 H) 2.38 - 2.48 (m, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 3.43 (s, 2 H) 4.04 - 4.12 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.60 - 4.69 (m, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 5.38 (s, 2 H) 7.08 (d, *J*=8.53 Hz, 3 H) 7.12 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H)

[4477]

[4478] E386

[4479] 5-((((7S,8aR)-7-아미노-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴

[4480] 

[4481] 테트라히드로푸란 (THF) (1139 μl) 중 tert-부틸 ((7S,8aR)-3-클로로-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-7-일)카르바메이트 (52.1 mg, 0.159 mmol) 및 2-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (24.10 mg, 0.159 mmol)의 현탁액에 NaH (15.94 mg, 0.399 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 5 mL 포화 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc (10 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 HPLC (12 g 콤비플래쉬 칼럼, 0-5% MeOH:DCM)에 의해 정제하여 Boc-보호된 중간체를 백색 고체로서 수득하였다 (LC/MS: m/z 442.0 $(M+H)^+$, 0.86분 (체류 시간)). DCM (554 μl) 중 이러한 중간체 (51.4 mg, 0.116 mmol)에 트리플루오로아세트산 (TFA) (277 μl)을 첨가하였다. 실온에서 30분 후에, 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 역상 HPLC (0-60% CH_3CN:H_2O, 개질제로서의 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

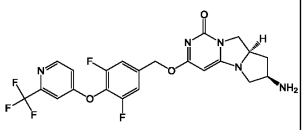
[4482] LC/MS: m/z 342.0 $(M+H)^+$, 0.51분 (체류 시간).

[4483] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.63 - 1.72 (m, 1 H) 1.95 (dd, J=12.80, 5.77 Hz, 1 H) 3.10 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 3.54 (dd, J=11.29, 6.02 Hz, 1 H) 3.89 (br. s., 1 H) 4.02 (dd, J=12.05, 4.02 Hz, 1 H) 4.22 (dd, J=11.80, 9.03 Hz, 1 H) 4.48 (tt, J=9.54, 4.77 Hz, 1 H) 5.11 (s, 1 H) 5.31 (s, 1 H) 5.35 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 5.44 (d, J=13.30, 1 H) 7.20 (t, J=8.53 Hz, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H) 7.68 (d, J=6.02

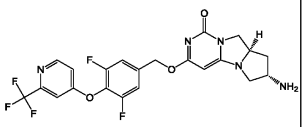
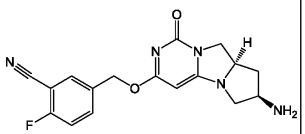
Hz, 1 H).

[4484] 하기 표 8에 열거된 화합물 E387-E392를 필수적인 아미노알콜 및 벤질 알콜로부터 출발하여 E386에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다:

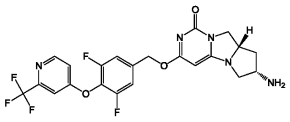
[4485] <표 8>

Ex #	명칭	구조	LCMS	^{1}H NMR (400 MHz)
E387	(7R,8aR)-7-아미노-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온		*m/z* 496.0 $(M+H)^+$, 0.75 분 (체류 시간)	CD_3OD: δ ppm 1.47 (dt, *J*=12.05, 9.66 Hz, 1 H) 2.35 (dt, *J*=11.98, 5.93 Hz, 1 H) 3.02 (dd, *J*=10.67, 6.90 Hz, 1 H) 3.64 (dd, *J*=10.54, 7.53 Hz, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.94 - 4.03 (m, 1 H) 4.14 - 4.23 (m, 1 H) 4.23 - 4.32 (m, 1 H) 5.38 (s, 2 H) 5.41 (s, 1 H) 7.16 (dd, *J*=5.65, 2.38 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.43 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 8.61 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H)

[4486]

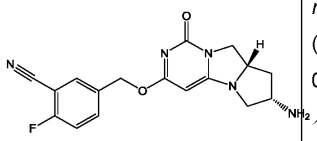
E388	(7S,8aR)-7-아미노-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온		*m/z* 496.1 $(M+H)^+$, 0.76 분 (체류시간)	$CDCl_3$: δ ppm 1.27 (br. s., 1 H) 1.96 (dd, *J*=12.05, 5.27 Hz, 1 H) 3.12 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 3.55 (dd, *J*=11.17, 5.90 Hz, 1 H) 3.90 (br. s., 1 H) 4.03 (dd, *J*=11.92, 3.64 Hz, 1 H) 4.19 - 4.28 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=4.27 Hz, 1 H) 5.15 (s, 1 H) 5.38 (d, *J*=13.80 Hz, 1 H) 5.46 (d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=3.76 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 8.61 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H)
E389	5-((((7R,8aR)-7-아미노-1-옥소-		*m/z* 342.1 $(M+H)^+$, 0.50 분 (체류시간)	$CDCl_3$: δ ppm 1.40 - 1.50 (m, 1 H) 2.37 (dt, *J*=12.17, 5.96 Hz, 1 H)

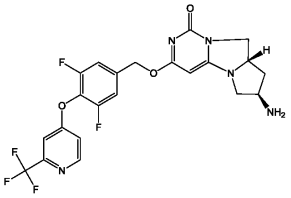
[4487]

	1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴			3.00 (dd, *J*=10.79, 5.52 Hz, 1 H) 3.55 (dd, *J*=11.04, 6.53 Hz, 1 H) 3.85 (quin, *J*=6.27 Hz, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.17 - 4.29 (m, 2 H) 5.12 (s, 1 H) 5.34 - 5.46 (m, 2 H) 7.20 (t, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H)
E390	(7S,8aS)-7-아미노-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다		*m/z* 496.0 $(M+H)^+$, 0.76 분 (체류시간)	$CDCl_3$ δ ppm 1.41 - 1.51 (m, 1 H) 2.32 - 2.45 (m, 1 H) 2.97 - 3.06 (m, 1 H) 3.56 (dd, *J*=10.79, 6.53 Hz, 1 H) 3.86 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H) 4.06 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 4.25 (d, *J*=10.54 Hz, 2 H) 5.17 (s, 1 H) 5.43 (s, 2

[4488]

[4489]

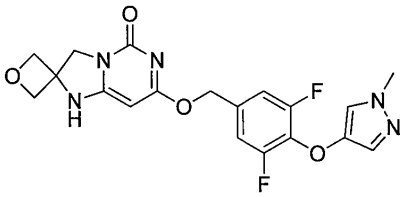
	조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온			H) 6.99 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H) 8.61 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H)
E391	5-((((7S,8aS)-7-아미노-1-옥소-1,6,7,8,8a,9-헥사히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴		*m/z* 342.0 $(M+H)^+$, 0.54 분 (체류시간)	$CDCl_3$: δ ppm 1.45 (dt, *J*=12.42, 7.84 Hz, 1 H) 2.37 (dt, *J*=12.23, 6.05 Hz, 1 H) 3.00 (dd, *J*=11.04, 5.52 Hz, 1 H) 3.55 (dd, *J*=10.92, 6.65 Hz, 1 H) 3.85 (t, *J*=6.53 Hz, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.16 - 4.30 (m, 2 H) 5.13 (s, 1 H) 5.33 - 5.47 (m, 2 H) 7.21 (t, *J*=8.66 Hz, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H)

E392	(7R,8aS)-7-아미노-3-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-7,8,8a,9-테트라히드로피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-c]피리미딘-1(6H)-온		*m/z* 496.2 $(M+H)^+$, 0.79 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 1.52 - 1.67 (m, 1 H) 1.88 (br. s., 1 H) 3.18 (m, 2 H) 3.53 (dd, *J*=11.42, 6.40 Hz, 1 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 - 4.10 (m, 2 H) 4.31 (br. s., 1 H) 4.69 (br. s., 1 H) 5.34 (m, 3 H) 7.32 (br. s., 1 H) 7.46 (d, *J*=8.78Hz, 2 H) 7.68 (br. s., 1 H) 8.69 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H)

[4490]

[4491] E393

[4492] 7-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온



[4493]

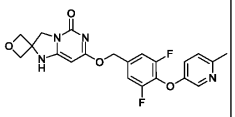
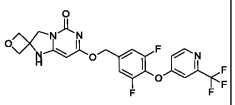
[4494] NaH (60 wt%, 40 mg, 1.00 mmol, 3.7 당량)를 고체로서 2-MeTHF 3 mL 중 (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (96 mg, 0.40 mmol, 1.5 당량)의 냉각 용액에 한 번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 빙조에서 5분 동안 교반하고, 이어서 tert-부틸 7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-1-카르복실레이트 (84 mg, 0.27 mmol, 1 당량)를 고체로서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 15분 동안 교반하고, 이어서 냉각 조를 제거하였다. 혼합물을 주위 온도에서 총 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙조에서 재냉각시키고, 이어서 포화 NH_4Cl 0.5 mL를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 물 1 mL로 희석하고, 이어서 상 분리하였다. 수층을 DCM 중 10% MeOH (2 x 4 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 50℃에서 질소의 스트림 하에 증발시켜 황색빛 유성 잔류물을 수득하였다. 이러한 잔류물을 DCM 중 10% MeOH 중에 재용해시키고, 이솔루트 상에 흡착시켰다. 정제를 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 골드(GOLD) 레디-셉 24 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 60분 기간에 걸쳐 DCM 중 0% A에서 DCM 중 100% A의 구배 용리로 수행하였다 (A는 80/800/3200 NH_4OH/MeOH/DCM의 혼합물임, 35 mL/분의 유량, 254 nm에서의 UV). 목적 생성물은 17분에 용리되었다. 적절한 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (34 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4495] LC/MS: m/z 418.1 $(M+H)^+$, 0.61분 (체류 시간).

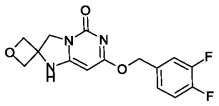
[4496] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.72 (s, 3 H) 4.27 (s, 2 H) 4.66 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.71 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 5.09 (s, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 7.22 - 7.32 (m, 3 H) 7.59 (s, 1 H).

[4497] 하기 표 9에서의 화합물을 필수적인 벤질 알콜 및 중간체 (예를 들어, tert-부틸 7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-1-카르복실레이트)로부터 반응식 10에 기재된 것과 유사한 반응 순서에 의해 제조하였다:

[4498] <표 9>

Ex #	명칭	구조	LCMS	^{1}HNMR (400 MHz)
E394	7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온		*m/z* 429.2 $(M+H)^+$, 0.54 분 (체류 시간)	DMSO-*d*6: δ ppm 2.43 (s, 3 H) 4.28 (s, 2 H) 4.67 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 4.71 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 5.11 (s, 1 H) 5.28 (s, 2 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 7.35 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 8.25 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H).
E395	7-((3,5-디플루오로-4-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-		*m/z* 482.9 $(M+H)^+$, 1.96 분 (체류 시간)	

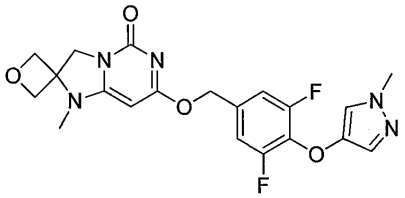
[4499]

	5(3H)-온			
E396	7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온		m/z 322.0 $(M+H)^+$, 0.57 분 (체류 시간)	DMSO-d_6: δ ppm 4.26 (s, 2 H) 4.61 - 4.74 (m, 4 H) 5.05 (s, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.37 - 7.50 (m, 2 H) 9.13 (br. s., 1 H).

[4500]

[4501] E397

[4502] 7-((3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)벤질)옥시)-1-메틸-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온



[4503]

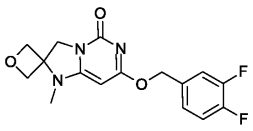
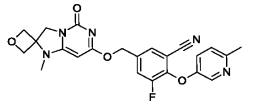
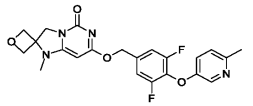
[4504] (3,5-디플루오로-4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥시)페닐)메탄올 (98 mg, 0.41 mmol, 1.5 당량)을 20 mL 바이알 내 2-MeTHF 1.5 mL 중에 용해시키고, 이어서 빙조에서 냉각시켰다. 여기에 NaH (60 wt%, 38 mg, 0.95 mmol, 3.5 당량)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 5분 동안 교반하고, 이어서 7-클로로-1-메틸-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온 (62 mg, 0.27 mmol, 1 당량)을 고체로서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 30분 동안 교반하고, 이어서 빙조를 제거하였다. 혼합물을 주위 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙조에서 재냉각시키고, 이어서 포화 NH_4Cl 0.5 mL를 첨가하였다. 혼합물을 물 2 mL로 희석하고, 상을 분리하였다. 수층을 DCM 중 10% MeOH (2 x 4 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 50℃에서 질소의 스트림 하에 증발시켜 연황색빛 잔류물을 수득하였다. 이러한 잔류물을 DCM 중 10% MeOH 중에 재용해시키고, 이솔루트 상에 흡착시켰다. 정제를 텔레다인-이스코 콤비플래쉬 Rf 정제 시스템 상에서 골드 레디-셉 24 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 60분 기간에 걸쳐 DCM 중 0% A에서 DCM 중 100% A의 구배 용리로 수행하였다 (A는 80/800/3200 NH_4OH/MeOH/DCM의 혼합물임, 35 mL/분의 유량, 254 nm에서의 UV). 목적 생성물은 15분에 용리되었다. 적절한 분획을 합하고, 농축시켜 표제 화합물 (49 mg)을 백색 분말 고체로서 수득하였다.

[4505] LC/MS: m/z 432.1 $(M+H)^+$, 0.68분 (체류 시간).

[4506] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.11 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.27 (s, 2 H) 4.66 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 4.91 (d, J=7.78 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 5.29 (s, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 3 H) 7.59 (s, 1 H).

[4507] 하기 표 10에서의 화합물을 필수적인 벤질 알콜 및 중간체 (예를 들어, 7-클로로-1-메틸-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온)로부터 반응식 12에 기재된 것과 유사한 반응 순서에 의해 제조하였다:

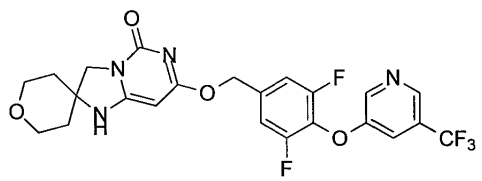
[4508] <표 10>

Ex #	명칭	구조	LCMS	^{1}HNMR (400 MHz)
E398	7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1-메틸-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온		*m/z* 336.0 $(M+H)^+$, 0.64 분 (체류 시간)	DMSO-d_6: δ ppm 3.10 (s, 3 H) 4.27 (s, 2 H) 4.66 (d, *J*=7.78 Hz, 2 H) 4.91 (d, *J*=7.78 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 5.27 (s, 1 H) 7.24 (ddd, *J*=6.15, 3.76, 2.38 Hz, 1 H) 7.39 - 7.51 (m, 2 H).
E399	3-플루오로-5-(((1-메틸-5-옥소-3,5-디하이드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-7-일)옥시)메틸)-2-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤조니트릴		*m/z* 450.2 $(M+H)^+$, 2.93 분 (체류 시간)	
E400	7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1-메틸-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,3'-옥세탄]-5(3H)-온		*m/z* 443.0 $(M+H)^+$, 3.21 분 (체류 시간)	

[4509]

[4510] E401

[4511] 7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-2',3',5',6'-테트라하이드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온



[4512]

[4513] 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 THF (2 mL) 중 (3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (25.9 mg, 0.085 mmol)을 첨가하고, 이것을 얼음에서 냉각시키고, 15분 동안 교반하였다. 여기에 수소화나트륨 (4.07 mg, 0.170 mmol)을 첨가하고, 용액을 얼음에서 15분 동안 교반하고, tert-부틸 7-클로로-5-옥소-2',3,3',5,5',6'-헥사하이드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-1-카르복실레이트 (29 mg, 0.085 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 밤새 실온으로

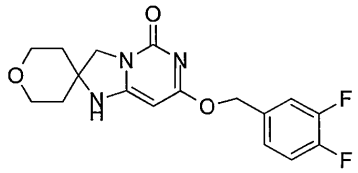
가온되도록 하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터 마이크로웨이브에서 정상 전원 설정을 사용하여 1시간 동안 150℃로 조사한 다음, 실온에서 2일에 걸쳐 교반되도록 하였다. LCMS는 boc 기의 제거와 함께 반응 완결을 나타냈다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (1 x 10 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 DMSO (1 mL) 중에 용해시키고, 0.45 m 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (YMC C18 S-5 m/12 nm 50 x 20 mm 정제용 칼럼) 상에서 10분에 걸쳐 10% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하여 7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온 (7.4 mg, 0.014 mmol, 6.07% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

[4514] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.76 (br. s., 2 H) 1.90 (br. s., 2 H) 2.60 (s, 1 H) 3.51 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 3.75 - 3.84 (m, 2 H) 3.88 (s, 2 H) 5.17 (s, 2 H) 5.90 (s, 1 H) 7.03 (d, J=7.78 Hz, 2 H) 7.39 (br. s., 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H);

[4515] LCMS: (MH+)=511 RT=0.86분.

[4516] E402

[4517] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온

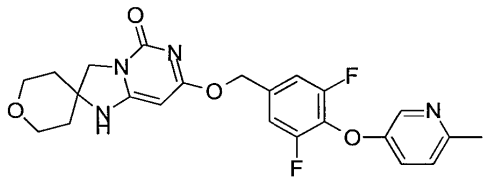
[4518] 

[4519] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 THF (4 mL) 중 (3,4-디플루오로페닐)메탄올 (100 μmL, 0.878 mmol)을 첨가하고, 이것을 얼음에서 냉각시키고, 15분 동안 교반하였다. 여기에 60% 수소화나트륨 (117 mg, 2.93 mmol)을 첨가하고, 용액을 얼음에서 15분 동안 교반하였다. 고체 tert-부틸 7-클로로-5-옥소-2',3,3',5,5',6'-헥사히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.586 mmol)를 첨가한 다음, 얼음에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 이어서 에틸 아세테이트로 처리하고, 유기부를 염수로 세척한 다음, 증발시켜 백색 분말을 수득하였다. 분말을 헥산으로 연화처리하여 백색 분말 (92.3 mg, 45%)을 수득하였다.

[4520] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 - 1.84 (m, 4 H) 3.53 (t, J=8.66 Hz, 2 H) 3.67 - 3.78 (m, 2 H) 3.81 (s, 2 H) 4.96 - 5.07 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 7.26 (br. s., 1 H) 7.37 - 7.57 (m, 2 H) 8.54 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=350 rt=0.58분.

[4521] E403

[4522] 7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온

[4523] 

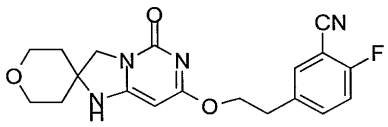
[4524] 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 테트라히드로푸란 (THF) (1 mL) 중 (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (73.5 mg, 0.293 mmol)을 첨가하고, 이것을 얼음에서 냉각시키고, 15분 동안 교반하였다. 여기에 60% 수소화나트륨 (23.40 mg, 0.585 mmol)을 첨가하고, 용액을 얼음에서 15분 동안 동안 교반하였다. 개별 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 테트라히드로푸란 (THF) (1 mL) 중 tert-부틸 7-클로로-5-옥소-2',3,3',5,5',6'-헥사히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.293 mmol)를 첨가하고, 용액을 얼음에서 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 알콕시

드 용액을 유리 피펫을 통해 적가한 다음, 용액을 얼음에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 바이오타지 이니시에이터 마이크로웨이브에서 정상 전원 설정을 사용하여 10분 동안 100℃로 조사하였다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (1 x 10 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올 (1.2 mL) 중에 용해시키고, 0.45 m 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (선파이어 5 m C18 OBD 19x100 mm 정제용 칼럼) 상에서 12분에 걸쳐 5% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 50% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 오일로 농축시키고, 이를 동결건조시켜 백색 분말: 7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온 (13.2 mg, 0.029 mmol, 9.88% 수율)을 수득하였다.

[4525] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.85 - 2.04 (m, 4 H) 2.63 (s, 3 H) 3.62 - 3.74 (m, 2 H) 3.83 - 3.92 (m, 2 H) 4.12 (s, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 5.56 - 5.64 (m, 1 H) 7.37 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.78, 3.01 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=2.76 Hz, 1 H); LCMS: (MH+)=457 RT=0.58분.

[4526] E404

[4527] 2-플루오로-5-(2-((5-옥소-2',3,3',5,5',6'-헥사히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-7-일)옥시)에틸)벤조니트릴

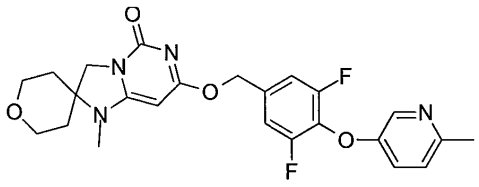
[4528] 

[4529] 20 mL 섬광 바이알에 테트라히드로푸란 (THF) (2 mL) 중 2-플루오로-5-(2-히드록시에틸)벤조니트릴 (72.5 mg, 0.439 mmol)을 첨가하고, 이것을 얼음에서 냉각시키고, 15분 동안 교반하였다. 여기에 60% NaH (58.5 mg, 1.463 mmol)를 첨가하고, 용액을 얼음에서 15분 동안 교반하였다. 고체 tert-부틸 7-클로로-5-옥소-2',3,3',5,5',6'-헥사히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.293 mmol)를 첨가한 다음, 얼음에서 1시간 동안 교반하고, 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 이어서 에틸 아세테이트로 처리하고, 유기부를 염수로 세척한 다음, 증발시켜 오일을 수득하였다. 조 생성물을 DMSO (1.2 mL) 중에 용해시키고, 0.45 mm 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (선파이어 5 mm C18 OBD 19x100 mm 정제용 칼럼) 상에서 12분에 걸쳐 10% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 50% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 회전증발기에 의해 오일로 농축시키고, 이를 동결건조시켜 백색 분말 2-플루오로-5-(2-((5-옥소-2',3,3',5,5',6'-헥사히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-7-일)옥시)에틸)벤조니트릴 (35 mg, 0.094 mmol, 32.0% 수율)을 수득하였다.

[4530] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.92 - 2.09 (m, 4 H) 3.12 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 3.66 (br. s., 2 H) 3.93 - 4.05 (m, 4 H) 4.52 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 6.04 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.55 (d, J=6.53 Hz, 2 H); LCMS: (MH+)=341 rt=0.56분.

[4531] E405

[4532] 7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1-메틸-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온

[4533] 

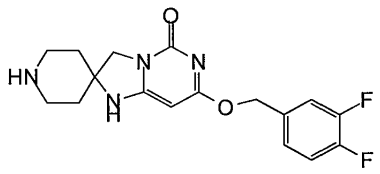
[4534] 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 THF (1 mL) 중 (3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (73.7 mg, 0.293 mmol)을 첨가하고, 이것을 얼음에서 냉각시키고, 15분 동안 교반하였다. 여기에 60% 수소화나트륨

(23.46 mg, 0.587 mmol)을 첨가하고, 용액을 얼음에서 15분 동안 교반하였다. 개별 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 테트라히드로푸란 (THF) (1.000 mL) 중 7-클로로-1-메틸-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온 (75 mg, 0.293 mmol)을 첨가하고, 용액을 얼음에서 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 알콕시드 용액을 유리 피펫을 통해 적가한 다음, 용액을 얼음에서 30분 동안 교반하였으며; lcms에 의해 반응은 완결되었다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (1 x 10 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올 (1.2 mL) 중에 용해시키고, 0.45 μm 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (선파이어 5 m C18 OBD 19x100 mm 정제용 칼럼) 상에서 12분에 걸쳐 5% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 50% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획은 순수하지 않았다. 잔류물을 THF (1.000 mL) 중에 용해시키고, 60% 수소화나트륨 (23.46 mg, 0.587 mmol)으로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 Boc-무수물 (0.068 mL, 0.293 mmol)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. Boc 기를 불순물 (알콜)에 첨가하였으며, 이에 의해 목적 화합물의 분리가 가능해졌다. 용액을 메탄올 2 mL로 희석하고, 증발시키고, 잔류물을 DMF 1 mL 중에 용해시키고, 아크로디스크 (0.45)를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (선파이어 5 m C18 OBD 19x100 mm 정제용 칼럼) 상에서 12분에 걸쳐 10% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 증발시키고, 동결건조시켜 7-((3,5-디플루오로-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1-메틸-2',3',5',6'-테트라히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피란]-5(3H)-온 (8 mg, 0.017 mmol, 5.68% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

[4535] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.74 (d, J=13.05 Hz, 2 H) 2.22 (td, J=12.80, 5.27 Hz, 2 H) 2.71 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 3.55 (t, J=12.30 Hz, 2 H) 4.07 (dd, J=12.05, 4.77 Hz, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 5.91 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.74 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.93 (dd, J=8.78, 2.76 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=3.01 Hz, 1 H); LCMS: (MH+)=471, RT=0.66분.

[4536] E406

[4537] 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온

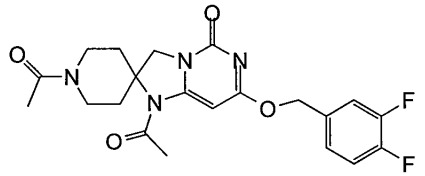
[4538] 

[4539] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (93 mg, 0.207 mmol) 및 디옥산 중 4M HCl (2 mL, 8 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 증발시켜 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (56 mg, 0.154 mmol, 74.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4540] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.07 - 2.31 (m, 4 H) 3.40 - 3.51 (m, 2 H) 3.64 - 3.81 (m, 1 H) 4.09 - 4.24 (m, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.65 (s, 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 2 H) 7.41 - 7.52 (m, 1 H); LCMS: (MH+)=349 rt=0.51분.

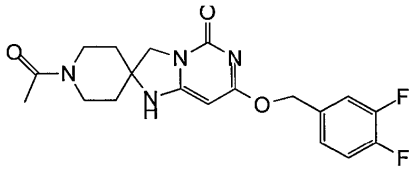
[4541] E407 및 E408

[4542] 1'-아세틸-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (E407)

[4543] 

[4544] 및 1,1'-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-5-옥소-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-

1,1'(3H,5H)-디일)디에타논 (E408)



[4545]

[4546] 2 mL 마이크로웨이브 바이알에 DCM (2 mL) 중 tert-부틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (25 mg, 0.063 mmol)를 첨가하였다. 여기에 실온에서 DIEA (72 L, 0.431 mmol)에 이어서 아세틸 클로라이드 (16 L, 0.215 mmol)를 첨가하였다. 아세틸 클로라이드의 첨가 시에 용액은 탁함에서 투명함으로 변하였으며 이때 약간의 가온이 관찰되었다. 10분 동안 교반하고, lcms에 의한 체크는 디아세틸화 대 모노아세틸화 생성물의 2:1 비를 나타냈다. 용액을 증발시키고, 길슨 (선파이어-c18-작은-구배: 10분에 걸쳐 10% 아세토니트릴/물에서 60%)에 의해 정제하였다. 잔류물을 개별적으로 동결시켜 다음을 수득하였다:

[4547] 백색 분말로서의 1'-아세틸-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (10 mg, 34%).

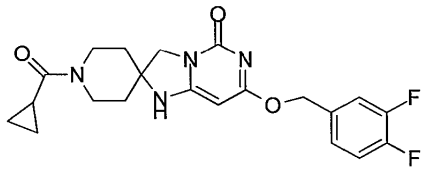
[4548] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.76 - 2.08 (m, 4 H) 2.16 (s, 3 H) 3.50 - 3.66 (m, 2 H) 3.74 (dd, J=13.55, 6.78 Hz, 1 H) 3.87 (dd, J=14.68, 6.15 Hz, 1 H) 5.36 (s, 2 H) 7.26 - 7.52 (m, 3 H); LCMS: (MH+)=391 rt=0.61분, 및

[4549] 백색 분말로서의 1,1'-(7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-5-옥소-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1,1'(3H,5H)-디일)디에타논 (14 mg, 41%).

[4550] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.82 (dd, J=17.07, 12.30 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.37 - 2.52 (m, 3 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 2.79 - 2.87(m, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 1 H) 4.02 (d, J=14.30 Hz, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 4.63 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.34 - 5.42 (m, 2 H) 5.99 (s, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.36 - 7.49 (m, 1 H); LCMS: (MH+)=433 rt=0.81분.

[4551] E409

[4552] 1'-(시클로프로판카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온



[4553]

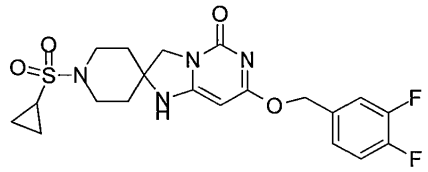
[4554] 2 mL 마이크로웨이브 바이알에 DCM (2 mL) 중 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (20 mg, 0.057 mmol)을 첨가하였다. 여기에 DIEA (72 L, 0.431 mmol)를 첨가한 다음, 0℃에서 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (5.78 μl, 0.063 mmol) [1 mL DCM-추가 100mL (4x25mL 배치) 중에 용해된 60ml]를 적가하였다. 산 클로라이드의 첨가 시에 용액은 탁함에서 투명함으로 변하였으며; 30분 후에 용액을 질소의 스트림 하에 증발시켰다. 조 생성물을 DMSO (1 mL) 중에 용해시키고, 0.45 mm 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm 정제용 칼럼) 상에서 10분에 걸쳐 10% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 50℃에서 질소의 스트림 하에 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 동결건조시켜 백색 분말 1'-(시클로프로판카르보닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (9.3 mg, 0.022 mmol, 38.5% 수율)을 수득하였다.

[4555] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.75 - 0.98 (m, 4 H) 1.79 - 2.08 (m, 4 H) 3.56 (br. s., 1 H) 3.75 - 4.02 (m, 4 H) 4.08 (s, 2 H) 5.29 - 5.39 (m, 2 H) 5.46 (s, 1 H) 7.33 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 1

H); LCMS: (MH+)=417 rt=0.67분.

[4556] E410

[4557] 1'-(시클로프로필술포닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온

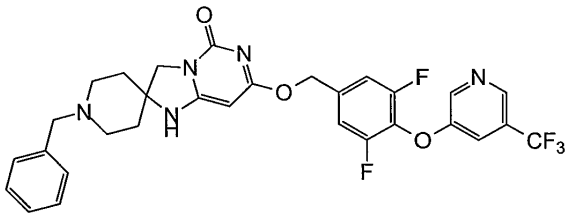
[4558] 

[4559] 2 mL 마이크로웨이브 바이알에 tert-부틸 7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트 (36 mg, 0.080 mmol) 및 4 M HCl (0.803 mL, 3.21 mmol)을 첨가하고, 용액을 밤새 교반한 다음, 용액을 증발시켰다. 잔류물을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, DIEA (0.084 mL, 0.482 mmol)를 첨가하고, 이어서 0℃에서 시클로프로판술포닐 클로라이드 (9.81 μl, 0.096 mmol) [1 mL DCM-추가 100mL (4x25mL 배치) 중에 용해된 98ml]를 적가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 DMSO (1 mL) 중에 용해시키고, 0.45 mm 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 x 20 mm 정제용 칼럼) 상에서 10분에 걸쳐 10% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 회전증발기에 의해 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 동결건조시켜 백색 분말 1'-(시클로프로필술포닐)-7-((3,4-디플루오로벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (17.5 mg, 0.037 mmol, 45.8% 수율)을 수득하였다.

[4560] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00 - 1.15 (m, 4 H) 1.97 - 2.12 (m, 4 H) 2.53 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 3.37 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 2 H) 4.09 (s, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.59 (s, 1 H) 7.25 - 7.51 (m, 3 H); LCMS: (MH+)=453 rt=0.70분.

[4561] E411

[4562] 1'-벤질-7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온

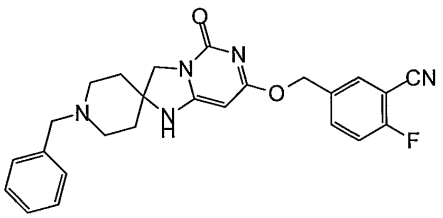
[4563] 

[4564] 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 THF (3 mL) 중 (3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)페닐)메탄올 (177 mg, 0.580 mmol)을 첨가하고, 여기에 60% 수소화나트륨 (46.4 mg, 1.160 mmol)을 첨가하고, 용액을 15분 동안 교반하고, tert-부틸 1'-벤질-7-클로로-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.580 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 0.45 m 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (YMC C18 S-5 m/12 nm 50 x 20 mm 정제용 칼럼) 상에서 10분에 걸쳐 30% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 회전증발기에 의해 농축시켜 tert-부틸 1'-벤질-7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1-카르복실레이트 (164 mg, 0.234 mmol, 40.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (br. s., 9 H) 1.86

(d, J=13.05 Hz, 2 H) 2.98 - 3.31 (m, 4 H) 3.64 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 4.22 (s, 2 H) 4.40 (s, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 6.31 (br. s., 1 H) 6.91 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 7.28 - 7.50 (m, 6 H) 8.45 (br. s., 1 H) 8.57 (s, 1 H); LCMS: (MH+)=700 RT=1.13분. 4 mL 스크류 캡 바이알에 tert-부틸 1'-벤질-7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1-카르복실레이트 (35 mg, 0.050 mmol) 및 디옥산 중 4 M HCl (1 mL, 4.00 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 질소의 스트림 하에 증발시키고, 잔류물을 동결건조시켜 1'-벤질-7-((3,5-디플루오로-4-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)벤질)옥시)-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-5(3H)-온 (16.2 mg, 0.027 mmol, 54.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.22 (br. s., 4 H) 3.42 - 3.53 (m, 4 H) 3.62 - 3.69 (m, 2 H) 4.00 (s, 1 H) 4.18 (s, 1 H) 4.33 (d, J=18.82 Hz, 2 H) 5.36 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 5.67 - 5.82 (m, 1 H) 7.32 (dd, J=8.16, 4.14 Hz, 2 H) 7.42 (br. s., 3 H) 7.53 (br. s., 2 H) 7.80 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.62 (br. s., 1 H)로서 수득하였다; LCMS: (MH+)=600 RT=0.86분.

[4565] E412

[4566] 5-(((1'-벤질-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴

[4567] 

[4568] 5 mL 마이크로웨이브 바이알에 테트라히드로푸란 (THF) (3 mL) 중 2-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (88 mg, 0.580 mmol)을 첨가하고, 여기에 60% 수소화나트륨 (46.4 mg, 1.160 mmol)을 첨가하고, 용액을 15분 동안 교반한 다음, 반응 용기에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 0.45 m 아크로디스크를 통해 여과하고, 길슨 HPLC (YMC C18 S-5 m/12 nm 50 x 20 mm 정제용 칼럼) 상에서 10분에 걸쳐 10% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)에서 90% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA)의 선형 구배로 20 mL/분으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 회전 증발기에 의해 농축시켜 tert-부틸 1'-벤질-7-((3-시아노-4-플루오로벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1-카르복실레이트 (22 mg, 0.040 mmol, 6.95% 수율)를 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (br. s., 9 H) 1.84 (d, J=13.30 Hz, 2 H) 3.00 (d, J=13.05 Hz, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 2 H) 3.67 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 4.13 (s, 2 H) 4.31 (br. s., 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.25 (br. s., 1 H) 7.09 (t, J=8.66 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 5 H) 7.46 (br. s., 1 H) 7.52 (d, J=5.02 Hz, 1 H); LCMS: (MH+)=546 RT=0.93분. 4 mL 스크류 캡 바이알에 tert-부틸 1'-벤질-7-((3-시아노-4-플루오로벤질)옥시)-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-1-카르복실레이트 (22 mg, 0.040 mmol) 및 디옥산 중 4 M HCl (1 mL, 4.00 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 질소의 스트림 하에 증발시키고, 잔류물을 동결건조시켜 5-(((1'-벤질-5-옥소-3,5-디히드로-1H-스피로[이미다조[1,2-c]피리미딘-2,4'-피페리딘]-7-일)옥시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 (8.7 mg, 0.020 mmol, 48.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.45 - 3.51 (m, 4 H) 3.54 - 3.59 (t, 2 H) 3.62 - 3.67 (m, 2 H) 3.98 (br. s., 1 H) 4.16 (br. s., 1 H) 4.26 - 4.37 (m, 2 H) 5.32 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 5.60 - 5.82 (m, 1 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.42 (br. s., 3 H) 7.50 (br. s., 2 H) 7.76 (br. s., 1 H) 7.83 (br. s., 1 H); LCMS: (MH+)=445 RT=0.61분.

[4569] 표 11은 보다 예시적인 화합물을 제공한다. 실시예 번호 413-430을 상기 기재된 반응과 유사한 방법에 따라 제조하였다.

[4570] <표 11>

실시예 번호	화합물 명칭	분석 데이터
413	7'-((3-플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.472 분, [M+H]+ = 316
414	1'-메틸-7'-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt =4.417 분, [M+H]+ = 366
415	1'-메틸-7'-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.359 분, [M+H]+ = 366
416	7'-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.524 분, [M+H]+ = 334
417	7'-((3-플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.832 분, [M+H]+ = 344
418	7'-((3-플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt =4.150 분, [M+H]+ = 330
419	7'-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.105 분, [M+H]+ = 348
420	7'-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.995 분, [M+H]+ = 334
421	4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴	LCMS: Rt = 3.777 분, [M+H]+ = 323
422	1'-메틸-7'-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt =4.063 분, [M+H]+ = 380
423	1'-메틸-7'-((3,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt =4.165 분, [M+H]+ = 352
424	4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴	LCMS: Rt = 3.884 분, [M+H]+ = 337
425	7'-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.876 분, [M+H]+ = 362

[4571]

426	7'-((2,3-디플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로펜탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.133 분, [M+H]+ = 348
427	7'-((2,4-디플루오로벤질)옥시)-1'-메틸-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.871 분, [M+H]+ = 362
428	1'-메틸-7'-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.982 분, [M+H]+ = 380
429	1'-메틸-7'-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)-1'H-스피로[시클로부탄-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-5'(3'H)-온	LCMS: Rt = 3.647 분, [M+H]+ = 352
430	4-(((1'-메틸-5'-옥소-3',5'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,2'-이미다조[1,2-c]피리미딘]-7'-일)옥시)메틸)벤조니트릴	LCMS: Rt = 4.042 분, [M+H]+ = 351

[4572]

[4573] D. 생물학적 검정 및 데이터

[4574] 본 발명의 화합물은 Lp-PLA_2 억제제이며, Lp-PLA_2에 의해 매개되는 질환의 치료 및 예방에 유용할 수 있다. 본

발명의 화합물의 생물학적 활성은 Lp-PLA_2 억제제로서의 화합물의 활성을 결정하기 위한 임의의 적합한 검정, 뿐만 아니라 조직 및 생체내 모델을 사용함으로써 결정될 수 있다.

[4575] 각각의 화합물에 대한 생물학적 활성 데이터는 적어도 하나의 실험 또는 다중 실험의 평균 중 어느 하나로 보고되었다. 본원에 기재된 데이터는 실험을 수행하는 사람이 사용하는 구체적 조건 및 절차에 따라 합리적인 변경이 있을 수 있는 것으로 이해된다.

[4576] 지단백질-연관 포스포리파제 A2 (Lp-PLA_2) 생화학적 검정

[4577] (1) 재조합 인간 Lp-PLA_2 검정 (rhLp-PLA_2)

[4578] (1a) PED6 검정

[4579] N-((6-(2,4-디니트로페닐)아미노)-헥사노일)-2-(4,4-디플루오로-5,7-디메틸-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-펜타노일)-1-헥사데카노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 트리에틸암모늄 염 (PED6)은 상업적으로 입수가능한 형광-표지된 인지질이며, 이는 인비트로젠(Invitrogene) 및 몰레큘라 프로브스(Molecular Probes)로부터 상업적으로 입수가능하다. sn3 위치에는 켄칭 파라-니트로 페닐 (PNP) 기가 있고, sn2 위치에는 바디피(Bodipy) 플루오레세인 (FL) 기가 있다. Lp-PLA_2를 사용한 절단 시에, 바디피 FL 기가 유리된 다음, 형광의 증가가 유발될 수 있다. 따라서, Lp-PLA_2의 억제제는 이러한 절단을 방지하고, 형광 증가는 관찰되지 않는다.

[4580] PED6 검정을 비켄칭 10 μL 검정으로서 실행하였다. 시험할 화합물을 함유하는 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에서 DMSO 내에 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 희석함으로써 제조하였다. 이어서, 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 0.01 μL를 ECHO 액체 분배기를 사용하여 384 웰 그라이너(Greiner) 784076 (흑색) 플레이트 내로 옮겼다. 재조합 인간 Lp-PLA_2 효소 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 4 nM rhLp-PLA_2) 5 μL를 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 30분 예비인큐베이션 후에, 기질 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 4 μM PED6 [5 mM DMSO 원액으로부터]) 5 μL를 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 플레이트를 광으로부터 보호하기 위해 덮고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전(Envision) 분광형광계용 뷰럭스(ViewLux) 마이크로플레이트 이미저를 사용하여 ex: 480 / em: 540에서 형광 강도에 대해 판독하였다. pIC50 데이터, 곡선 및 QC 분석을 엑셀(Excel)에서 XL피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

[4581] (1b) hr티오PAF 검정

[4582] 1-O-헥사데실-2-데옥시-2-티오-S-아세틸-sn-글리세릴-3-포스포릴콜린 (2-티오-PAF)는 케이만 케미칼(Cayman Chemical)로부터 상업적으로 입수가능한 PAF-히드롤라제 (PAF-AH)에 대한 기질이다. PAF-AH를 사용한 절단 시에, 유리 티올은 sn-2 위치에서 방출된 다음, 티올-반응성 쿠마린인 7-디에틸아미노-3-(4'-말레이미딜페닐)-4-메틸쿠마린 (CPM)과 반응할 수 있다. 이러한 반응 (마이클(Michael) 첨가)은 형광의 증가를 유발한다. 따라서, Lp-PLA_2 억제제는 이러한 절단을 방지하고, 형광 증가는 관찰되지 않는다.

[4583] 티오-PAF 검정을 비켄칭 20 μL 검정으로서 실행하였다. 시험할 화합물을 함유하는 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에서 DMSO 내에 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 희석함으로써 제조하였다. 이어서, 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 5 μL를 스타(STAR)+ (해밀턴(Hamilton)) 액체 분배기를 사용하여 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 플레이트 내로 옮겼다. 재조합 인간 Lp-PLA_2 효소 (50 mM HEPES, pH7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 20 pM rhLp-PLA_2) 10 μL를 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 검정 완충제 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS) 중 40 μM 2-티오-PAF [에탄올 원액으로부터], 40 μM CPM [DMSO 원액으로부터] 및 400 μM NEM (N-에틸말레이미드) [DMSO 중에서 매일 신선하게 제조됨]을 포함하는 기질 5 μL를 384 웰 그라이너 784076 흑색 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 10초 동안 볼텍싱하였다. 플레이트를 광으로부터 보호하기 위해 덮고, 25℃에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨엘머(Perkin Elmer))를 사용하여 ex: 380 nm / em: 485 nm에서 형광 강도에 대해 판독하였다. 미가공 데이터를 엑셀 소프트웨어에 전달하고, pIC50 데이터, 곡선 및 QC 분석을 엑셀에서 XL피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

[4584] (1c) 대안적 PED6 검정

[4585] N-((6-(2,4-디니트로페닐)아미노)-헥사노일)-2-(4,4-디플루오로-5,7-디메틸-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-펜타노일)-1-헥사데카노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 트리에틸암모늄 염 (PED6)은 상업적으로 입수가능한 형광-표지된 인지질이며, 이는 인비트로젠 및 몰레큘라 프로브스로부터 상업적으로 입수가능하다. sn3 위치에는 켄칭 파라-니트로 페닐 (PNP) 기가 있고, sn2 위치에는 바디피 플루오레세인 (FL) 기가 있다. Lp-PLA_2를 사용한 절단 시에, 바디피 FL 기가 유리된 다음, 형광의 증가가 유발될 수 있다. 따라서, Lp-PLA_2의 억제제는 이러한 절단을 방지하고, 형광 증가는 관찰되지 않는다.

[4586] PED6 검정을 비켄칭 10 μL 검정으로서 실행하였다. 시험할 화합물을 함유하는 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에서 DMSO 중에 10 mM로 제조하였다. 이어서, 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 0.01 μL를 ECHO 액체 분배기를 사용하여 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 플레이트 내로 옮겼다 (화합물의 최종 농도는 10uM임). 재조합 인간 Lp-PLA_2 효소 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 최종 농도 110 pM rhLp-PLA_2) 5 μL를 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 30분 예비인큐베이션 후에, 기질 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 최종 농도 5 μM PED6 [5 mM DMSO 원액으로부터]) 5 μL를 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 플레이트를 광으로부터 보호하기 위해 덮고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전 분광형광계용 뷰럭스 마이크로플레이트 이미저를 사용하여 ex: 480 / em: 540에서 형광 강도에 대해 판독하였다. 본 검정을 사용하여 시험된 화합물이 억제 활성을 나타내는지 여부를 정성적으로 측정하였다.

[4587] 실시예 1-167 및 413-430을 (1a) PED6 검정에서 시험하고, 실시예 168-265를 (1c) 대안적 PED6 검정에서 시험하고, 실시예 266-412를 (1b) hr티오PAF 검정에서 시험하였다. 실시예 318, 355, 376, 378, 379 및 380, 421, 424 및 430을 제외한 모든 시험된 실시예는 Lp-PLA_2에 대한 억제 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. (1a) 및 (1b) 하에서 시험된 화합물에 대한 pIC_{50} 값은 적어도 하나의 실험 또는 다중 실험의 평균 중 어느 하나로 보고되었다. (1c) 대안적 PED6 검정을 사용하여 실제 pIC_{50} 값이 아니라 화합물이 Lp-PLA_2에 대한 억제 활성을 나타내는지 여부를 시험하였다.

[4588] 실시예 1-167, 266-317, 319-354, 356-375, 377, 381-412, 413-420, 422, 423, 및 425-429에 대한 재조합 인간 Lp-PLA2 검정 ((1a) 및 (1b))에서의 pIC_{50} 값은 적어도 5.0이었다.

[4589] 실시예 1-3, 5, 6, 8, 10-12, 14-167, 266, 267, 269-271, 273, 274, 279-308, 310, 313, 315, 317, 320-325, 327-347, 349-352, 356-361, 364, 366-373, 381-388, 390-392 393-403, 405, 407-412, 413-420, 422, 423, 및 425-429에 대한 재조합 인간 Lp-PLA_2 검정 ((1a) 및 (1b))에서의 pIC_{50} 값은 적어도 7.0이었다.

[4590] 실시예 10-12, 17, 19-26, 28, 37-42, 44-49, 67, 71, 75, 77-79, 81, 83, 85, 87, 88, 90, 91, 107, 110-113, 115, 118, 119, 124, 125, 134, 135, 141, 142, 149, 151, 154, 162, 164, 166, 273, 351, 352, 368, 371, 372, 383, 388, 395, 401, 및 409-411에 대한 재조합 인간 Lp-PLA_2 검정 ((1a) 및 (1b))에서의 pIC_{50} 값은 적어도 9.0이었다.

[4591] 예를 들어, 하기 실시예에 대한 재조합 인간 Lp-PLA_2 검정 ((1a) 및 (1b))에서의 pIC50 값은 다음과 같다:

실시예 번호	rhLp-PLA_2 (pIC50)
67	9.8
71	9.5
107	10.4
109	8.9
110	9.3
113	10.5
115	9.0
124	9.3
125	10.2
128	8.0
338	8.0
352	9.3
395	9.1
401	9.2

[4592]

[4593] (2) PLA2 VIIB 검정

[4594] (2a) PLA2 VIIB 검정

[4595] PLA2 VIIB (또한 신규한 세린 의존성 리파제, NSDL로도 공지됨)는 인간 Lp-PLA_2와 40% 아미노산 동일성을 갖는 세린 히드롤라제이다. 서열 비교는 PLA VIIB 활성 부위 촉매 트리아드 위치가 Lp-PLA_2의 것과 유사하다는 것을 나타낸다. Lp-PLA_2와 유사하게, 그것은 산화적으로 변형된 인지질을 가수분해할 수 있고, 공지된 Lp-PLA_2 기질을 사용하여 검정될 수 있다.

[4596] 포스포리파제에 의한 절단 시에, PLA2 VIIB는 형광 바디피 기를 유리시킨다. 재조합 인간 PLA2 VIIB는 본 검정에서 포스포리파제 공급원으로서 사용되고, 화합물은 본 검정에서 그의 억제 정도를 시험하기 위해 스크리닝된다. 검정은 PLA2 VIIB와 Lp-PLA_2 사이의 시험 화합물의 선택성 정도를 결정하는데 사용된다.

[4597] PLA2 VIIB 검정을 비켄칭 10 μL 검정으로서 적용하였다. 화합물을 함유하는 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에서 순수한 DMSO로 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 희석함으로써 제조하였다. 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 0.01 μL를 ECHO 액체 분배기에 의해 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 플레이트 내로 옮겼다. 신규한 세린 의존성 리파제 (NSDL) 효소 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 5 nM NSDL) 5 μL를 각 웰에 첨가하였다. 대안적으로, 일부 경우에서, 이러한 단계는 재조합 인간 PLA2 VIIB (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 200 pM rhPLA_2 VIIB) 10 μL를 각 웰에 첨가함으로써 수행하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 30분 예비인큐베이션 후에, 기질 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 5 μM PED6 [5 mM DMSO 원액으로부터]) 5 μL를 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 저부피 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 PED6 첨가 직후에 뷰럭스 마이크로플레이트 판독기 또는 엔비전 분광형광계를 사용하여 ex: 480 / em: 540에서 판독을 시작함으로써 동역학적 판독하였다. IC50 데이터 (pIC50 데이터로 전환될 수 있음), 곡선 및 QC 분석을 엑셀에서 XL 피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

[4598] (2b) 대안적 PLA2 VIIB 검정

[4599] 1-O-헥사데실-2-데옥시-2-티오-S-아세틸-sn-글리세릴-3-포스포릴콜린 (2-티오-PAF)는 케이만 케미칼로부터 상업적으로 입수가능한 PAF-히드롤라제 (PAF-AH)에 대한 기질이다. PAF-AH를 사용한 절단 시에, 유리 티올은 sn-2 위치에서 방출된 다음, 티올-반응성 쿠마린인 7-디에틸아미노-3-(4'-말레이미딜페닐)-4-메틸쿠마린 (CPM)과 반

응할 수 있다. 이러한 반응 (마이클 첨가)은 형광의 증가를 유발한다. 따라서, PLA_2 -VIIB 억제제는 이러한 절단을 방지하고, 형광 증가는 관찰되지 않는다.

[4600] 티오-PAF 검정을 비켄칭 20 μL 검정으로서 실행하였다. 시험할 화합물을 함유하는 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에서 DMSO 내에 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 희석함으로써 제조하였다. 이어서, 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 5 μL를 스타+ (해밀턴) 액체 분배기를 사용하여 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 플레이트 내로 옮겼다. 재조합 인간 PLA_2 -VIIB 효소 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 200 pM $rhPLA_2$ -VIIB) 10 μL를 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 검정 완충제 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS) 중 40 μM 2-티오-PAF [에탄올 원액으로부터], 40 μM CPM [DMSO 원액으로부터] 및 400 μM NEM (N-에틸말레이미드) [DMSO 중에서 매일 신선하게 제조됨]을 포함하는 기질 5 μL를 384 웰 그라이너 784076 흑색 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 10초 동안 볼텍싱하였다. 플레이트를 광으로부터 보호하기 위해 덮고, 25℃에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머)를 사용하여 ex: 380 nm / em: 485 nm에서 형광 강도에 대해 판독하였다. 미가공 데이터를 엑셀 소프트웨어에 전달하고, pIC50 데이터, 곡선 및 QC 분석을 엑셀에서 XL피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

[4601] 실시예 1-9, 11-105, 107-193, 203-259 및 413-430을 상기 기재된 (2a) PLA2 VIIB 검정에서 시험하였다. 실시예 266-412를 상기 기재된 (2b) 대안적 PLA2 VIIB 검정에서 시험하였다. 실시예 1-3, 5, 6, 8, 11-12, 15, 17-28, 30-34, 36-52, 54-72, 74-83, 85-105, 107-119, 121, 122, 124-132, 134-152, 154-167, 266, 267, 269-271, 273, 274, 279-308, 310, 313, 315, 317, 320-325, 327-352, 356-361, 364, 366-373, 381-386, 388 및 390-396, 398-403, 405, 407-412, 413-420, 422, 423, 및 425-429는 인간 재조합 $Lp\text{-}PLA_2$와 PLA2 VIIB 사이에 적어도 100배 선택성을 가졌다.

[4602] (3) 지단백질-연관 포스포리파제 A2 ($Lp\text{-}PLA_2$) 인간 혈장 검정

[4603] (3a) 티오-PAF 검정

[4604] 인간 혈장 검정은 PAF (포스파티딜콜린)의 티오에스테르 유사체를 이용하고, 여기서 가수분해는 유리 티올 기를 함유하는 인지질을 형성한다. 티올의 양은 티올의 마이클(Michael) 첨가 후에 형광을 증가시키는 말레이미드인 CPM (7-디에틸아미노-3-(4'-말레이미딜페닐)-4-메틸쿠마린)과 반응시킴으로써 계속적으로 정량화한다. 본 검정은 $Lp\text{-}PLA_2$ 억제제에 의한 특이적 억제에 의해 결정되는 바와 같이 인간 혈장에서 $Lp\text{-}PLA_2$의 활성을 검출할 수 있다.

[4605] 티오-PAF 검정을 켄칭된 15 μL 검정으로서 실행하였다. 화합물 공급원 플레이트를 384-웰 마이크로플레이트 상에서 순수한 DMSO 내로 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 희석함으로써 제조하였다. 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 0.01 μL를 ECHO 액체 분배기에 의해 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 저부피 플레이트로 옮겼다. 이전에 분취하여 동결시켜둔 풀링된 인간 혈장 8 μL를 첨가하였다. 플레이트를 500 rpm에서 10초 동안 원심분리하였다. 30분 예비인큐베이션 후에, 50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS의 검정 완충제 중 2.5 mM 2-티오-PAF [에탄올 원액으로부터], 32 μM CPM [DMSO 원액으로부터] 및 3.2 mM NEM (N-에틸말레이미드) [DMSO 중에서 매일 신선하게 제조됨]을 포함하는 기질 용액 2 μL를 BRAVO 액체 취급 스테이션에 의해 384 웰 그라이너 784076 (흑색) 저부피 플레이트에 첨가하였다. 2분 후에, 반응물을 5% 수성 트리플루오로아세트산 (TFA) 5 μL로 켄칭하였다. 플레이트를 광으로부터 보호하기 위해 덮고, 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 ex: 380 / em: 485에서 판독하였다. PIC50 데이터, 곡선 및 QC 분석을 엑셀에서 XL피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

[4606] (3b) 대안적 티오-PAF 검정

[4607] 인간 혈장 검정은 (1b) "hr 티오PAF" 검정에 기재된 바와 같이 PAF의 동일한 티오에스테르 유사체를 이용한다. $Lp\text{-}PLA_2$ 억제제에 의한 특이적 억제에 의해 결정된 바와 같이, 본 검정은 인간 혈장에서 $Lp\text{-}PLA_2$의 활성을 검출할 수 있다.

[4608] 티오-PAF 검정을 켄칭된 20 μL 검정으로서 실행하였다. 화합물 공급원 플레이트를 96-웰 마이크로플레이트 상에서 순수한 DMSO 내로 화합물을 1:3 (부피 기준) 연속 희석함으로써 제조하였다. 화합물 공급원 플레이트 상의 화합물 5 μL를 스타+ (해밀턴) 액체 분배기에 의해 96-웰 코닝(Corning) 3686 (흑색) 저부피 플레이트로 옮겼다. 이전에 분취하여 동결시켜둔 풀링된 인간 혈장 10 μL를 첨가하였다. 플레이트를 1000 rpm에서 30초 동

안 원심분리하였다. 실온에서 15분 예비인큐베이션 후에, 검정 완충제 (50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS) 중 2 mM 2-티오-PAF [에탄올 원액으로부터], 52 μM CPM [DMSO 원액으로부터] 및 2.5 mM NEM (N-에틸말레이미드) [DMSO 중에서 매일 신선하게 제조됨]을 포함하는 기질 용액 5 μL를 96-웰 코닝 3686 (흑색) 저부피 플레이트에 첨가하였다. 3분 후에, 반응물을 5% 수성 트리플루오로아세트산 (TFA) 10 μL로 켄칭하였다. 플레이트를 1000 rpm에서 30초 동안 원심분리하고, 광으로부터 보호하기 위해 덮고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머)를 사용하여 ex: 380 nm / em: 485 nm에서 판독하였다. 미가공 데이터를 엑셀 소프트웨어에 전달하고, pIC50 데이터, 곡선 및 QC 분석을 엑셀에서 XL피트 모듈을 사용하여 수행하였다.

[4609] 실시예 1-265 및 413-430을 (3a)에 기재된 티오-PAF 검정에서 시험하고, 실시예 266-274, 279-309, 310, 313, 315, 317, 320-325, 327, 329-352, 356-361, 364-373, 381-388, 390-403, 및 405-412를 (3b)에 기재된 대안적 티오-PAF 검정에서 시험하였다. 모든 시험된 화합물의 pIC50 값은 적어도 하나의 실험 또는 다중 실험의 평균 중 어느 하나로 보고되었다.

[4610] 실시예 1-3, 5, 6, 8, 10-12, 14-60, 62-169, 171-177, 180-184, 186-189, 191, 193, 195, 197, 200, 205-207, 209, 211-212, 214-216, 218-221, 225, 246, 248, 249, 254-258, 262, 266-274, 279-308, 310, 313, 315, 317, 320-326, 327, 329-352, 356-361, 364-373, 381-388, 390-403, 405-408, 411-420, 422, 423, 및 425-429에 대한 Lp-PLA_2 인간 혈장 검정 ((3a) 및 3(b))에서의 pIC_{50} 값은 적어도 5.0이었다.

[4611] 실시예 2, 5, 10-12, 17, 19-21, 23-26, 28, 30, 37-47, 49, 52, 54, 67, 69-71, 75, 77-79, 81, 83, 85, 87, 90, 91, 107-119, 124, 125, 127-129, 131, 134, 135, 139, 141, 142, 146, 149-152, 154, 162, 164-166, 221, 266, 267, 269, 270, 272-274, 279-308, 310, 313, 315, 320-325, 327, 329-347, 349, 351, 352, 356-360, 364, 366-373, 382-384, 386-388, 390-392, 394-403, 405-408, 411, 414, 418, 423, 및 426에 대한 Lp-PLA_2 인간 혈장 검정 ((3a) 및 3(b))에서의 pIC_{50} 값은 적어도 7.0이었다.

[4612] E. 사용 방법

[4613] 본 발명의 화합물은 Lp-PLA_2의 억제제이다. 따라서, 이들 화합물은 Lp-PLA_2의 활성과 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체를 치료 유효량의 Lp-PLA_2의 억제제로 치료하는 것을 포함하는, 상기 질환의 요법, 예를 들어 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 Lp-PLA_2의 활성과 연관된 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 특정한 질환 또는 그의 치료는 본원에 기재된 메카니즘 중 1개 이상을 포함한, Lp-PLA_2 활성과 연관된 1개 이상의 기저 메카니즘을 수반할 수 있다.

[4614] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 Lp-PLA_2의 억제제는 하기 공개 특허 출원에 개시된 임의의 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 (CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, 및 US 2008/0280829 A1.

[4615] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 내피 기능장애를 수반하는 임의의 질환, 예를 들어 아테롬성동맥경화증 (예를 들어 말초 혈관 아테롬성동맥경화증 및 뇌혈관 아테롬성동맥경화증), 당뇨병, 고혈압, 협심증 및 허혈 후 재관류를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[4616] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 효소 활성과 함께 지질 산화를 수반하는 임의의 질환, 예를 들어 아테롬성동맥경화증 및 당뇨병과 같은 상태 이외에도 다른 상태, 예컨대 류마티스 관절염, 졸중, 뇌의 염증성 상태, 예컨대 알츠하이머병, 다양한 신경정신 장애, 예컨대 정신분열증, 심근경색, 허혈, 재관류 손상, 패혈증, 및 급성 및 만성 염증을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[4617] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 관상동맥 심장 질환을 갖는 환자에서 심혈관 사건 (예컨대 심장 발작, 심근경색 또는 졸중)을 가질 기회를 낮추는데 사용될 수 있다.

[4618] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 활성화된 단핵구, 대식세포 또는 림프구 (모든 이들 세포 유형이 Lp-

PLA_2를 발현함에 따라)를 수반하는 질환, 예를 들어 활성화된 대식세포, 예컨대 산화성 스트레스를 생성하는 M1, 수지상 및/또는 다른 대식세포를 수반하는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 예시적인 질환은 건선, 류마티스 관절염, 상처 치유, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 간 경변증, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염, 대동맥류, 아테롬성동맥경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병 및 자가면역 질환, 예컨대 루푸스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[4619] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 아테롬성동맥경화증에 의해 야기되는 급성 관상동맥 사건의 1차 또는 2차 예방; 재협착의 예방에서의 보조 요법; 또는 당뇨병성 또는 고혈압 신기능부전의 진행의 지연에 사용될 수 있다. 예방은 이러한 상태를 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[4620] 특정 실시양태에서, 본 발명은 비정상적 혈액 뇌 장벽 (BBB) 기능, 염증 및/또는 소교세포 활성화와 연관된 신경계 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 신경계 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 비정상적 혈액 뇌 장벽 (BBB) 기능, 염증 및/또는 소교세포 활성화와 연관된 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 신경계 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 비정상적 BBB는 투과가능한 BBB이다. 추가 실시양태에서, 질환은 신경변성 질환이다. 이러한 신경변성 질환은, 예를 들어 혈관성 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅톤병이지만 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 혈액 뇌 장벽 (BBB) 누출을 갖는 대상체와 연관된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 혈액 뇌 장벽 (BBB) 누출을 갖는 대상체와 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 예시적인 질환은 뇌 출혈, 뇌 아밀로이드 혈관병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 신경변성 질환은 알츠하이머병이다. 특정 실시양태에서, 신경변성 질환은 혈관성 치매이다. 한 실시양태에서, 신경변성 질환은 다발성 경화증 (MS)이다.

[4621] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물을, 예를 들어 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 신경변성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 예시적인 신경변성 질환은 알츠하이머병, 혈관성 치매, 파킨슨병 및 헌팅톤병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 신경변성 질환은 비정상적 혈액 뇌 장벽과 연관된다. 한 실시양태에서, Lp-PLA_2의 활성을 억제하는 작용제가 투여되는 대상체는 인간이다.

[4622] 한 실시양태에서, 본 발명은 혈관성 치매를 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 본 발명의 화합물을, 예를 들어 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 혈관성 치매를 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 혈관성 치매는 알츠하이머병과 연관된다.

[4623] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체의 뇌에서 "Aβ"로도 지칭되는 베타 아밀로이드의 축적을 감소시키는 방법을 제공한다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 베타 아밀로이드는 A베타-42이다.

[4624] 특정 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물이 투여되는 경우에, 방법은 대상체가 치료 중이거나 동반이환일 수 있는 신경변성 질환을 치료하는데 유용할 수 있는 또 다른 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 경도 알츠하이머병을 갖는 환자에서 인지 및 기능 저하의 진행을 늦추거나 지연시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 알츠하이머병을 갖는 환자에게 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제에 대한 보조제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 신경변성 질환이 알츠하이머병이거나 이와 유사한 경우에, 대상체는 알츠하이머병을 표적으로 하는 다른 작용제, 예컨대 아리셉트(ARICEPT)® 또는 도네페질, 코그넥스(COGNEX)® 또는 타크린, 엑셀론(EXELON)® 또는 리바스티그민, 레미닐(REMINYL)® 또는 갈란타민, 항-아밀로이드 백신, A베타-강하 요법, 정신 운동 또는 자극으로 치료될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 6개월 이상 동안 알츠하이머병에 대한 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제 (예를 들어, 아리셉트® 또는 메만틴)가 투여된 적이 있는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 경도 또는 중등도 알츠하이머병 및/또는 뇌혈관 질환 (CVD)을 갖는 환자에서 인지 또는 기능 저하의 진행을 늦추거나 지연시키는 방법을 제공한다.

[4625] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대사 골 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 대사 골 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본

발명은 대사 골 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 대사 골 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예시적인 대사 골 질환은 골다공증 및 골감소 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 골 질량 및 밀도의 손실과 연관된 질환을 포함한다. 예시적인 골다공증 및 골감소 질환은 골수 이상, 이상지혈증, 파제트병, 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 부갑상선기능항진증 및 관련 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 인간이다.

[4626] 본원에 기재된 골다공증 및/또는 골감소 질환을 예방하는 방법은 Lp-PLA_2의 발현을 억제하고/거나 Lp-PLA_2의 단백질 활성을 억제함으로써 영향을 받을 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 본 발명의 일부 실시양태는 효소 활성을 차단함으로써 Lp-PLA_2를 억제하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, Lp-PLA_2 RNA의 발현을 감소시키고/거나 하향조절함으로써 Lp-PLA_2를 억제하는 방법이 제공된다. 추가 실시양태에서, 골 질량의 손실 및/또는 골 밀도의 손실을 예방하고/거나 감소시키는 것은 대사 골 질환, 예컨대 골다공증 및/또는 골감소 질환과 연관된 증상을 예방하거나 감소시킨다.

[4627] 특정 실시양태에서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 대사 골 질환의 치료에 사용되는 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 대사 골 질환이 골다공증인 경우에, 추가의 치료제, 예컨대 비스포스페이트 (예를 들어, 알렌드로네이트, 이반드로메이트, 리세드로네이트, 칼시토닌, 랄록시펜), 선택적 에스트로겐 조정제 (SERM), 에스트로겐 요법, 호르몬 대체 요법 (ET/HRT) 및 테리파라티드가 사용될 수 있다.

[4628] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 안구 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 안구 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에서 적용가능한 안구 질환은 내부 혈액-망막 장벽 (iBRB)의 파괴와 연관될 수 있다. 예시적인 안구 질환은 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 후방 포도막염, 망막 정맥 폐쇄 등을 포함하는 당뇨병성 안구에 관한 것이다. 추가로, 한 실시양태에서, 본 발명은 Lp-PLA_2를 억제하는 본 발명의 화합물을 투여함으로써 안구 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예시적인 안구 질환은 중심 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 어바인-가스 증후군 (백내장후 및 수술후), 색소성 망막염, 주변부 포도막염, 산탄 망막맥락막병증, 망막전막, 맥락막 종양, 낭성 황반 부종, 중심와부근 모세혈관확장증, 견인성 황반병증, 유리체황반 견인 증후군, 망막 박리, 시신경망막염, 특발성 황반 부종 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 안질환을 치료하기 위해 Lp-PLA_2 억제제를 사용하는 보다 상세한 사항은 WO2012/080497에 제공되며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[4629] 추가로, 본 발명의 일부 실시양태는 대상체에서 당뇨병성 황반 부종을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 당뇨병성 황반 부종을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[4630] 특정 실시양태에서, 본 발명은 황반 부종을 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 황반 부종을 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 황반 부종은 당뇨병성 안구 질환, 예를 들어 당뇨병성 황반 부종 또는 당뇨병성 망막병증과 연관된다. 추가 실시양태에서, 황반 부종은 후방 포도막염과 연관된다.

[4631] 특정 실시양태에서, 본 발명은 녹내장 또는 황반 변성을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 녹내장 또는 황반 변성을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[4632] 한 실시양태에서, 본 발명은 내부 혈액-망막 장벽의 파괴와 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 내부 혈액-망막 장벽의 파괴와 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[4633] 한 실시양태에서, 전신 염증성 질환, 예컨대 소아 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 가와사키병, 다발성 경화증, 사르코이드증, 다발동맥염, 건선성 관절염, 반응성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 라임병, 베체트병, 강직성 척추염, 만성 육아종성 질환, 골부착부염은 망막에 영향을 미치는 후방 포도막염의 기저 원인일 수 있고, 황반 부종을 초래할 수 있다. 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 후방 포도막염 또는 임의의 이들 전신 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 한 실

시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 후방 포도막염 또는 임의의 이들 전신 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[4634] Lp-PLA_2 억제제가 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환에 대해 유익한 효과를 가질 수 있는 것으로 여겨진다. 이러한 믿음은 하기 연구를 기반으로 한다. 연구는 M1/M2 대식세포 분극과 상이한 질환 사이의 관계를 연구하기 위해 GSK에 의해 수행되었다. M1 및 M2 표현형을 구별하는, 문헌 [Martinez FO et al.]에 기재된 94종의 인간 마커를 GSK 가입 진로직(GeneLogic) 데이터베이스에 대해 사용하였다. (문헌 [Martinez FO et al. (2006) J Immunol 177, 7303-7311] 참조.) 문헌 [Lamb J et al.]에 기재된 커넥티비티 맵(Connectivity Map) 방법론을 사용하여, M1-선호 또는 M2-선호 대식세포 집단과 일치하는 발현 특징을 갖는 각각의 질환 상태에서의 샘플 분획을 확인하였다. (문헌 [Lamb J et al. (2006) Science 313, 1929-1935) (PMID 17008526)] 참조). 연구는 간 경변증, 피부 건선, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염 및 대동맥류가 M1/M2 불균형을 갖는다는 것을 제시하였다.

[4635] 추가의 연구는 M1/M2 불균형을 조정하는 것에 대한 Lp-PLA_2 억제제의 영향을 연구하기 위해 수행되었다. 이러한 연구에서, 래트를 미엘린 염기성 단백질 (MBP) 항원으로 면역화시키고 공지된 Lp-PLA_2 억제제: 5-((9-메톡시-4-옥소-6,7-디히드로-4H-피리미도[6,1-a]이소퀴놀린-2-일)옥시)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤조니트릴 (PCT 출원 번호 PCT/CN2011/001597 참조)로 처리하여 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)이 발생하도록 유도하였다. 이러한 예방적 치료 모델에서, 화합물을 제0일 (면역화 날)에 투여하여 제22일까지 계속 투여하였다. 연구는 25일 동안 지속하였다. 이후, 래트를 EAE 증상에 대해 모니터링하였다. 래트를 MBP를 사용하여 면역화시켜 EAE를 발생시키고, 증상을 매일 모니터링하였다. 혈장 Lp-PLA_2 활성, OxLDL 및 LysoPC 농도를 EAE 과정에 걸쳐 상이한 시점에서 측정하였다. 결과는 모델에서 임상 EAE 질환이 진행됨에 따라 혈장 Lp-PLA_2 활성, OxLDL 및 LysoPC 농도가 증가하였다는 것을 제시하였으며, 이는 그들이 병리상태 발생에서 역할을 하였다는 것을 나타낸다. Lp-PLA_2 억제제 처리는 래트 EAE 혈장에서의 감소된 Lp-PLA_2 활성 및 LysoPC 수준과 연관된 임상 질환의 감소로 이어졌다. 따라서, Lp-PLA_2 활성의 억제는 래트 EAE 모델에서의 질환 개선에 유익하다.

[4636] 대조군 및 화합물 처리된 EAE 래트에서의 염증유발 (M1) 및 항염증 (M2) 마커의 생체외 분석. 비장 대식세포를 MBP-면역화 후 제13일에 수거하고, 실시간 PCR에 의해 다양한 마커의 발현에 대해 검정하였다. CNS 침윤 세포를 수거하고, 대식세포를 실시간 PCR에 의해 M1 및 M2 마커의 발현에 대해 분석하였다. 화합물을 사용한 처리는 M1 마커의 감소 및 M2 마커의 증가를 가져왔으며, 이는 잠재적으로 항염증 및 조직 복구의 가능성을 나타냈다.

[4637] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 대식세포 분극, 예를 들어 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대식세포 분극, 예를 들어 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 대식세포 분극과 연관된 예시적인 질환은 간 경변증, 피부 건선, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염, 대동맥류, 아테롬성동맥경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 허혈성 심근병증, 심근경색후 (MI) 만성 심부전, 및 대식세포 분극과 연관된 다른 자가면역 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[4638] Lp-PLA_2 활성과 연관된 질환의 치료 및/또는 예방은 본 발명의 화합물을 단독요법으로서, 또는 이중 또는 다중 조합 요법으로 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 항고지혈증제, 항아테롬성동맥경화제, 항당뇨병제, 항협심증제, 항염증제 또는 항고혈압제, 또는 지단백질 (a) (Lp(a)) 강하제와 조합하여 본원에 기재된 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 상기의 예는 콜레스테롤 합성 억제제, 예컨대 스타틴, 항산화제, 예컨대 프로부콜, 인슐린 감작제, 칼슘 채널 길항제, 및 항염증 약물, 예컨대 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. Lp(a) 강하제의 예는 WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 및 WO 98/28312에 기재된 아미노포스포네이트를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 스타틴과 함께 사용될 수 있다. 스타틴은 널리 공지된 부류의 콜레스테롤 강하제이고, 아토르바스타틴, 심바르스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴 및 로수바스타틴을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항당뇨병제 또는 인슐린 감작제와 함께 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PPAR 감마 활성화제, 예를 들어 GI262570 (글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline)) 및 글리타존 부류의 화합물, 예컨대 로시글리타존, 트로글리타존 및 피오글리타존과 함께 사용될 수 있다. 이러한 작용제는 치료 유효량으로, 예를 들어 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 또는 투여

되는 양이 치료 유효하다면 관련 기술분야에 공지된 것보다 더 적거나 더 많은 양으로 투여될 수 있다.

[4639] 조합 요법은 치료제를 개별 투여 형태로 또는 함께 단일 투여 형태로 투여하는 것을 포함한다. 조합 요법은 실질적으로 동시 투여 또는 실질적으로 개별 투여일 수 있는 치료제의 동시 투여 또는 개별 투여를 수반할 수 있다. 전형적으로, 조합 요법은 각각의 작용제의 치료 유효량이 적어도 중복 기간에서 대상체의 신체에 존재하도록 하는 각각의 작용제의 투여를 수반할 것이다.

[4640] 본 발명의 한 측면은 본원에 기재된 방법을 수행하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4641] 일부 실시양태에서, 본 발명은 Lp-PLA_2의 활성과 연관된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4642] 일부 실시양태에서, 하기 공개 특허 출원에 개시된 임의의 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 (CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, 및 US 2008/0280829 A1.

[4643] 특정 실시양태에서, 본 발명은 내피 기능장애를 수반하는 임의의 질환, 예를 들어 아테롬성동맥경화증 (예를 들어, 말초 혈관 아테롬성동맥경화증 및 뇌혈관 아테롬성동맥경화증), 당뇨병, 고혈압, 협심증 및 허혈 후 재관류를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4644] 특정 실시양태에서, 본 발명은 효소 활성과 함께 지질 산화를 수반하는 임의의 질환, 예를 들어 아테롬성동맥경화증 및 당뇨병과 같은 상태 이외에도 다른 상태, 예컨대 류마티스 관절염, 졸중, 뇌의 염증성 상태, 예컨대 알츠하이머병, 다양한 신경정신 장애, 예컨대 정신분열증, 심근경색, 허혈, 재관류 손상, 패혈증, 및 급성 및 만성 염증을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4645] 특정 실시양태에서, 본 발명은 관상동맥 심장 질환을 갖는 환자에서 심혈관 사건 (예컨대 심장 발작, 심근경색 또는 졸중)을 가질 기회를 낮추는데 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4646] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 활성화된 단핵구, 대식세포 또는 림프구 (모든 이들 세포 유형이 Lp-PLA_2를 발현함에 따라)를 수반하는 질환, 예를 들어 활성화된 대식세포, 예컨대 산화성 스트레스를 생성하는 M1, 수지상 및/또는 다른 대식세포를 수반하는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 예시적인 질환은 건선, 류마티스 관절염, 상처 치유, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 간 경변증, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염, 대동맥류, 아테롬성동맥경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병 및 자가면역 질환, 예컨대 루푸스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[4647] 다른 실시양태에서, 본 발명은, 예를 들어 아테롬성동맥경화증에 의해 야기되는 급성 관상동맥 사건의 1차 또는 2차 예방; 재협착 예방에서의 보조 요법; 또는 당뇨병성 또는 고혈압 신기능부전의 진행의 지연을 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 예방은 이러한 상태를 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[4648] 특정 실시양태에서, 본 발명은 비정상적 혈액 뇌 장벽 (BBB) 기능, 염증 및/또는 소교세포 활성화와 연관된 신경계 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 신경계 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 비정상적 혈액 뇌 장벽 (BBB) 기능, 염증 및/또는 소교세포 활성화와 연관된 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 신경계 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 비정상적 BBB는 투과가능한 BBB이다. 추가 실시양태에서, 질환은 신경변성 질환이다. 이러한 신경변성 질환은, 예를 들어 혈관성 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅톤병이지만 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 혈액 뇌 장벽 (BBB) 누출을 갖는 대상체와 연관된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 혈액 뇌 장벽 (BBB) 누출을 갖는 대상체와 연관된 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 예시적인 질환은 뇌출혈, 뇌 아밀로이드 혈관병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 신경변성 질환은 알츠하

이머병이다. 특정 실시양태에서, 신경변성 질환은 혈관성 치매이다. 한 실시양태에서, 신경변성 질환은 다발성 경화증 (MS)이다.

[4649] 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 신경변성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 신경변성 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 예시적인 신경변성 질환은 알츠하이머병, 혈관성 치매, 파킨슨병 및 헌팅톤병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 신경변성 질환은 비정상적 혈액 뇌 장벽과 연관된다.

[4650] 한 실시양태에서, 본 발명은 혈관성 치매를 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 혈관성 치매를 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 특정 실시양태에서, 혈관성 치매는 알츠하이머병과 연관된다.

[4651] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체의 뇌에서 "Aβ"로도 지칭되는 베타 아밀로이드의 축적을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 베타 아밀로이드는 A베타-42이다.

[4652] 한 실시양태에서, 본 발명은 경도 알츠하이머병을 갖는 환자에서 인지 기능 저하의 진행을 늦추거나 지연시키기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 알츠하이머병을 갖는 환자에게 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제에 대한 보조제로서의 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 예를 들어, 신경변성 질환이 알츠하이머병이거나 이와 유사한 경우에, 대상체는 알츠하이머병을 표적으로 하는 다른 작용제, 예컨대 아리셉트® 또는 도네페질, 코그넥스® 또는 타크린, 엑셀론® 또는 리바스티그민, 레미닐® 또는 갈란타민, 항-아밀로이드 백신, A베타-강하 요법제, 정신 운동 또는 자극으로 치료될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 6개월 이상 동안 알츠하이머병에 대한 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제 (예를 들어, 아리셉트® 또는 메만틴)가 투여된 적이 있는, 경도 또는 중등도 알츠하이머병 및/또는 뇌혈관 질환 (CVD)을 갖는 환자에서 인지 기능 저하의 진행을 늦추거나 지연시키기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 6개월 이상 동안 알츠하이머병에 대한 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제 (예를 들어, 아리셉트® 또는 메만틴)가 투여된 적이 있는, 경도 또는 중등도 알츠하이머병 및/또는 뇌 소혈관 질환 (SVD)을 갖는 환자에서 인지 기능 저하의 진행을 늦추거나 지연시키기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4653] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대사 골 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대사 골 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 예시적인 대사 골 질환은 골다공증 및 골감소 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 골 질량 및 밀도의 손실과 연관된 질환을 포함한다. 예시적인 골다공증 및 골감소 질환은 골수 이상, 이상지혈증, 파제트병, 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 부갑상선기능항진증 및 관련 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 골 질량의 손실 및/또는 골 밀도의 손실을 예방하고/거나 감소시켜 대사 골 질환, 예컨대 골다공증 및/또는 골감소 질환과 연관된 증상을 예방하거나 감소시키도록 하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4654] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대사 골 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 대사 골 질환의 치료에 사용되는 추가의 치료제와 함께 사용된다. 예를 들어, 대사 골 질환이 골다공증인 경우에, 추가의 치료제, 예컨대 비스포스페이트 (예를 들어, 알렌드로네이트, 이반드로메이트, 리세드로네이트, 칼시토닌, 랄록시펜), 선택적 에스트로겐 조정제 (SERM), 에스트로겐 요법, 호르몬 대체 요법 (ET/HRT) 및 테리파라티드가 사용될 수 있다.

[4655] 본 발명의 한 측면은 안구 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 안구 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명에서 적용가능한 안구 질환은 내부 혈액-망막 장벽 (iBRB)의 파괴와 연관될 수 있다. 예시적인 안구 질환은 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 후방 포도막염, 망막 정맥 폐쇄 등을 포함하는 당뇨병성 안구에 관한 것이다. 보다 많은 안구 질환은 중심 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 어바인-가스 증후군 (백내장후 및 수술후), 색소성 망막염, 주변부 포도막염, 산탄 망막맥락막병증, 망막전막, 맥락막 종양, 낭성 황반 부종, 중심와부근 모세혈관확장증, 견인성 황반병증, 유리체황반 견인 증후군, 망막 박리, 시신경망막염, 특발성 황반 부종 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 안질환을 치료하기 위해 Lp-PLA_2 억제제를 사용하는

보다 상세한 사항은 WO2012/080497에 제공되며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[4656] 추가로, 본 발명의 일부 실시양태는 대상체에서 당뇨병성 황반 부종을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4657] 특정 실시양태에서, 본 발명은 황반 부종을 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 황반 부종을 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 황반 부종은 당뇨병성 안구 질환, 예를 들어 당뇨병성 황반 부종 또는 당뇨병성 망막병증과 연관된다. 추가 실시양태에서, 황반 부종은 후방 포도막염과 연관된다.

[4658] 특정 실시양태에서, 본 발명은 녹내장 또는 황반 변성을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 녹내장 또는 황반 변성을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4659] 한 실시양태에서, 본 발명은 내부 혈액-망막 장벽의 파괴와 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 내부 혈액-망막 장벽의 파괴와 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4660] 한 실시양태에서, 전신 염증성 질환, 예컨대 소아 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 가와사키병, 다발성 경화증, 사르코이드증, 다발동맥염, 건선성 관절염, 반응성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 라임병, 베체트병, 강직성 척추염, 만성 육아종성 질환, 골부착부염은 망막에 영향을 미치는 후방 포도막염의 기저 원인일 수 있고, 황반 부종을 초래할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 후방 포도막염 또는 임의의 이들 전신 염증성 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[4661] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대식세포 분극, 예를 들어 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대식세포 분극, 예를 들어 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 대식세포 분극과 연관된 예시적인 질환은 간 경변증, 피부 건선, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염, 대동맥류, 아테롬성동맥경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 허혈성 심근병증, 심근경색후 (MI) 만성 심부전 및 대식세포 분극과 연관된 다른 자가면역 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[4662] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 치료 또는 예방 방법을 수행하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명의 추가 측면은 요법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[4663] 일부 실시양태에서, 본 발명은 Lp-PLA_2의 활성과 연관된 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4664] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 공개 특허 출원에 개시된 임의의 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 (CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, 및 US 2008/0280829 A1.

[4665] 특정 실시양태에서, 본 발명은 내피 기능장애를 수반하는 임의의 질환, 예를 들어 아테롬성동맥경화증 (예를 들어, 말초 혈관 아테롬성동맥경화증 및 뇌혈관 아테롬성동맥경화증), 당뇨병, 고혈압, 협심증 및 허혈 후 재관류를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4666] 특정 실시양태에서, 본 발명은 효소 활성과 함께 지질 산화를 수반하는 임의의 질환, 예를 들어 아테롬성동맥경화증 및 당뇨병과 같은 상태 이외에도 다른 상태, 예컨대 류마티스 관절염, 졸중, 뇌의 염증성 상태, 예컨대 알츠하이머병, 다양한 신경정신 장애, 예컨대 정신분열증, 심근경색, 허혈, 재관류 손상, 패혈증, 및 급성 및 만

성 염증을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4667] 특정 실시양태에서, 본 발명은 관상동맥 심장 질환을 갖는 환자에서 심혈관 사건 (예컨대 심장 발작, 심근경색 또는 졸중)을 가질 기회를 낮추는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4668] 특정 실시양태에서, 본 발명은 활성화된 단핵구, 대식세포 또는 림프구 (모든 이들 세포 유형이 Lp-PLA_2를 발현함에 따라)를 수반하는 질환, 예를 들어 활성화된 대식세포, 예컨대 산화성 스트레스를 생성하는 M1, 수지상 및/또는 다른 대식세포를 수반하는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 예시적인 질환은 건선, 류마티스 관절염, 상처 치유, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 간 경변증, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성 위염, 대동맥류, 아테롬성동맥경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병 및 자가면역 질환, 예컨대 루푸스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[4669] 다른 실시양태에서, 본 발명은, 예를 들어 아테롬성동맥경화증에 의해 야기되는 급성 관상동맥 사건의 1차 또는 2차 예방; 재협착 예방에서의 보조 요법; 또는 당뇨병성 또는 고혈압 신기능부전의 진행의 지연에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 예방은 이러한 상태를 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[4670] 특정 실시양태에서, 본 발명은 비정상적 혈액 뇌 장벽 (BBB) 기능, 염증 및/또는 소교세포 활성화와 연관된 신경계 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 신경계 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 비정상적 혈액 뇌 장벽 (BBB) 기능, 염증 및/또는 소교세포 활성화와 연관된 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 신경계 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 비정상적 BBB는 투과가능한 BBB이다. 추가 실시양태에서, 질환은 신경변성 질환이다. 이러한 신경변성 질환은, 예를 들어 혈관성 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅톤병이지만 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 혈액 뇌 장벽 (BBB) 누출을 갖는 대상체와 연관된 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 혈액 뇌 장벽 (BBB) 누출을 갖는 대상체와 연관된 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 예시적인 질환은 뇌 출혈, 뇌 아밀로이드 혈관병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 신경변성 질환은 알츠하이머병이다. 특정 실시양태에서, 신경변성 질환은 혈관성 치매이다. 한 실시양태에서, 신경변성 질환은 다발성 경화증 (MS)이다.

[4671] 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 신경변성 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 예시적인 신경변성 질환은 알츠하이머병, 혈관성 치매, 파킨슨병 및 헌팅톤병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 신경변성 질환은 비정상적 혈액 뇌 장벽과 연관된다.

[4672] 한 실시양태에서, 본 발명은 혈관성 치매를 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 혈관성 치매를 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 혈관성 치매는 알츠하이머병과 연관된다.

[4673] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체의 뇌에서 "Aβ"로도 지칭되는 베타 아밀로이드의 축적을 감소시키는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 베타 아밀로이드는 A베타-42이다.

[4674] 한 실시양태에서, 본 발명은 경도 알츠하이머병을 갖는 환자에서 인지 기능 저하의 진행을 늦추거나 지연시키는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 알츠하이머병을 갖는 환자에게 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제에 대한 보조제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 예를 들어, 신경변성 질환이 알츠하이머병이거나 이와 유사한 경우에, 대상체는 알츠하이머병을 표적으로 하는 다른 작용제, 예컨대 아리셉트® 또는 도네페질, 코그넥스® 또는 타크린, 엑셀론® 또는 리바스티그민, 레미닐® 또는 갈란타민, 항-아밀로이드 백신, A베타-강하 요법제, 정신 운동 또는 자극으로 치료될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 6개월 이상 동안 알츠하이머병에 대한 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제 (예를 들어, 아리셉트® 또는 메만틴)가 투여된 적이 있는, 경도 또는 중등도 알츠하이머병 및/또는 뇌혈관 질환 (CVD)을 갖는 환자에서 인지 기능 저하의 진행을 늦추거나 지연시키는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 6개월 이상 동안 알츠하이머병에 대한 대증 치료를 제공하는데 사용되는 작용제 (예를 들어, 아리셉트® 또는 메만틴)가 투여된 적이 있는, 경도 또는 중등도 알츠하이머병 및/또는 뇌 소혈관 질환 (SVD)을 갖는 환자에서 인지 기능 저하의 진행을 늦추거나 지연시키는데 사용하기 위한 본

발명의 화합물을 제공한다.

[4675] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대사 골 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대사 골 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 예시적인 대사 골 질환은 골다공증 및 골감소 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 골 질량 및 밀도의 손실과 연관된 질환을 포함한다. 예시적인 골다공증 및 골감소 질환은 골수 이상, 이상지혈증, 파제트병, 제II형 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 부갑상선기능항진증 및 관련 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 골 질량의 손실 및/또는 골 밀도의 손실을 예방하고/거나 감소시켜 대사 골 질환, 예컨대 골다공증 및/또는 골감소 질환과 연관된 증상을 예방하거나 감소시키도록 하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4676] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대사 골 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공하며, 여기서 의약은 대사 골 질환의 치료에 사용되는 추가의 치료제와 함께 사용된다. 예를 들어, 대사 골 질환이 골다공증인 경우에, 추가의 치료제, 예컨대 비스포스페이트 (예를 들어, 알렌드로네이트, 이반드로메이트, 리세드로네이트, 칼시토닌, 랄록시펜), 선택적 에스트로겐 조정제 (SERM), 에스트로겐 요법, 호르몬 대체 요법 (ET/HRT) 및 테리파라티드가 사용될 수 있다.

[4677] 본 발명의 한 측면은 안구 질환을 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 안구 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명에서 적용가능한 안구 질환은 내부 혈액-망막 장벽 (iBRB)의 파괴와 연관될 수 있다. 예시적인 안구 질환은 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 후방 포도막염, 망막 정맥 폐쇄 등을 포함하는 당뇨병성 안구에 관한 것이다. 보다 많은 안구 질환은 중심 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 어바인-가스 증후군 (백내장후 및 수술후), 색소성 망막염, 주변부 포도막염, 산탄 망막맥락막병증, 망막전막, 맥락막 종양, 낭성 황반 부종, 중심와부근 모세혈관 확장증, 견인성 황반병증, 유리체황반 견인 증후군, 망막 박리, 시신경망막염, 특발성 황반 부종 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 안질환을 치료하기 위해 Lp-PLA_2 억제제를 사용하는 보다 상세한 사항은 WO2012/080497에 제공되며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[4678] 추가로, 본 발명의 일부 실시양태는 대상체에서 당뇨병성 황반 부종을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 당뇨병성 황반 부종을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4679] 특정 실시양태에서, 본 발명은 황반 부종을 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 황반 부종을 갖거나 그의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 황반 부종은 당뇨병성 안구 질환, 예를 들어 당뇨병성 황반 부종 또는 당뇨병성 망막병증과 연관된다. 추가 실시양태에서, 황반 부종은 후방 포도막염과 연관된다.

[4680] 특정 실시양태에서, 본 발명은 녹내장 또는 황반 변성을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 녹내장 또는 황반 변성을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4681] 한 실시양태에서, 본 발명은 내부 혈액-망막 장벽의 파괴와 연관된 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 내부 혈액-망막 장벽의 파괴와 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4682] 한 실시양태에서, 전신 염증성 질환, 예컨대 소아 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 가와사키병, 다발성 경화증, 사르코이드증, 다발동맥염, 건선성 관절염, 반응성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 라임병, 베체트병, 강직성 척추염, 만성 육아종성 질환, 골부착부염은 망막에 영향을 미치는 후방 포도막염의 기저 원인일 수 있고, 황반 부종을 초래할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 후방 포도막염 또는 임의의 이들 전신 염증성 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[4683] 특정 실시양태에서, 본 발명은 대식세포 분극, 예를 들어 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대식세포 분극, 예를 들어 M1/M2 대식세포 분극과 연관된 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 대식세포 분극과 연관된 예시적인 질환은 간 경변증, 피부 건선, 아토피성 피부염, 폐기종, 만성 췌장염, 만성

위염, 대동맥류, 아테롬성동맥경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 허혈성 심근병증, 심근경색 후 (MI) 만성 심부전 및 대식세포 분극과 연관된 다른 자가면역 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[4684] F. 조성물

[4685] 본 발명의 화합물은 대상체에게 투여 전에 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 언급된 화학식의 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 등을 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법이 제공된다.

[4686] 제약 조성물은 단위 투여당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는 치료될 상태, 투여 경로, 및 대상체의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 0.1 mg, 0.5 mg, 또는 1 mg 내지 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg 또는 1 g의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있거나, 또는 제약 조성물은 단위 투여당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 다른 실시양태에서, 단위 투여 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것이다. 추가로, 이러한 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[4687] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은, 예를 들어 의도되는 수용자의 연령 및 체중, 치료가 요구되는 정확한 상태 및 그의 중증도, 제제의 성질, 및 투여 경로를 포함한 다수의 인자에 좌우될 것이고, 궁극적으로 의약 처방 담당의가 판단할 것이다. 그러나, 본원에 기재된 질환의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 일반적으로 1일에 0.1 내지 100 mg/kg (수용자의 체중)의 범위 및 보다 일반적으로 1일에 1 내지 10 mg/kg (체중)의 범위일 것이다. 따라서, 예를 들어 70 kg 성체 포유동물의 경우, 1일에 실제 양은 통상적으로 70 내지 700 mg 일 것이고, 이러한 양은 1일에 단일 용량으로 또는 1일에 다수의 하위-용량, 예컨대 1일에 2, 3, 4, 5 또는 6회 용량으로 제공될 수 있다. 그렇지 않으면 투여는 간헐적으로, 예컨대 격일 1회, 1주 1회, 또는 1개월 1회로 수행될 수 있다. 유사한 투여량이 상기 언급된 다른 상태의 치료에 적절할 것으로 고려된다.

[4688] 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본 발명의 1종 초과의 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본 발명의 2종 이상의 화합물을 함유할 수 있다. 추가로, 제약 조성물은 임의로 1종 이상의 추가의 제약 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[4689] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 제약 조성물에 형태 또는 점조도를 제공하는데 관여하는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 부형제는, 대상체에게 투여되는 경우에 본 발명의 화합물의 효능을 실질적으로 감소시킬 상호작용 및 제약상 허용되지 않는 제약 조성물을 초래할 상호작용을 피하도록, 혼합되었을 때 제약 조성물의 다른 성분과 상용성일 수 있다.

[4690] 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제들은 목적하는 투여 경로에 의한 대상체에게의 투여에 적합화된 투여 형태로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 투여 형태는 (1) 경구 투여 (협측 또는 설하 포함)에 적합화된 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 트로키, 분말, 시럽, 엘릭시르, 현탁액, 용액, 에멀젼, 사쉐 및 카쉐; (2) 비경구 투여 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함)에 적합화된 형태, 예컨대 멸균 용액, 현탁액 및 재구성을 위한 분말; (3) 경피 투여에 적합화된 형태, 예컨대 경피 패치; (4) 직장 투여에 적합화된 형태, 예컨대 좌제; (5) 비강 흡입에 적합화된 형태, 예컨대 건조 분말, 에어로졸, 현탁액 및 용액; 및 (6) 국소 투여 (협측, 설하 또는 경피 포함)에 적합화된 형태, 예컨대 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 폼 및 겔을 포함한다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 상기 언급된 화학식의 화합물을 담체(들) 또는 부형제(들)와 회합시킴으로써 제조될 수 있다.

[4691] 경구 투여에 적합화된 제약 조성물은 이산 단위, 예컨대 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 식용 폼 또는 휩; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다.

[4692] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 수 있다. 추가로, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이들이 조성물 중에서 역할을 할 수 있는 특정한 기능으로 인해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 부형제는 균일한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 대상체에게 투여 시에 신체의 기관 또는 일부분으로부터 신체의 또

다른 기관 또는 일부분으로 본 발명의 화합물 또는 화합물들의 운반 또는 수송을 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다.

[4693] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 현탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 함습제, 킬레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제 및 완충제. 통상의 기술자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 1종 초과의 기능을 제공할 수 있으며, 제제 중에 얼마나 많은 부형제가 존재하는지 및 제제 중에 어떤 다른 성분이 존재하는지에 따라 대안적 기능을 제공할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[4694] 통상의 기술자는 적합한 제약상 허용되는 부형제를 본 발명에서 사용하기에 적절한 양으로 선택할 수 있게 하는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유한다. 추가로, 제약상 허용되는 부형제가 기재되어 있고 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는, 통상의 기술자에게 이용가능한 다수의 자료가 존재한다. 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]를 포함한다.

[4695] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법 중 일부는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.

[4696] 한 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 희석제 또는 충전제를 포함하는, 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제는 락토스, 수크로스, 덱스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스), 황산칼슘 및 이염기성 인산칼슘을 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 결합제는 전분 (예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화 전분), 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아 검, 포비돈, 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스)를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 붕해제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 붕해제는 크로스포비돈, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 윤활제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 활석을 포함한다.

[4697] 특정 실시양태에서, 본 발명은 0.01 내지 1000 mg의 본원에 기재된 상기 언급된 화학식의 1종 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 0.01 내지 5 g의 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[4698] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 신경변성 질환의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.