



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년01월23일
(11) 등록번호 10-1694383
(24) 등록일자 2017년01월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7023313
(22) 출원일자(국제) 2013년01월25일
심사청구일자 2014년08월21일
- (85) 번역문제출일자 2014년08월21일
(65) 공개번호 10-2014-0121851
(43) 공개일자 2014년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2013/050655
(87) 국제공개번호 WO 2013/111105
국제공개일자 2013년08월01일
- (30) 우선권주장
61/591,001 2012년01월26일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
US 2003/153580 A1
US 2011/230457 A1
- (73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
푸레, 파스칼
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
백 노파르티스 파마 아게
구아그나노, 비토
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
백 노파르티스 파마 아게
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 25 항

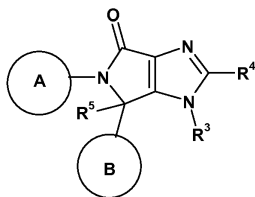
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 이미다조피롤리딘논 화합물

(57) 요약

본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 하기 화학식 I의 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 제약 제제, MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료에 있어서 이러한 화합물의 용도 및 사용 방법, 및 이러한 화합물을 포함하는 조합물에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

홀저, 필립

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
벡 노파르티스 파마 아게

칼렌, 요르크

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

리아오, 뤼

중국 201203 상하이 보운 로드 넘버 2 푸 루안 빌
딩 룸 402 베이징 노바티스 파마 코. 엘티디.

마, 로버트

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
벡 노파르티스 파마 아게

마오, 리앙

중국 201203 상하이 보운 로드 넘버 2 푸 루안 빌
딩 룸 402 베이징 노바티스 파마 코. 엘티디.

마수야, 게이이찌

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
벡 노파르티스 파마 아게

슬라프바흐, 아힘

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

슈터츠, 슈테판

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
벡 노파르티스 파마 아게

마우펠, 안드레아

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 베르크 클라이
벡 노파르티스 파마 아게

(30) 우선권주장

61/669,902 2012년07월10일 미국(US)

PCT/CN2012/086703 2012년12월14일 중국(CN)

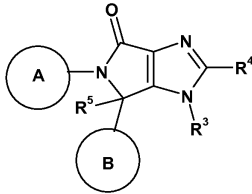
명세서

청구범위

청구항 1

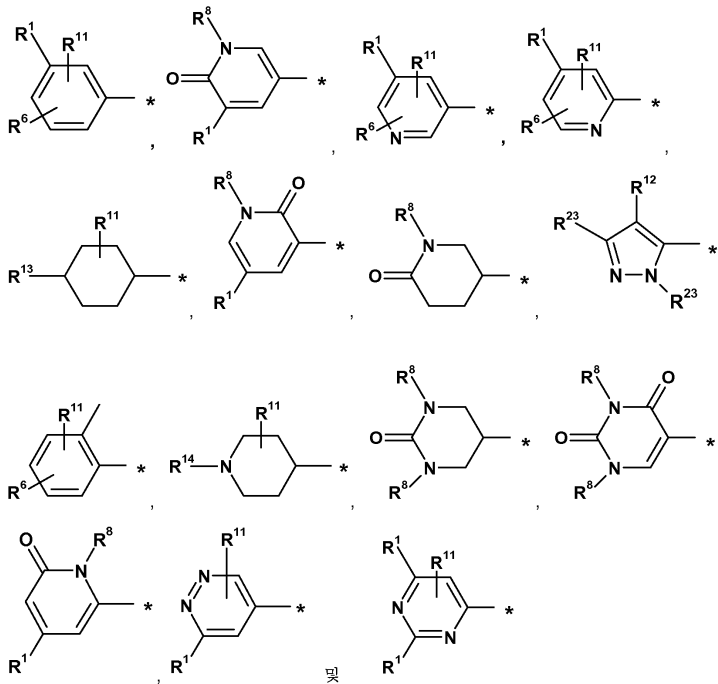
하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>

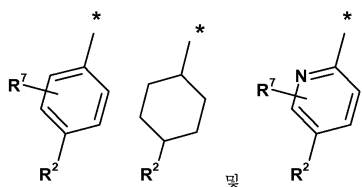


상기 식에서,

A는



로부터 선택되고;

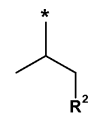


B는

로부터 선택되고;

각각의 R¹은 독립적으로 할로 및 메틸로부터 선택되고;

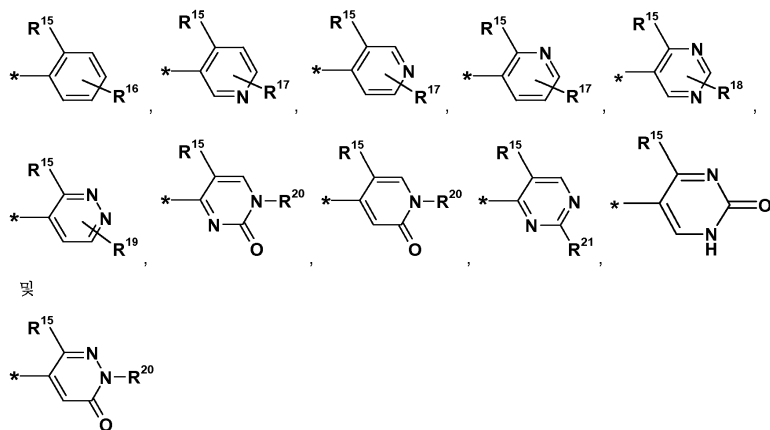
R²는 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸, 메틸 및 시아노로부터 선택되고;



R^3 은 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, 시클로부틸 및 시클로펜틸로부터 선택되거나, 또는 R^3 은 이고;

식 중, R^{22} 는 OH, OCH₃, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCOMe 및 NHCOH로부터 선택되고;

R^4 는



로부터 선택되고;

식 중,

R^{15} 는 OCH₃, CH₂CH₃, OH, OCF₃ 및 H로부터 독립적으로 선택되고;

R^{16} 은 H, -O-(C₁-C₄)알킬, 할로, OCF₃, CN, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)-모르폴리닐-4-일, 히드록시-아제티딘-1-일-카르보닐, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹-C(O)R¹⁰, CH₂CN, 메틸-이미다졸릴-, -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)알킬, -N(R⁹)-C(O)-(C₁-C₄)알킬, -NR⁹R¹⁰, 및 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 OH에 의해 치환된 (C₁-C₄)알킬로부터 선택되고;

R^{17} 은 H, O(C₁-C₄)알킬, -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)O-(C₁-C₄)알킬, -CH₂C(O)OH, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -C(O)OCH₃ 및 -CH₂CN으로부터 선택되고;

R^{18} 은 H, O(C₁-C₄)알킬, OH, CH₂NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ 및 아제티딘-1-일로부터 선택되고, 상기 아제티딘-1-일은 OH, 또는 CH₃ 및 OH 둘 다를 치환되고,

R^{19} 는 H, O(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬, -NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)-C(O)-(C₁-C₄)알킬 및 -C(O)NR⁹R¹⁰으로부터 선택되고;

R^{20} 은 H, CH₃ 및 -CH₂CH₃으로부터 선택되고;

R^{21} 은 -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ 및 CN으로부터 선택되고;

R^5 는

· H,

- 헤테로시클릴¹-C(O)-(CH₂)_n-,
 - (C₁-C₄)알킬- (상기 (C₁-C₄)알킬-은 비치환되거나 또는 OH, =O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환됨),
 - 헤테로시클릴¹-(C₁-C₄)알킬- (여기서, 헤테로시클릴¹-(C₁-C₄)알킬-의 상기 알킬은 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 OH에 의해 치환되고, 상기 헤테로시클릴¹은 비치환되거나 또는 메틸 또는 에틸에 의해 치환될 수 있음),
 - (C₁-C₄)알킬-O-C(O)-(CH₂)_m- 및
 - 시아노
- 로부터 선택되고;

R⁶은

- H,
- 비치환되거나 또는 (C₁-C₄)알콕시로 치환된 (C₁-C₄)알킬-,
- 비치환되거나 또는 (C₁-C₄)알콕시로 치환된 (C₁-C₄)알콕시,
- (C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알킬-,
- 할로,
- R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-,
- 시아노,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-,
- (C₁-C₄)알킬-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- -O-(CH₂)_p-헤테로아릴²

로부터 선택되고;

R⁷은

- H,
- 할로 및
- 비치환되거나 또는 (C₁-C₄)알콕시로 치환된 (C₁-C₄)알킬-

로부터 선택되고;

각각의 R⁸은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 히드록시에틸 및 메톡시에틸-로부터 선택되고, 여기서 상기 메틸 또는 에틸은 비치환되거나 또는 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환기로 치환되고;

각각의 R⁹은 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되고;

각각의 R¹⁰은 독립적으로 H 및 (C₁-C₄) 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 (C₁-C₄) 알킬은 비치환되거나 또는 메톡시, 에톡시, 히드록시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환되거나;

또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 연결되어 고리 탄소 원자를 추가로 포함하는 포화 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 헤테로시클릭 고리는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 추가로 포함할 수 있고, 고리가 S 원자를 함유하는 경우에, 상기 S는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 옥소 치환기로 치환되고;

R^{11} 은 H, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시 또는 할로이고;

R^{12} 는 H 또는 할로이고;

R^{13} 은 NH_2 , $-C(O)OH$, $-NH(C(O)-CH_3)$ 및 $-C(O)-NH(CH_3)$ 으로부터 선택되고;

R^{14} 는 $-C(O)-NR^9(R^{10})$, (C_1-C_4) 알킬, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^{23} 은 독립적으로 H, 할로, 시클로프로필 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고;

n은 1, 2 또는 3이고;

p는 0, 1, 2 또는 3이고;

헤테로시클릴¹은 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 3, 4, 5 또는 6원 완전 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 기이고;

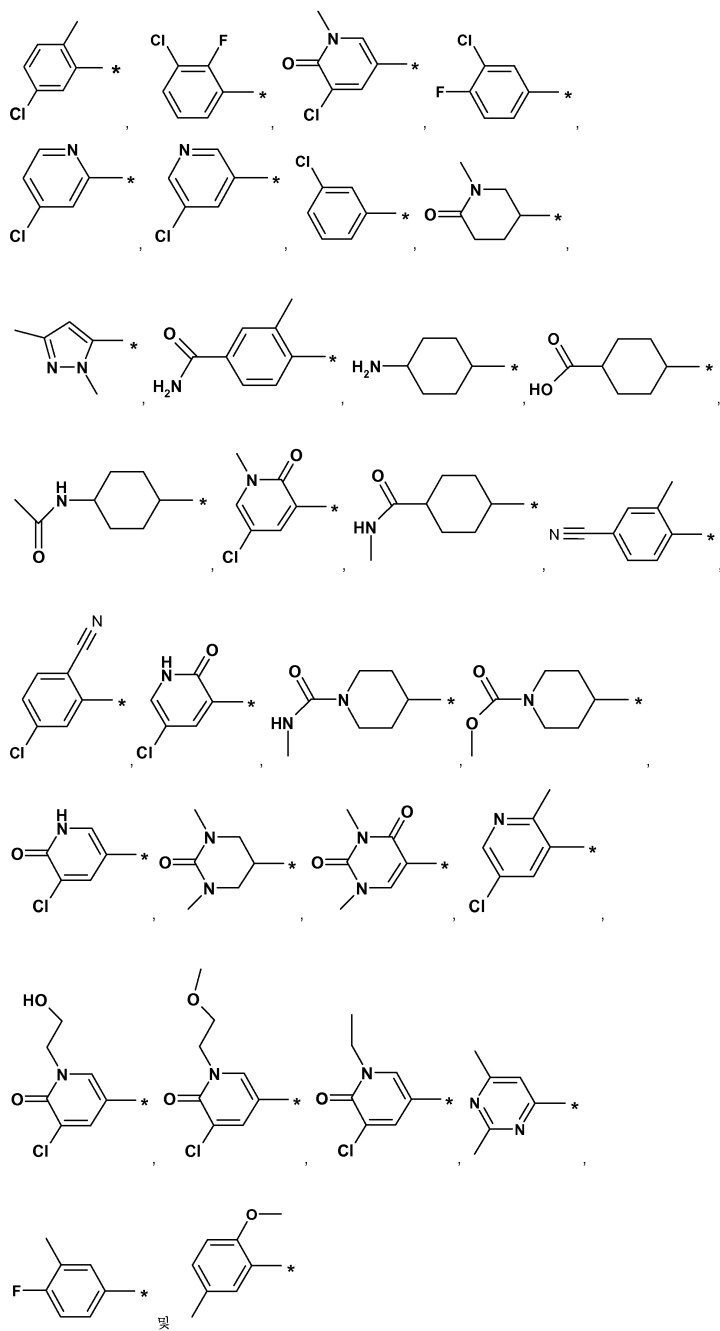
헤테로아릴²은 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 완전 불포화 모노시클릭 기이고, 여기서 고리 S 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, 고리 O 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고;

m은 0, 1 또는 2이고;

*는 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다.

청구항 2

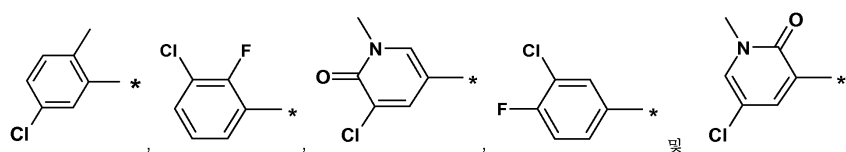
제1항에 있어서, A가



로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

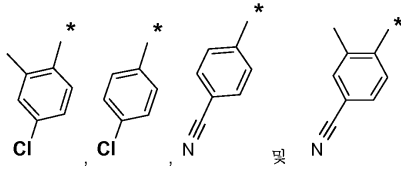
제1항 또는 제2항에 있어서, A가



로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, B가



로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 각각의 R^1 이 독립적으로 클로로, 플루오로 및 메틸로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

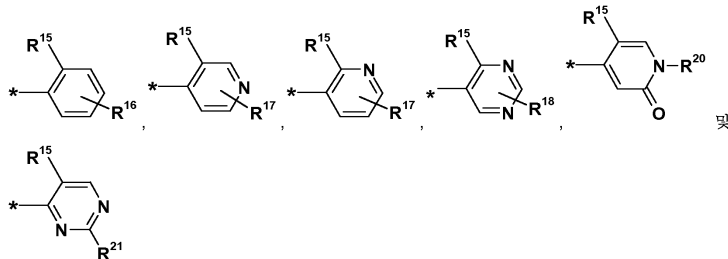
제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 클로로 및 시아노로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 이소프로필, 시클로부틸, 시클로프로필, 2-메톡시-1-메틸-에틸 및 2-히드록시-1-메틸-에틸로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

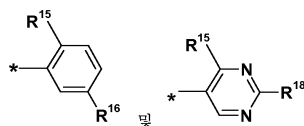
제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가



로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

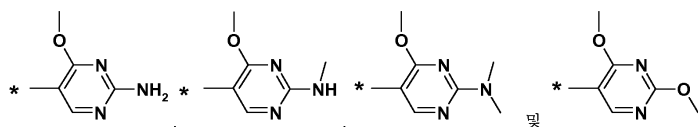
제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가



로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가



로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가

- H,
- (C_1-C_4) 알킬- (상기 (C_1-C_4) 알킬-은 비치환되거나 또는 OH, =O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환됨),
- (C_1-C_4) 알킬-O-C(O)-(CH₂)_m- 및
- 시아노

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H인 화합물 또는 그의 염.

청구항 13

제1항 또는 제5항에 있어서, R^6 이

- H,
- 메틸,
- 메톡시,
- 플루오로,
- 클로로,
- 시아노 및
- -C(O)NH₂

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

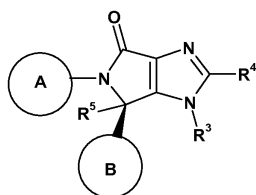
청구항 14

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 H 및 (C_1-C_4) 알킬-로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 15

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IA에 나타난 입체화학을 갖는 것인 화합물 또는 그의 염.

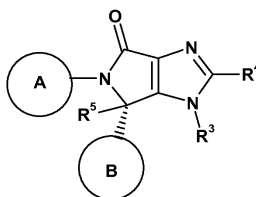
<화학식 IA>



청구항 16

제1항, 제2항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 IB에 나타난 입체화학을 갖는 것인 화합물 또는 그의 염.

<화학식 IB>



청구항 17

하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염:

- 1: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 2: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(6-플루오로-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 3: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 4: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴
- 5: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 6: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 7: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 8: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 9: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드
- 10: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N-메틸 벤즈아미드
- 11: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-벤즈아미드
- 12: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로

[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드

13: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

14: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[5-(3-히드록시-아제티딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

15: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(3-메톡시-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

16: 2-(5-아미노메틸-2-메톡시-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

17: N-{3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤질}-아세트아미드

18: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

19: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

20: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

21: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(4-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

22: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(4-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

23: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드

24: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴

25: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

26: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조니트릴

27: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

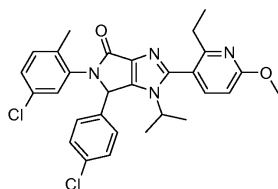
28: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(3,6-피리다진-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

29: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

30: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

31: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

32: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



33:

34: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-에틸-벤조니트릴

35: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

36: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

37: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

38: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

39: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

40: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

41: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

42: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

43: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

44: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

45: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

46: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

47: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-에틸-6-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

48: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

49: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-에틸-벤조니트릴

50: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

51: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

52: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-4-메톡시-피리미딘-

5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

53: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

54: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

55: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

56: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

57: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

58: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

59: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

60: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

61: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

62: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

63: 2-(4-아미노메틸-2-메톡시-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

64: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

65: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

66: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

67: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

68: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드

69: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

70: 3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드

71: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(4-클로로-피리미딘-2-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

72: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- 73: 3-[5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드
- 74: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드
- 75: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 76: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 77: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 78: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-히드록시-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 79: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 80: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 81: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 82: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 83: 6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 84: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 85: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 86: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 87: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 88: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로프로필-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 89: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 90: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 91: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 92: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 93: {4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트니트릴

- 94: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤즈아미드
- 95: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤즈아미드
- 96: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-피리미딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 97: 5-(4-아미노-시클로헥실)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 98: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥산카르복실산
- 99: N-{4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥실}-아세트아미드
- 100: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 101: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 102: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 103: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 104: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥산카르복실산 메틸아미드
- 105: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 106: {4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트오니트릴
- 107: {4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트오니트릴
- 108: {4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트오니트릴
- 109: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 110: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 111: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 112: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 113: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 114: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- 115: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-(4-메틸-시클로헥실)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 116: 4-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르
- 117: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 118: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤조니트릴
- 119: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤조니트릴
- 120: 4-클로로-2-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-벤조니트릴
- 121: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 122: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 123: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 메틸아미드
- 124: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 125: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르
- 126: 2-{4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-N-메틸-아세트아미드
- 127: 5-(5-클로로-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 128: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 129: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 130: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 131: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 132: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 133: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트니트릴
- 134: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 135: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트

라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일}-벤조니트릴

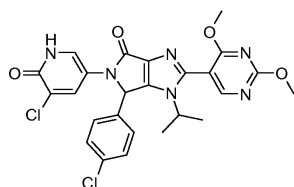
136: {4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트니트릴

137: {5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르

138: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산

139: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리미딘-2-카르복실산 아마이드

140: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산



141:

142: 4-[(S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

143: 4-[(R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

144: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[3-(2-메틸-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

145: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

146: {5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산

147: 2-{5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드

148: 2-{5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드

149: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

150: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르

151: 2-{5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드

152: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르

153: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-메틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

154: 2-{3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N-메틸-아세트아미드

- 155: 2-{3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N,N-디메틸-아세트아미드
- 156: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 157: 2-{3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N-메틸-아세트아미드
- 158: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 159: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 160: 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 161: 4-[(R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 162: {3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-아세트산
- 163: (R)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 164: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 165: {3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-아세트산 메틸 에스테르
- 166: 4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 167: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- 168: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 169: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 170: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리미딘-2-카르보니트릴
- 171: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-5-메톡시-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 172: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-5-메톡시-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 173: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드
- 174: 3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드
- 175: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드

- 176: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드
- 177: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 178: 5-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온
- 179: 5-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온
- 180: 5-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온
- 181: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로프로필-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 182: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- 183: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- 184: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 185: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 186: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 187: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(1-에틸-5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 188: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- 189: 3-[(R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 190: 3-[(S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 191: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- 192: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 193: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 194: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴
- 195: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 196: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- 197: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 198: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 199: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 200: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 201: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 202: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 203: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 204: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 205: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 206: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 207: 3-[6-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 208: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 209: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드
- 210: 5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 211: 3-[5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴
- 212: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조산
- 213: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 214: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 215: 3-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴
- 216: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조니트릴
- 217: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-4-메톡시-벤즈아미드

- 218: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-4-메톡시-벤즈아미드
- 219: 4-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-3-메톡시-벤즈아미드
- 220: 4-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-3-메톡시-벤즈아미드
- 221: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-에틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 222: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 223: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 224: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(4-클로로-피리딘-2-일)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 225: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드
- 226: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드
- 227: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 228: N-{3-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤질}-2-히드록시-아세트아미드
- 229: 5-[5-클로로-1-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 230: 5-[5-클로로-1-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 231: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 232: 5-(5-클로로-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 233: 2-(2-아미노-피리딘-4-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 234: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[5-(1-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 235: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[5-(1-히드록시-에틸)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 236: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 237: 5-(5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-6-메톡시-N,N-디메틸피리다진-3-카르복스아미드
- 238: 2-(4-(5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일)아세트오니트릴

- 239: 4-(5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-(시아노메틸)-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일)-3-메틸벤조니트릴
- 240: 4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(시아노메틸)-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일)벤조니트릴
- 241: {4-[5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시피리딘-2-일}-아세토니트릴
- 242: 4-[5-(5-클로로-2-메틸페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸벤조니트릴
- 243: 6-(4-클로로페닐)-5-(2,6-디메틸피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 244: 5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-2-(3-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 245: 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 246: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로벤조니트릴
- 247: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로벤조니트릴
- 248: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로벤조니트릴
- 249: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시피리미딘-2-카르복실산 디메틸아미드
- 250: {4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시피리딘-2-일}-아세토니트릴
- 251: {4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시피리딘-2-일}-아세토니트릴
- 252: 4-[(S)-5-(5-클로로-2-메틸페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 253: 4-[(R)-5-(5-클로로-2-메틸페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 254: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 255: 4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 256: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-((R)-2-메톡시-1-메틸에틸)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 257: 4-[5-(5-클로로-2-메틸페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-((R)-2-메톡시-1-메틸에틸)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- 258: 5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 259: 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- 260: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 261: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 262: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 263: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 264: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 265: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 266: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 267: 6-(4-클로로-페닐)-5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 268: 6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 269: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 270: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 271: 6-(4-클로로-2-페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 272: 6-(4-클로로-페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 273: 6-(4-클로로-2-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 274: 6-(4-클로로-2-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 275: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 276: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 277: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로벤조니트릴
- 278: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- 279: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디히드록시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 280: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- 281: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 282: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 283: (R)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 284: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 285: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 286: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-메틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 287: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 288: 4-[(R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- 289: 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- 290: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 291: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-2-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 292: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 293: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 294: 5-(5-클로로-1-디플루오로메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 295: 5-(5-클로로-1-메틸-d3-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 296: 5-(5-클로로-1-에틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 297: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 298: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 299: 6-(4-클로로-페닐)-5-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 300: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(3-메톡시-6-메틸-피리다진-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 301: 5-(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- 302: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(3-메톡시-6-메틸-피리다진-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 303: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 304: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 305: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 306: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(4-플루오로-2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 307: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 308: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 309: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5-시클로프로필-4-플루오로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 310: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5-시클로프로필-4-플루오로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- 311: 4-{5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-[2-(1,1-디옥소-1-티오모르폴린-4-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일}-벤조니트릴
- 312: 4-{5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-[2-((S)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일}-벤조니트릴
- 313: 2-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- 314: 2-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- 315: (R)-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- 316: (S)-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- 317: (S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- 318: (R)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- 319: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- 320: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- 321: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온

322: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시-d6-피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온

323: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온

324: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온

325: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 및

326: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온.

청구항 18

하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염:

102: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

199: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

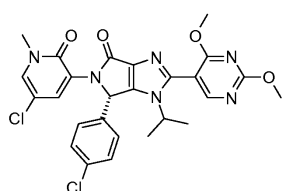
282: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

317: (S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 및

322: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시-d6-피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온.

청구항 19

제1항에 있어서, (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 20

삭제

청구항 21

22℃의 온도에서 9.89 ± 0.2 , 12.33 ± 0.2 , 14.61 ± 0.2 , 16.21 ± 0.2 , 16.66 ± 0.2 , 17.50 ± 0.2 , 17.78 ± 0.2 , 19.83 ± 0.2 , 20.56 ± 0.2 , 22.35 ± 0.2 및 $22.98 \pm 0.2^\circ$ 의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온의 에탄올 용매화물로서의 결정질 형태 A.

청구항 22

22℃의 온도에서 9.04 ± 0.2 , 17.27 ± 0.2 , 19.52 ± 0.2 , 20.85 ± 0.2 , 21.14 ± 0.2 , 23.42 ± 0.2 , 23.67 ± 0.2 , 24.54 ± 0.2 및 $26.95 \pm 0.2^\circ$ 의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온의 숙신산 공-결정으로서의 결정질 형태 B.

청구항 23

22℃의 온도에서 10.09 ± 0.2 , 14.52 ± 0.2 , 14.88 ± 0.2 , 16.93 ± 0.2 , 17.56 ± 0.2 , 19.18 ± 0.2 , 20.46 ± 0.2 , 20.87 ± 0.2 , 21.86 ± 0.2 , 25.00 ± 0.2 , 25.68 ± 0.2 , 28.57 ± 0.2 및 $32.17 \pm 0.2^\circ$ 의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온의 수화물로서의 결정질 형태 C.

청구항 24

삭제

청구항 25

제1항, 제2항, 제5항, 제17항 내지 제19항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 암의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 26

제1항, 제2항, 제5항, 제17항 내지 제19항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

제1항, 제2항, 제5항, 제17항 내지 제19항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 염 및 하나 이상의 항증식성 화합물을 포함하는, 암의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

배경 기술

본 발명은 p53 또는 그의 변이체와, MDM2 및/또는 MDM4 또는 그의 변이체 사이의 상호작용, 특히 MDM2 및/또는 MDM4 또는 그의 변이체와의 결합을 억제할 수 있는 신규 이미다조피롤리딘 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 제약 제제, 치료 (요법 및/또는 예방 포함)에 있어서 이러한 화합물의 용도 및 사용 방법, 및/또는 하기 구체화된 바와 같은 관련 대상에 관한 것이다. p53은 명칭 TP53, p53, TP73, p73,

[0001]

TP63, TP73L, p63을 갖는 모든 유전자 및/또는 그의 코딩된 단백질을 지칭한다. MDM2는 명칭 MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2를 갖는 모든 유전자 및/또는 그의 코딩된 단백질을 지칭한다. MDM4는 명칭 MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX를 갖는 모든 유전자 및 그의 코딩된 단백질을 지칭한다.

[0002] 단백질 p53은 종양 억제 단백질로서 공지되어 있으며, 세포 완전성을 제어하는 것을 돕고, 다른 반응 중에서도, 성장 정지 또는 아포토시스 (제어된 세포 사멸)를 개시함으로써 영구적으로 손상된 세포의 증식을 예방한다. p53은 예를 들어 세포 주기 및 아포토시스를 조절하는 다수의 유전자를 조절할 수 있는 전사 인자라는 점에서 그의 효과를 매개한다. 따라서, p53은 중요한 세포 주기 억제제이다. 이들 활성화는 p53 종양 억제인자의 중요한 음성 조절제인 MDM2에 의해 철저히 제어된다. "MDM2" (본래, 종양유전자 "무린 이중 미세염색체 2"로부터 유래됨)는 유전자의 명칭 뿐만 아니라 그 유전자에 의해 코딩된 단백질 둘 다를 지칭한다. MDM2 단백질은 p53 종양 억제인자의 N-말단 트랜스-활성화 도메인 (TAD)을 인지하고 이에 따라 p53의 유비퀴틴-의존성 분해를 매개하는 E3 유비퀴틴 리가제로서 및 p53 전사 활성화의 억제제로서 둘 다 작용한다.

[0003] MDM2 단백질을 코딩하는 최초의 마우스 종양유전자는 형질변환된 마우스 세포주로부터 최초로 클로닝되었다. 이 단백질의 인간 상동체는 이후에 확인되었고, 또한 때때로 HDM2 ("인간 이중 미세염색체 2")로 지칭된다. 종양유전자로서의 MDM2의 역할을 추가로 지지하여, 특히 연조직 육종, 골암, 예를 들어 골육종, 유방 종양, 방광암, 리-프라우메니 증후군, 뇌 종양, 횡문근육종 및 부신피질 암종 등을 비롯한 몇몇 인간 종양 및 증식성 질환 유형은 MDM2의 증가된 수준을 갖는 것으로 나타났다. MDM2 패밀리에 속하는 또 다른 단백질은 MDMX로도 공지되어 있는 MDM4이다.

[0004] 따라서, 예를 들어 침범된 세포에서의 돌연변이, 다형성 또는 분자 결합으로 인한 MDM2/p53 비의 조절이상이 다수의 증식성 질환에서 발견될 수 있다. 언급된 효과의 관점에서 MDM2는 종양 억제 단백질 p53의 활성을 억제할 수 있고, 따라서 p53의 종양 억제 활성의 손실을 야기하고, 세포를 비제어성 증식으로부터 저해하는 조절 메커니즘을 억제한다. 결과적으로, 암, 예컨대 종양, 백혈병 또는 다른 증식성 질환을 유발하는 비제어 증식이 발생할 수 있다.

[0005] p53 및 MDM2 또는 특히 그의 종양원성 변이체 사이의 상호작용을 방해하여 이에 따라 p53이, 예를 들어 축적하고/거나, 세포 주기를 정지시키고/거나, 침범된 세포의 아포토시스를 유발하도록 하는, 비제어성 종양 성장에 대한 그의 유익한 효과를 발휘하도록 할 수 있는 신규 약물에 대한 필요성이 존재한다.

[0006] 신규 부류의 이미다조피롤리딘는 화합물이 MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용 (이 용어는 특히 Hdm2/p53 및 Hdm4/p53 상호작용을 포함함)의 억제, 특히 MDM2/p53 상호작용의 강력한 억제를 나타내는 것으로 본 발명에 이르러 밝혀졌다. 특히, 본 발명의 화합물은 본원에서 MDM2에 결합하는 것에 의해 p53과 MDM2의 상호작용의 억제제로서 작용하고/거나 MDM4에 결합하는 것에 의해 p53과 MDM4의 상호작용의 억제제로서 작용한다.

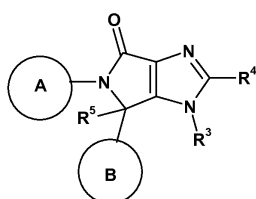
[0007] 따라서, 상응하는 화합물은 다수의 장애, 예컨대 증식성 질환, 특히 암의 치료에 유용한 신규 유형의 화합물을 나타낸다. 따라서, 본 발명은 약물로서의 이들 화합물 뿐만 아니라 본원에 제시된 다른 본 발명의 실시양태에 관한 것이다.

[0008] 특히 흥미로운 본 발명의 화합물은 본원에서 본원에 기재된 p53-Hdm2 억제 (TR-FRET) 검정에서 매우 강력하다. 특히 흥미로운 화합물은 바람직한 약동학적 특성을 보유한다. 이들은 비-독성이어야 하고, 부작용이 거의 없는 것으로 입증되어야 한다. 또한, 이상적 약물 후보는, 안정하고, 비-흡습성이고, 용이하게 제제화되는 물리적 형태로 존재할 것이다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 제1 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

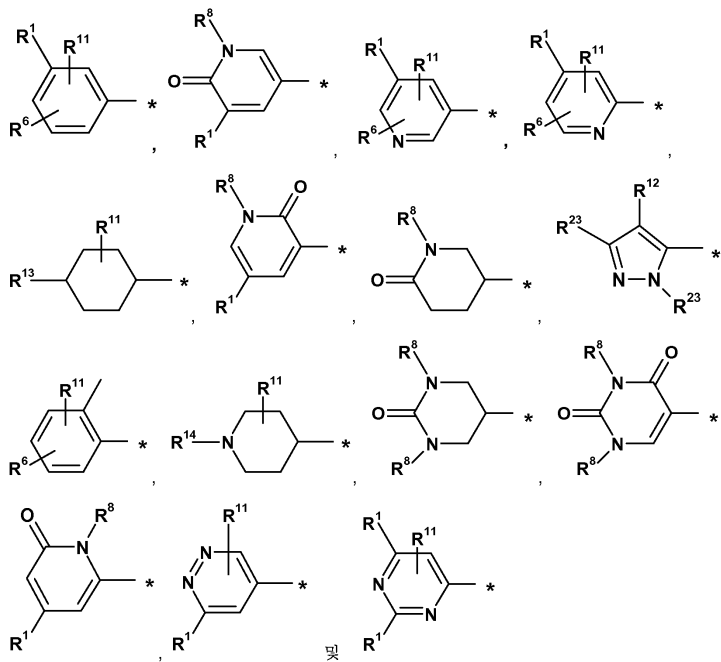
[0010] <화학식 I>



[0011]

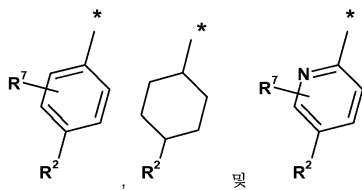
[0012] 상기 식에서,

[0013] A는



[0014]

[0015]로부터 선택되고;

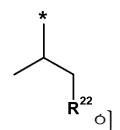


[0016] B는 로부터 선택되고;

[0017] 각각의 R¹은 독립적으로 할로 및 메틸로부터 선택되고;

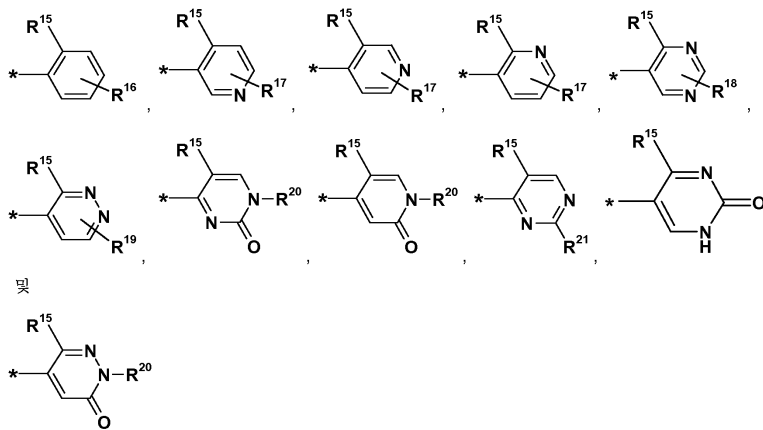
[0018] R²는 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸, 메틸 및 시아노로부터 선택되고;

[0019] R³은 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, 시클로부틸 및 시클로헥틸로부터 선택되거나, 또는 R³은



[0020] 식 중, R²²는 OH, OCH₃, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCOMe 및 NHCOH로부터 선택되고;

[0021] R^4 는



[0022]

[0023]로부터 선택되고;

[0024]식 중,

[0025] R^{15} 는 OCH_3 , CH_2CH_3 , OH , OCF_3 및 H 로부터 독립적으로 선택되고;

[0026] R^{16} 은 H , $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로, OCF_3 , CN , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)$ -모르폴리닐-4-일, 히드록시-아제티딘-1-일-카르보닐, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9-C(O)R^{10}$, CH_2CN , 메틸-이미다졸릴-, $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-N(R^9)-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-NR^9R^{10}$, 및 1 또는 2개의 OH 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고;

[0027] R^{17} 은 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CH_2C(O)OH$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-C(O)OCH_3$ 및 $-CH_2CN$ 으로부터 선택되고;

[0028] R^{18} 은 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, OH , $CH_2NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ 및 아제티딘-1-일로부터 선택되고, 상기 아제티딘-1-일은 OH , 또는 CH_3 및 OH 둘 다로 치환되고,

[0029] R^{19} 는 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 알킬, $-NR^9R^{10}$, $-N(R^9)-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-C(O)NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되고;

[0030] R^{20} 은 H , CH_3 및 $-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0031] R^{21} 은 $-NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$ 및 CN 으로부터 선택되고;

[0032] R^5 는

[0033] · H ,

[0034] · 헤테로시클릴¹- $C(O)-(CH_2)_n$ -,

[0035] · (C_1-C_4) 알킬- (상기 (C_1-C_4) 알킬-은 OH , $=O$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환됨),

[0036] · 헤테로시클릴¹-(C_1-C_4)알킬- (여기서, 헤테로시클릴¹-(C_1-C_4)알킬-의 상기 알킬은 1 또는 2개의 OH 에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로시클릴¹은 메틸 또는 에틸에 의해 임의로 치환될 수 있음),

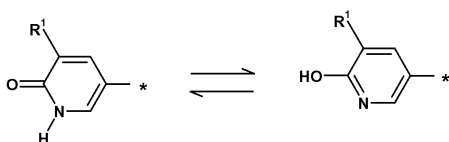
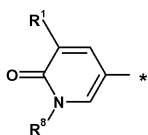
[0037] · (C_1-C_4) 알킬- $O-C(O)-(CH_2)_m$ - 및

- [0038] · 시아노
- [0039]로부터 선택되고;
- [0040] R^6 은
- [0041] · H,
- [0042] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬-,
- [0043] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알콕시,
- [0044] · (C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알킬-,
- [0045] · 할로,
- [0046] · $R^9(R^{10})N-C(O)-(CH_2)_m-$,
- [0047] · 시아노,
- [0048] · $R^9(R^{10})N-(CH_2)_m-$,
- [0049] · $R^9(R^{10})N-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$,
- [0050] · (C₁-C₄)알킬-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- [0051] · -O-(CH₂)_p-헤테로아릴²
- [0052]로부터 선택되고;
- [0053] R^7 은
- [0054] · H,
- [0055] · 할로 및
- [0056] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬-
- [0057]로부터 선택되고;
- [0058] 각각의 R^8 은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 히드록시에틸 및 메톡시에틸-로부터 선택되고, 여기서 상기 메틸 또는 에틸은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0059] 각각의 R^9 는 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되고;
- [0060] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H 및 (C₁-C₄) 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 (C₁-C₄) 알킬은 메톡시, 에톡시, 히드록시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;
- [0061] 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 연결되어 고리 탄소 원자 및 임의로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 추가로 포함하는 포화 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리가 S 원자를 함유하는 경우에, 상기 S는 1 또는 2개의 옥소 치환기로 임의로 치환되고;
- [0062] R^{11} 은 H, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄) 알콕시 또는 할로이고;
- [0063] R^{12} 는 H 또는 할로이고;
- [0064] R^{13} 은 NH₂, -C(O)OH, -NH(C(O)-CH₃) 및 -C(O)-NH(CH₃)으로부터 선택되고;

- [0065] R^{14} 는 $-C(O)-NR^9(R^{10})$, (C_1-C_4) 알킬, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬로부터 선택되고;
- [0066] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 H, 할로, 시클로프로필 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고;
- [0067] n은 1, 2 또는 3이고;
- [0068] p는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0069] 헤테로시클릴¹은 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 3, 4, 5 또는 6원 완전 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 기이고;
- [0070] 헤테로아릴²은 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 완전 불포화 모노시클릭 기이고, 여기서 고리 S 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, 고리 O 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고;
- [0071] m은 0, 1 또는 2이고;
- [0072] *는 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다.

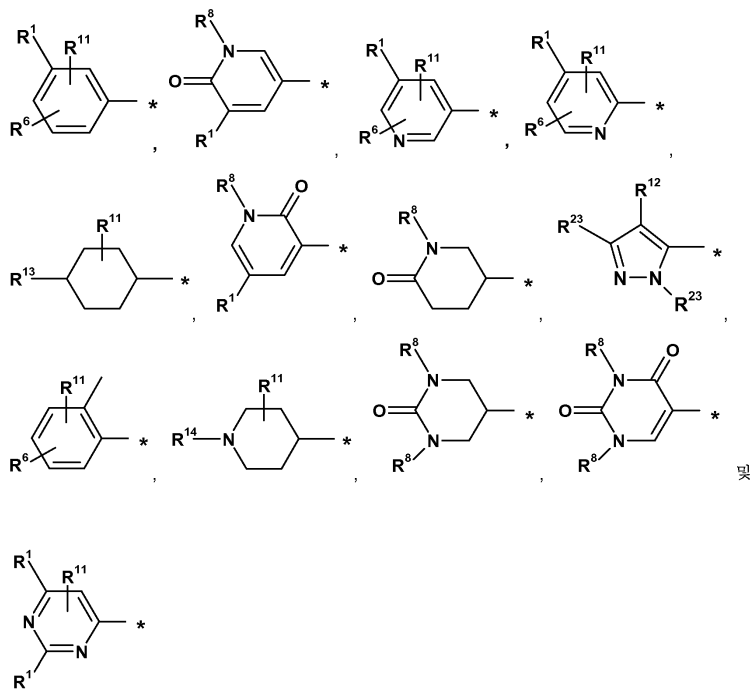
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0073] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 발명의 화합물" 또는 "화학식 I의 화합물"은 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물, 그의 염, 화합물 또는 염의 수화물 또는 용매화물, 뿐만 아니라 모든 입체이성질체 (부분입체이성질체 및 거울상이성질체 포함), 호변이성질체 및 동위원소 표지된 화합물 (중수소 치환 포함), 뿐만 아니라 본래 형성된 모이어티 (예를 들어, 다형체, 용매화물 및/또는 수화물)를 지칭한다.
- [0074] 예를 들어, "본 발명의 화합물" 또는 "화학식 I의 화합물"은 R^8 이 H인 경우에 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 한 실시양태가 하나의 호변이성질체에 관한 것일 경우에, 실시양태는 모든 가능한 호변이성질체 형태를 포함한다.



- [0075]
- [0076] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 각 실시양태에 명시된 특징이 다른 명시된 특징과 조합되어 추가 실시양태를 제공할 수 있다는 것이 인지될 것이다. 본 명세서를 해석하려는 목적을 위해, 단수형으로 사용되는 용어는 복수형도 포함하며, 그 반대도 마찬가지이다.

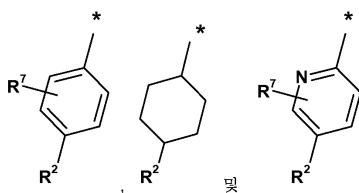
[0077] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, A가



[0078]

[0079]로부터 선택되고;

[0080] B가



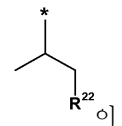
[0081]

[0082]로부터 선택되고;

[0083] 각각의 R¹이 독립적으로 할로 및 메틸로부터 선택되고;

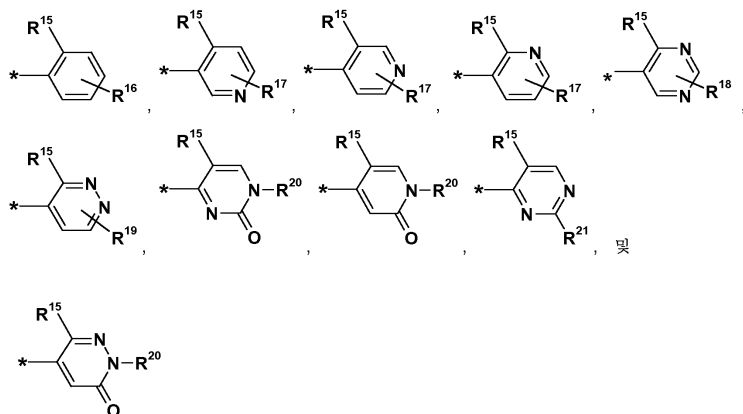
[0084] R²가 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸, 메틸 및 시아노로부터 선택되고;

[0085] R³이 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, 시클로부틸 및 시클로펜틸로부터 선택되거나, 또는 R³이



[0086] 식 중, R²²가 OH, OCH₃, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCOMe 및 NHCOH로부터 선택되고;

[0087] R^4 가



[0088]

[0089]로부터 선택되고;

[0090]식 중,

[0091] R^{15} 가 독립적으로 OCH_3 , CH_2CH_3 , OH , OCF_3 및 H 로부터 선택되고;

[0092] R^{16} 이 H , $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로, OCF_3 , CN , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)$ -모르폴리닐-4-일, 히드록시-아제티딘-1-일-카르보닐, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9-C(O)R^{10}$, CH_2CN , 메틸-이미다졸릴-, $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-N(R^9)-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-NR^9R^{10}$, 및 1 또는 2개의 OH 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고;

[0093] R^{17} 이 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CH_2C(O)OH$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-C(O)OCH_3$ 및 $-CH_2CN$ 으로부터 선택되고;

[0094] R^{18} 이 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, $CH_2NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ 및 아제티딘-1-일로부터 선택되고, 상기 아제티딘-1-일이 OH , 또는 CH_3 및 OH 둘 다를 치환되고;

[0095] R^{19} 가 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 알킬, $-NR^9R^{10}$, $-N(R^9)-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-C(O)NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되고;

[0096] R^{20} 이 H , CH_3 및 $-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0097] R^{21} 이 $-NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$ 및 CN 으로부터 선택되고;

[0098] R^5 가

[0099] · H ,

[0100] · 헤테로시클릴¹- $C(O)-(CH_2)_n$ -,

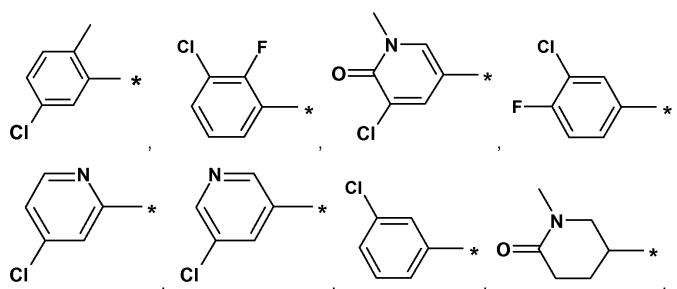
[0101] · (C_1-C_4) 알킬- (상기 (C_1-C_4) 알킬-은 OH , $=O$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환됨),

[0102] · 헤테로시클릴¹-(C_1-C_4)알킬- (여기서, 헤테로시클릴¹-(C_1-C_4)알킬-의 상기 알킬은 1 또는 2개의 OH 에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로시클릴¹은 메틸 또는 에틸에 의해 임의로 치환될 수 있음),

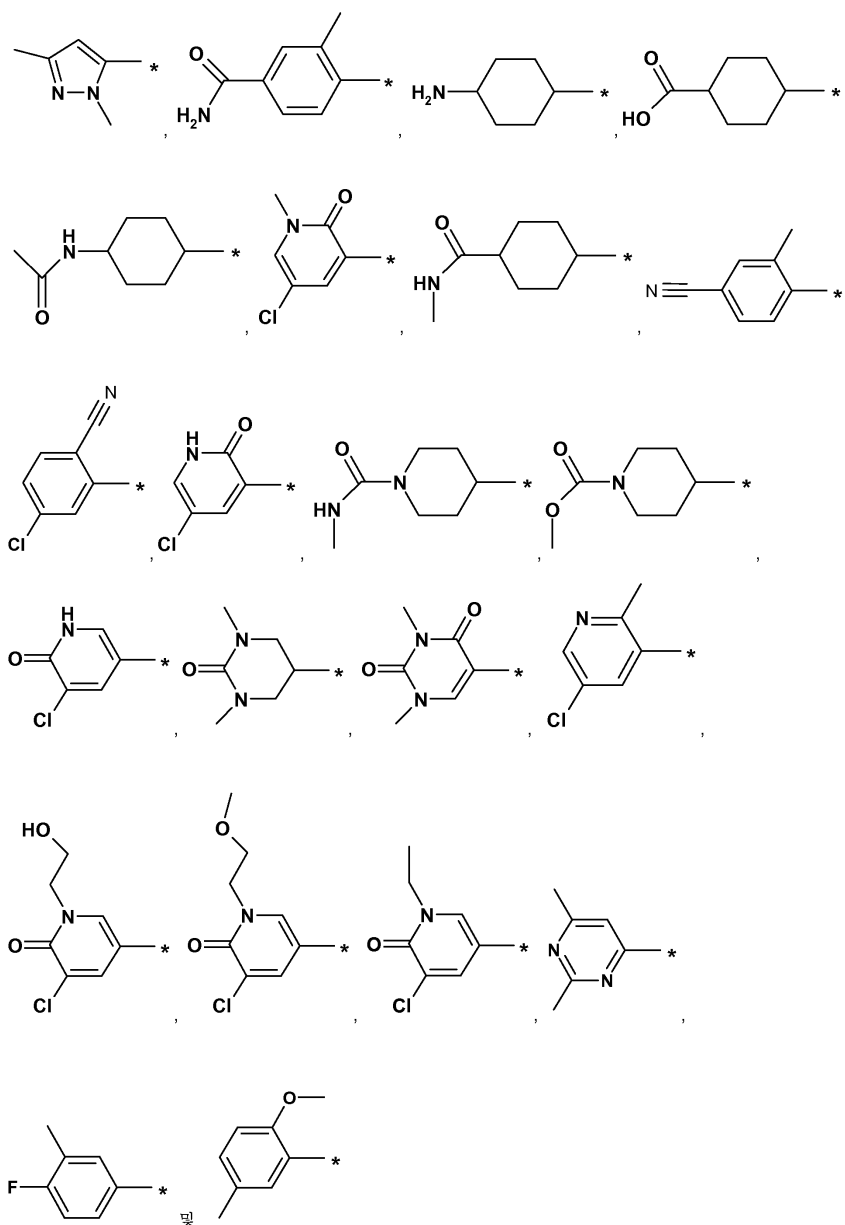
[0103] · (C_1-C_4) 알킬- $O-C(O)-(CH_2)_m$ 및

- [0104] · 시아노
- [0105]로부터 선택되고;
- [0106] R^6 이
- [0107] · H,
- [0108] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬-,
- [0109] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알콕시,
- [0110] · (C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알킬-,
- [0111] · 할로,
- [0112] · $R^9(R^{10})N-C(O)-(CH_2)_m-$,
- [0113] · 시아노,
- [0114] · $R^9(R^{10})N-(CH_2)_m-$,
- [0115] · $R^9(R^{10})N-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$,
- [0116] · (C₁-C₄)알킬-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- [0117] · -O-(CH₂)_p-헤테로아릴²
- [0118]로부터 선택되고;
- [0119] R^7 이
- [0120] · H,
- [0121] · 할로 및
- [0122] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬-
- [0123]로부터 선택되고;
- [0124] 각각의 R^8 이 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 히드록시에틸 및 메톡시에틸-로부터 선택되고;
- [0125] 각각의 R^9 가 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되고;
- [0126] 각각의 R^{10} 이 독립적으로 H 및 (C₁-C₄) 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 (C₁-C₄) 알킬이 메톡시, 에톡시, 히드록시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;
- [0127] 또는 R^9 및 R^{10} 이 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 연결되어 고리 탄소 원자 및 임의로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 추가로 포함하는 포화 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0128] R^{11} 이 H, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄) 알콕시 또는 할로이고;
- [0129] R^{12} 가 H 또는 할로이고;
- [0130] R^{13} 이 NH₂, -C(O)OH, -NH(C(O)-CH₃) 및 -C(O)-NH(CH₃)으로부터 선택되고;

- [0131] R^{14} 가 $-C(O)-NR^9(R^{10})$, (C_1-C_4) 알킬, $-C(O)(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)O(C_1-C_4)$ 알킬로부터 선택되고;
- [0132] 각각의 R^{23} 이 독립적으로 H, 할로 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고;
- [0133] n이 1, 2 또는 3이고;
- [0134] p가 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0135] 헤테로시클릴¹이 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 3, 4, 5 또는 6원 완전 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 기이고;
- [0136] 헤테로아릴²가 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 완전 불포화 모노시클릭 기이고, 여기서 고리 S 원자의 총 개수가 1을 초과하지 않고, 고리 O 원자의 총 개수가 1을 초과하지 않고;
- [0137] m이 0, 1 또는 2이고;
- [0138] *가 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타내는 것인
- [0139] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.
- [0140] 또 다른 실시양태에서, A는



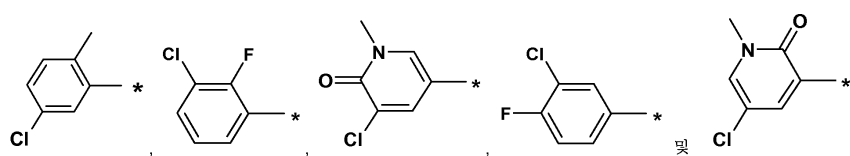
[0141]



[0142]

[0143]로부터 선택된다.

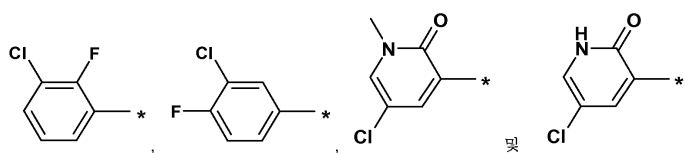
[0144] 추가 실시양태에서, A는



[0145]

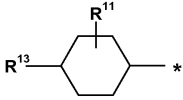
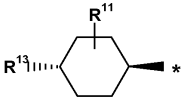
[0146] 로부터 선택된다.

[0147] 추가 실시양태에서, A는

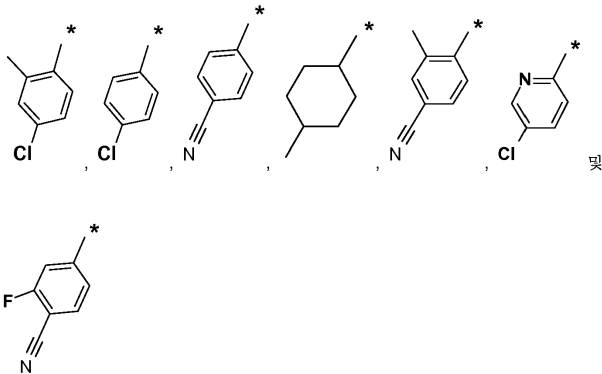


[0148]

[0149]로부터 선택된다.

[0150] 또 다른 실시양태에서, A가  인 경우에, 입체화학은  이다.

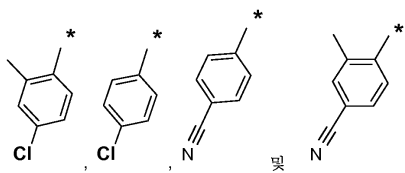
[0151] 또 다른 실시양태에서, B는



[0152]

[0153]로부터 선택된다.

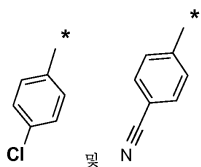
[0154] 추가 실시양태에서, B는



[0155]

[0156]로부터 선택된다.

[0157] 추가 실시양태에서, B는



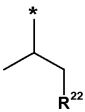
[0158]

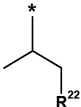
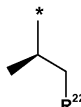
[0159]로부터 선택된다.

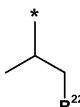
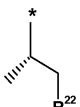
[0160] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 클로로, 플루오로 및 메틸로부터 선택된다.

[0161] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 클로로 및 시아노로부터 선택된다.

[0162] 또 다른 실시양태에서, R^3 은 이소프로필, 시클로부틸, 시클로프로필, 2-메톡시-1-메틸-에틸 및 2-히드록시-1-메틸-에틸로부터 선택된다.

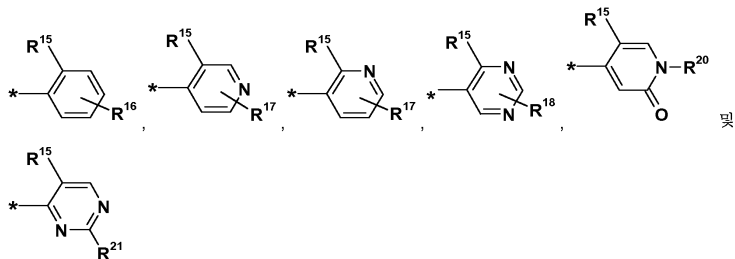
[0163] 또 다른 실시양태에서, R^3 은 이소프로필 및  R^{22} 로부터 선택된다.

[0164] 특정한 실시양태에서, R^3 이 인 경우에, 입체화학은 이다.

[0165] 또 다른 특정한 실시양태에서, R^3 이 인 경우에, 입체화학은 이다.

[0166] 추가 실시양태에서, R^3 은 이소프로필 또는 1-메톡시프로판-2-일, 특히 이소프로필이다.

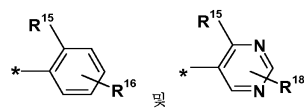
[0167] 또 다른 실시양태에서, R^4 는



[0168]

[0169]로부터 선택된다.

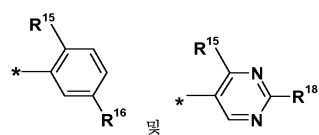
[0170] 추가 실시양태에서, R^4 는



[0171]

[0172]로부터 선택된다.

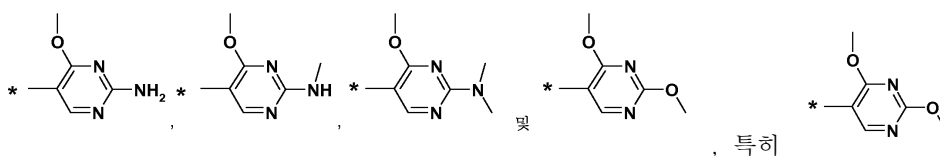
[0173] 추가 실시양태에서, R^4 는



[0174]

[0175]로부터 선택된다.

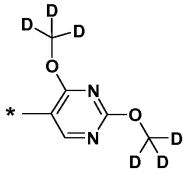
[0176] 추가 실시양태에서, R^4 는



[0177], 특히

[0178]로부터 선택된다.

[0179] 본원에 논의된 바와 같이, 용어 "본 발명의 화합물" 또는 "화학식 I의 화합물"은 동위원소 표지된 화합물, 예컨대 중수소 치환을 포함한다. 이와 같이 본 발명은 R^4 가

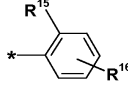


[0180]

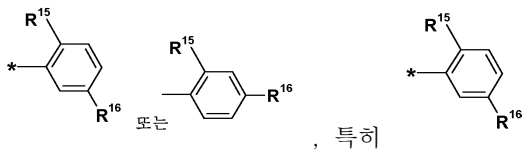
[0181]

인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

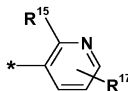
[0182]

또 다른 실시양태에서, R^4 가  이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 경우에, R^{16} 은 하기 위치에서 치환된다.

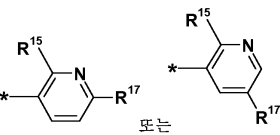
[0183]



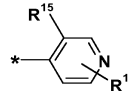
[0184]

또 다른 실시양태에서, R^4 가  이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 경우에, R^{17} 은 하기 위치에서 치환된다.

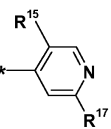
[0185]



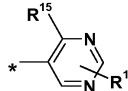
[0186]

또 다른 실시양태에서, R^4 가  이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 경우에, R^{17} 은 하기 위치에서 치환된다.

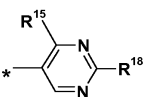
[0187]



[0188]

또 다른 실시양태에서, R^4 가  이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 경우에, R^{18} 은 하기 위치에서 치환된다.

[0189]



[0190]

또 다른 실시양태에서, R^5 는

[0191]

· H,

[0192]

· (C₁-C₄)알킬- (상기 (C₁-C₄)알킬-은 OH, =O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환됨),

- [0193] · (C₁-C₄)알킬-O-C(O)-(CH₂)_m- 및
- [0194] · 시아노
- [0195] 로부터 선택된다.
- [0196] 또 다른 실시양태에서, R⁵는
- [0197] · H,
- [0198] · (C₁-C₄)알킬- (상기 (C₁-C₄)알킬-은 OH 및 =O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환됨),
- [0199] · (C₁-C₄)알킬-O-C(O)-(CH₂)_m-
- [0200] 으로부터 선택된다.
- [0201] 추가 실시양태에서, R⁵는 H, 메틸 및 (C₁-C₂)알킬-O-C(O)-로부터 선택된다.
- [0202] 추가 실시양태에서, R⁵는 H, -C(O)-O-에틸 및 메틸로부터 선택된다.
- [0203] 특정한 실시양태에서, R⁵는 H이다.
- [0204] 또 다른 실시양태에서, R⁶은
- [0205] · H,
- [0206] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬-,
- [0207] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알콕시,
- [0208] · (C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알킬-,
- [0209] · 할로,
- [0210] · R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-,
- [0211] · 시아노,
- [0212] · R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_m- 및
- [0213] · (C₁-C₄)알킬-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-
- [0214] 으로부터 선택된다.
- [0215] 또 다른 실시양태에서, R⁶은
- [0216] · H,
- [0217] · 메틸,
- [0218] · 메톡시,
- [0219] · 할로,
- [0220] · R⁹(R¹⁰)N-C(O)- 및
- [0221] · 시아노
- [0222] 로부터 선택된다.

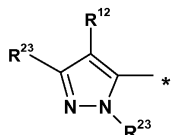
- [0223] 추가 실시양태에서, R^6 은
- [0224] · H,
- [0225] · 메틸,
- [0226] · 메톡시,
- [0227] · 플루오로,
- [0228] · 클로로,
- [0229] · 시아노 및
- [0230] · $-C(O)NH_2$
- [0231] 로부터 선택된다.
- [0232] 또 다른 실시양태에서, R^7 은 H 및 (C_1-C_4) 알킬-, 특히 H 및 메틸로부터 선택된다.
- [0233] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^9 는 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸로부터 선택된다.
- [0234] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 (C_1-C_4) 알킬은 메톡시, 에톡시, 히드록시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- [0235] 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 H이다.
- [0236] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 H 또는 플루오로이다.
- [0237] 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 $-C(O)-NH(CH_3)$ 및 $-C(O)OCH_3$ 으로부터 선택된다.
- [0238] 또 다른 실시양태에서, R^{16} 은 H, $O(C_1-C_4)$ 알킬, 할로, OCF_3 , CN, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$, $-C(O)-$ 모르폴리닐-4-일, 히드록시-아제티딘-1-일-카르보닐-, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_3$, CH_2OH , CH_2CN , 메틸-이미다졸릴-, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-N(CH_3)-C(O)CH_3$, $-NH-C(O)CH_3$, $-CH_2N(CH_3)-C(O)CH_3$ 및 NH_2 로부터 선택된다.
- [0239] 또 다른 실시양태에서, R^{16} 은 H, OCH_3 , 할로, OCF_3 , CN, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$, $-C(O)-$ 모르폴리닐-4-일, 히드록시-아제티딘-1-일-카르보닐-, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_3$, CH_2OH , CH_2CN , 메틸-이미다졸릴-, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 및 $-CH(OH)CH_3$ 으로부터 선택된다.
- [0240] 또 다른 실시양태에서, R^{17} 은 H, $O(C_1-C_4)$ 알킬, CH_2CN , $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, NH_2 , $C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)OCH_3$ 및 $-CH_2CN$ 으로부터 선택된다.
- [0241] 추가 실시양태에서, R^{17} 은 H, OCH_3 , CH_2CN , $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, NH_2 및 $-CH_2CN$ 으로부터 선택된다.
- [0242] 또 다른 실시양태에서, R^{18} 은 H, $O(C_1-C_4)$ 알킬, $-CH_2NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, 아제티딘-1-일로부터 선택되고, 상기 아제티딘-1-일은 OH, 또는 CH_3 및 OH 둘 다를 치환된다.
- [0243] 추가 실시양태에서, R^{18} 은 H, OCH_3 , $-CH_2NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, 아제티딘

-1-일로부터 선택되고, 상기 아제티딘-1-일은 OH, 또는 CH₃ 및 OH 둘 다를 치환된다.

[0244] 또 다른 실시양태에서, R¹⁹는 H, OCH₃ 및 -C(O)N(CH₃)₂로부터 선택된다.

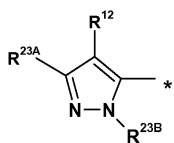
[0245] 또 다른 실시양태에서, R²¹은 -NCH₃(CH₂CH₂OH), C(O)NH₂, CN, N(CH₃)₂ 및 -C(O)N(CH₃)₂로부터 선택된다.

[0246] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R²³은 독립적으로 H, 플루오로, 메틸 및 에틸로부터 선택된다.



[0247] 또 다른 실시양태에서, A가 인 경우에,

[0248] R²³은 특히 하기 나타낸 바와 같은 R^{23A} 및 R^{23B}이고,



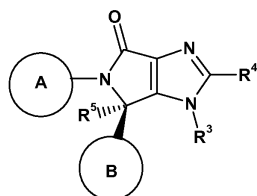
[0249]

[0250] 식 중, R^{23A}는 H, 할로 및 (C₁-C₄)알킬로부터 선택되고,

[0251] R^{23B}는 H 및 (C₁-C₄)알킬로부터 선택된다.

[0252] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IA에 나타낸 입체화학을 갖는다.

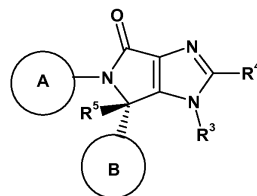
[0253] <화학식 IA>



[0254]

[0255] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IB에 나타낸 입체화학을 갖는다.

[0256] <화학식 IB>



[0257]

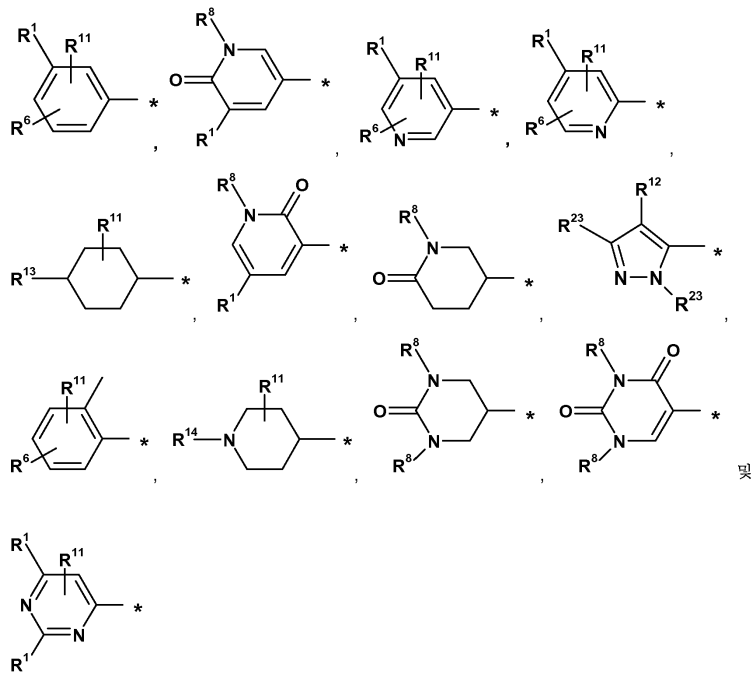
[0258] 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클릴¹은 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 완전 포화 모노시클릭 기이다. 특히 헤테로시클릴¹은 피롤리딘일 또는 모르폴리닐이다.

[0259] 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴²는 고리 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 고리 N 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 완전 불포화 모노시클릭 기이다. 특히, 헤테로아릴²는 테트라졸 또는 이미다졸이다.

[0260] 본 발명의 제1 측면의 다수의 실시양태 (E)가 하기에 기재되며, 여기서 편의상 E1은 이에 해당한다.

[0261] E1 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

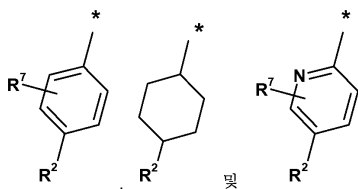
[0262] E2 E1에 있어서, A가



[0263]

[0264]로부터 선택되고;

[0265] B가



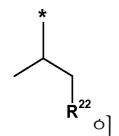
[0266]

[0267]로부터 선택되고;

[0268] 각각의 R¹이 독립적으로 할로 및 메틸로부터 선택되고;

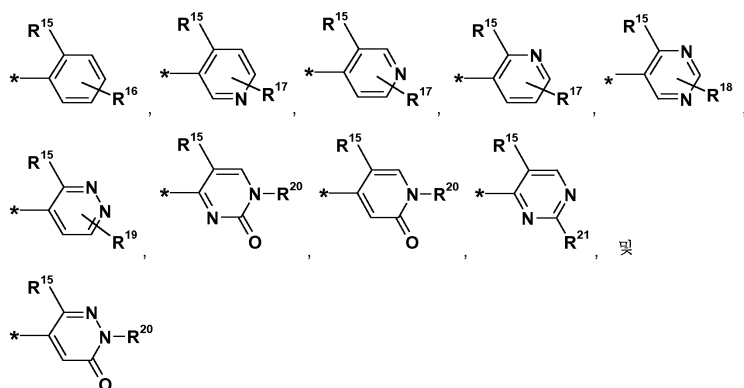
[0269] R²가 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸, 메틸 및 시아노로부터 선택되고;

[0270] R³이 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, 시클로부틸 및 시클로펜틸로부터 선택되거나, 또는 R³이



[0271] 식 중, R²²가 OH, OCH₃, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCOMe 및 NHCOH로부터 선택되고;

[0272] R^4 가



[0273]

[0274]로부터 선택되고;

[0275]식 중,

[0276] R^{15} 가 OCH_3 , CH_2CH_3 , OH , OCF_3 및 H 로부터 독립적으로 선택되고;

[0277] R^{16} 이 H , $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로, OCF_3 , CN , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)$ -모르폴리닐-4-일, 히드록시-아제티딘-1-일-카르보닐, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9-C(O)R^{10}$, CH_2CN , 메틸-이미다졸릴-, $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-N(R^9)-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-NR^9R^{10}$, 및 1 또는 2개의 OH 에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고;

[0278] R^{17} 이 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2C(O)O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CH_2C(O)OH$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-C(O)OCH_3$ 및 $-CH_2CN$ 으로부터 선택되고;

[0279] R^{18} 이 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, $CH_2NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ 및 아제티딘-1-일로부터 선택되고, 상기 아제티딘-1-일이 OH , 또는 CH_3 및 OH 둘 다를 치환되고;

[0280] R^{19} 가 H , $O(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 알킬, $-NR^9R^{10}$, $-N(R^9)-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬 및 $-C(O)NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되고;

[0281] R^{20} 이 H , CH_3 및 $-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0282] R^{21} 이 $-NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$ 및 CN 으로부터 선택되고;

[0283] R^5 가

[0284] · H ,

[0285] · 헤테로시클릴¹- $C(O)-(CH_2)_n$ -,

[0286] · (C_1-C_4) 알킬- (상기 (C_1-C_4) 알킬-은 OH , $=O$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환됨),

[0287] · 헤테로시클릴¹-(C_1-C_4)알킬- (여기서, 헤테로시클릴¹-(C_1-C_4)알킬-의 상기 알킬은 1 또는 2개의 OH 에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로시클릴¹은 메틸 또는 에틸에 의해 임의로 치환될 수 있음),

[0288] · (C_1-C_4) 알킬- $O-C(O)-(CH_2)_m$ - 및

[0289] · 시아노

- [0290]로부터 선택되고;
- [0291] R^6 이
- [0292] · H,
- [0293] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬-,
- [0294] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알콕시,
- [0295] · (C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알킬-,
- [0296] · 할로,
- [0297] · $R^9(R^{10})N-C(O)-(CH_2)_m-$,
- [0298] · 시아노,
- [0299] · $R^9(R^{10})N-(CH_2)_m-$,
- [0300] · $R^9(R^{10})N-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$,
- [0301] · (C₁-C₄)알킬-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- [0302] · -O-(CH₂)_p-헤테로아릴²
- [0303]로부터 선택되고;
- [0304] R^7 이
- [0305] · H,
- [0306] · 할로 및
- [0307] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬-
- [0308]로부터 선택되고;
- [0309] 각각의 R^8 이 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 히드록시에틸 및 메톡시에틸-로부터 선택되고;
- [0310] 각각의 R^9 가 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되고;
- [0311] 각각의 R^{10} 이 독립적으로 H 및 (C₁-C₄) 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 (C₁-C₄) 알킬이 메톡시, 에톡시, 히드록시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;
- [0312] 또는 R^9 및 R^{10} 이 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 연결되어 고리 탄소 원자 및 임의로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 추가로 포함하는 포화 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0313] R^{11} 이 H, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄) 알콕시 또는 할로이고;
- [0314] R^{12} 가 H 또는 할로이고;
- [0315] R^{13} 이 NH₂, -C(O)OH, -NH(C(O)-CH₃) 및 -C(O)-NH(CH₃)으로부터 선택되고;
- [0316] R^{14} 가 -C(O)-NR⁹(R¹⁰), (C₁-C₄)알킬, -C(O)(C₁-C₄)알킬, -C(O)O(C₁-C₄)알킬로부터 선택되고;

[0317] 각각의 R^{23} 이 독립적으로 H, 할로 및 (C₁-C₄)알킬로부터 선택되고;

[0318] n이 1, 2 또는 3이고;

[0319] p가 0, 1, 2 또는 3이고;

[0320] 헤테로시클릴¹이 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 3, 4, 5 또는 6원 완전 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 기이고;

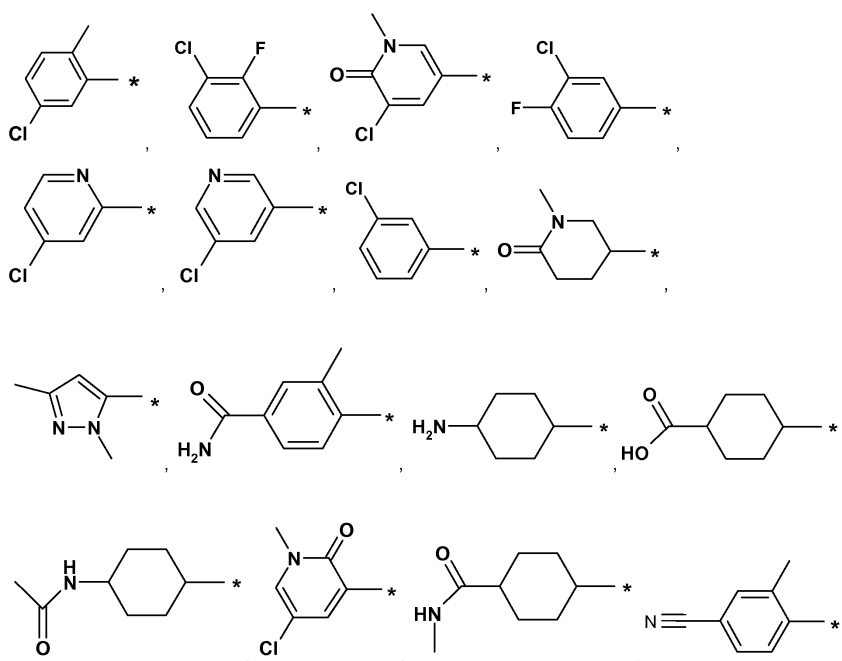
[0321] 헤테로아릴²가 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 완전 불포화 모노시클릭 기이고, 여기서 고리 S 원자의 총 개수가 1을 초과하지 않고, 고리 O 원자의 총 개수가 1을 초과하지 않고;

[0322] m이 0, 1 또는 2이고;

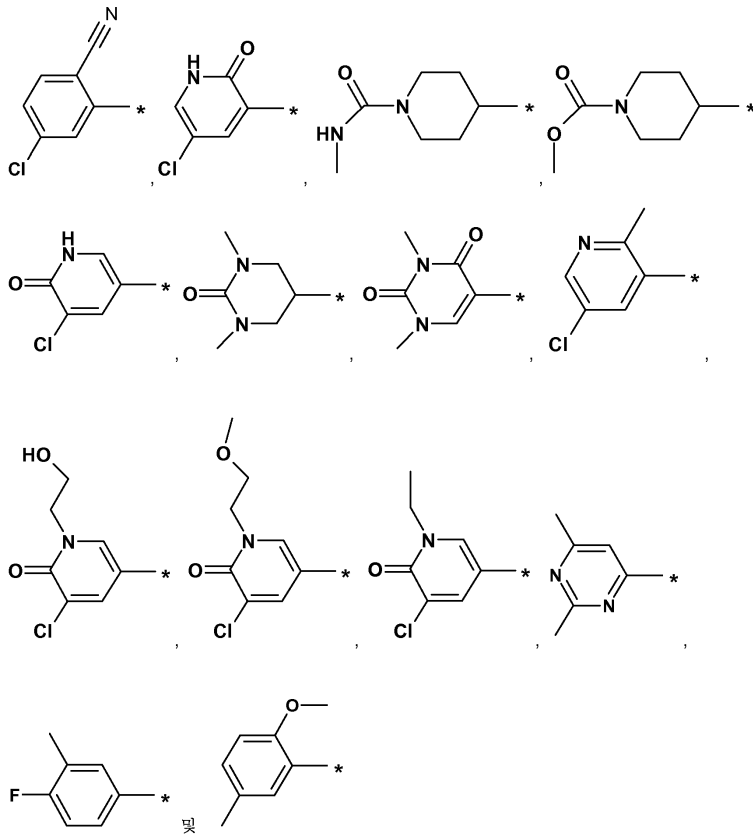
[0323] *가 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타내는 것인

[0324] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

[0325] E3 E1 또는 E2에 있어서, A가



[0326]



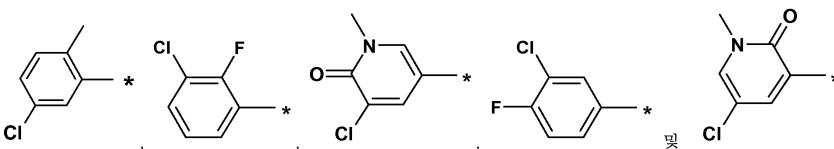
[0327]

[0328]

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0329]

E4 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, A가



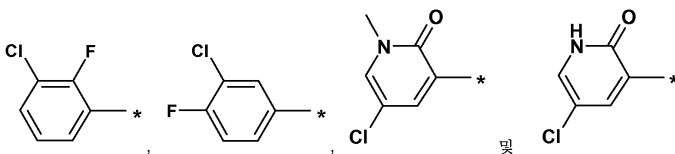
[0330]

[0331]

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0332]

E5 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, A가



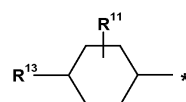
[0333]

[0334]

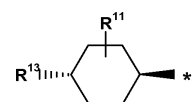
로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 염.

[0335]

E6 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, A가 화합물 또는 그의 염.

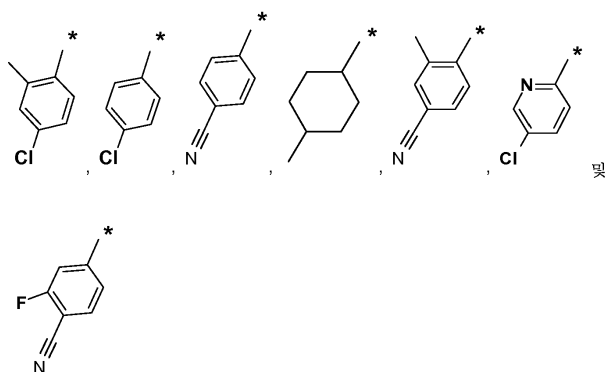


인 경우에, 입체화학이



인

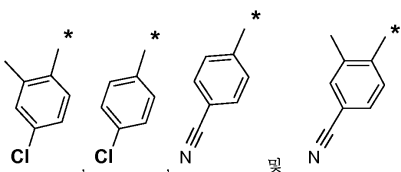
[0336] E7 내지 E6 중 어느 하나에 있어서, B가



[0337]

[0338]로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

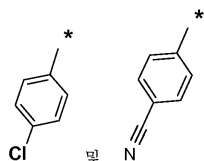
[0339] E8 내지 E7 중 어느 하나에 있어서, B가



[0340]

[0341]로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0342] E9 내지 E8 중 어느 하나에 있어서, B가



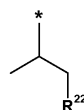
[0343]

[0344]로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0345] E10 E1, E2 및 E7 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^1 이 독립적으로 클로로, 플루오로 및 메틸로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0346] E11 E1 내지 E6 및 E10 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 클로로 및 시아노로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0347] E12 E1 내지 E11 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 이소프로필, 시클로부틸, 시클로프로필, 2-메톡시-1-메틸-에틸 및 2-히드록시-1-메틸-에틸로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.



[0348] E13 E1 내지 E12 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 이소프로필 및 R^{22} 로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0349] E14 E1 내지 E13 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 이소프로필 또는 1-메톡시프로판-2-일, 특히 이소프로필인 화합물 또는 그의 염.

[0350]

E15 E1 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, R^3 이



인 경우에, 입체화학이



인 화합물 또는 그의

염.

[0351]

E16 E1 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, R^3 이



인 경우에, 입체화학이



인 화합물 또는 그의

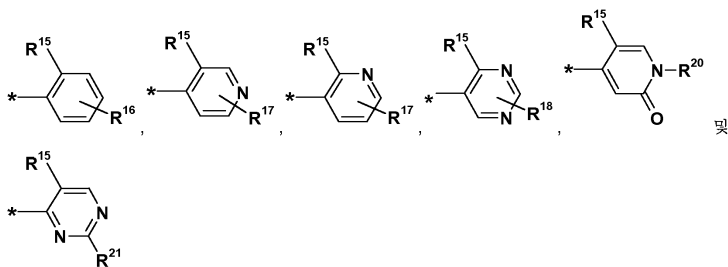
염.

[0352]

E17 E1 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 이소프로필인 화합물 또는 그의 염.

[0353]

E18 E1 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, R^4 가

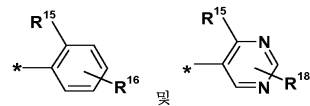


[0354]

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0356]

E19 E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, R^4 가

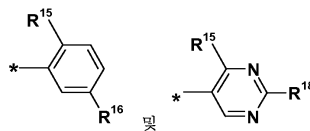


[0357]

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0359]

E20 E1 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, R^4 가

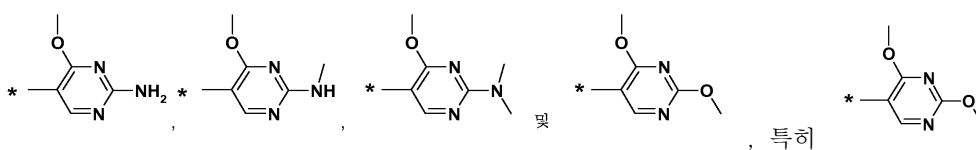


[0360]

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0362]

E21 E1 내지 E20 중 어느 하나에 있어서, R^4 가

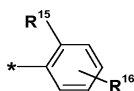


[0363]

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

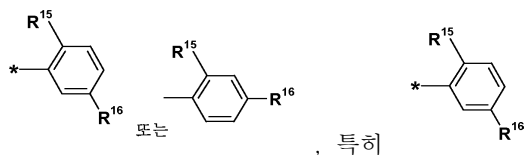
[0365]

E22 E1 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, R^4 가
우에, R^{16} 이 하기 위치에서 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.



이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 경

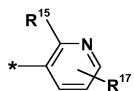
[0366]



, 특히

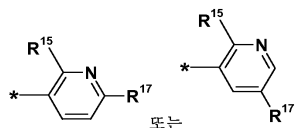
[0367]

E23 E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, R^4 가
우에, R^{17} 이 하기 위치에서 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.



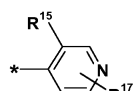
이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 경

[0368]



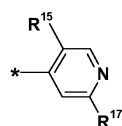
[0369]

E24 E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, R^4 가
우에, R^{17} 이 하기 위치에서 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.



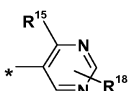
이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 경

[0370]



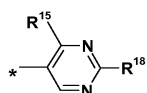
[0371]

E25 E1 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, R^4 가
우에, R^{18} 이 하기 위치에서 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.



이거나 또는 이를 포함하는 기로부터 선택되는 경

[0372]



[0373]

E26 E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, R^5 가

[0374]

· H,

[0375]

· (C_1-C_4) 알킬- (상기 (C_1-C_4) 알킬-은 OH, =O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환됨),

[0376]

· (C_1-C_4) 알킬-O-C(O)-(CH₂)_m- 및

[0377]

· 시아노

[0378]

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

- [0379] E27 E1 내지 E26 중 어느 하나에 있어서, R^5 가
- [0380] · H,
- [0381] · (C₁-C₄)알킬- (상기 (C₁-C₄)알킬-은 OH 및 =O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환됨) 및
- [0382] · (C₁-C₄)알킬-O-C(O)-(CH₂)_m-
- [0383] 으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0384] E28 E1 내지 E27 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 H, 메틸 및 (C₁-C₂)알킬-O-C(O)-로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0385] E29 E1 내지 E28 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 H, -C(O)-O-에틸 및 메틸로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0386] E30 E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 H인 화합물 또는 그의 염.
- [0387] E31 E1, E2 및 E7 내지 E30 중 어느 하나에 있어서, R^6 이
- [0388] · H,
- [0389] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬-,
- [0390] · (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알콕시,
- [0391] · (C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알킬-,
- [0392] · 할로,
- [0393] · $R^9(R^{10})N-C(O)-(CH_2)_m-$,
- [0394] · 시아노,
- [0395] · $R^9(R^{10})N-(CH_2)_m-$ 및
- [0396] · (C₁-C₄)알킬-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-
- [0397] 으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0398] E32: E1, E2, 및 E7 내지 E31 중 어느 하나에 있어서, R^6 이
- [0399] · H,
- [0400] · 메틸,
- [0401] · 메톡시,
- [0402] · 할로,
- [0403] · $R^9(R^{10})N-C(O)-$ 및
- [0404] · 시아노
- [0405] 로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0406] E33 E1, E2, 및 E7 내지 E32 중 어느 하나에 있어서, R^6 이
- [0407] · H,

- [0408] · 메틸,
- [0409] · 메톡시,
- [0410] · 플루오로,
- [0411] · 클로로,
- [0412] · 시아노 및
- [0413] · $-C(O)NH_2$
- [0414]로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0415] E34 E1 내지 E6 및 E10 내지 E33 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 H 및 (C_1-C_4) 알킬-, 특히 H 및 메틸로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0416] E35 E1 내지 E34 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^9 가 독립적으로 H, 메틸 및 에틸로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0417] E36 E1 내지 E34 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{10} 이 독립적으로 H 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 (C_1-C_4) 알킬이 메톡시, 에톡시, 히드록시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0418] E37 E1, E2, 및 E6 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, R^{11} 이 H인 화합물 또는 그의 염.
- [0419] E38 E1, E2, 및 E6 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, R^{12} 가 H 또는 플루오로인 화합물 또는 그의 염.
- [0420] E39 E1, E2, E7 내지 E9, E11 내지 E30 및 E34 내지 E37 중 어느 하나에 있어서, R^{14} 가 $-C(O)-NH(CH_3)$ 및 $-C(O)OCH_3$ 으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0421] E40 E1 내지 E20, E22 및 E26 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, R^{16} 이 H, $O(C_1-C_4)$ 알킬, 할로, OCF_3 , CN, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$, $-C(O)$ -모르폴리닐-4-일, 히드록시-아세트딘-1-일-카르보닐-, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_3$, CH_2OH , CH_2CN , 메틸-이미다졸릴-, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-N(CH_3)-C(O)CH_3$, $-NH-C(O)CH_3$, $-CH_2N(CH_3)-C(O)CH_3$ 및 NH_2 로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0422] E41 E1 내지 E20, E22 및 E26 내지 E40 중 어느 하나에 있어서, R^{16} 이 H, OCH_3 , 할로, OCF_3 , CN, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$, $-C(O)$ -모르폴리닐-4-일, 히드록시-아세트딘-1-일-카르보닐-, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_3$, CH_2OH , CH_2CN , 메틸-이미다졸릴-, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 및 $-CH(OH)CH_3$ 으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0423] E42 E1 내지 E18, E23, E24 및 E26 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, R^{17} 이 H, $O(C_1-C_4)$ 알킬, CH_2CN , $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, NH_2 , $C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)OCH_3$ 및 $-CH_2CN$ 으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0424] E43 E1 내지 E18, E23, E24, E26 내지 E39 및 E42 중 어느 하나에 있어서, R^{17} 이 H, OCH_3 , CH_2CN , $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, NH_2 및 $-CH_2CN$ 으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.
- [0425] E44 E1 내지 E20 및 E25 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, R^{18} 이 H, $O(C_1-C_4)$ 알킬, $-CH_2NH_2$, $-NH(CH_3)$,

$-N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, 아제티딘-1-일로부터 선택되고, 상기 아제티딘-1-일이 OH, 또는 CH_3 및 OH 둘 다로 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.

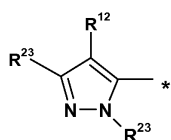
[0426] E45 E1 내지 E20, E25 내지 E39 및 E44 중 어느 하나에 있어서, R^{18} 이 H, OCH_3 , $-CH_2NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, 아제티딘-1-일로부터 선택되고, 상기 아제티딘-1-일이 OH, 또는 CH_3 및 OH 둘 다로 치환된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0427] E46 E1 내지 E17 및 E26 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, R^{19} 가 H, OCH_3 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0428] E47 E1 내지 E18 및 E26 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, R^{21} 이 $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $C(O)NH_2$, CN , $N(CH_3)_2$ 및 $-C(O)N(CH_3)_2$ 로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

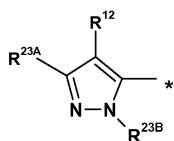
[0429] E48 E1, E2, E7 내지 E9, E11 내지 E30, E34 내지 E36, E38 및 E40 내지 E47 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{23} 이 독립적으로 H, 플루오로, 메틸 및 에틸로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

[0430] E49 E1, E2, E7 내지 E9, E11 내지 E30, E34 내지 E36, E38 및 E40 내지 E48 중 어느 하나에 있어서, A가



인 경우에,

[0431] R^{23} 은 특히 하기 나타낸 바와 같은 R^{23A} 및 R^{23B} 이고,



[0432]

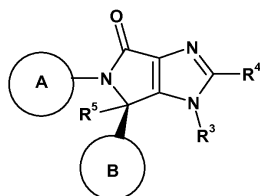
[0433] 식 중, R^{23A} 가 H, 할로 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고,

[0434] R^{23B} 가 H 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택된 것인

[0435] 화합물 또는 그의 염.

[0436] E50 E1 내지 E49 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IA에 나타낸 입체화학을 갖는 것인 화합물 또는 그의 염.

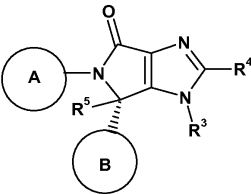
[0437] <화학식 IA>



[0438]

[0439] E51 E1 내지 E49 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IB에 나타낸 입체화학을 갖는 것인 화합물 또는 그의 염.

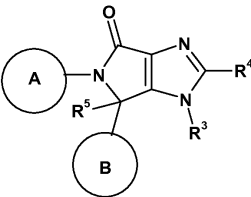
[0440] <화학식 IB>



[0441]

[0442] E52 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

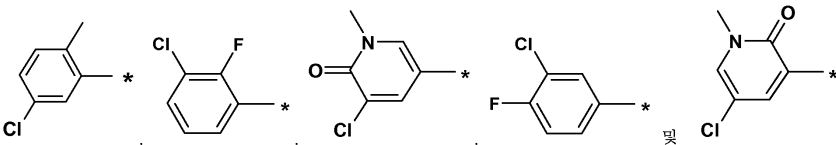
[0443] <화학식 I>



[0444]

[0445] 상기 식에서,

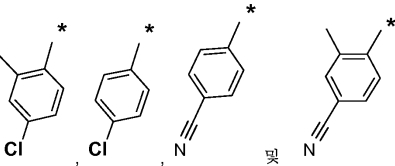
[0446] A는



[0447]

[0448]로부터 선택되고;

[0449] B는

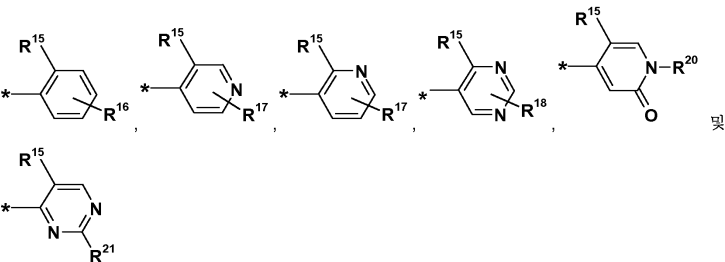


[0450]

[0451]로부터 선택되고;

[0452] R³은 이소프로필이고;

[0453] R⁴는



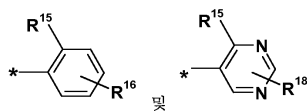
[0454]

[0455]로부터 선택되고;

[0456] R^5 는 H이고;

[0457] R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} 및 R^{21} 은 E1, E2, E40 내지 E45 및 E47 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

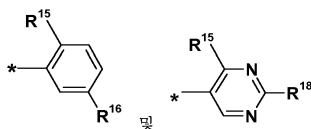
[0458] E53 E52에 있어서, R^4 가



[0459]

[0460]로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

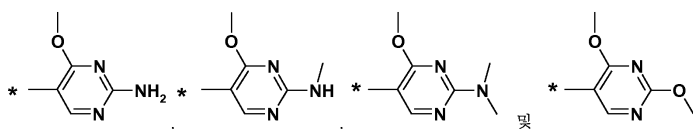
[0461] E54 E52 또는 E53에 있어서, R^4 가



[0462]

로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

[0463] E55 E52 내지 E54 중 어느 하나에 있어서, R^4 가



[0464]

[0465]로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

[0466] E56 E1 내지 E25 및 E31 내지 E51 중 어느 하나에 있어서, 헤테로시클릴¹이 고리 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 완전 포화 모노시클릭 기인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

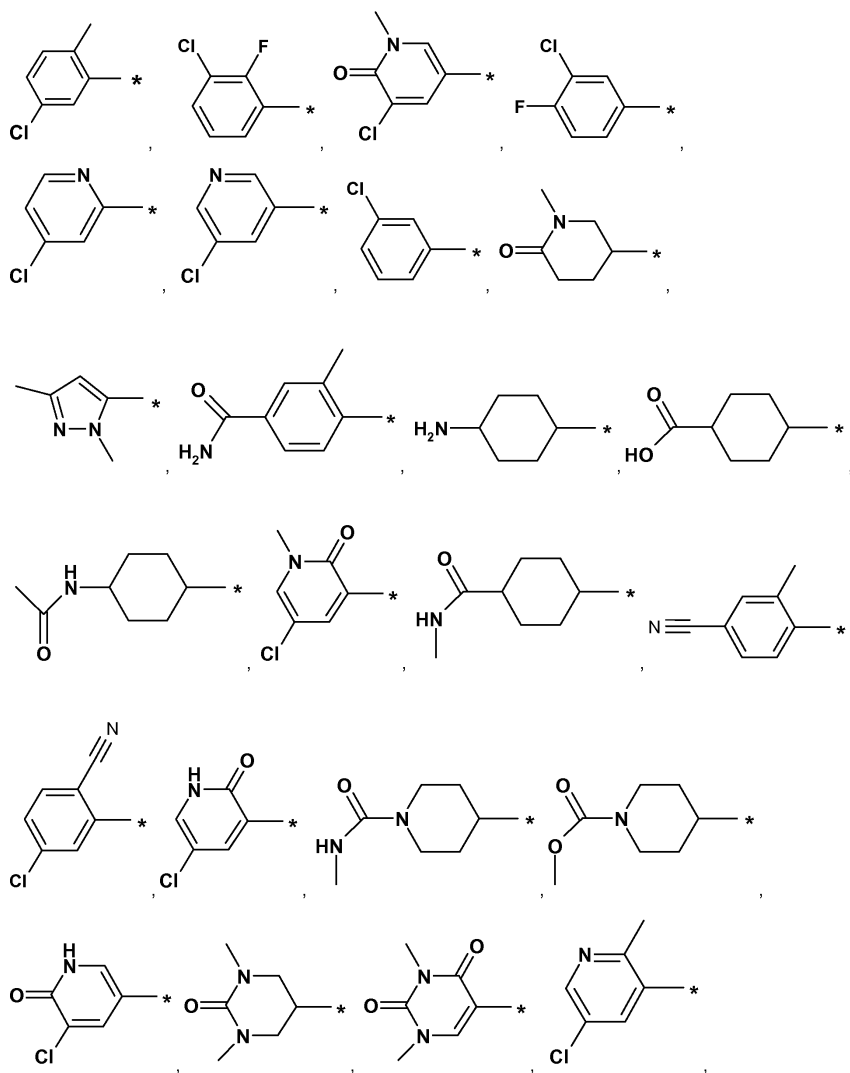
[0467] E57 E1 내지 E25 및 E31 내지 E51, E56 중 어느 하나에 있어서, 헤테로시클릴¹이 피롤리딘일 또는 모르폴리닐인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

[0468] E58 E1, E2, E7 내지 E30, E34 내지 E37, E40 내지 E47, E50 및 E51 중 어느 하나에 있어서, 헤테로아릴²가 고리 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 고리 N 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 완전 불포화 모노시클릭 기인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

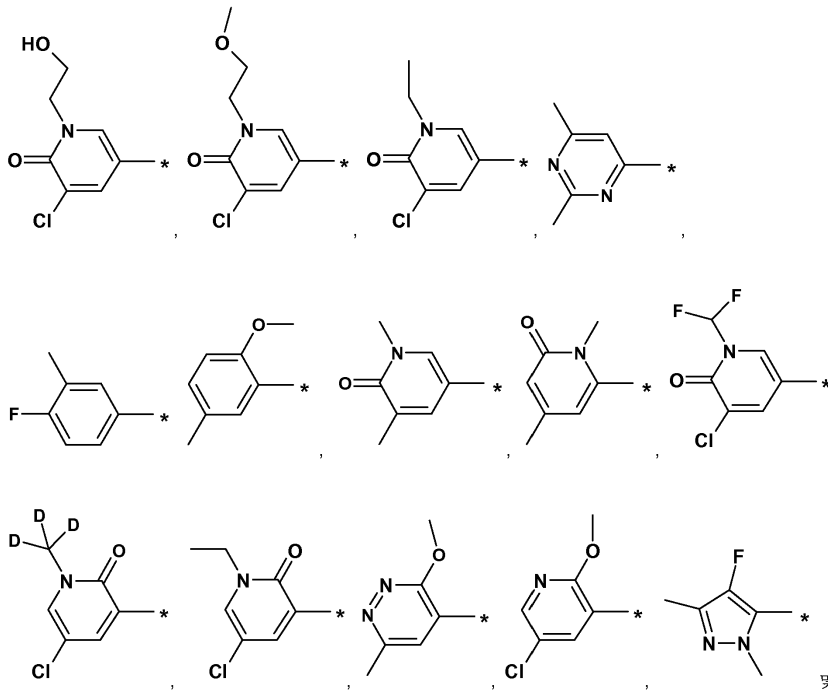
[0469] E59 E1, E2, E7 내지 E30, E34 내지 E37, E40 내지 E47, E50, E51 및 E58 중 어느 하나에 있어서, 헤테로아릴²가 테트라졸 또는 이미다졸인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

[0470]

E60 A가



[0471]



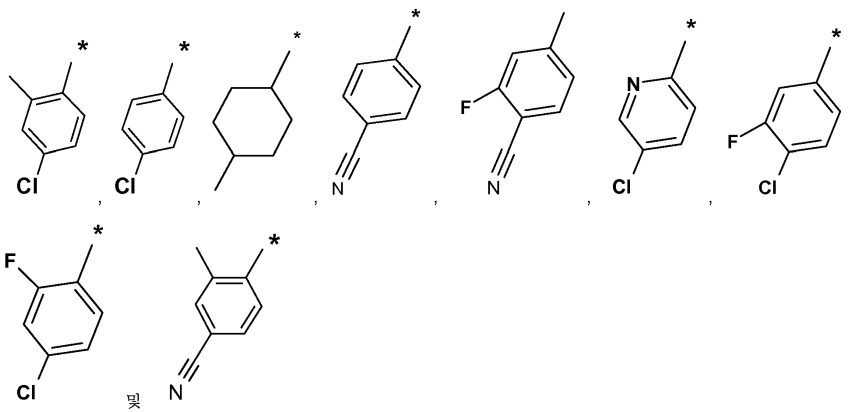
[0472]

[0473]

로부터 선택되고;

[0474]

B가



[0475]

[0476]

로부터 선택되고;

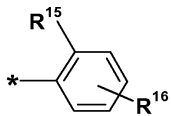
[0477]

R³이 이소프로필, 시클로부틸, 시클로프로필, 2-메톡시-1-메틸-에틸, 2-히드록시-1-메틸-에틸로부터 선택되고;

[0478]

R⁴가

[0479] a.

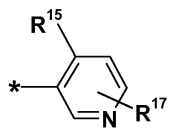


[0480]

[0481] (식 중, R^{15} 는 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸, 히드록시 또는 H이고,

[0482] R^{16} 은 플루오로, H, CN, 디메틸아미노카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 히드록시에틸아미노카르보닐, 이소프로필아미노카르보닐, 모르폴린-4-일카르보닐, 3-히드록시-아제티딘-1-일-카르보닐, 아미노메틸, 메틸카르보닐아미노메틸, 히드록시메틸, 시아노메틸, 2-메틸이미다졸-4-일, 메틸아미노카르보닐메틸-, 디메틸아미노카르보닐메틸-, 메톡시카르보닐메틸-, 히드록시카르보닐메틸-, 히드록시카르보닐-, 히드록시메틸카르보닐아미노메틸-, 1-히드록시-2-메틸-프로필- 또는 1-히드록시에틸-임)

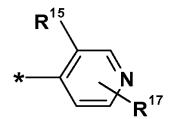
[0483] b.



[0484]

[0485] (식 중, R^{15} 는 메톡시이고, R^{17} 은 H임)

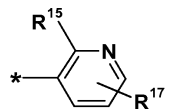
[0486] c.



[0487]

[0488] (식 중, R^{15} 는 메톡시이고, R^{17} 은 H, 시아노메틸 또는 메틸아미노카르보닐메틸-임)

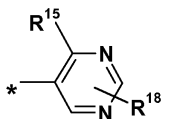
[0489] d.



[0490]

[0491] (식 중, R^{15} 는 메톡시 또는 에틸이고, R^{17} 은 H, 메톡시, 시아노메틸 또는 메톡시카르보닐메틸-, 히드록시카르보닐메틸- 또는 메틸아미노카르보닐메틸-임)

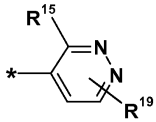
[0492] e.



[0493]

[0494] (식 중, R^{15} 는 메톡시, H 또는 OH이고, R^{18} 은 메톡시, H, 메틸아미노-, 디메틸아미노-, 아미노; 히드록시에틸(메틸)아미노-, 히드록시에틸아미노-, 3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일-, 3-히드록시-아제티딘-1-일-, OH, 1,1-디옥소-1-티오모르폴린-4-일 또는 3-히드록시-피페리딘-1-일임)

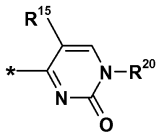
[0495] f.



[0496]

[0497] (식 중, R¹⁵는 메톡시이고, R¹⁹는 메톡시 또는 디메틸아미노카르보닐임)

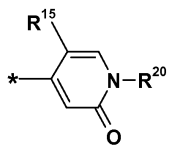
[0498] g.



[0499]

[0500] (식 중, R¹⁵는 메톡시이고 R²⁰은 H임)

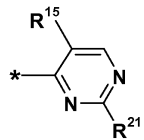
[0501] h.



[0502]

[0503] (식 중, R¹⁵는 메톡시이고, R²⁰은 메틸 또는 에틸임)

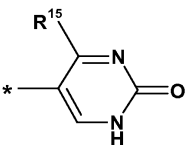
[0504] j.



[0505]

[0506] (식 중, R¹⁵는 메톡시이고, R²¹은 메톡시, 히드록시에틸(메틸)아미노, 아미노카르보닐 또는 시아노; 디메틸아미노, 디메틸아미노카르보닐임)

[0507] k.

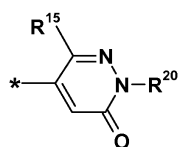


[0508]

[0509] (식 중, R¹⁵는 메톡시임)

[0510] 및

[0511] l.



[0512]

- [0513] (식 중, R^{15} 는 메톡시이고, R^{20} 은 메틸임)
- [0514] 로부터 선택되고;
- [0515] R^5 가 H, 에톡시카르보닐 및 메틸로부터 선택된 것인
- [0516] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.
- [0517] E61 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염:
- [0518] 1: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0519] 2: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(6-플루오로-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0520] 3: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0521] 4: 3-[5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-4-메톡시-벤조니트릴
- [0522] 5: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0523] 6: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0524] 7: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0525] 8: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0526] 9: 3-[5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드
- [0527] 10: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-4-메톡시-N-메틸 벤즈아미드
- [0528] 11: 3-[5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-벤즈아미드
- [0529] 12: 3-[5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드
- [0530] 13: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0531] 14: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[5-(3-히드록시-아제티딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0532] 15: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(3-메톡시-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0533] 16: 2-(5-아미노메틸-2-메톡시-페닐)-5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0534] 17: N-{3-[5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-4-메톡시-벤질}-아세트아미드
- [0535] 18: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-

디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0536] 19: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0537] 20: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0538] 21: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(4-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0539] 22: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(4-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0540] 23: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드
- [0541] 24: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴
- [0542] 25: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0543] 26: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조니트릴
- [0544] 27: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0545] 28: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(3,6-피리다진-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0546] 29: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0547] 30: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0548] 31: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0549] 32: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0550] 33: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0551] 34: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-에틸-벤조니트릴
- [0552] 35: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0553] 36: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0554] 37: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0555] 38: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0556] 39: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이

소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0557] 40: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0558] 41: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0559] 42: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0560] 43: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0561] 44: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0562] 45: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0563] 46: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0564] 47: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-에틸-6-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0565] 48: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0566] 49: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-에틸-벤조니트릴
- [0567] 50: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0568] 51: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0569] 52: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0570] 53: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0571] 54: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0572] 55: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0573] 56: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0574] 57: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0575] 58: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0576] 59: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0577] 60: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-4-메톡시-

피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0578] 61: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0579] 62: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0580] 63: 2-(4-아미노메틸-2-메톡시-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0581] 64: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0582] 65: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0583] 66: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0584] 67: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0585] 68: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0586] 69: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0587] 70: 3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드
- [0588] 71: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(4-클로로-피리미딘-2-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0589] 72: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0590] 73: 3-[5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드
- [0591] 74: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드
- [0592] 75: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0593] 76: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0594] 77: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0595] 78: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-히드록시-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0596] 79: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0597] 80: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

- [0598] 81: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0599] 82: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0600] 83: 6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0601] 84: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0602] 85: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0603] 86: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0604] 87: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0605] 88: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로프로필-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0606] 89: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0607] 90: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0608] 91: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0609] 92: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0610] 93: {4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트오니트릴
- [0611] 94: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤즈아미드
- [0612] 95: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤즈아미드
- [0613] 96: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-피리미딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0614] 97: 5-(4-아미노-시클로헥실)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0615] 98: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥산카르복실산
- [0616] 99: N-{4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥실}-아세트아미드
- [0617] 100: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0618] 101: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0619] 102: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0620] 103: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0621] 104: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥산카르복실산 메틸아미드
- [0622] 105: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0623] 106: {4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트ونی트릴
- [0624] 107: {4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트ونی트릴
- [0625] 108: {4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트ونی트릴
- [0626] 109: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0627] 110: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0628] 111: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0629] 112: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0630] 113: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0631] 114: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0632] 115: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-(4-메틸-시클로헥실)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0633] 116: 4-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르
- [0634] 117: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0635] 118: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤조니트릴
- [0636] 119: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤조니트릴
- [0637] 120: 4-클로로-2-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-벤조니트릴
- [0638] 121: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0639] 122: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0640] 123: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 메틸아미드
- [0641] 124: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0642] 125: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르
- [0643] 126: 2-{4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-N-메틸-아세트아미드
- [0644] 127: 5-(5-클로로-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0645] 128: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0646] 129: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0647] 130: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0648] 131: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0649] 132: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0650] 133: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트오니트릴
- [0651] 134: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0652] 135: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0653] 136: {4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트오니트릴
- [0654] 137: {5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르
- [0655] 138: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산
- [0656] 139: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리미딘-2-카르복실산 아미드
- [0657] 140: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산
- [0658] 141: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산
- [0659] 142: 4-[(S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0660] 143: 4-[(R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-

3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

- [0661] 144: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[3-(2-메틸-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0662] 145: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0663] 146: {5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산
- [0664] 147: 2-{5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드
- [0665] 148: 2-{5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드
- [0666] 149: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0667] 150: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르
- [0668] 151: 2-{5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드
- [0669] 152: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르
- [0670] 153: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-메틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0671] 154: 2-{3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N-메틸-아세트아미드
- [0672] 155: 2-{3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N,N-디메틸-아세트아미드
- [0673] 156: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0674] 157: 2-{3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N-메틸-아세트아미드
- [0675] 158: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0676] 159: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0677] 160: 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0678] 161: 4-[(R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0679] 162: {3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-아세트산
- [0680] 163: (R)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0681] 164: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리

미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0682] 165: {3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-아세트산 메틸 에스테르
- [0683] 166: 4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0684] 167: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- [0685] 168: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0686] 169: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0687] 170: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리미딘-2-카르보니트릴
- [0688] 171: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-5-메톡시-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0689] 172: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-5-메톡시-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0690] 173: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드
- [0691] 174: 3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드
- [0692] 175: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드
- [0693] 176: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드
- [0694] 177: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0695] 178: 5-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온
- [0696] 179: 5-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온
- [0697] 180: 5-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온
- [0698] 181: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로프로필-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0699] 182: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- [0700] 183: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- [0701] 184: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0702] 185: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로

필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0703] 186: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0704] 187: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(1-에틸-5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0705] 188: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- [0706] 189: 3-[(R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0707] 190: 3-[(S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0708] 191: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- [0709] 192: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0710] 193: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0711] 194: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴
- [0712] 195: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0713] 196: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0714] 197: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0715] 198: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0716] 199: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0717] 200: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0718] 201: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0719] 202: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0720] 203: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0721] 204: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0722] 205: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0723] 206: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-

5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0724] 207: 3-[6-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0725] 208: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0726] 209: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드
- [0727] 210: 5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0728] 211: 3-[5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴
- [0729] 212: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조산
- [0730] 213: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0731] 214: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0732] 215: 3-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴
- [0733] 216: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조니트릴
- [0734] 217: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-4-메톡시-벤즈아미드
- [0735] 218: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-4-메톡시-벤즈아미드
- [0736] 219: 4-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-3-메톡시-벤즈아미드
- [0737] 220: 4-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-3-메톡시-벤즈아미드
- [0738] 221: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-에틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0739] 222: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0740] 223: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [0741] 224: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(4-클로로-피리딘-2-일)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0742] 225: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드
- [0743] 226: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드
- [0744] 227: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드

로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0745] 228: N-{3-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤질}-2-히드록시-아세트아미드
- [0746] 229: 5-[5-클로로-1-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0747] 230: 5-[5-클로로-1-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0748] 231: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0749] 232: 5-(5-클로로-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0750] 233: 2-(2-아미노-피리딘-4-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0751] 234: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[5-(1-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0752] 235: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[5-(1-히드록시-에틸)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0753] 236: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0754] 237: 5-(5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-6-메톡시-N,N-디메틸피리다진-3-카르복스아미드
- [0755] 238: 2-(4-(5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일)아세트오니트릴
- [0756] 239: 4-(5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-(시아노메틸)-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일)-3-메틸벤조니트릴
- [0757] 240: 4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(시아노메틸)-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일)벤조니트릴
- [0758] 241: {4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트오니트릴
- [0759] 242: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴
- [0760] 243: 6-(4-클로로-페닐)-5-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0761] 244: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(3-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0762] 245: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0763] 246: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- [0764] 247: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- [0765] 248: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라

히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴

- [0766] 249: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리미딘-2-카르복실산 디메틸아미드
- [0767] 250: {4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트니트릴
- [0768] 251: {4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트니트릴
- [0769] 252: 4-[(S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0770] 253: 4-[(R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0771] 254: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0772] 255: 4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0773] 256: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0774] 257: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0775] 258: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0776] 259: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0777] 260: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0778] 261: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0779] 262: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0780] 263: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0781] 264: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0782] 265: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0783] 266: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0784] 267: 6-(4-클로로-페닐)-5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0785] 268: 6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0786] 269: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리

미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0787] 270: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0788] 271: 6-(4-클로로-2-페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0789] 272: 6-(4-클로로-페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0790] 273: 6-(4-클로로-2-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0791] 274: 6-(4-클로로-2-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0792] 275: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0793] 276: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0794] 277: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로벤조니트릴
- [0795] 278: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- [0796] 279: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디히드록시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0797] 280: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0798] 281: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0799] 282: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0800] 283: (R)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0801] 284: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0802] 285: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0803] 286: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-메틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0804] 287: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0805] 288: 4-[(R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- [0806] 289: 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- [0807] 290: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-

피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0808] 291: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-2-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0809] 292: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0810] 293: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0811] 294: 5-(5-클로로-1-디플루오로메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0812] 295: 5-(5-클로로-1-메틸-d3-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0813] 296: 5-(5-클로로-1-에틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0814] 297: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0815] 298: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0816] 299: 6-(4-클로로-페닐)-5-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0817] 300: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(3-메톡시-6-메틸-피리다진-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0818] 301: 5-(5-클로로-2-메톡시-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0819] 302: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(3-메톡시-6-메틸-피리다진-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0820] 303: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0821] 304: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0822] 305: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0823] 306: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(4-플루오로-2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0824] 307: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0825] 308: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0826] 309: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5-시클로프로필-4-플루오로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0827] 310: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5-시클로프로필-4-플루오로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메

틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0828] 311: 4-{5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-[2-(1,1-디옥소-1-티오모르폴린-4-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일}-벤조니트릴
- [0829] 312: 4-{5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-[2-((S)-3-히드록시-피페리딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일}-벤조니트릴
- [0830] 313: 2-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0831] 314: 2-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0832] 315: (R)-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0833] 316: (S)-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-히드록시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0834] 317: (S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0835] 318: (R)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0836] 319: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0837] 320: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0838] 321: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0839] 322: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시-d6-피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0840] 323: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0841] 324: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온
- [0842] 325: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 및
- [0843] 326: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온.
- [0844] E62: 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염:
- [0845] 66: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0846] 75: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0847] 79: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0848] 101: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

- [0849] 102: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0850] 122: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0851] 160: 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0852] 164: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0853] 199: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0854] 205: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0855] 281: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0856] 282: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0857] 286: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-메틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0858] 289: 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴
- [0859] 295: 5-(5-클로로-1-메틸-d3-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0860] 296: 5-(5-클로로-1-에틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0861] 297: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0862] 304: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0863] 317: (S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 및
- [0864] 322: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시-d6-피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온.
- [0865] E63: 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염:
- [0866] 102: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0867] 199: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴
- [0868] 282: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온
- [0869] 317: (S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 및
- [0870] 322: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시-d6-피리미

딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피콜로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온.

- [0871] 상기 정의에서, 할로는 플루오로, 클로로 또는 브로모, 특히 플루오로 또는 클로로를 의미한다.
- [0872] 필요한 수의 탄소 원자를 함유하는 알킬 및 알콕시 기는 비분지형 또는 분지형일 수 있다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, sec-부톡시 및 t-부톡시를 포함한다.
- [0873] '='은 옥소 치환기를 의미한다.
- [0874] 본 발명에 따른 구체적 바람직한 화합물은 하기 실시예 섹션에 열거된 것들이다.
- [0875] 화학식 I의 화합물에서 동일한 유형의 1개 초과 R 기가 존재하는 경우에, 각각은 서로 독립적으로 선택될 수 있고; 이들이 동일한 기 또는 원자일 필요는 없다.
- [0876] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 원자의 배열 및 배위가 상이한, 다른 화합물을 지칭한다. 또한 본원에 사용된 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 본 발명의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체 이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하고, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 용어 "키랄"은 그의 거울상 파트너에 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩가능한 분자를 지칭한다. 따라서, 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 이 용어는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 특정된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 구체화될 수 있다. 절대 배위가 공지되지 않은 분해된 화합물들은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-) (우선성 또는 좌선성)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다.
- [0877] 출발 물질 및 절차의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 개수에 따라, 가능한 이성질체 중 하나의 형태로 또는 그의 혼합물로서, 예를 들어 순수한 광학 이성질체로서 또는 이성질체 혼합물, 예컨대 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 비롯한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상의 기술을 이용하여 분해될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.
- [0878] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못하지 않은, 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 다수의 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.
- [0879] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산을 사용하여 형성될 수 있고, 예를 들어 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비스ulf레이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이다.

- [0880] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.
- [0881] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술포살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다.
- [0882] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄 염 및 주기율표의 칼럼 I 내지 XII로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.
- [0883] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급, 3급 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자틴, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.
- [0884] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대 Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우에 비-수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0885] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I 를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 존재하는 화합물 또는 그 내부에 비-방사성 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^{13}C 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 사용), 반응 동역학적 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 비롯한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구를 위해 특히 바람직할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 기존에 사용되었던 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지되어 있는 통상의 기술에 의해 또는 첨부하는 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0886] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수의 개선으로 인한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이러한 문맥에서 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비를 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표시된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.
- [0887] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 (예를 들어, D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO) 것들을 포함한다.

- [0888] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제를 사용하여 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조할 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화 조건 하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 공-결정 형성제와 접촉시키고 이에 의해 형성된 공-결정을 분리시키는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것들을 포함한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.
- [0889] p53은 문헌 [Matlashewski et al., EMBO J. 3, 3257-62 (1984)]에 기재된 바와 같은 인간 단백질 자체 또는 관련 패밀리 구성원 (예를 들어, 문헌 [Kaghad et al., Cell 90, 809-19 (1997)]에 기재된 바와 같은 p73 및 문헌 [Yang et al., Mol Cell 2, 305-16 (1998)]에 기재된 바와 같은 p63) (본원에서 p53 야생형으로도 명명됨) 또는 그의 임의의 변이체 (예를 들어, 1개 이상, 예를 들어 1 내지 200개의 아미노산의 결실, 삽입 및/또는 교환으로 인한 스플라이스 변이체, 돌연변이체, 단편 또는 이소형)를 지칭하며, 이는 성장 억제에서, 예를 들어 문헌 [Pietenpol et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, 1998-2002 (1994)]에 기재된 성장 억제 검정에서 바람직하게는 적어도 1%, 보다 바람직하게는 적어도 5%, 보다 더 바람직하게는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 50% 초과 p53 활성을 여전히 유지할 수 있고, p53 야생형의 상응하는 서열과 비교한 경우에, 전체 서열과 적어도 20%, 보다 바람직하게는 적어도 25%의 동일성, 예를 들어 그의 부분 서열과 적어도 90%의 동일성을 나타낸다. 달리 언급되지 않는 한, p53은 일반적으로, 정의된 바와 같은, 각각 TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63 또는 그의 변이체와 관련된다.
- [0890] 이미 상기에 나타난 바와 같이, MDM2 (특히 MDM2 또는 그의 변이체로서 언급되는 경우)는 일반적으로 명칭 MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2 또는 그의 변이체의 모든 유전자 및/또는 그의 코딩된 단백질을 지칭한다. MDM4 (특히 MDM4 또는 그의 변이체로서 언급되는 경우)는 명칭 MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX 또는 그의 변이체의 모든 유전자 및/또는 그의 코딩된 단백질을 지칭한다.
- [0891] MDM2는 구체적으로 문헌 [EMBO J. 10, 1565-9, Fakharzadeh et al., 1991]에 기재된 바와 같은 MDM2에 관련되고, 그의 변이체는 하기 기재된 검정 시스템에서 여전히 p53에 결합하는 그의 변이체 (예를 들어, 1개 이상, 예를 들어 1 내지 430개의 아미노산의 결실, 삽입 및/또는 교환으로 인한 스플라이스 변이체, 이소형, 단편, 돌연변이체 또는 종양유전자) (최초로 기재된 바와 같은 전장 단백질에 상응함)에 관련되며, p53에 대한 MDM2의 친화성은 바람직하게는 적어도 0.5%, 보다 바람직하게는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 특히 적어도 50%이고, 최초로 기재된 바와 같은 또는 하기 구체적으로 언급되는 바와 같은 MDM2 또는 HDM2에 대한 서열 동일성은 적어도 20%, 보다 바람직하게는 적어도 25%이다. 달리 언급되지 않는 한, MDM2는 일반적으로 상기 정의된 바와 같은, 각각 MDM2, Mdm2, HDM2 또는 Hdm2 또는 그의 변이체와 관련된다.
- [0892] MDM4는 구체적으로 문헌 [Genomics 43, 34-42, Shvarts et al., 1997]에 기재된 바와 같은 MDM4에 관련되고, 그의 변이체는 하기 기재된 검정 시스템에서 p53에 여전히 결합하는 그의 변이체 (예를 들어, 1개 이상, 예를 들어 1 내지 430개의 아미노산의 결실, 삽입 및/또는 교환으로 인한 스플라이스 변이체, 이소형, 단편, 돌연변이체 또는 종양유전자) (최초로 기재된 바와 같은 전장 단백질에 상응함)에 관련되며, p53에 대한 MDM4의 친화성은 바람직하게는 적어도 0.5%, 보다 바람직하게는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 특히 적어도 50%이고, 최초로 기재된 바와 같은 또는 하기 구체적으로 언급되는 바와 같은 MDM4, MDMX, HDM4 또는 HDM2에 대한 서열 동일성은 적어도 20%, 보다 바람직하게는 적어도 25%이다. 달리 언급되지 않는 한, MDM4는 일반적으로 상기 정의된 바와 같은, 각각 MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX 또는 HdmX, 또는 그의 변이체와 관련된다.
- [0893] 단백질과 그의 변이체 사이의 서열 동일성 (종종 상동성으로서 언급됨)의 백분율은 바람직하게는 상기 목적을 위해 통상적으로 사용되는 컴퓨터 프로그램, 예컨대 갭(Gap) 프로그램 (위스콘신(Wisconsin) 서열 분석 패키지, 유닉스(Unix)용 버전 8, 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group) (미국 위스콘신주 매디슨 유니버시티 리서치 파크), 이는 문헌 [Smith and Waterman (Adv. Appl. Math. 2: 482-489 (1981))]의 알고리즘을 사용함)에 의해, 특히 갭 개방 패널티 12 및 갭 확장 패널티 1을 갖는 아핀 갭 서치(affine gap search)를 이용하여 측정된다.
- [0894] "그의 변이체"가 언급된 경우에 이는 하나 이상의 변이체(들)을 의미한다.
- [0895] 원종양유전자는 돌연변이 또는 증가된 발현 후에 종양유전자가 될 수 있는 정상 유전자이다. 원종양유전자는 세포 성장 및 분화를 조절하는 것을 돕는 단백질을 코딩한다. 원종양유전자는 종종, 보통 이들의 단백질 생성물을 통해 유사분열 신호의 신호 전달과 실행에 관련된다. 활성화에 따라, 원종양유전자 (또는 그의 생성물)는

중양 유발원, 즉 중양유전자가 된다.

- [0896] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같은 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 그의 조합물을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 상용적이지 않은 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.
- [0897] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) MDM2 및/또는 MDM4에 의해 매개되거나, 또는 (ii) MDM2 및/또는 MDM4 활성과 연관되거나, 또는 (iii) MDM2 및/또는 MDM4의 활성 (정상적 또는 비정상적)을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선하는데 효과적이거나; 또는 (2) MDM2 및/또는 MDM4의 활성을 감소시키거나 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3) MDM2 및/또는 MDM4의 발현을 감소시키거나 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에, MDM2 및/또는 MDM4의 활성을 적어도 부분적으로 감소시키거나 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 MDM2 및/또는 MDM4의 발현을 적어도 부분적으로 감소시키거나 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0898] 추가 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 MDM2의 활성과 연관된 장애 또는 질환의 치료에 특히 유용하다.
- [0899] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0900] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상, 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 저해, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0901] 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 하나 이상의 임상적 증상 발달의 둔화 또는 정지 또는 감소)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것들을 포함하는 하나 이상의 물리적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 물리적 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다의 질환 또는 장애의 조절을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행의 예방 또는 지연을 지칭한다.
- [0902] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어 유익할 경우에, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".
- [0903] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히 특허청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0904] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 예시하기 위한 의도일 뿐이며, 달리 청구된 본 발명의 범위에 대한 제한을 제시하는 것은 아니다.
- [0905] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미로 또는 거울상이성질체적으로 풍부하게, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배위에서 50% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 60% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 70% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 80% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 90% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 95% 이상의 거울상이성질체 과잉률 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환기는 가능한 경우에 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.

- [0906] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변 이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다.
- [0907] 이성질체의 임의의 생성된 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- [0908] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득한 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분해될 수 있다. 특히, 이에 따라 염기성 모이어티를 사용하여, 본 발명의 화합물은 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산을 사용하여 형성된 염의 분별 결정화에 의해 그의 광학 대장체로 분해될 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 흡착제를 사용하여 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분해될 수 있다.
- [0909] 추가로, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 하나 이상의 용매 분자의 분자 착물을 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 착물을 지칭한다. 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다. 용매화물 또는 수화물은 화학식 I의 화합물의 결정질 형태를 제조하는데 유용할 수 있다.
- [0910] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0911] 제약 조성물은 특정한 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (비제한적으로 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함) 또는 액체 형태 (비제한적으로 용액, 현탁액 또는 에멀전 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 통상의 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상의 불활성 희석제, 운할제 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.
- [0912] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 하기와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:
- [0913] a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0914] b) 운할제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한
- [0915] c) 결합제, 예를 들어, 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에
- [0916] d) 봉해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0917] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제.
- [0918] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.
- [0919] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨,

락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 보다 장기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0920] 특정의 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료상 유의한 물질을 또한 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1-75%의 활성 성분을 함유하거나 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.

[0921] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태로 존재한다.

[0922] 예를 들어 피부 및 눈으로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤, 또는 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은, 예를 들어 피부암의 치료를 위해, 예를 들어 예방적 사용을 위해 선 크림, 로션, 스프레이 등으로 피부 적용하기에 특히 적절할 것이다. 이들은 따라서 당업계에 널리 공지된 화장품, 제제를 포함하여 국소에 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0923] 본원에 사용된 바와 같은 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이는 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네블라이저로부터의 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 제형으로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서) 전달될 수 있다.

[0924] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 바람직할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.

[0925] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본 발명의 활성 화합물 이외에도 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0926] 분말 및 스프레이는 본 발명의 화합물 이외에도 부형제, 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가로 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로히드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.

[0927] 경피 패치는 본 발명의 화합물의 신체로의 제어 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 유동 속도는, 속도 제어 막을 제공하거나 또는 활성 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0928] 안과용 제제, 안 연고, 분말, 용액 등은 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0929] 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공하는데, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.

[0930] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습 조건을 이용하여 제조될 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 보관될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 이것이 적합한 규정 키트에 포함될 수 있도록, 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩

및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0931] 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해될 속도를 감소시키는 하나 이상의 작용제를 포함하는 제 약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 작용제는 항산화제, 예컨 대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0932] 본 발명의 제 약 조성물 또는 조합물은 약 50-70 kg의 대상체에 대해 약 1-1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1-500 mg, 또는 약 1-250 mg, 또는 약 1-150 mg, 또는 약 0.5-100 mg, 또는 약 1-50 mg의 활성 성분의 단위 투여 량으로 존재할 수 있다. 화합물, 그의 제 약 조성물 또는 조합물의 치료 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연 령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환 또는 그의 중증도에 따라 달라진다. 통상의 의사, 임상의 또는 수의 사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는데 필요한 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정 할 수 있다.
- [0933] 상기 언급된 투여량 특성은 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이, 또는 단리된 기관, 조 직 및 그의 시료를 이용하는 시험관내 및 생체내 시험에서 입증가능하다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를 들어 수용액의 형태로 시험관내 적용될 수 있고, 경장으로, 비경구로, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어 현탁액 또는 수용액으로 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체 내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1-500 mg/kg 또는 약 1-100 mg/kg의 범위일 수 있다.
- [0934] 본 발명에 따른 화합물의 활성은 하기 시험관내 및 생체내 방법에 의해 평가될 수 있다.
- [0935] 유리 형태의 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 다음 섹션에 제공되는 바와 같은 시험에서 나타난 바와 같이, 유의한 약리학적 특성, 예를 들어 MDM2 및/또는 MDM4 조절 특성을 나타내며, 따라서 요법을 위해 지 시된다.
- [0936] p53/MDM2 및/또는 p53/MDM4 상호작용에 대한 이들의 억제 효과와 관련하여, 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태 의 화학식 I의 화합물은, 기재된 바와 같은 MDM2 및/또는 MDM4 또는 그의 변이체의 활성 (정상 활성 또는 특히 과다활성 포함)에 의해 각각 매개되는 상태, 예컨대 증식성 및/또는 염증성 상태, 예를 들어 p53/MDM2 상호작용 의 활성화에 의한 증식성 및/또는 염증성 상태, 및/또는 p53/MDM2 상호작용의 억제에 반응성인 (특히 치료 이점 의 방식을 의미함) 증식성 및/또는 염증성 상태, 가장 구체적으로 하기 언급된 질환 또는 장애의 치료에 유용하 다.
- [0937] 본 발명의 화합물은 세포 주기의 조절이상을 기준으로 하는 질환, 예컨대 증식성 장애 또는 질환, 예를 들어 암 또는 종양 질환의 치료에 유용한 것으로 여겨진다. 특히, 이러한 질환 또는 장애는 양성 또는 악성 종양, 연부 조직 육종, 또는 육종, 예컨대 지방육종, 횡문근육종, 또는 골암, 예를 들어 골육종, 암종, 예컨대 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질 또는 갑상선의 암종, 교모세포종, 수막종, 신경교종, 중피종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종, 두경부의 종양, 흑색종, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특성의 신생물, 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병 또는 B-세포 만성 림프구성 백혈 병, 림프종, 예컨대 B- 또는 T-세포 기원의 림프종, 및 다른 기관에서의 전이), 바이러스 감염 (예를 들어, 헤 르페스, 유두종, HIV, 카포시, 바이러스성 간염)을 포함한다. 특정한 사용은 양성 또는 악성 종양, 연부 조직 육종, 또는 육종, 예컨대 지방육종, 횡문근육종 또는 골암, 예를 들어 골육종, 암종, 예컨대 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질 또는 갑상선의 암종, 중피종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종, 두경부의 종양, 흑색종, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특성의 신 생물, 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병 또는 B-세포 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 예컨대 B- 또는 T-세포 기원의 림프종, 및 다른 기관에서의 전이의 치료에 대한 것이다.
- [0938] 본 발명의 화합물은 또한 면역계와 연관된 장애 또는 질환, 특히 자가면역 질환 또는 이식으로 인해 유발된 면 역 질환 (예컨대 류마티스 관절염, 이식편-대-숙주 질환, 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 하시모토 갑상선염, 다발근염), 만성 염증성 상태, 예컨대 천식, 골관절염, 아테롬성동맥경화증, 크론병, 또는 피부의 염증성 또는 알레르기성 상태, 예를 들어 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형성 홍반, 포진성 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 천포창, 후천성 수포성 표 피박리증, 또는 피부의 다른 염증성 또는 알레르기성 상태, 또는 과다증식성 장애 (예를 들어, 리-프라우메니 증후군)의 치료에 유용한 것으로 여겨진다.
- [0939] 또 다른 실시양태에서, 제약으로서 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이

제공된다.

- [0940] 추가 실시양태는 MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0941] 추가 실시양태는 MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 대상체에서의 장애 또는 질환의 치료를 위한 의학의 제조를 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도를 제공한다.
- [0942] 추가 실시양태로서, 본 발명은 요법에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 요법은 MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환, 특히 본원에 열거된 질환 또는 장애로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 증식성 질환, 특히 암이다. 보다 구체적으로, 암은 본원에 개시된 암 유형 중 하나이다.
- [0943] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료상 허용되는 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 투여를 포함하는, MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 치료되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법, 특히 본원에 열거된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0944] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는 MDM2 및/또는 MDM4의 활성화에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하는 방법, 특히 본원에 열거된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0945] 추가 실시양태는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MDM2 및/또는 MDM4 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0946] 화학식 I의 화합물은 유리한 약리학적 특성을 갖고, 한 측면 상의 p53 및 다른 측면 상의 MDM2 및/또는 MDM4 또는 (특히 종양원성) 그의 변이체 (p53에 대한 결합이 여전히 가능함) 사이의 결합 상호작용 (또한 p53/MDM2 및 p53/MDM4 상호작용으로서 또는 단독으로 p53/MDM2 상호작용으로서 본원에 지칭됨)을 방해한다. p53-MDM2 또는 p53-MDM4 복합체의 형성의 방해는 MDM2 또는 MDM4의 p53 결합 부위에 대한 억제제 분자 결합으로 인한 것이다.
- [0947] 본 발명은 또한 상기 및 하기에 언급된 하나 이상의 질환의 치료에서의 화학식 I의 화합물 (또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 제제)의 용도에 관한 것이며, 여기서 질환(들)은 (유리한 방식으로, 예를 들어 완전한 치유 또는 진정 시까지 그의 증상 중 하나 이상을 부분적으로 또는 완전히 제거함으로써) MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 반응하고, 특히 여기서 연관된 MDM2 또는 MDM4 및/또는 변이체는 (예를 들어, 과다 발현, 돌연변이 등으로 인한 다른 조절 메커니즘의 관계에서) 부적절하게 높거나 또는 정상 활성보다 더 높게 나타난다.
- [0948] 본 발명은 또한 하나 이상의 추가의 제약 활성화제, 예컨대 아폽토시스 및/또는 세포 주기 감속 또는 정지의 유도제에 대해, 및 하나 이상의 다른 화학요법제를 사용한 치료 이전의 세포 주기 감속 또는 정지의 유도를 통한 정상 세포의 화학보호에 대해 세포를 감수성화시키기 위한, 여전히 기능하는 p53 또는 그의 변이체를 함유하는 세포에서 세포 주기 감속 또는 바람직하게는 정지 및/또는 아폽토시스를 유도하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도, 정상 세포를 화학요법제 및/또는 치료에 대해 내성이 되게 하는 용도, 및/또는 화학요법제 또는 치료의 독성 부작용, 예컨대 점막염, 구내염, 구강건조증, 위장 장애 및/또는 탈모증을 초래하는 부작용으로부터 세포를 보호하는데 있어서의 용도에 관한 것이다.
- [0949] 화학식 I의 화합물은 또한 다른 항증식성 화합물과 조합하여 유익하게 사용될 수 있다. 이러한 항증식성 화합물은 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세소관 활성화 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 시클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제, 예컨대 RAD001; 항신생물성 항대사물; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물, 및 추가의 항혈관신생 화합물; 단백질 또는 지질 포스포타제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 고나도렐린 효능제; 항안드로겐제; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 조절제; 항증식성 항체, 예컨대 HCD122; 헤파라나제 억제제; Ras 종양원성 이소형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아솜 억제제; 혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물, 예컨대 플루다라빈; Flt-3의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PKC412; Hsp90 억제제, 예컨대 17-AAG (17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-테메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 (컨포마 테라퓨틱스(Conforma Therapeutics)) 및 AUY922; 테모졸로미드 (테모달(TEMODAL)TM); 키네신 방추사 단백질 억제제, 예컨대 SB715992 또는 SB743921 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), 또는 펜타미딘/클로르프로마진 (콤비네이토알

엑스(CombinatoRx)); PI3K 억제제, 예컨대 BEZ235; RAF억제제, 예컨대 RAF265; MEK 억제제, 예컨대 ARRY142886 (어레이 피오파마(Array PioPharma)), AZD6244 (아스트라제네카(AstraZeneca)), PD181461 (화이자(Pfizer)), 류코보린, EDG 결합제, 항백혈병 화합물, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 억제제, 아포토시스 조절제, 항증식성 항체 또는 다른 화학요법 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 대안적으로 또는 추가로, 이들은 수술, 이온화 방사선, 광역학 요법, 이식물, 예를 들어 코르티코스테로이드, 호르몬을 비롯한 다른 종양 치료 접근법과 조합되어 사용될 수 있거나, 또는 이들은 방사선증감제로서 사용될 수 있다. 또한, 항염증성 및/또는 항증식성 치료에서, 항염증성 약물과의 조합이 포함된다. 항히스타민 약물 물질, 기관지확장 약물, NSAID 또는 케모카인 수용체의 길항제와의 조합이 또한 가능하다.

[0950] 본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생성을 억제하는 화합물, 즉 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론을 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 것을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 및 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 엑세메스탄은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 아로마신(AROMASIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 포르메스탄은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 렌타론(LENTARON)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 파드로졸은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 아페마(AFEMA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 아리미덱스(ARIMIDEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 페마라(FEMARA) 또는 페마르(FEMAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아미노글루테티미드는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 오리메텐(ORIMETEN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아로마타제 억제제인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 호르몬 수용체 양성 종양, 예를 들어 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0951] 본원에 사용된 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과에 대해 길항작용을 하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 타목시펜, 톨메스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 타목시펜은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 놀바덱스(NOLVADEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 랄록시펜 히드로클로라이드는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 에비스타(EVISTA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 톨메스트란트는 US 4,659,516에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있거나, 또는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 파슬로덱스(FASLODEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 항에스트로겐인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예를 들어 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0952] 본원에 사용된 용어 "항안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질에 관한 것이며, 예를 들어 US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있는 비칼루타미드 (카소덱스(CASODEX)TM)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0953] 본원에 사용된 용어 "고나도렐린 효능제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 고세렐린은 US 4,100,274에 개시되어 있으며, 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 졸라덱스(ZOLADEx)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는 예를 들어 US 5,843,901에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.

[0954] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 I 억제제"는 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 그의 유사체인 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148 (WO99/17804의 화합물 A1)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이리노테칸은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 캄프토사르(CAMPTOSAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 하이캄틴(HYCANTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.

[0955] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 II 억제제"는 안트라시클린, 예컨대 독소루비신 (리포솜 제제, 예를 들어 케릭스(CAELYX) 포함), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 에토포시드는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 에토포포스(ETOPOPHOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 테니포시드는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 VM 26-브리스톨(VM 26-BRISTOL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 독소루비신은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 아드리블라스틴(ADRIBLASTIN) 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 에피루비신은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 파르모루비신(FARMORUBICIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 이다루비신은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 자베도

스(ZAVEDOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 미톡산트론은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 노반트론(NOVANTRON)의 시판 형태로 투여될 수 있다.

- [0956] 용어 "미세관 활성 화합물"은 타산, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코데르몰리드, 콜키신 및 에포틸론 및 그의 유도체, 예를 들어 에포틸론 B 또는 D 또는 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 미세관 안정화, 미세관 탈안정화 화합물 및 마이크로튜불린 중합 억제제에 관한 것이다. 파클리탁셀은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 타솔(TAXOL)TM의 시판 형태로 투여될 수 있다. 도세탁셀은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 타소테레(TAXOTERE)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 빈블라스틴 술페이트는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 빈블라스틴 R.P.(VINBLASTIN R.P.)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 빈크리스틴 술페이트는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 파르미스틴(FARMISTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 디스코데르몰리드는 예를 들어 US 5,010,099에 개시된 바와 같이 수득될 수 있다. 또한, WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시된 에포틸론 유도체가 포함된다. 에포틸론 A 및/또는 B가 특히 바람직하다.
- [0957] 본원에 사용된 용어 "알킬화 화합물"은 시클로포스포미드, 이포스포미드, 펠팔란 또는 니트로소우레아 (BCNU 또는 글리아델(Gliadel))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로포스포미드는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 시클로스티닌(CYCLOSTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 이포스포미드는, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 홀록산(HOLOXAN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [0958] 용어 "항신생물 항대사물"은 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 겐시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토트렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 폴산 길항제, 예컨대 페메트렉세드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 카페시타빈은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 젤로다(XELODA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 겐시타빈은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 겐자르(GEMZAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [0959] 본원에 사용된 용어 "플라틴 화합물"은 카르보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 카르보플라틴은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 카르보플라트(CARBOPLAT)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 엘록사틴(ELOXATIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [0960] 본원에 사용된 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화하고/감소시키는 화합물"; 또는 "단백질 또는 지질 포스포타제 활성"; 또는 "추가 항혈관신생 화합물"은 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예를 들어 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0961] a) 혈소판-유래의 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티니브, SU101, SU6668 및 GFB-111;
- [0962] b) 섬유모세포 성장 인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0963] c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 예컨대 WO 02/092599에 개시된 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 그의 성장 인자의 세포외 도메인을 표적화하는 항체;
- [0964] d) Trk 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 또는 에프린 B4 억제제;
- [0965] e) Axl 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0966] f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0967] g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제, 즉 C-kit 수용체 티로신 키나제 - (PDGFR 패밀리의 일부)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 이마티니브;
- [0968] h) c-Abl 패밀리의 구성원, 이들의 유전자-융합 산물 (예를 들어, BCR-Abl 키나제) 및 돌연변이의 활성을 표적

화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Abl 패밀리의 구성원 및 이들의 유전자-융합 산물의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙 또는 닐로티닙 (AMN107); PD180970; AG957; NSC680410; PD173955 (파크-데이비스(Parke-Davis)로부터); 또는 다사티닙 (BMS-354825);

[0969] i) 단백질 키나제 C (PKC) 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 패밀리의 구성원 MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt의 구성원, 및 Ras/MAPK 패밀리 구성원, 및/또는 시클린-의존성 키나제 패밀리 (CDK)의 구성원의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 및 특히 US 5,093,330에 개시된 이들 스타우로스포린 유도체, 예를 들어 미도스타우린 (추가 화합물의 예는, 예를 들어 UCN-01, 사핀글, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; 이시스 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물, 예컨대 WO 00/09495에 개시된 것; FTI; BEZ235 (P13K 억제제) 또는 AT7519 (CDK 억제제)를 포함함);

[0970] j) 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)TM) 또는 티르포스틴을 포함하는 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물 (티르포스틴은 바람직하게는 저분자량 ($M_r < 1500$) 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 화합물의 벤질리덴말로니트릴 부류 또는 S-아릴벤젠말로니트릴 또는 이중기질 퀴놀린 부류로부터 선택된 화합물, 보다 특히 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 거울상이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴)으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 화합물임);

[0971] k) 수용체 티로신 키나제의 상피 성장 인자 패밀리 (동종이량체 또는 이종이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이들의 돌연변이체의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 상피 성장 인자 수용체 패밀리의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 패밀리의 구성원, 예를 들어 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체, 및 특히 WO 97/02266 (예를 들어, 실시예 39의 화합물) 또는 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, 및 특히 WO 96/30347 (예를 들어, CP 358774로 공지된 화합물), WO 96/33980 (예를 들어, 화합물 ZD 1839) 및 WO 95/03283 (예를 들어, 화합물 ZM105180)에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 예를 들어 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)TM), 세특시맙 (에르비투스(Erbitux)TM), 이레사(Iressa), 타르세바(Tarceva), OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체 (WO 03/013541에 개시되어 있음); 및

[0972] l) c-Met 수용체의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Met의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포외 도메인을 표적화하거나 또는 HGF에 결합하는 항체

[0973] m) PI3K, 예컨대 BEZ235 또는 BKM120의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 및

[0974] n) 시클린 의존성 키나제 패밀리, 예컨대 PD 0332991의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물.

[0975] 추가의 항혈관신생 화합물은 그의 활성에 대한 또 다른 메카니즘, 예를 들어 단백질 또는 지질 키나제 억제와 무관한 메카니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 탈리도미드 (탈로미드(THALOMID)) 및 TNP-470을 포함한다.

[0976] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어 포스파타제 1, 포스파타제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예를 들어 오카다산 또는 그의 유도체이다.

[0977] 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은, 예를 들어 레티노산, α -, γ - 또는 δ -토코페롤, 또는 α -, γ - 또는 δ -토코트리엔올이다.

[0978] 본원에 사용된 용어 시클로옥시게나제 억제제는, 예를 들어 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스(CELEBREX)TM), 로페콕시브 (비옥스(VIOXX)TM), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐아세트산, 루미라콕시브를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0979] 본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 티루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "에트리돈산"은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 디드로넬(DIDRONEL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "클로드론산"은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 보네포스(BONEFOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "티루드론산"은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 스킨리드(SKELID)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "팔미드론산"은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 아레디아(AREDIA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "알렌드론산"은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 포사맥스(FOSAMAX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "이반드론산"은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 본드라나트(BONDRANAT)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "리세드론산"은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 악토넬(ACTONEL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "졸레드론산"은, 예를 들어 시판 형태, 예를 들어 상표명 조메타(ZOMETA)의 시판 형태로 투여될 수 있다.
- [0980] 용어 "mTOR 억제제"는, 라파마이신 (mTOR)의 포유동물 표적을 억제하고 항증식성 활성을 보유하는 화합물, 예컨대 시롤리무스 (라파문(Rapamune)TM), 에베롤리무스 (세르티칸오(Certican)TM 또는 아피니토르(Afinitor)TM), CCI-779 및 ABT578에 관한 것이다.
- [0981] 본원에 사용된 용어 "헤파라나제 억제제"는 헤파린 술페이트 분해를 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 상기 용어는 PI-88을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0982] 본원에 사용된 용어 "생물학적 반응 조절제"는 림포카인 또는 인터페론, 예를 들어 인터페론 γ 를 지칭한다.
- [0983] 본원에 사용된 용어 "Ras 종양원성 이소형 (예를 들어, H-Ras, K-Ras 또는 N-Ras)의 억제제"는 Ras의 종양원성 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 "파르네실 트랜스퍼라제 억제제", 예를 들어 L-744832, DK8G557 또는 R115777 (자르네스트라(Zarnestra))을 지칭한다.
- [0984] 본원에 사용된 용어 "텔로머라제 억제제"는 텔로머라제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 텔로머라제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 텔로머라제 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 텔로메스타틴이다.
- [0985] 본원에 사용된 용어 "메티오닌 아미노펩티다제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어 벤가미드 또는 그의 유도체이다.
- [0986] 본원에 사용된 용어 "프로테아솜 억제제"는 프로테아솜의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 프로테아솜의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어 보르테조미드 (벨케이드(Velcade)TM) 및 MLN 341을 포함한다.
- [0987] 본원에 사용된 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제" 또는 ("MMP" 억제제)는 콜라겐 펩티드모방체 및 비-펩티드모방체 억제제, 테트라졸릴 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티드모방체 억제제 바티마스타트 및 그의 경구 생체이용가능한 유사체 마리마스타트 (BB-2516), 프리노마스타트 (AG3340), 메타스타트 (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0988] 본원에 사용된 용어 "혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (FIt-3R)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 인터페론, 1-b-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비술판; 및 ALK 억제제, 예를 들어 역형성 림프종 키나제를 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0989] FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (FIt-3R)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 FIt-3R 수용체 키나제 패밀리의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 PKC412, TKI258, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518이다.
- [0990] 본원에 사용된 용어 "HSP90 억제제"는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해하거나, 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 17-알릴아미노, 17-데메톡시젤다나마이신 (17AAG), 젤다나마이신 유도체; 다른 젤다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다. 예시적인 HSP90 억제제는 AUY922이다.
- [0991] 본원에 사용된 용어 "아포토시스 조절제"는 Bcl2 패밀리의 구성원 (예컨대 ABT-263) 및 IAP 패밀리의 구성원 (예컨대

대 AEG40826)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 또는 공지되거나 비공지된 메카니즘(들)에 의한 작용에 의해 아폽토시스를 유도하는 화합물 (예를 들어, TRAIL 항체, DR5 항체)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0992] 본원에 사용된 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주맙 (헤르셉틴™), 트라스투주맙-DM1, 에르비투스, 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)™), 리툭시맙 (리툭산(Rituxan)™), PR064553 (항-CD40), 2C4 항체 및 HCD122 항체 (항-CD40)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항체는, 예를 들어 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2종 이상의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 의미한다.

[0993] 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 표준 백혈병 요법과 함께, 특히 AML의 치료를 위해 사용되는 요법과 함께 사용될 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 및/또는 AML의 치료에 유용한 다른 약물, 예를 들어 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미토산트론, 이다루비신, 카르보플라티늄 및 PKC412와 함께 투여될 수 있다.

[0994] 용어 "항백혈병 화합물"은, 예를 들어 피리미딘 유사체인 Ara-C를 포함하며, 이는 데옥시시티딘의 2'-알파-히드록시 리보스 (아라비노시드) 유도체이다. 하이포크산틴, 6-메르캅토피린 (6-MP) 및 플루다라빈 포스포에이트의 퓨린 유사체가 또한 포함된다.

[0995] 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 활성을 표적화하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 부티르산나트륨 및 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)은 히스톤 데아세틸라제로 공지된 효소의 활성을 억제한다. 구체적인 HDAC 억제제는 MS275, SAHA, FK228 (이전에 FR901228), 트리코스타틴 A, WO 02/22577에 개시된 LDH589 및 US 6,552,065에 개시된 화합물, 특히, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 락테이트 염을 포함한다.

[0996] 본원에 사용된 소마토스타틴 수용체 길항제는 소마토스타틴 수용체를 표적화하거나, 처리하거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 옥트레오티드 및 SOM230 (파시레오티드)을 지칭한다.

[0997] 종양 세포 손상 접근법은 이온화 방사선과 같은 접근법을 지칭한다. 상기 및 하기에 언급되는 용어 "이온화 방사선"은 전자기선 (예컨대 X선 및 감마선) 또는 입자 (예컨대 알파 및 베타 입자)로 발생하는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은 비제한적으로 방사선 요법에서 제공되며, 당업계에 공지되어 있다. 문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)]을 참조한다.

[0998] 본원에 사용된 용어 "EDG 결합제"는 림프구 재순환을 조정하는 면역억제제의 부류, 예컨대 FTY720을 지칭한다.

[0999] 용어 "리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제"는, 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드 (ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메르캅토피린 (특히, ALL에 대해 ara-C와 조합됨) 및/또는 펜토스타틴을 포함하나 이에 제한되는 것은 아닌 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오티드 유사체를 지칭한다. 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제는 특히 히드록시우레아 또는 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, 예컨대 PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 또는 PL-8이다 (문헌 [Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)]에 언급되어 있음).

[1000] 본원에 사용된 용어 "S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 억제제"는 US 5,461,076에 개시된 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1001] 또한, 특히 WO 98/35958에 개시된 VEGF의 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 숙시네이트, 또는 WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 및 EP 0 769 947에 개시된 것들; 문헌 [Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); 및 Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)]에 기재된 것들; WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재된 것들; 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)]에 기재된 안지오테스틴; 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)]에 기재된 엔도스타틴; 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맙; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들어 rhuMab 및 RHUFab, VEGF

아타머, 예를 들어 마큐곤; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgG1 항체, 안지오횰임 (RPI 4610) 및 베바시주맙 (아바스틴™), 악시티닙, (N-메틸-2-[[3-[(E)-2-피리딘-2-일메틸]-1H-인다졸-6-일]술폰]벤즈아미드, 또한 AG013736으로서 공지되고, PCT 공개 번호 WO 01/002369에 기재됨), 브리바닙 알라니네이트 ((S)-((R)-1-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일옥시)프로판-2-일)2-아미노프로판오에이트, 또한 BMS-582664로서 공지됨), 모테사닙 (N-(2,3-디히드로-3,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-피리디닐메틸)아미노]-3-피리딘카르복사아미드, 및 PCT 공개 번호 WO 02/066470에 기재된 것들), 파시레오티드 (또한 SOM230으로서 공지되고, PCT 공개 번호 WO 02/010192에 기재됨), 소라페닙 (상표명 넥사바르 (Nexavar)®로 판매됨)이 포함된다.

[1002] 본원에 사용된 광역학 요법은 암을 치료하거나 또는 예방하기 위해 광증감 화합물로 공지된 특정 화합물을 사용하는 요법을 지칭한다. 광역학 요법의 예는, 예를 들어 비수다인(VISUDYNE)™ 및 포르피머 소듐과 같은 화합물을 사용한 치료를 포함한다.

[1003] 본원에 사용된 혈관신생억제 스테로이드는 혈관신생을 차단하거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 예를 들어 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11- α -에피히드로코르티솔, 코르텍솔론, 17 α -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 테스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손을 지칭한다.

[1004] 코르티코스테로이드 함유 이식물은, 예를 들어 플루오시놀론, 텍사메타손과 같은 화합물을 지칭한다.

[1005] "다른 화학요법 화합물"은 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 유도제; shRNA 또는 siRNA; 또는 다른 화합물 또는 다른 또는 미지의 작용 메커니즘을 갖는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1006] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인되는 활성 화합물의 구조는 표준 일람 "The Merck Index" 현행판, 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션즈(IMS World Publications))로부터 입수할 수 있다.

[1007] 본 개시내용 내에 있는 어떠한 인용된 참고문헌도 본 발명의 특허성에 불리하게 영향을 미치는 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로 이해되지 않는다.

[1008] 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 상기 언급된 화합물은 당업계, 예컨대 상기 인용된 문헌에 기재된 바와 같이 제조 및 투여될 수 있다.

[1009] 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료 화합물과 조합하여 투여될 수 있으며, 가능한 조합요법은 고정된 조합물의 형태, 또는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료 (예방 포함) 화합물을 교대로 또는 서로 독립적으로 투여하는 형태, 또는 고정된 조합물 및 하나 이상의 다른 치료 화합물의 조합 투여를 취한다. 화학식 I의 화합물은, 특히 종양 요법에 있어서, 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광선요법, 수술적 개입, 또는 이들의 조합과 함께 나란히 또는 그에 추가로 투여될 수 있다. 장기 요법은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료 전략과 관련하여 아주반트 요법으로서 동등하게 가능하다. 다른 가능한 치료법은, 예를 들어 종양 퇴행 후에 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어 위험 환자에서의 화학예방 요법이다.

[1010] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 하나 이상의 치료 활성제와 조합하여 제공한다. 특히, 다른 치료제는 본원에 개시된 하나 이상의 조합 파트너로부터 선택된다.

[1011] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 그의 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로 투여되거나, 또는 다른 작용제와 동일한 제약 조성물 내에서 함께 투여될 수 있다.

[1012] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제를 포함하는 생성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료이다. 조합 제제로서 제공되는 생성물은, 동일한 제약 조성물에 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 함께 포함하는 조성물, 또는 개별 형태로, 예를 들어 키트의 형태로 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 포함하는 조성물을 포함한다.

[1013] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의로, 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.

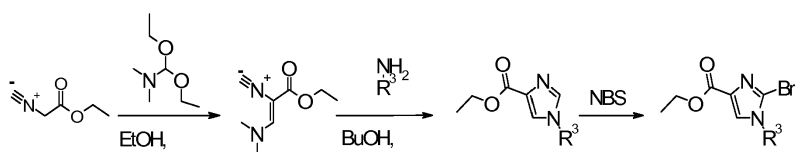
- [1014] 한 실시양태에서, 본 발명은 2종 이상의 개별 제약 조성물을 포함하며, 이들 중 적어도 1종이 화학식 I의 화합물을 함유하는 것인 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 팩킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는, 전형적으로 정제, 캡슐 등의 포장에 사용되는 블리스터 팩이다.
- [1015] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 보조하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.
- [1016] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조되고/거나 제제화될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 (i) 의사에게 조합 생성물로 배포되기 전에 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사의 지시 하에); (iii) 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차적 투여 동안에 환자 자신에서, 조합 요법으로 합해질 수 있다.
- [1017] 따라서, 본 발명은 MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 의약이 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 것인, MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공한다.
- [1018] 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물이 또 다른 치료제와의 투여를 위해 제조되는 것인, MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한, 다른 치료제가 화학식 I의 화합물과의 투여를 위해 제조되는 것인, MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공한다. 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물이 또 다른 치료제와 함께 투여되는 것인, MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한, 다른 치료제가 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 것인, MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공한다. 특히 MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태는 증식성 질환, 바람직하게는 암, 보다 바람직하게는 본원에 기재된 암 유형 중 하나이다.
- [1019] 본 발명은 또한 환자가 이전에 (예를 들어, 24시간 이내에) 또 다른 치료제로 치료된 바 있는 것인, MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 또한, 본 발명은 환자가 이전에 (예를 들어, 24시간 이내에) 화학식 I의 화합물로 치료된 바 있는 것인, MDM2/p53 및/또는 MDM4/p53 상호작용의 억제에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공한다.
- [1020] 합성 방법
- [1021] 전형적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 제공된 반응식, 중간 방법 및 실시예에 따라 제조될 수 있다. 당업자는 이러한 방법이 당업계에 공지된 방법을 사용하여 변형될 수 있음을 인지하고 있다. 예를 들어, 키랄 분리는 경로에서 초기에 또는 후기에 수행될 수 있다. 시약 또는 그 양은 교환되거나 최적화되고, 반응은 원-포트 반응이 가능하도록 변형될 수 있다.
- [1022] 약어
- [1023] Ac 아세틸
- [1024] AcOH 아세트산
- [1025] AlCl₃ 삼염화알루미늄
- [1026] aq. 수성
- [1027] API 대기압 이온화
- [1028] Boc tert-부톡시카르보닐
- [1029] 염수 포화 (실온에서) 염화나트륨 용액

[1030]	bs 넓은 단일선
[1031]	ⁿ BuOH n-부탄올
[1032]	^t Bu tert-부틸
[1033]	CDI 카르보닐 디이미다졸
[1034]	셀라이트(Celite) 셀라이트 코포레이션(Celite Corp. (월드 미네랄즈 인크.(World Minerals Inc.))), 미국 캘리포니아주 산타 바바라)의 상표명, 규조토를 기재로 하는 여과 보조제
[1035]	CH ₃ CN 아세토니트릴
[1036]	conc. 진한
[1037]	d 이중선
[1038]	DCM 디클로로메탄
[1039]	DEA 디에틸아민
[1040]	DIEIA N,N-디에틸-이소프로필아민
[1041]	DMAP 4-디메틸아미노피리딘
[1042]	DMF N,N-디메틸포름아미드
[1043]	DMSO 디메틸설폭시드
[1044]	ES-MS 전기분무 질량 분광측정법
[1045]	Et 에틸
[1046]	Et ₃ N 트리에틸아민
[1047]	Et ₂ O 디에틸 에테르
[1048]	EtOAc 에틸 아세테이트
[1049]	EtOH 에탄올
[1050]	equiv 당량
[1051]	h 시간
[1052]	HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트
[1053]	HBr 브로민화수소
[1054]	HCl 염화수소
[1055]	HOAt 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
[1056]	HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
[1057]	IPAm 이소프로필아민
[1058]	iPr 이소프로필
[1059]	K ₂ CO ₃ 탄산칼륨
[1060]	KHMDS 포타슘 헥사메틸디실라지드
[1061]	KO ^t Bu 포타슘-tert-부톡실레이트
[1062]	KOH 수산화칼륨

[1063]	K ₃ PO ₄ 인산칼륨
[1064]	LAH 수소화알루미늄리튬
[1065]	LC 액체 크로마토그래피
[1066]	LDA 리튬 디이소프로필아미드
[1067]	LiOH 수산화리튬
[1068]	Me 메틸
[1069]	MeI 메틸 아이오다이드
[1070]	MeOH 메탄올
[1071]	MgSO ₄ 황산마그네슘
[1072]	M 다중선
[1073]	min 분
[1074]	mL 밀리리터
[1075]	MS 질량 분광측정법
[1076]	MsCl 메탄술폰닐 클로라이드
[1077]	Ms ₂ O 메탄술폰산 무수물
[1078]	NaH 수소화나트륨
[1079]	NaHCO ₃ 중탄산나트륨
[1080]	Na ₂ CO ₃ 탄산나트륨
[1081]	NaOH 수산화나트륨
[1082]	NaOMe 소듐 메톡시드
[1083]	NaOEt 소듐 에톡시드
[1084]	NaO ^t Bu 소듐 tert-부톡시드
[1085]	Na ₂ SO ₄ 황산나트륨
[1086]	NBS N-브로모숙신이미드
[1087]	NCS N-클로로숙신이미드
[1088]	n.d. 결정되지 않음
[1089]	NH ₄ Cl 염화암모늄
[1090]	NH ₄ OH 수산화암모늄
[1091]	NIS N-아이오도숙신이미드
[1092]	NMM 4-N-메틸모르폴린
[1093]	NMR 핵 자기 공명
[1094]	Ph 페닐
[1095]	POCl ₃ 옥시염화인 (III)
[1096]	rt (또는 RT) 실온

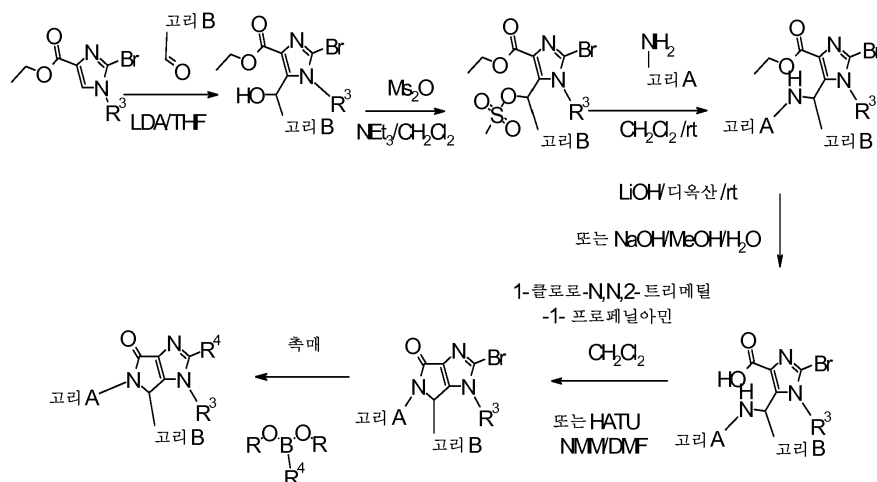
- [1097] R_f TLC 채류 인자
- [1098] s 단일선
- [1099] scCO₂ 초임계 CO₂
- [1100] sep 칠중선
- [1101] t 삼중선
- [1102] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [1103] TBAHS 테트라부틸암모늄 히드로젠 술페이트
- [1104] TBME tert-부틸메틸에테르
- [1105] TBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸암모늄 테트라플루오로보레이트
- [1106] TEA 트리에틸아민
- [1107] TFA 트리플루오로아세트산
- [1108] TFAA 트리플루오로아세트산 무수물
- [1109] THF 테트라히드로푸란
- [1110] TLC 박층 크로마토그래피
- [1111] TMS 트리메틸실릴
- [1112] TMSCl 트리메틸실릴 클로라이드
- [1113] t_R 채류 시간
- [1114] TsCl p-톨루엔술포닐 클로라이드
- [1115] TsOH p-톨루엔술포산
- [1116] UV 자외선
- [1117] ¹H-NMR 측정은 내부 표준으로서 트리메틸실란을 사용하거나 또는 사용하지 않는 브루커 울트라셴드(Bruker Ultrashield)TM 400 (400 MHz), 브루커 울트라셴드TM 600 (600 MHz) 또는 500 MHz DRX 브루커 크리오프로브 (Bruker CryoProbe) (500 MHz) 분광계 상에서 수행하였다. 화학적 이동 (δ-값)은 테트라메틸실란으로부터 ppm 다운필드로 보고되고, 커플링 상수 (J)는 Hz로 제시되며, 스펙트럼 분할 패턴은 단일선 (s), 이중선 (d), 이중선 이중선 (dd), 삼중선 (t), 사중선 (q), 다중선 또는 그 초과인 중첩 신호 (m), 넓은 신호 (br)로서 표시된다. 용매는 괄호 안에 제시된다.
- [1118] TLC는 각각 명명된 용매계를 사용하여 사전-코팅된 실리카 겔 60 F₂₅₄ 유리 플레이트 (머크(Merck), 독일 다름슈타트)를 사용하여 수행하였다. 가시화는 일반적으로 UV 광 (254 nm)에 의해 행해졌다.
- [1119] HPLC 조건:
- [1120] LC-MS 1:
- [1121] 칼럼: 아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18 2.1 x 30 mm, 2.7 μm. 유량: 1.2 mL/min. 칼럼 온도: 50 °C. 구배: 2%에서 98% B (1.4분), 98% B (0.75분), 98%에서 2% B (0.04분), 98% B (0.01분); A = 물 + 0.05% 포름산 + 0.05% 아세트산암모늄, B = 아세트니트릴 + 0.04% 포름산
- [1122] 검출 전체 스캔: 215-350 nM
- [1123] LC-MS 2:
- [1124] 칼럼: 액유티(Acquity) HSS T3 2.1 x 50 mm, 1.8 μm. 유량: 1.2 mL/min. 칼럼 온도: 50°C. 구배: 2%에서 98% B (1.4분), 98% B (0.75분), 98%에서 2% B (0.04분), 2% B (0.01분); A = 물 + 0.05% 포름산 + 3.75 mM 아세트산암모늄, B = 아세트니트릴 + 0.04% 포름산

- [1125] 검출 전체 스캔: 215-350 nM
- [1126] LC-MS 3:
- [1127] 칼럼: 액티비티 HSS T3 2.1 x 50 mm, 1.8 μ m. 유량: 1.2 mL/min. 칼럼 온도: 50°C. 구배: 2%에서 98% B (1.4 분), 98% B (0.75분), 98%에서 2% B (0.04분), 2% B (0.01분); A = 물 + 0.05% 포름산 + 0.05% 아세트산암모늄, B = 아세토니트릴 + 0.04% 포름산
- [1128] 검출 전체 스캔: 215-350 nM
- [1129] LC-MS 4:
- [1130] 칼럼: 액티비티 HSS T3 2.1 x 50 mm, 1.8 μ m. 유량: 1.0 mL/min. 칼럼 온도: 60°C. 구배: 5%에서 98% B (1.4 분), 98% B (0.75분), 98%에서 2% B (0.04분), 2% B (0.01분); A = 물 + 0.05% 포름산 + 3.75 mM 아세트산암모늄, B = 아세토니트릴 + 0.04% 포름산
- [1131] 검출 전체 스캔: 215-350 nM
- [1132] HPLC 방법:
- [1133] HPLC 1:
- [1134] 칼럼: 워터스 크로모리스 퍼포먼스(Waters Chromolith Performance) RP-18e 100-4,6. 유량: 2 mL/min. 칼럼 온도: 실온. 구배: 2% B (1분), 2%에서 100% B (8분), 100% B (2분), A = 물 중 0.1% HCOOH, B = 아세토니트릴 0.1% HCOOH
- [1135] HPLC 2:
- [1136] 칼럼: 뉴클레오실(Nucleosil) 100-3 C18 HD, 4.0 x 70 mm. 유량: 1 mL/min. 칼럼 온도: 30°C. 구배: 2%에서 100% B (5분), 100% B (1.5분), 100%에서 2% B (0.5분); A = 물 중 0.01% TFA, B = 아세토니트릴 중 0.01% TFA
- [1137] MS 방법:
- [1138] MS 1:
- [1139] 전기분무 이온화 질량 스펙트럼. 양성 및 음성 교호.
- [1140] DAD-UV 210-400 nm.
- [1141] 0.4초 내 스캔 범위 100-1600 Da
- [1142] 반응식 1:



- [1143]
- [1144] 반응식 1은 2-브로모-N-알킬-1H-이미다졸-4-카르복실산 에스테르 중간체 (예를 들어, 중간체 A)를 제조하는 하나의 대표적인 방법을 예시한다. 예시된 방법은 (Z)-3-디메틸아미노-2-이소시아노-아크릴산 에틸 에스테르 [CAS 72130-97-3]의 제조를 위한 공지된 문헌 절차 (문헌 [Org. Lett. 2002, 4(23), 4133]) 및 1급 아민과의 후속 고리화 반응에 따라, 환류하는 n-부탄올 중에서 전형적으로 수행되는 이미다졸 스캐폴드를 구축하였다. 그 후의 브로민화 단계는 전형적으로 용매계로서 THF, 아세토니트릴, 아세트산 또는 그의 혼합물 중 N-브로모숙신이미드를 사용하여 실온에서 수행된다.

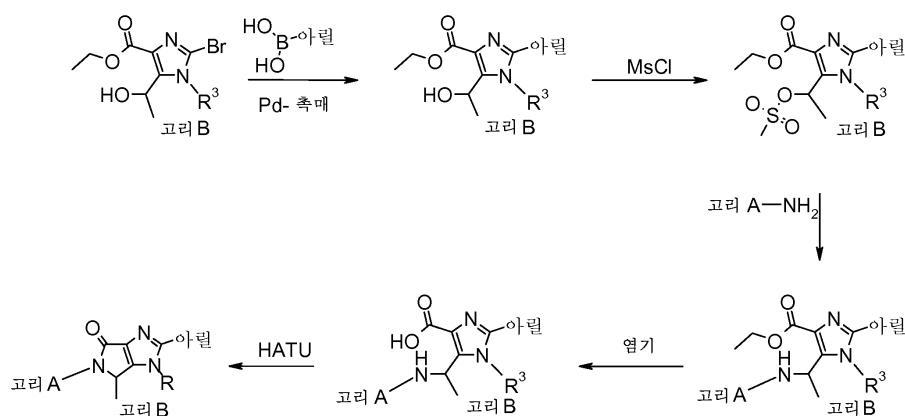
[1145] 반응식 2:



[1146]

[1147] 반응식 2는 본 발명의 화합물 (예를 들어, 실시예 1)을 제조하는 하나의 방법을 예시한다. 2-브로모 이미다졸 4-카르복실산 에스테르는 저온 (전형적으로, -70°C 내지 -80°C 에서 LDA; THF)에서 금속화되고, 대표적인 벤즈알데히드의 첨가에 의해 켄칭된다. 생성된 알콜 생성물은 0°C 내지 10°C 의 온도 범위에서 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 메실 무수물로의 처리에 의해 상응하는 메실레이트 유도체로 전환된다. 메실레이트는 적절한 1급 아민 또는 아닐린의 첨가에 의해 친핵성 치환에 계내 적용되고; 여기서 전형적으로 반응은 주위 온도에서 완료되도록 한다. 카르복실산 에스테르의 가수분해는 주위 온도 또는 약간 승온에서 THF/메탄올/물의 용매 혼합물 중 알칼리 염기, 예컨대 수산화리튬 또는 수산화나트륨으로의 처리에 의해 달성된다. 비시클릭 코어를 구축하기 위한 폐환은 유기 염기 (예를 들어, NMM; 휘니그(Huenig) 염기)의 존재 하에 시약, 예컨대 HATU 또는 TBTU를 사용하여, 전형적으로 DMF를 용매로서 사용하여, 또는 CH_2Cl_2 중 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민, 또는 POCl_3 또는 POBr_3 를 사용하여 분자내 아마이드 커플링에 의해 달성되어 각각 산 클로라이드 또는 브로마이드를 형성하고, 이들은 고리화를 겪을 수 있다. 생성된 2-브로모 이미다조 피롤리딘은 중간체와 아릴- 또는 헤테로아릴보론산 에스테르 또는 -산과의 최종 교차 커플링 반응은 스즈키-유형 조건 하에 수행되고; 이는 80°C 내지 100°C 의 온도 범위에서 용매계, 예컨대 디옥산/물 중 과량의 무기 염기 (예를 들어, K_3PO_4 또는 KF)의 존재 하에 촉매, 예컨대 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 또는 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용한다.

[1148] 반응식 3:

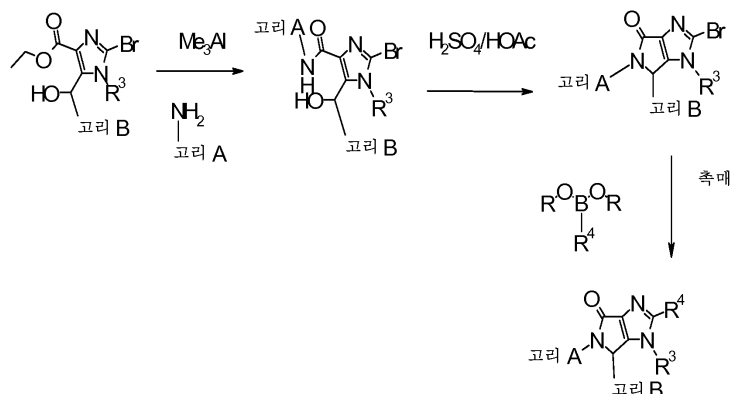


[1149]

[1150] 반응식 3은 단계의 반전 순서에 따라 본 발명의 화합물 (예를 들어, 실시예 64)을 제조하는 대안적 방법을 예시한다. 상기 기재된 바와 동일한 방법에 의해 수득된 알콜 중간체는 아릴 보로네이트 또는 보론산과의 팔라듐 촉매된 교차 커플링 반응에 적용된다. 생성된 생성물의 알콜 관능기는 이어서 메실화되고, 상기 기재된 바와 유사한 또는 동일한 조건 (MsCl 또는 Ms_2O)을 사용하는 적절한 아민과의 친핵성 치환 반응에 제공된다. 최종적으로 비시클릭 이미다조-피롤리딘은 스캐폴드는 에스테르 가수분해에 의해, 및 다시 약간 승온 (60 -80°C)에서

용매, 예컨대 DMF 중 HATU를 커플링 시약으로서 사용하는 분자내 아미드 커플링에 의해 구축된다.

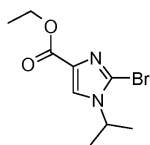
반응식 4:



반응식 4는 본 발명의 화합물 (예를 들어, 실시예 85/86)의 제조를 위한 또 다른 대안적 경로를 예시한다. 이와 함께 이미다조 에스테르 중간체와의 직접 아미드화는 트리메틸 알루미늄에 의해 달성되며, 이 후 산성 조건 (예를 들어, H_2SO_4) 하에 벤질계 알코올의 분자내 치환을 통해 5/5 비사이클이 구축된다. 아틸 보론산 또는 에스테르와의 최종 커플링 단계는 상기 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 수행된다.

달리 언급되지 않는 한, 모든 반응은 불활성 분위기 (아르곤) 하에 수행된다.

중간체 A: 2-브로모-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

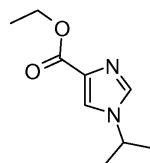


NBS (38.9 g, 218 mmol)를 THF (500 ml) 중 1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 A1; 30.6 g, 168 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 30% 수성 $Na_2S_2O_3$ 및 물로 2회 세척하고, EtOAc로 재추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 증발시켰다. 나머지 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헵탄/EtOAc, 100:0 → 25:75)에 의해 정제하였다.

t_R : 0.81 min

(LC-MS 2); ESI-MS: 261.3/263.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 4.46 (sep, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.42 (d, 6H), 1.26 (t, 3H).

단계 A1: 1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

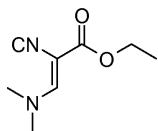


프로판-2-아민 (161 ml, 189 mmol)을 n-BuOH (250 ml) 중 ((Z)-2-N,N-디메틸아미노-1-에톡시카르보닐-비닐)-메틸리딘-암모늄 (단계 A2; 32 g, 189 mmol)의 용액에 첨가하고, 130°C에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 남아있는 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 20:80)에 의해 정제하였다.

^1H -NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.44 (sep, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.40 (d, 6H), 1.23 (t, 3H).

[1163] 단계 A2: (Z)-3-디메틸아미노-2-이소시아노-아크릴산 에틸 에스테르



[1164]

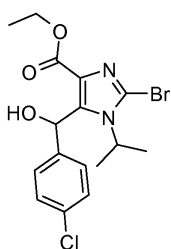
[1165] 0℃에서 EtOH (6.5 L) 중 에틸-2-이소시아네이트 (575 g, 5083 mmol)의 용액에 1,1-디에톡시-N,N-디메탄아민 (1.2 L, 6608 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TBME (1.5 L)로 희석하고, 실리카 겔 상에 고정하고, 여과하였다. 모액을 농축시켰다. 잔류물을 MPLC (칼럼 880 x 150 mm, 7 kg 실리카 겔, 유량 1000 mL/min, 헵탄/EtOAc, 85:15 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[1166]

t_R : 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 169.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.15 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.20 (bs, 6H), 1.26 (t, 3H).

[1167]

중간체 B: 2-브로모-5-[(4-클로로페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1168]

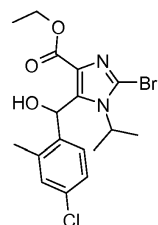
[1169] LDA (63 mL, THF 중 2M 용액, 126 mmol)을 -78℃에서 THF (200 mL) 중 2-브로모-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 A; 11.0 g, 42.1 mmol)의 용액에 천천히 (30분에 걸침) 첨가하였다. -78℃에서 2시간 후, THF (10 mL) 중 4-클로로벤즈알데히드 (8.9 g, 63.2 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 -20℃로 30분에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 아세트산 6 mL로 켄칭하고, 농축시키고, EtOAc/물에 녹이고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 60:40)에 의해 정제하여 오렌지색 발포체를 수득하였다. 이를 10% Et₂O/헥산 100 mL로 밤새 처리하고, 생성된 고체를 여과하고, 헥산으로 행구어 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1170]

ESI-MS: 403.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 0.90 (d, *J*=7.04 Hz, 3 H) 1.26 (t, *J*=7.04 Hz, 3 H) 1.45 (d, *J*=7.04 Hz, 3 H) 4.25 (qd, *J*=7.04, 3.13 Hz, 2 H) 4.69 (quin, *J*=7.04 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=4.30 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J*=4.30 Hz, 1 H) 7.27 (m, *J*=8.60 Hz, 2 H) 7.41 (m, *J*=8.60 Hz, 2 H); *R*_f = 0.15 (헥산/EtOAc, 60:40)

[1171]

중간체 C: 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



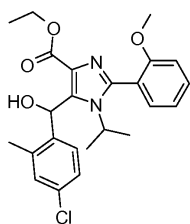
[1172]

[1173] 표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 4-클로로-2-메틸 벤즈알데히드를 사용하여 수득하였다.

[1174]

ESI-MS: 417.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7.46 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.77 (sep, 1H), 4.25 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.02 (d, 3H).

- [1175] 중간체 D: 5-[(4-클로로-2-메틸-페닐) 히드록시메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1176]

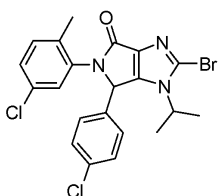
- [1177] 디옥산 (80 ml)/H₂O (20 ml) 중 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 C; 3.5 g, 8.4 mmol)의 용액에 2-메톡시-페닐 보론산 (2.0 g, 13.2 mmol), K₂CO₃ (3 g, 21.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 탈기시킨 다음, Pd(PPh₃)₄ (1.7 g, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하여 완전한 전환을 얻었다. 디옥산을 감압 하에 제거하였다. 잔류 물질을 EtOAc 중에 용해시키고, 염수로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상에 고정시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 용매: CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 → 80:20)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다.

t_R: 1.27

min (LC-MS 2); ESI-MS 433.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7.56-7.48(m, 2H), 7.29-7.05 (m, 3H), 7.34-7.29(m, 1H), 7.10-7.96 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.73/3.68 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.58 (d, 3H).

[1178]

- [1179] 중간체 E: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



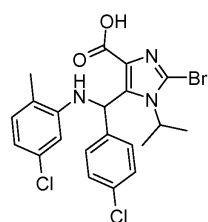
[1180]

- [1181] 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-5-클로로-2-메틸-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 (단계 E1; 4.7 g, 9.4 mmol), TBTU (3.6 g, 11.3 mmol), DIEA (3.6 g, 28.2 mmol)를 DMF (50 mL) 중에 용해시키고, 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc, 100:0 → 40:60)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

ESI-MS: 479.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 0.74 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.25 (d, *J*=6.65 Hz, 1 H) 1.30 - 1.46 (m, 3H) 1.84 (br. s., 2 H) 4.52 (dt, *J*=13.39, 6.79 Hz, 1 H) 6.55 (br. s., 1 H) 7.03 - 7.30 (m, 4 H) 7.36 (d, *J*=7.82 Hz, 2 H) 7.72 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H).

[1182]

- [1183] 단계 E1: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-5-클로로-2-메틸-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1184]

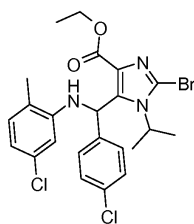
[1185] NaOH (100 mL, 2 M 수용액, 200 mmol)을 THF (100 mL) 및 MeOH (100 mL) 중 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-5-클로로-2-메틸-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 E2; 5.0 g, 9.6 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. THF 및 MeOH를 증발시킨 다음, 혼합물을 EtOAc/H₂O 중에 희석하고, pH를 묽은 HCl을 사용하여 5로 조정하였다. 수성 층을 EtOAc로 1회 추출하였다. 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 희백색 발포체를 수득하였다.

ESI-MS: 598.2 [M+H]⁺

(LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 1.20 (d, *J*=18.38 Hz, 3 H) 1.44 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 4.97 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=7.82, 1.95 Hz, 2 H) 6.78 (d, *J*=2.35 Hz, 1 H) 7.03 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.42 (m, *J*=8.60 Hz, 2 H).

[1186]

[1187] 단계 E2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-5-클로로-2-메틸-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1188]

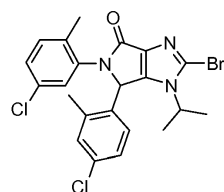
[1189] Ms₂O (3.6 g, 20.9 mmol)를 DCM (80 mL) 중 2-브로모-5-[(4-클로로페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 B; 4.2 g, 20.9 mmol) 및 TEA (5.3 g, 52.0 mmol)의 교반 용액에 5 °C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 5 °C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 5-클로로-2-메틸 아닐린 (2.2 g, 15.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분 내에 실온에 도달하도록 하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/헥산 2:8)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

ESI-MS: 526.2 [M+H]⁺ (LC-MS

2); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 1.15 (dd, *J*=9.97, 4.11 Hz, 2 H) 1.15 (s, 1 H) 1.24 (t, *J*=7.23 Hz, 3 H) 1.45 (d, *J*=7.04 Hz, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 4.24 (quin, *J*=6.74 Hz, 2 H) 4.83 - 5.04 (m, 1 H) 5.92 (d, *J*=5.47 Hz, 1 H) 6.47 (bs, 1 H) 6.63 (dd, *J*=7.82, 1.95 Hz, 1 H) 6.79 (bs, 1 H) 7.04 (d, *J*=8.21 Hz, 1 H) 7.26 (m, *J*=8.60 Hz, 2 H) 7.43 (m, *J*=8.60 Hz, 2 H).

[1190]

[1191] 중간체 F: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로 [3,4-d]이미다졸-4-온



[1192]

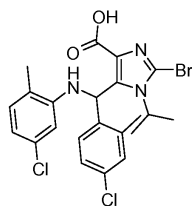
[1193] 단계 F1로부터의 생성물 (4.6 g, 7.1 mmol)을 DMF (100 mL) 중에 용해시키고, NMM (2.2 g, 2.3 mL, 21.3 mmol) 및 HATU (2.8 g, 7.5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 완결 후, 온도를 80 °C로 상승시키고, 교반을 3시간 동안 계속하였다. DMF를 감압 하에 제거하고, 잔류 물질을 EtOAc 중에 용해시켰다. 유기 용액을 수성 시트르산 용액, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 헥산/EtOAc로 결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1194]

*t*_R: 1.27 min (LC-MS 1); ESI-MS: 491.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1195] 단계 F1: 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-클로로-2-메틸-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르

복실산



[1196]

[1197]

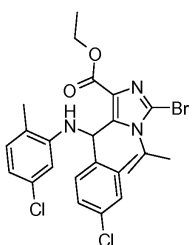
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 F2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1198]

[1199]

ESI-MS: 512.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (3H), 1.50 (bs, 3H), 1.29 (bs, 3H).

단계 F2: 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-클로로-2-메틸-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1200]

[1201]

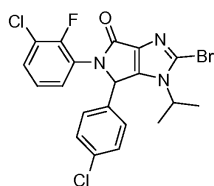
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 C) 및 2-메틸-5-클로로아닐린을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1202]

[1203]

t_R : 1.46 min (LC-MS 1);
ESI-MS: 540.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.97 (dd, 2H), 6.73 (bs, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.02 (sep, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.22 (t, 3H).

중간체 G: 2-브로모-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1204]

[1205]

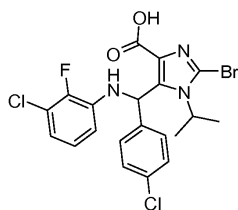
표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 G1로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1206]

[1207]

t_R : 1.19 min (LC-MS 1); ESI-MS: 484.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

단계 G1: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-클로로-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1208]

[1209]

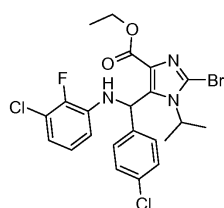
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 G2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

ESI-MS: 502.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7.46 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 4.82 (sep, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.18 (d, 3H).

[1210]

[1211]

단계 G2: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐)-4-클로로-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1212]

[1213]

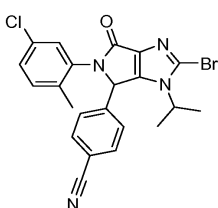
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 B) 및 2-플루오로-3-클로로-아닐린을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7.46 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 4.82 (sep (1H), 4.26 (q, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.17 (d, 3H).

[1214]

[1215]

중간체 H: 4-[2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1216]

[1217]

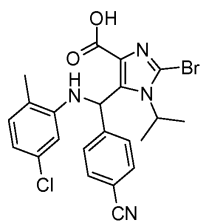
표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 H1로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

t_R: 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 469.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1218]

[1219]

단계 H1: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1220]

[1221]

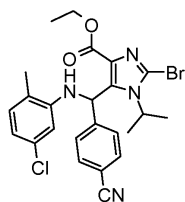
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 H2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1222]

t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 486.9 [M-H]⁺ (LC-MS 2).

[1223]

단계 H2: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1224]

[1225]

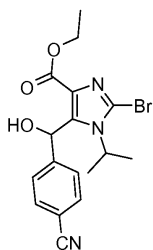
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-시아노-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 H3) 및 5-클로로-2-메틸-아닐린을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1226]

t_R : 1.35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 515.2 [M-H]⁺ (LC-MS 2); R_f : 0.16 (헥산 / EtOAc, 3:1).

[1227]

단계 H3: 2-브로모-5-[(4-시아노-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1228]

[1229]

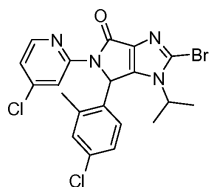
LDA (THF 중 2 M, 53.6 mL, 107 mmol)를 THF (400 mL) 중 중간체 A (20 g, 77 mmol)의 냉각된 (-78°C) 용액에 천천히 (30분에 걸쳐) 첨가하였다 (첨가 동안, 온도가 -70°C로 상승됨). 혼합물을 1시간 동안 -78°C에서 교반하였다. THF (100 mL) 중 4-시아노벤즈알데히드 (14 g, 107 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 -78°C에서 교반한 다음, 1시간에 걸쳐 -20°C로 가온하고, 아세트산 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:1)에 이어서 EtOAc 중 연화처리에 의해 정제하여 표제 화합물 20.1 g을 수득하였다.

[1230]

t_R : 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 392.2/394.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f : 0.29 (헥산/EtOAc, 1:1).

[1231]

중간체 I: 2-브로모-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(4-클로로-피리디닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로 [3,4-d]이미다졸-4-온



[1232]

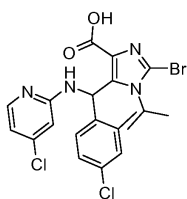
[1233] 표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 I1로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

t_R : 1.38 min (LC-MS 1); ESI-MS: 481.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.27 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.49 (sep, 1H), 2.80 (s, 3H); 1.36 (d, 3H), 0.69 (d, 3H).

[1234]

[1235] 단계 I1: 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-(4-클로로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1236]

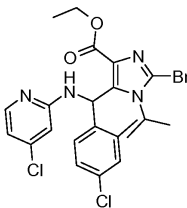
[1237] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 I2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

t_R : 1.24 min (LC-MS 1); ESI-MS: 499.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.91 (d, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (bs, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.72 (sep, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 0.99 (d, 3H).

[1238]

[1239] 단계 I2: 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-(4-클로로-피리딘-2-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1240]

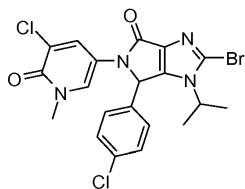
[1241] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 C) 및 2-아미노-4-클로로-피리딘을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1242]

t_R : 1.42 min (LC-MS 1); ESI-MS: 527.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1243]

중간체 J: 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



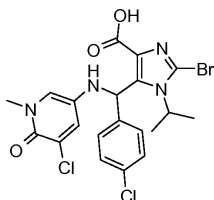
[1244]

[1245] 표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 J1로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

t_R : 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 497.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.88 (s, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.55 (sep, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.42 (d, 3H), 0.68 (d, 3H).

[1246]

[1247] 단계 J1: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-4-클로로-페닐]-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



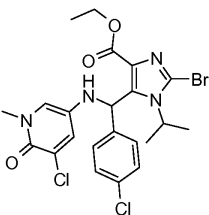
[1248]

[1249] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 J2로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다.

t_R : 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 515.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.47 (bs, 1H), 4.61 (sep, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.27 (d, 3H).

[1250]

[1251] 단계 J2: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-4-클로로-페닐]-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



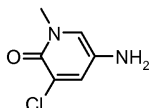
[1252]

[1253] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 B) 및 단계 J3으로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 543.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1254]

[1255] 단계 J3: 5-아미노-3-클로로-1-메틸-1H-피리딘-2-온



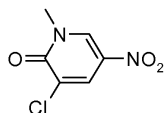
[1256]

[1257] 단계 J4에서 제조된 화합물 (3.4 g, 18.1 mmol), 철 분말 (3 g, 54.3 mmol), EtOH (68 mL) 및 수성 포화 NH_4Cl 용액 (17 mL)의 혼합물을 1시간 동안 환류에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 97:3)에 의해 정제하여 표제 화합물 2.7 g을 수득하였다.

ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.06 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.36 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.42 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H).

[1258]

[1259] 단계 J4: 3-클로로-1-메틸-5-니트로-1H-피리딘-2-온

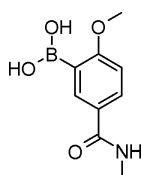


[1260]

[1261] 메틸 아이오다이드 (0.12 mL, 1.73 mmol)를 DMF (5 mL) 중 3-클로로-2-히드록시-5-니트로피리딘 (0.2 g, 1.15 mmol) 및 K₂CO₃ (0.32 g, 2.23 mmol)의 냉각된 (0℃) 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하고, 물의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.136 g을 수득하였다.

[1262] t_R: 0.64 min (LC-MS 2); ESI-MS: 189 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f=0.50 (헥산/EtOAc, 1:1).

[1263] 중간체 K: 5-N-메틸-카르복사미도-2-메톡시-페닐 보론산

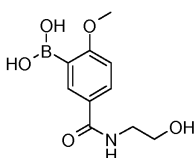


[1264]

[1265] 5-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 (200 mg, 1.0 mmol)을 DMF (6 mL) 중에 용해시키고, 메틸아민 (THF 중 2 M 용액, 2.0 mmol)에 이어서 HATU (430 mg, 1.1 mmol) 및 NMM (450 μL, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반되도록 하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 희석하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 DCM 중에서 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1266] ESI-MS: 210.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.23 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

[1267] 중간체 L: 5-N-(2-히드록시에틸)-카르복사미도-2-메톡시-페닐 보론산

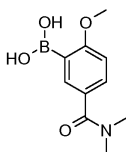


[1268]

[1269] 표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 5-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 및 에탄올아민을 사용하여 제조하였다.

[1270] ESI-MS: 240.2 [M+H]⁺ LC-MS 2; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.60 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H).

[1271] 중간체 M: 5-N,N-디메틸-카르복사미도-2-메톡시-페닐 보론산



[1272]

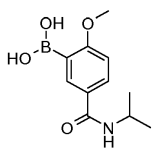
[1273] 표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 5-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 및 디메틸아민 (THF 중 2M 용액)을 사용하여 제조하였다.

ESI-MS: 223.2

[M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (s, 6H).

[1274]

중간체 N: 5-N-이소프로필-카르복스아미도-2-메톡시-페닐 보론산



[1276]

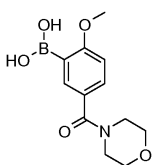
표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 5-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 및 이소프로필아민을 사용하여 제조하였다.

ESI-MS: 238.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2);

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.08 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.21 (sept, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.15 (d, 6H).

[1278]

중간체 O: 5-모르폴린-카르보닐-2-메톡시-페닐 보론산



[1280]

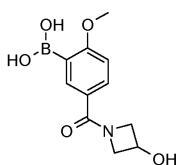
표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 5-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 및 모르폴린을 사용하여 제조하였다.

ESI-MS: 266.5 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-

NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 4H).

[1282]

중간체 P: 5-(3-히드록시-아제티딘)-카르보닐-2-메톡시-페닐 보론산



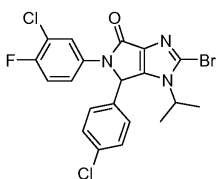
[1284]

표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 5-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 및 2-히드록시-아제티딘을 사용하여 제조하였다.

t_R: 0.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 254.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1286]

중간체 Q: 2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온

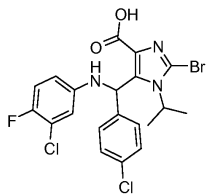


[1288]

[1289] 표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 Q1로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다.

[1290] t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 484.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1291] 단계 Q1: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-클로로-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



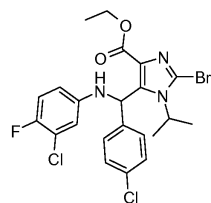
[1292]

[1293] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하였다.

t_R : 1.20 min
(LC-MS 2); ESI-MS: 502.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.46 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.01 (sep, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.17 (d, 3H).

[1294]

[1295] 단계 Q2: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-클로로-페닐아미노]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

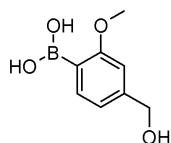


[1296]

[1297] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 B) 및 3-클로로-4-플루오로-아닐린을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1298] t_R : 1.38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 530.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1299] 중간체 R: 4-(히드록시메틸)-2-메톡시-페닐 보론산

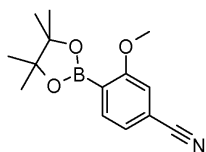


[1300]

[1301] 4-카르복시-2-메톡시페닐보론산 (500 mg, 2.5 mmol)을 THF (25 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이 온도에서 LAH (THF 중 2 M 용액; 3.3 mL, 6.6 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반되도록 한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 재냉각시키고, MeOH의 첨가에 의해 켄칭하였다. 셀라이트 및 Na_2SO_4 를 첨가하고, 15분 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1302] t_R : 0.46 min (LC-MS 2).

[1303] 중간체 S: 3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2일벤조니트릴

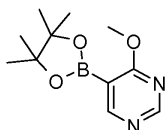


[1304]

[1305] 4-브로모-3-메톡시-벤조니트릴 (300 mg, 1.4 mmol)을 디옥산 (2.5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 아르곤으로 플러싱하였다. 비스-피나콜레이토디보론 (719 mg, 2.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0.07 mmol) 및 KOAc (417 mg, 4.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 이 온도에서 19시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (25g 실리카 겔 카트리지, 헥산/EtOAc, 100:0 → 60:40)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1306]

[1307] 중간체 T: 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리미딘



[1308]

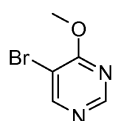
[1309] DMSO (2 mL) 중 단계 T1에서 제조된 화합물 (3 g, 15.9 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (4.43 g, 17.5 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 착물 (0.648 g, 0.794 mmol) 및 KOAc (4.67 g, 47.6 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 100℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 Et₂O 중에서 비등시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 헥산 중에 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물 1.19 g을 수득하였다. 상응하는 보론산에 대하여.

[1310]

t_R: 0.36 min (LC-MS 2); ESI-MS: 155.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1311]

단계 T1: 5-브로모-4-메톡시-피리미딘



[1312]

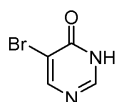
[1313] 단계 T2에서 제조된 화합물 (3.13 g, 17.9 mmol) 및 POCl₃ (16.7 mL, 179 mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (30 mL) 중에 용해시키고, 5℃로 냉각시켰다. MeOH (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 연화처리하여 표제 화합물 3.2 g을 수득하였다.

[1314]

API-MS: 189.0 [M+H]⁺.

[1315]

단계 T2: 5-브로모-3H-피리미딘-4-온



[1316]

[1317] AcOH (100 mL) 중 3H-피리미딘-4-온 (11 g, 114 mmol), 브로민 (6.5 mL, 126 mmol) 및 KOAc (33.7 g, 343

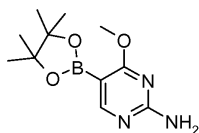
mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 백색 고체 30 g을 수득하였다. 이 고체를 CH_2Cl_2 /물 중에 용해시키고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1)로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 3.1 g을 수득하였다 (화합물은 물 중에 가용성이고, 반복되는 추출에도 불구하고 수성 층 중에 머물러 있음).

[1318]

t_R : 0.35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 175.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1319]

중간체 U: 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리미딘-2-일아민



[1320]

[1321]

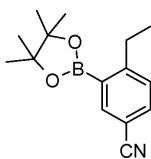
디옥산 (60 mL) 중 5-브로모-4-메톡시피리미딘-2-아민 (2.27 g, 11.1 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (3.1 g, 12.2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 착물 (0.453 g, 0.555 mmol) 및 KOAc (3.27 g, 33.3 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 115°C 에서 20시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 톨루엔 (60 mL)으로 희석하고, 초음파처리하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 톨루엔으로 행구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물 3.9 g (30% 순도)을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다. 상응하는 보론산에 대하여.

[1322]

t_R : 0.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 170.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1323]

중간체 V: 4-에틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤조니트릴



[1324]

[1325]

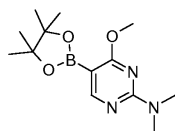
표제 화합물을 중간체 T에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 2 당량의 3-브로모-4-에틸벤조니트릴을 사용하였고 (문헌 [Wagner, P. J.; Wang, L. Organic Letters, 2006, 8, 645-647]), 반응 혼합물을 4시간 동안 100°C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 의 포화 수용액의 첨가에 의해 퀀칭하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 NaHCO_3 의 포화 수용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:0 $\rightarrow$ 92:8)에 의해 정제하여 표제 화합물 (75% 순도)을 수득하였다.

[1326]

t_R : 1.39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 275.4 $[\text{M}+18]^+$ (LC-MS 2).

[1327]

중간체 W: [4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리미딘-2-일]-디메틸-아민



[1328]

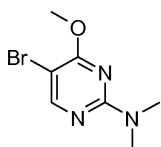
[1329]

표제 화합물을 중간체 U에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 W1에서 제조된 화합물, 0.1 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 10시간 동안 105°C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 톨루엔으로 희석하고, 초음파처리하고, 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 톨루엔으로 행구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (50% 순도)을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다. 상응하는 보론산에 대하여.

[1330]

t_R : 0.40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 198.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1331] 단계 W1: (5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일)-디메틸-아민

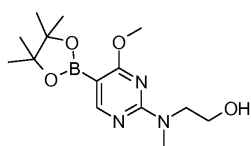


[1332]

[1333] THF (20 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-메톡시피리미딘 (3 g, 13.4 mmol) 및 디메틸아민 (THF 중 2 M, 33.6 mL, 67.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 2.95 g을 수득하였다.

[1334] t_R : 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 232.0/234.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.34 (헥산/EtOAc 9:1).

[1335] 중간체 X: 2-([4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리미딘-2-일]-메틸-아미노)-에탄올

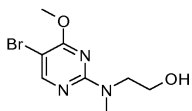


[1336]

[1337] 표제 화합물을 중간체 U에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 X1에서 제조된 화합물, 0.15 당량의 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 8시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 톨루엔으로 희석하고, 초음파처리하고, 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 톨루엔으로 헹구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (50% 순도)을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다. 상응하는 보론산에 대하여.

[1338] t_R : 0.38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 228.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1339] 단계 X1: 2-[(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올

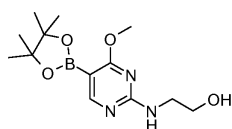


[1340]

[1341] THF (40 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-메톡시피리미딘 (5 g, 22.4 mmol) 및 2-(메틸아미노)에탄올 (2.19 g, 29.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 3:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 5.38 g을 수득하였다.

[1342] t_R : 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 262.1/264.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.15 (헥산/EtOAc 3:2).

[1343] 중간체 Y: 2-[4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리미딘-2-일아미노]-에탄올

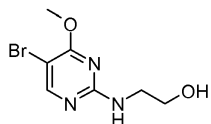


[1344]

[1345] 표제 화합물을 중간체 U에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 Y1에서 제조된 화합물, 0.15 당량의 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 톨루엔으로 희석하고, 초음파처리하고, 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 톨루엔으로 헹구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (30% 순도)을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[1346] t_R : 0.38 min (LC-MS 2); API-MS: 296.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1347] 단계 Y1: 2-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-에탄올

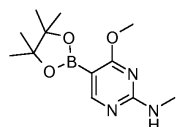


[1348]

[1349] THF (50 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-메톡시피리미딘 (5 g, 22.4 mmol) 및 2-아미노 에탄올 (1.76 mL, 29.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 2-아미노 에탄올 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 3:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 4.08 g을 수득하였다.

[1350] t_R : 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 248.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.06 (헥산/EtOAc 3:2).

[1351] 중간체 Z: [4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리미딘-2-일]-메틸-아민

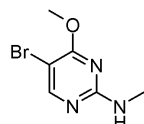


[1352]

[1353] 표제 화합물을 중간체 U에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 Z1에서 제조된 화합물, 0.1 당량의 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 105°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 톨루엔으로 희석하고, 30분 동안 초음파처리하고, 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 톨루엔으로 행구었다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 희석하고, 30분 동안 초음파처리하고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (50% 순도)을 수득하였고, 이를 정제 없이 사용하였다. 상응하는 보론산에 대하여.

[1354] t_R : 0.35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 184.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1355] 단계 Z1: (5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일)-메틸-아민

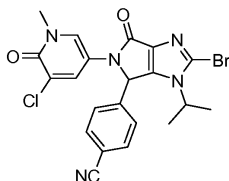


[1356]

[1357] THF (20 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-메톡시피리미딘 (3 g, 13.4 mmol) 및 메틸아민 (THF 중 2 M, 50 mL, 100 mmol)의 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 2.5 g을 수득하였다.

[1358] t_R : 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 218/220.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.39 (헥산/EtOAc 1:1).

[1359] 중간체 AA: 4-[2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-5,6-디히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

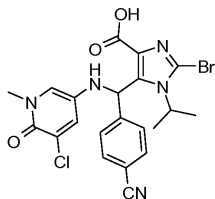


[1360]

[1361] DMF (6 mL) 중 단계 AA1에서 제조된 화합물 (541 mg, 1.1 mmol), TBTU (482 mg, 1.5 mmol), DIEA (0.562 mL, 3.2 mmol)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물 중에 희석하고, EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 연화처리에 의해 정제하여 표제 화합물 385 mg을 수득하였다.

[1362] t_R : 0.83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 486.1/488.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1363] 단계 AA1: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카복실산

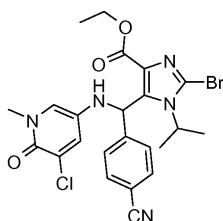


[1364]

[1365] THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 단계 AA2에서 제조된 화합물 (675 mg, 1.27 mmol) 및 NaOH (물 중 2 M, 5 mL, 10 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. THF 및 MeOH를 증발시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc/물 중에 희석하고, pH를 묽은 HCl을 사용하여 5로 조정하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 표제 화합물 545 mg을 수득하였다.

[1366] t_R : 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 504.2/506.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1367] 단계 AA2: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르

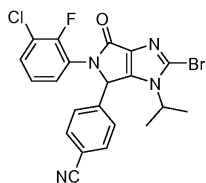


[1368]

[1369] Ms_2O (1.05 g, 6.05 mmol)를 CH_2Cl_2 (25 mL) 중 단계 H3에서 제조된 화합물 (1.19 g, 3.02 mmol) 및 Et_3N (2.1 mL, 15.1 mmol)의 차가운 (5°C) 용액에 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 5°C에서 15분 동안 교반하였다. 단계 J3에서 제조된 화합물 (719 mg, 4.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 48시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 /물로 희석하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /EtOAc, 1:1)에 이어서 Et_2O 중 연화 처리에 의해 정제하여 표제 화합물 681 mg을 수득하였다.

[1370] t_R : 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 532.2/534.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.14 (CH_2Cl_2 /EtOAc 1:1).

[1371] 중간체 AB: 4-[2-브로모-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-5,6-디히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



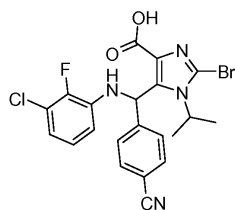
[1372]

[1373] DMF (20 mL) 중 단계 AB1에서 제조된 화합물 (2 g, 4.07 mmol), TBTU (1.83 g, 5.69 mmol), DIEA (2.1 mL, 12.2 mmol)의 혼합물을 80°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물 중에 희석하고, EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /EtOAc 85:15 → 30:70)에 의해 2회 정제하여 표제 화합물 350 mg을 수득하였다.

t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473.2/475.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.23
(CH_2Cl_2 /EtOAc, 85:15).

[1374]

[1375] 단계 AB1: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1376]

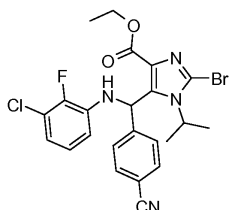
[1377] THF (30 mL) 및 MeOH (30 mL) 중 단계 AB2에서 제조된 화합물 (4.92 g, 9.47 mmol) 및 NaOH (물 중 2 M, 30 mL, 60 mmol)의 혼합물을 실온에서 30시간 동안 교반하였다. THF 및 MeOH를 증발시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc/물 중에 희석하고, pH를 묽은 HCl을 사용하여 5로 조정하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O 로 연화처리하여 표제 화합물 4.02 g을 수득하였다.

[1378]

t_R : 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 491.2/493.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1379]

단계 AB2: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1380]

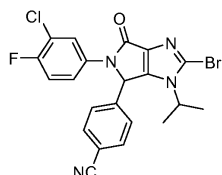
[1381] Ms_2O (3.55 g, 20.4 mmol)를 CH_2Cl_2 (80 mL) 중 단계 H3에서 제조된 화합물 (4 g, 10.2 mmol) 및 Et_3N (7.1 mL, 51 mmol)의 차가운 (5°C) 용액에 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 5°C에서 30분 동안 교반하였다. 3-클로로-2-플루오로아닐린 (2.23 g, 15.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 40시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 /물로 희석하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 7:3)에 이어서 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하여 표제 화합물 4.93 g을 수득하였다.

[1382]

t_R : 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519.2/521.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.20 (헥산/EtOAc 7:3).

[1383]

중간체 AC: 4-[2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-5,6-디히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1384]

[1385] DMF (33 mL) 중 단계 AC1에서 제조된 화합물 (3.3 g, 6.71 mmol), TBTU (3.02 g, 9.40 mmol), DIEA (3.5 mL, 20.1 mmol)의 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물 중에 희석하고, EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /EtOAc 30:70)에 의해 2회, 이어서 EtOAc 중 연화처리에 의해 정제하여 표제 화

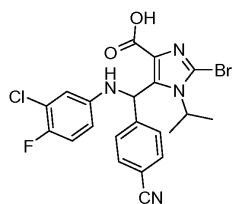
합물 1.46 g을 수득하였다.

[1386]

t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473.1/475.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (CH_2Cl_2 /EtOAc 30:70).

[1387]

단계 AC1: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1388]

[1389]

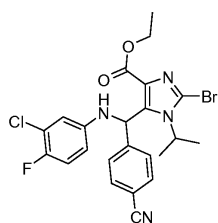
THF (30 mL) 및 MeOH (30 mL) 중 단계 AC2에서 제조된 화합물 (4.54 g, 8.73 mmol) 및 NaOH (물 중 2 M, 30 mL, 60 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. THF 및 MeOH를 증발시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc/물 중에 희석하고, pH를 묽은 HCl을 사용하여 5로 조정하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O 로 연화처리하여 표제 화합물 3.3 g을 수득하였다.

[1390]

t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 491.2/493.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1391]

단계 AC2: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1392]

[1393]

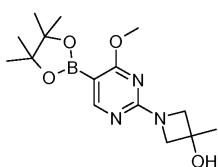
Ms_2O (3.55 g, 20.4 mmol)를 CH_2Cl_2 (80 mL) 중 단계 H3에서 제조된 화합물 (4 g, 10.2 mmol) 및 Et_3N (7.1 mL, 51 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 3-클로로-4-플루오로아닐린 (2.23 g, 15.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 /물로 희석하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 7:3)에 의해 정제하여 표제 화합물 4.60 g을 수득하였다.

[1394]

t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519.2/521.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.16 (헥산/EtOAc, 7:3).

[1395]

중간체 AD: 1-[4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리미딘-2-일]-3-메틸-아제티딘-3-올



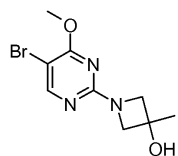
[1396]

[1397]

표제 화합물을 중간체 U에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 AD1에서 제조된 화합물, 0.15 당량의 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 톨루엔으로 희석하고, 초음파처리하고, 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 톨루엔으로 헹구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (30% 순도)을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다. 보론산에 대하여.

[1398] t_R : 0.40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 240.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1399] 단계 AD1: 1-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일)-3-메틸-아제티딘-3-올

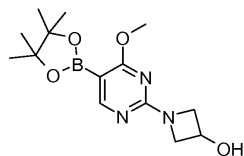


[1400]

[1401] THF (50 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-메톡시피리미딘 (3.5 g, 15.7 mmol), 3-메틸아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (2.90 g, 23.5 mmol) 및 Et_3N (4.4 mL, 31.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 3-메틸아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (1 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ $EtOAc$ 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 2.5 g을 수득하였다.

[1402] t_R : 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 274.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.25 (헥산/ $EtOAc$ 1:1).

[1403] 중간체 AE: 1-[4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리미딘-2-일]-아제티딘-3-올

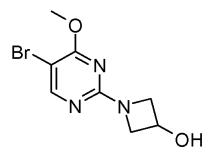


[1404]

[1405] 표제 화합물을 중간체 U에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 AE1에서 제조된 화합물, 0.15 당량의 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 $110^\circ C$ 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 톨루엔으로 희석하고, 초음파처리하고, 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 톨루엔으로 헹구었다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (30% 순도)을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다. 보론산에 대하여.

[1406] t_R : 0.36 min (LC-MS 2); ESI-MS: 226.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1407] 단계 AE1: 1-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일)-아제티딘-3-올

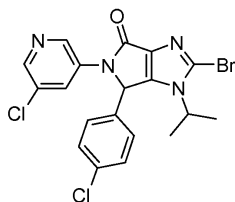


[1408]

[1409] THF (50 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-메톡시피리미딘 (3.3 g, 14.8 mmol), 3-히드록시아제티딘 히드로클로라이드 (3.2 g, 29.5 mmol) 및 Et_3N (4.3 mL, 31.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 3-히드록시아제티딘 히드로클로라이드 (1 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 /물 중에 희석하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ $EtOAc$, 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 3 g을 수득하였다.

[1410] t_R : 0.73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 260.1/262.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.18 (헥산/ $EtOAc$ 1:1).

[1411] 중간체 AF: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1412]

[1413]

표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 AF1로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

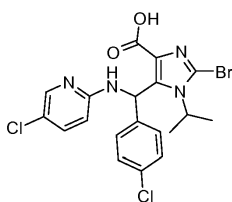
t_R : 1.14 min (LC-MS2); ESI-MS: 465.1/467.1 $[M+H]^+$

(LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 4.56 (sep, 1H), 1.47 (d, 3H), 0.66 (d, 3H).

[1414]

[1415]

단계 AF1: 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-(5-클로로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1416]

[1417]

표제 화합물을 단계 AA1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 AF2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

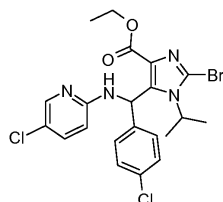
t_R : 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483.0/485.0 $[M+H]^+$

(LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.95 (bs, 1H), 4.47 (sep, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.17 (d, 3H).

[1418]

[1419]

단계 AF2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(5-클로로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1420]

[1421]

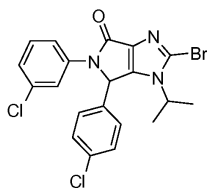
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 B) 및 3-아미노-5-클로로-피리딘을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1422]

t_R : 1.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511.1/513.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1423]

중간체 AG: 2-브로모-5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1424]

[1425]

표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 AG1로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제

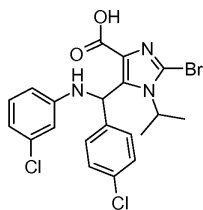
조하였다.

[1426]

t_R : 1.27 min (LC-MS2); ESI-MS: 464.0/466.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1427]

단계 AG1: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(3-클로로-2-페닐아미노)-메틸-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1428]

[1429]

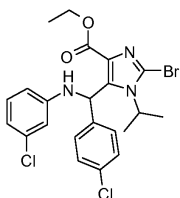
표제 화합물을 단계 AA1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 AG2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1430]

t_R : 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481.8/484.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1431]

단계 AG2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(3-클로로-2-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1432]

[1433]

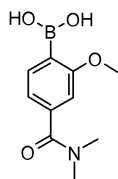
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 B) 및 3-클로로-아닐린을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1434]

t_R : 1.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 510.1/512.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1435]

중간체 AH: 4-N,N-디메틸-카르복시아미도-2-메톡시-페닐 보론산



[1436]

[1437]

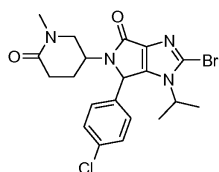
표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 4-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 및 디메틸아민 (THF 중 2M 용액)을 사용하여 제조하였다.

[1438]

t_R : 0.53 min (LC-MS 2); ESI-MS: 223.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1439]

중간체 AI: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1440]

[1441]

표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 AI1로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제

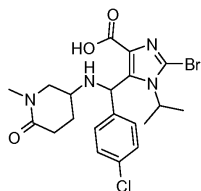
조하였다.

[1442]

t_r : 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 467.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1443]

단계 AI1: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1444]

[1445]

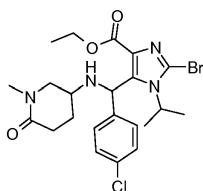
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 AI2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[1446]

t_r : 0.73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483.1 $[M-H]^+$ (LC-MS 2).

[1447]

단계 AI2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1448]

[1449]

표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 B) 및 5-아미노-1-메틸피페리딘-2-온 (캠브리지 (ChemBridge), 유리 염기는 구입된 HCl 염으로부터 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다. 조 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 수성 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척하였다.

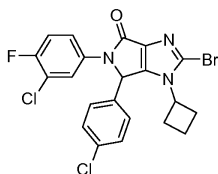
t_r : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511.1 $[M+H]^+$

(LC-MS 2); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.28 (NH, br, 1H), 4.85 - 5.00 (m, 1H), 4.25 (quin, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.72 (d, 3H), 2.38-1.85 (m, 4H), 1.75-1.58 (m, 1), 1.45 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 0.83 (t, 3H).

[1450]

[1451]

중간체 AK: 2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로부틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1452]

[1453]

2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드 (단계 AK1; 0.470 g, 0.907 mmol) 및 AcOH (4.53 ml)의 교반 용액에 H_2SO_4 98% (0.592 ml, 10.88 mmol)를 첨가하였다. 용액을 110°C 에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 1M NaHCO_3 으로 중화시키고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:1)에 이어서 디이소프로필 에테르/헥산으로의 연화처리에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

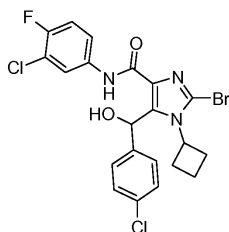
t_R : 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS:

496.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.79 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.42 (m, 2H).

[1454]

[1455]

단계 AK1: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드



[1456]

[1457]

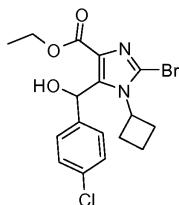
트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 2M) (0.87 ml, 1.74 mmol)의 교반 용액에 3-클로로-4-플루오로아닐린 (0.267 g, 1.80 mmol) 및 톨루엔 (2.0 ml)의 용액을 0℃에서 적가한 다음, 온도를 실온으로 상승시켰다. 혼합물을 농축시켰다. 톨루엔 (6.0 ml) 중 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AK2; 0.502 g, 1.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 Teac (40 ml)에 녹이고, "로셸(Rochelle) 염-용액" (물 중 1M)에 붓고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산, 1:4)에 이어서 헥산으로의 연화처리에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1458]

t_R : 1.46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 514.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1459]

단계 AK2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1460]

[1461]

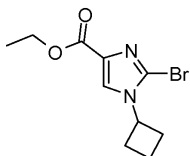
표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AK3) 및 4-클로로벤즈알데히드를 사용하여 수득하였다.

[1462]

t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1463]

단계 AK3: 2-브로모-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1464]

[1465]

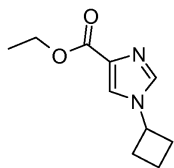
표제 화합물을 중간체 A에 대해 기재된 절차와 유사하게 1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AK4)를 사용하여 수득하였다.

t_R : 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS:

273.1/ 275.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/n-헥산 1:5) R_f = 0.49; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.25 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.25 (t, 3H).

[1466]

[1467] 단계 AK4: 1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1468]

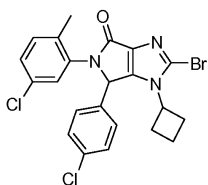
[1469] (Z)-3-디메틸아미노-2-이소시아노-아크릴산 에틸 에스테르 (17.0 g, 100 mmol) 및 시클로부탄아민 (21.79 g, 300 mmol)의 교반 혼합물을 70℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산, 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

t_R : 0.70 min (LC-MS 2); ESI-MS:

195.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

[1470]

[1471] 중간체 AL: 2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로부틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

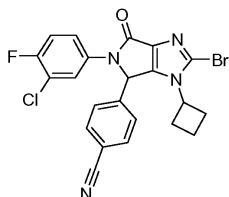


[1472]

[1473] 표제 화합물을 중간체 AK 및 단계 AK1에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AK2) 및 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 수득하였다.

[1474] t_R : 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 492.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1475] 중간체 AM: 4-[2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-시클로부틸-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

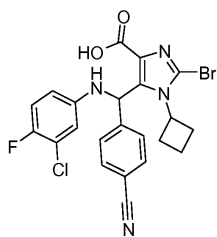


[1476]

[1477] 표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 (단계 AM1)을 사용하여 수득하였다.

[1478] t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1479] 단계 AM1: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1480]

[1481]

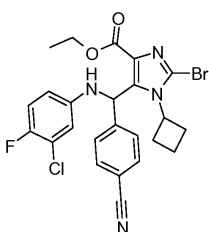
표제 화합물을 단계 AB1에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AM2)를 사용하여 수득하였다.

[1482]

t_R : 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1483]

단계 AM2: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1484]

[1485]

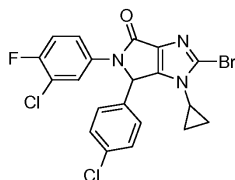
표제 화합물을 단계 AB2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AK2)를 사용하여 수득하였다.

[1486]

t_R : 1.33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1487]

중간체 AN: 2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1488]

[1489]

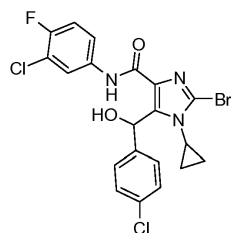
표제 화합물을 중간체 AK에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드 (단계 AN1)를 사용하여 수득하였다.

[1490]

t_R : 1.24 min (LC-MS 2) ; ESI-MS: 482.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1491]

단계 AN1: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드



[1492]

[1493]

표제 화합물을 단계 AK1에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AN2) 및 3-클로로-4-플루오로-페닐아민을 사용하여 수득

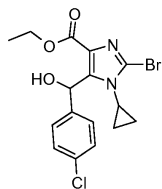
하였다.

[1494]

t_R : 1.40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 500.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1495]

단계 AN2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드



[1496]

[1497]

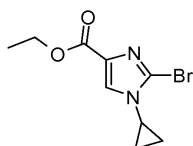
표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AN3) 및 4-클로로벤즈알데히드를 사용하여 수득하였다.

[1498]

t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1499]

단계 AN3: 2-브로모-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1500]

[1501]

표제 화합물을 중간체 A에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하였으며, 1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AN4)를 사용하였다.

t_R : 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS:

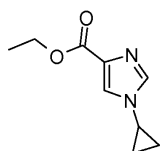
259.1 / 261.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/ n-헥산 1:5) R_f = 0.49; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400

MHz) δ ppm 7.95 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.37 (m, 1H), 1.23 (t, 3H), 1.03 (d, 4H).

[1502]

[1503]

단계 AN4: 1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1504]

[1505]

(Z)-3-디메틸아미노-2-이소시아노-아크릴산 에틸 에스테르 (17.0 g, 100 mmol) 및 시클로프로필아민 (17.21 g, 300 mmol)의 교반 혼합물을 75°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산, 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

t_R : 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181.2 $[M+H]^+$ (LC-

MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.55 (m, 1H),

1.23 (t, 3H), 0.91 - 1.02 (m, 4H).

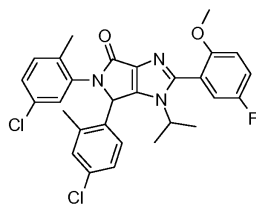
[1506]

[1507]

본 발명의 또 다른 실시양태는 본원에서 명명된 바와 같은 또는 구조로 기재된 바와 같은 신규 중간체 화합물을 제공한다. 이러한 화합물은 "중간체" 또는 "단계" 화합물로서 개시된다.

[1508]

실시예 1: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1509]

[1510]

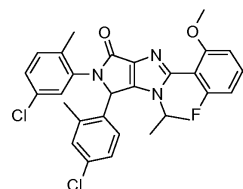
디옥산 (2 ml)/H₂O (1 ml) 중 중간체 F (60 mg, 0.12 mmol)의 용액에 5-플루오로-2-메톡시페닐보론산 (41 mg, 0.24 mmol) 및 K₃PO₄ (103 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 탈기시킨 다음, Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 완전 전환시까지 교반하였다. 디옥산을 감압하에 제거하였다. 잔류 현탁액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc로 반복해서 역추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 남아있는 조 물질을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어(Waters Sun Fire) C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-70%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 발포체로서 수득하였다.

[1511]

t_R: 1.33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538.2/540.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1512]

실시예 2: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(6-플루오로-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1513]

[1514]

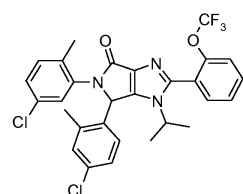
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 6-플루오로-2-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1515]

t_R: 1.32 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538.3/540.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1516]

실시예 3: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1517]

[1518]

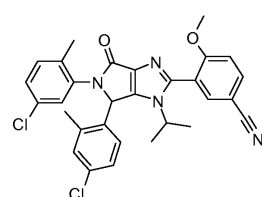
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 2-트리플루오로-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1519]

t_R: 1.38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 574.3/576.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1520]

실시예 4: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴

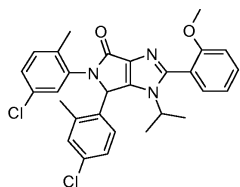


[1521]

[1522] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 2-메톡시-5-시아노-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1523] t_R : 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS:545.3/547.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1524] 실시예 5: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

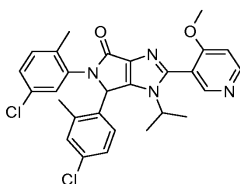


[1525]

[1526] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 2-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1527] t_R : 1.29/1.32 min (LC-MS 2); ESI-MS:520.2/522.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1528] 실시예 6: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

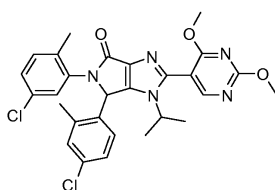


[1529]

[1530] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 2-메톡시-피리딘-4-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1531] t_R : 1.25/1.28 min (LC-MS2); ESI-MS:521.2/523.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1532] 실시예 7: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

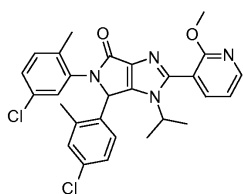


[1533]

[1534] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1535] t_R : 1.23/1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS:552.3/554.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1536] 실시예 8: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1537]

[1538]

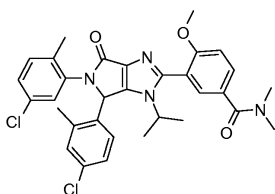
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 2-메톡시-피리딘-3-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1539]

t_R : 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521.4/523.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1540]

실시예 9: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드



[1541]

[1542]

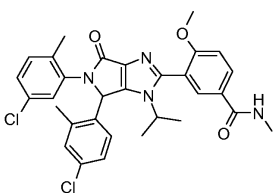
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 중간체 M을 사용하여 제조하였다.

[1543]

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591.3/593.3 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[1544]

실시예 10: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N-메틸 벤즈아미드



[1545]

[1546]

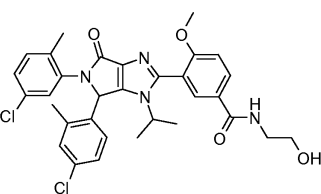
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 중간체 K를 사용하여 제조하였다.

[1547]

t_R : 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577.3/579.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1548]

실시예 11: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-벤즈아미드



[1549]

[1550]

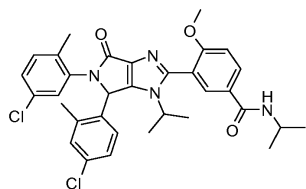
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 중간체 L을 사용하여 제조하였다.

[1551]

t_R : 1.10/1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607.3/609.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1552]

실시예 12: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드

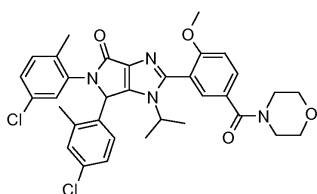


[1553]

[1554] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 중간체 N을 사용하여 제조하였다.

[1555] t_R : 1.23/1.26 min (LC-MS); (LC-MS 2); ESI-MS: 605.3/607.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1556] 실시예 13: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

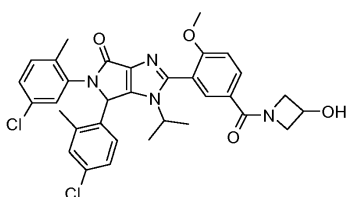


[1557]

[1558] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 중간체 O를 사용하여 제조하였다.

[1559] t_R : 1.16/1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 633.3/635.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1560] 실시예 14: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[5-(3-히드록시-아제티딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

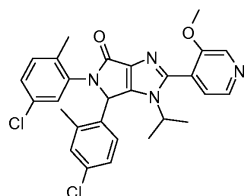


[1561]

[1562] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 중간체 P를 사용하여 제조하였다.

[1563] t_R : 1.09/1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619.3/621.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1564] 실시예 15: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(3-메톡시-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

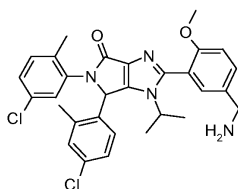


[1565]

[1566] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 2-메톡시-피리딘-4-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1567] t_R : 1.16/1.19 min (LC-MS); ESI-MS: 521.3/523.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1568] 실시예 16: 2-(5-아미노메틸-2-메톡시-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1569]

[1570]

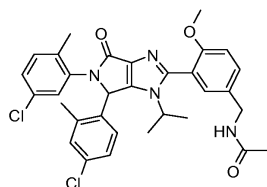
실시예 4로부터의 생성물 (135 mg, 0.25 mmol)을 THF (3.5 mL) 중에 용해시키고, 라니 니켈 (27 mg, 0.31 mmol) 및 수성 NH₄OH 용액 (30% wt; 0.81 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소의 분위기 하에 실온에서 20시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이것을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 나머지 조 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선파이어 C18, 30 x 100mm; 0.1% TFA/아세토니트릴, 구배 아세토니트릴 40-60%)에 의해 정제하였다.

[1571]

t_R : 1.00/1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549.3/551.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1572]

실시예 17: N-{3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤질}-아세트아미드



[1573]

[1574]

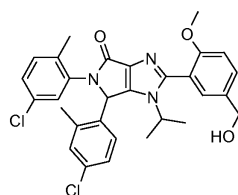
실시예 16으로부터의 생성물 (30 mg, 0.05 mmol)을 THF (0.7 mL) 중에 용해시키고, TEA (10mL, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 아세틸 클로라이드 (5 mL, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이것을 EtOAc 및 염수로 희석하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 나머지 조 생성물을 아세토니트릴로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 여과에 의해 단리시키고, 감압 하에 건조시켰다.

[1575]

t_R : 1.18/1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591.2/593.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1576]

실시예 18: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1577]

[1578]

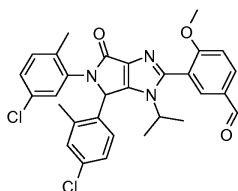
단계 18.1로부터의 생성물 (100mg, 0.18 mmol)을 실온에서 MeOH (3 mL) 중에 용해시키고, NaBH₄ (11mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반되도록 한 다음, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류 조 물질을 정제용 HPLC (워터스 선파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴, 구배 아세토니트릴 50-70%, 16분)에 의해 정제하였다.

[1579]

t_R : 1.18/1.20 min (LC-MS2); ESI-MS: 550.3/552.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1580]

단계 18.1: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시벤즈알데히드



[1581]

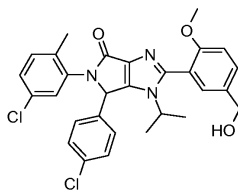
[1582] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 5-포르밀-2-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1583]

t_R : 1.22/1.25 min (LC-MS2); ESI-MS: 548.3/550.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1584]

실시예 19: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1585]

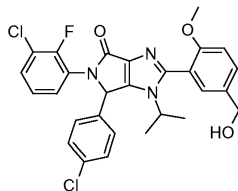
[1586] 표제 화합물을 실시예 18에 대해 기재된 절차와 유사하게 2 단계로 중간체 E 및 5-포르밀-2-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1587]

t_R : 1.15 min (LC-MS2); ESI-MS: 536.2/538.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1588]

실시예 20: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1589]

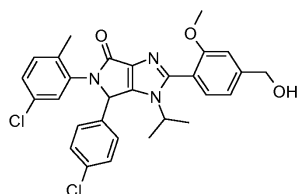
[1590] 표제 화합물을 실시예 18에 대해 기재된 2 단계 절차와 유사하게 중간체 G 및 5-포르밀-2-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1591]

t_R : 1.12 min (LC-MS2); ESI-MS: 540.3/542.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1592]

실시예 21: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(4-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1593]

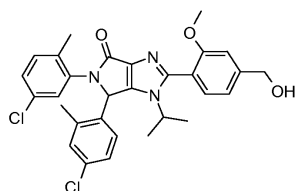
[1594] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 E 및 중간체 R을 사용하여 제조하였다.

[1595]

t_R : 1.14 min (LC-MS2); ESI-MS: 536.2/538.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[1596]

실시예 22: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(4-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1597]

[1598]

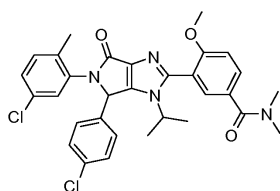
표제 화합물을 실시예 18에 대해 기재된 2 단계 절차와 유사하게 중간체 F 및 중간체 R을 사용하여 제조하였다.

[1599]

t_R : 1.17/1.20 min (LC-MS); ESI-MS: 550.2/552.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1600]

실시예 23: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드



[1601]

[1602]

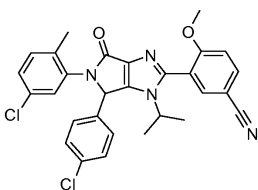
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 E 및 중간체 M을 사용하여 출발하여 제조하였다.

[1603]

t_R : 1.14 min (LC-MS); ESI-MS: 577.2/579.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.04 (sep, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.52 (bs, 3H).

[1604]

실시예 24: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴



[1605]

[1606]

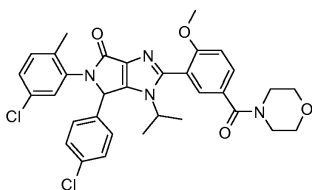
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 E 및 5-시아노-2-메톡시-페닐-보론산을 사용하여 출발하여 제조하였다.

[1607]

t_R : 1.22 min (LC-MS2); ESI-MS: 531.2/533.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.06 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.01 (sep, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.53 (bs, 3H).

[1608]

실시예 25: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1609]

[1610]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 E 및 중간체 O를 사용하여 출발하여

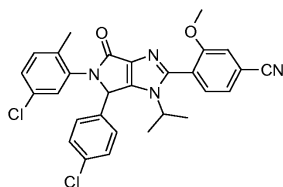
제조하였다.

t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619.2/621.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.06 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.01 (sep, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.53 (bs, 3H).

[1611]

[1612]

실시예 26: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조니트릴



[1613]

[1614]

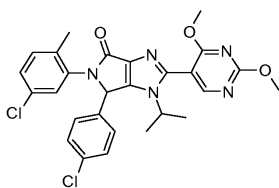
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 E 및 중간체 S를 사용하여 출발하여 제조하였다.

[1615]

t_R : 1.23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 531.1/533.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1616]

실시예 27: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1617]

[1618]

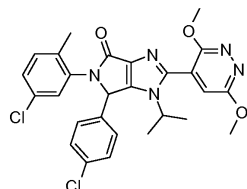
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 E 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 출발하여 제조하였다.

[1619]

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538.2/540.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 4H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.15 (sep, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.42 (d, 3H), 0.49 (d, 3H).

[1620]

실시예 28: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(3,6-피리다진-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1621]

[1622]

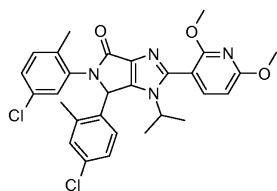
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 E 및 3,6-디메톡시-피리다진-4-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1623]

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538.2/540.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1624]

실시예 29: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1625]

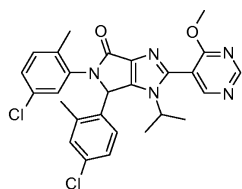
[1626] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물 (33.1 mg, 0.041 mmol)을 디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 중간체 F (200 mg, 0.405 mmol) 및 K_3PO_4 (344 mg, 1.62 mmol)의 가열된 (80℃) 혼합물에 아르곤 하에 첨가하였다. 온도를 100℃로 증가시키고, 2,6-디메톡시피리딘-3-일 보론산 (89 mg, 0.487 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 15분 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 3:1)에 이어서 Et₂O/헥산 (4:1) 중 연화처리에 의해 정제하여 표제 화합물 85 mg을 수득하였다.

[1627]

t_R : 1.40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551.3/553.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.31 (헥산/EtOAc, 3:1).

[1628]

실시예 30: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1629]

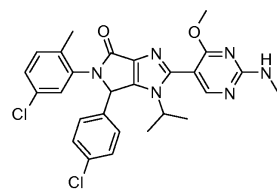
[1630] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 T (2.3 당량)를 사용하고, 반응 혼합물을 7시간 동안 100℃에서 교반하였다. 조 생성물의 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) 및 Et₂O 중 후속 연화처리 후에, 생성된 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-70% B, 30분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 추가로 정제하였다.

[1631]

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 522.2/524.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1632]

실시예 31: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1633]

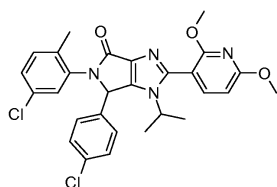
[1634] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 중간체 Z (2 당량), 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 100℃에서 교반하였다. 조 생성물의 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) 및 Et₂O 중 후속 연화처리 후에, 생성된 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 30분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 추가로 정제하였다.

[1635]

t_R : 1.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.2/539.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1636]

실시예 32: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1637]

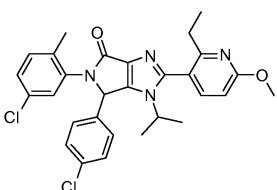
[1638] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 1.5 당량의 2,6-디메톡시피리딘-3-일 보론산, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 100°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc , 1:3) 및 Et_2O 중 후속 연화처리에 의해 정제하였다.

[1639]

t_R : 1.35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.2/539.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.32 (헥산/ EtOAc , 1:3).

[1640]

실시예 33:



[1641]

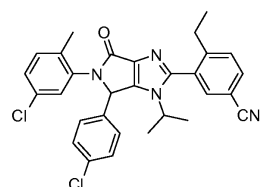
[1642] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 1.5 당량의 2-에틸-6-메톡시피리딘-3-일보론산, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 100°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc , 1:3) 및 Et_2O /헥산 (1:4) 중 후속 연화처리에 의해 정제하였다.

[1643]

t_R : 1.38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535.3/537.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.44 (헥산/ EtOAc , 1:3).

[1644]

실시예 34: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-에틸-벤조니트릴



[1645]

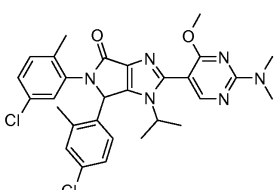
[1646] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 1.8 당량의 중간체 V, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 100°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc , 1:1) 및 Et_2O 중 후속 연화처리에 의해 정제하였다.

[1647]

t_R : 1.34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529.2/531.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.14 (헥산/ EtOAc , 1:1).

[1648]

실시예 35: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



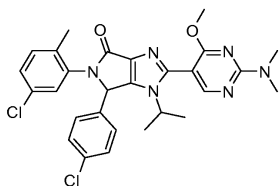
[1649]

[1650] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 2 당량의 중간체 W, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 조 생성물의 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) 및 Et_2O 중 후속 연화처리 후에, 생성된 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 30분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 추가로 정제하였다.

t_R : 1.35/1.38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 565.2/567.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1651] (LC-MS 2); R_f : 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1652] 실시예 36: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1653]

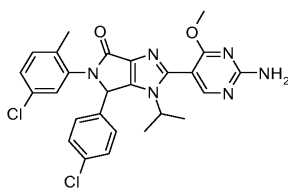
[1654] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 2 당량의 중간체 W, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) 및 Et_2O 중 후속 연화처리 후에, 생성된 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 30분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 추가로 정제하였다.

t_R : 1.33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551.2/553.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f :

0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 0.54 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), [1.94 (br. s) 및 2.24 (br. s), 3 H, 회전 이성질체], 3.17 (s, 6 H), 3.88 (s, 3 H), 4.00-4.18 (m, 1 H), [6.11 (br. s) 및 6.58 (br. s), 1 H, 회전 이성질체], 7.10-7.40 (m, 6 H), 7.75 (br. s, 1 H), 8.21 (s, 1 H).

[1655]

[1656] 실시예 37: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1657]

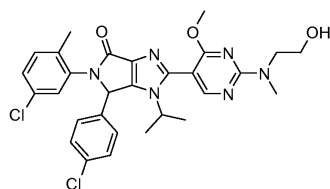
[1658] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 2 당량의 중간체 U, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) 및 Et_2O 중 후속 연화처리에 의해 정제하였다.

t_R : 1.13 min (LC-MS 2);

ESI-MS: 523.2/525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 0.55 (d, J = 6.26 Hz, 3 H), 1.30 (d, J = 6.65 Hz, 3 H), [1.94 (br. s) 및 2.24 (br. s), 3 H, 회전 이성질체], 3.83 (s, 3 H), 4.10 (qd, J = 6.71, 6.5 Hz, 1 H), [6.10 (br. s) 및 6.58 (br. s), 1 H, 회전 이성질체], 7.00-7.45 (m, 8 H), 7.76 (br. s, 1 H), 8.10 (s, 1 H).

[1659]

[1660] 실시예 38: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1661]

[1662]

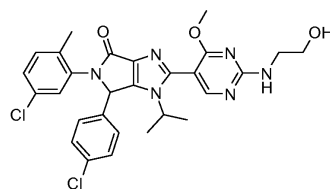
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 1.5 당량의 중간체 X, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 110℃에서 교반하였다. 조 생성물을 배리안(VARIAN) 칼럼 PL-티올 MP-수지 상에 로딩하고 (극미량의 금속을 제거함), MeOH로 용리하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5)에 의해 2회 정제하였다. 생성된 물질을 Et_2O /헥산 (1:1) 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1663]

t_R : 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581.3/583.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1664]

실시예 39: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1665]

[1666]

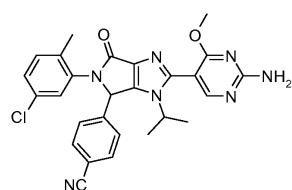
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 1.5 당량의 중간체 Y, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 110℃에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 30분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

[1667]

t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 567.2/569.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1668]

실시예 40: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1669]

[1670]

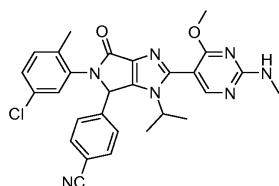
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 H, 2 당량의 중간체 U, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 110℃에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1671]

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 514.3/516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1672]

실시예 41: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1673]

[1674]

표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 H, 2 당량의 중간체 Z, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

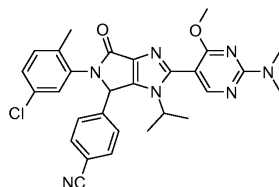
t_R : 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 528.3/530.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f :

[1675]

0.33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1676]

실시예 42: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1677]

[1678]

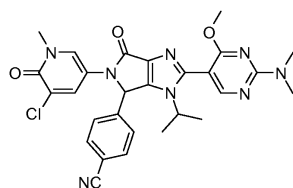
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 H, 2 당량의 중간체 W, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O /헥산 (1:1) 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1679]

t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542.3/544.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1680]

실시예 43: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1681]

[1682]

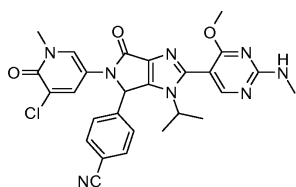
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AA, 2 당량의 중간체 W, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

[1683]

t_R : 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559.3/561.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1684]

실시예 44: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1685]

[1686]

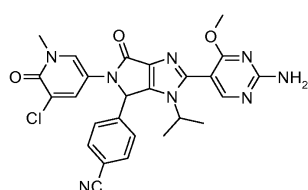
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AA, 2 당량의 중간체 Z, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 15분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 5-50% B, 18분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1687]

t_R : 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545.3/547.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1688]

실시예 45: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1689]

[1690]

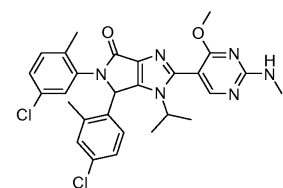
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AA, 2 당량의 중간체 U, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 15분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 5-50% B, 18분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1691]

t_R : 0.73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 531.3/533.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.09 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1692]

실시예 46: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1693]

[1694]

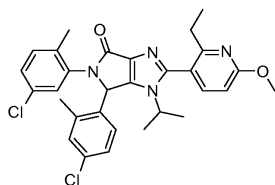
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 2 당량의 중간체 U, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 100°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 30분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

t_R : 1.25/1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551.2/553.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1695]

[1696]

실시예 47: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-에틸-6-메톡시-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1697]

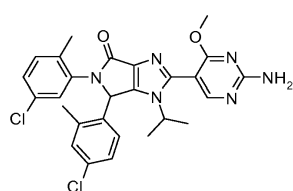
[1698] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 2-에틸-6-메톡시피리딘-3-일보론산을 사용하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:3) 및 Et₂O/헥산 (1:4) 중 후속 연화처리에 의해 정제하였다.

[1699]

t_R : 1.43 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549.3/551.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0.40 (헥산 /EtOAc, 1:3).

[1700]

실시예 48: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1701]

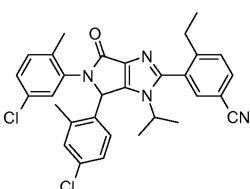
[1702] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 2 당량의 중간체 U, 0.15 당량의 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 100℃에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) 및 Et₂O 중 후속 연화처리에 의해 정제하였다.

[1703]

t_R : 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.3/539.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0.12 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

[1704]

실시예 49: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-에틸-벤조니트릴



[1705]

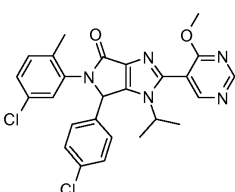
[1706] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 1.8 당량의 중간체 V 및 0.15 당량의 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 착물을 사용하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:1) 및 Et₂O 중 후속 연화처리에 의해 정제하였다.

[1707]

t_R : 1.30/1.33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 543.3/545.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0.13 (헥산 /EtOAc, 1:1).

[1708]

실시예 50: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

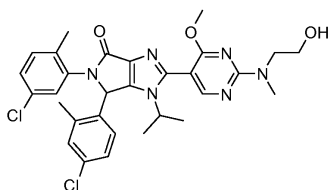


[1709]

[1710] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 2 당량의 중간체 T, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 100°C 에서 교반하였다. 조 생성물의 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) 및 Et_2O 중 후속 연화처리 후에, 생성된 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 30분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 추가로 정제하였다.

[1711] t_R : 1.19 min (LC-MS2); ESI-MS: 508.2/510.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.26 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1712] 실시예 51: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-4-메톡시-피리미딘-5-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



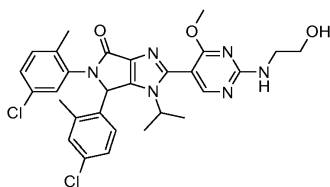
[1713]

[1714] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 1.5 당량의 중간체 X, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O /헥산 (1:1) 중 생성된 물질의 연화처리에 의해 정제하였다.

t_R : 1.22/1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 595.3/597.3

[1715] $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1716] 실시예 52: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



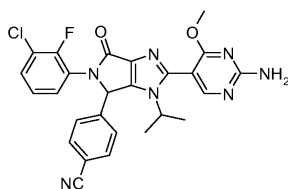
[1717]

[1718] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 1.5 당량의 중간체 Y, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 30분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O /헥산 (1:1) 중 생성된 물질의 연화처리에 의해 정제하였다.

t_R : 1.15/1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS:

[1719] 581.3/583.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.15 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1720] 실시예 53: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1721]

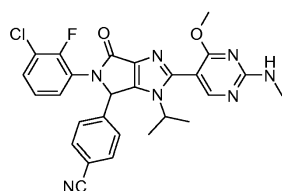
[1722] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AB, 2 당량의 중간체 U, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1723]

t_R : 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.2/520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1724]

실시예 54: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1725]

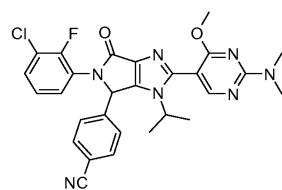
[1726] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AB, 2 당량의 중간체 Z, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 20 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1727]

t_R : 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 532.3/534.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1728]

실시예 55: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1729]

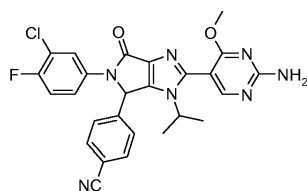
[1730] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AB, 2 당량의 중간체 W, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1731]

t_R : 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546.3/548.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1732]

실시예 56: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1733]

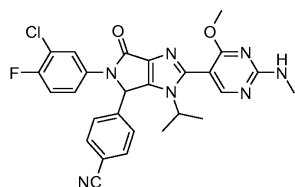
[1734] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AC, 2 당량의 중간체 U, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

[1735]

t_R : 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.3/520.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1736]

실시예 57: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1737]

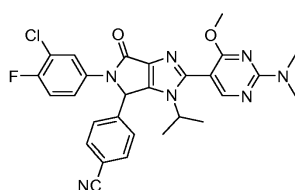
[1738] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AC, 2 당량의 중간체 Z, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 20 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1739]

t_R : 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 532.3/534.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1740]

실시예 58: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1741]

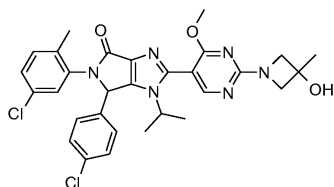
[1742] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AC, 2 당량의 중간체 W, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-70% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1743]

t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546.3/548.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1744]

실시예 59: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1745]

[1746]

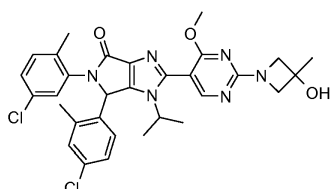
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 1.5 당량의 중간체 AD, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1747]

t_R : 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 593.3/595.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1748]

실시예 60: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1749]

[1750]

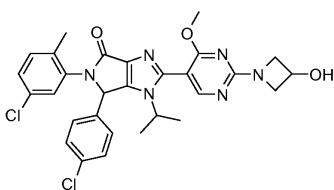
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 1.5 당량의 중간체 AD, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

[1751]

t_R : 1.17/1.19min (LC-MS 2); ESI-MS: 607.3/609.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.09 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[1752]

실시예 61: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1753]

[1754]

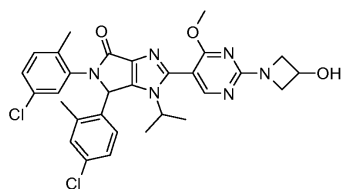
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E, 1.5 당량의 중간체 AE, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN) 및 Et_2O 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[1755]

t_R : 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 579.2/581.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1756]

실시예 62: 5-(5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-[2-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1757]

[1758]

표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 1.5 당량의 중간체 AE, 0.15 당량의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 착물을 사용하고, 반응 혼합물을 30분 동안 110°C 에서 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 20-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

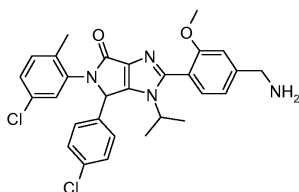
t_R : 1.14-

[1759]

1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 593.3/595.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.5:7.5).

[1760]

실시예 63: 2-(4-아미노메틸-2-메톡시-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1761]

[1762]

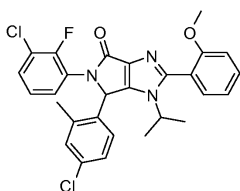
표제 화합물을 실시예 16의 제조에 대해 기재된 절차와 유사하게 실시예 26으로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 수득하였다.

[1763]

t_R : 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535.2/537.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1764]

실시예 64: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1765]

[1766]

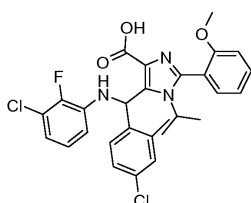
단계 64.1로부터의 생성물 (160 mg, 0.23 mmol)을 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, HATU (98 mg, 0.26 mmol) 및 NMM (77 μL , 0.70 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 80°C 로 2시간 동안 가열하였다. 이를 냉각되도록 하고, 농축시켰다. 잔류 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼 엑스브리지(xBridge) 30 x 100 mm; 0.08% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%)에 의해 정제하였다.

[1767]

t_R : 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524.2/526.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1768]

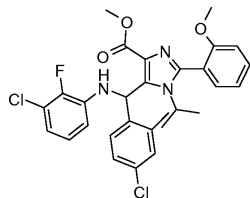
단계 64.1: 5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1769]

[1770] 단계 64.2로부터의 생성물 (280 mg, 0.50 mmol)을 디옥산 (4 mL) 및 H₂O (1mL) 중에 용해시켰다. LiOH 1수화물 (32 mg, 0.75 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류 조 물질을 후속 단계에 직접 제공하였다.

[1771] 단계 64.2: 5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르

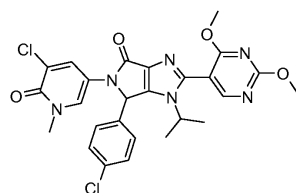


[1772]

[1773] 중간체 D (620 mg, 1.45 mmol)을 DCM (15 mL) 중에 용해시켰다. TEA (366 mg, 0.5 mL, 3.61 mmol) 및 MsCl (331 mg, 2.90 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류 조 메실레이트를 DCM (10 mL) 중에 재용해시켰다. 3-클로로-2-플루오로 아닐린 (310 mg, 2.13 mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 계속하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. EtOAc (10 mL) 및 TEA (0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 백색 침전물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1774] t_R : 1.42 min (LC-MS 2); ESI-MS:556.3/558.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1775] 실시예 65: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

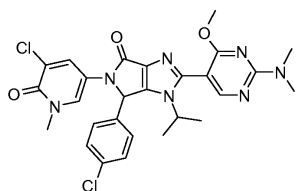


[1776]

[1777] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 J 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1778] t_R : 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS:555.4/557.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1779] 실시예 66: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

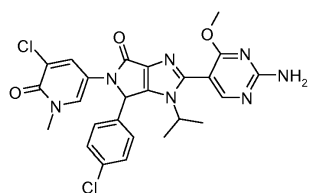


[1780]

[1781] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 J 및 중간체 W를 사용하여 제조하였다.

[1782] t_R : 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568.3/570.4 [M+H]⁺ (LC-MS2).

[1783] 실시예 67: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1784]

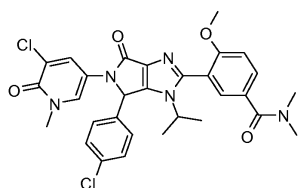
[1785] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 J 및 중간체 U를 사용하여 제조하였다.

[1786]

t_R : 0.84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540.3/542.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1787]

실시예 68: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[1788]

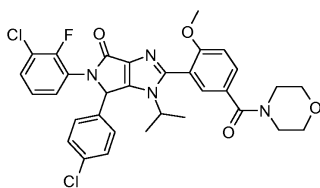
[1789] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 J 및 중간체 M을 사용하여 제조하였다.

[1790]

t_R : 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 594.2/596.4 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[1791]

실시예 69: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1792]

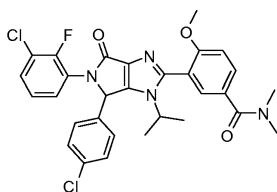
[1793] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 G 및 중간체 O를 사용하여 제조하였다.

[1794]

t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 623.2/625.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[1795]

실시예 70: 3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드



[1796]

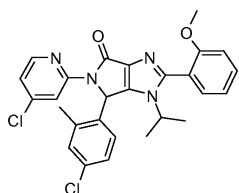
[1797] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 G 및 중간체 M을 사용하여 제조하였다.

[1798]

t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581.2/583.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[1799]

실시예 71: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(4-클로로-피리미딘-2-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1800]

[1801]

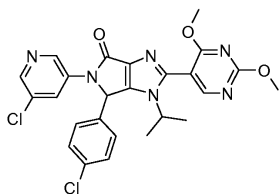
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 I 및 2-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1802]

t_R : 1.37/1.40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507.2/509.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1803]

실시예 72: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1804]

[1805]

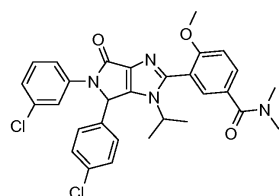
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AF 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1806]

t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525.2/527.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1807]

실시예 73: 3-[5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드



[1808]

[1809]

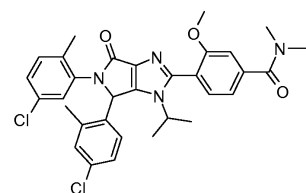
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AG 및 중간체 M을 사용하여 제조하되, K_3PO_4 대신에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.1 당량) 및 Na_2CO_3 (3.0 당량)을 사용하였다.

[1810]

t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563.2/565.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1811]

실시예 74: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸 벤즈아미드



[1812]

[1813]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 F 및 중간체 AH를 사용하여 제조하였다.

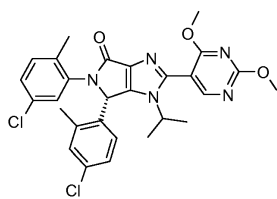
[1814]

t_R : 1.17/1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591.3/593.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1815]

실시예 75: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소

프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1816]

[1817]

표제 화합물을 실시예 7의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: 키랄셀(Chiralcel) OD 20 μ M, 5x50 cm, 유량 80 mL/min., 헵탄/EtOH 65:35). t_R : 5.80 min; > 99% ee (칼럼: 키랄셀 OD H 5 μ M 4.6 x 250 mm (디아셀(DIACEL))). 유량 1.0 mL/min. 헵탄 /EtOH 65:35. 검출: UV 210 nm).

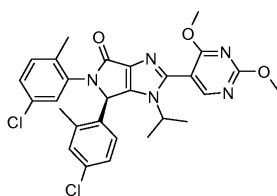
t_R : 1.22/1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 552.3/554.3

[M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz) δ ppm 8.54/8.52 (s, 1H; 회전 이성질체), 7.95/7.88 (d, 1H; 회전 이성질체), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87/6.67 (s, 1H; 회전 이성질체), 4.16 (sep, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.34/2.30 (s, 3H; 회전 이성질체); 1.92/1.90 (s, 3H; 회전 이성질체), 1.30-12.6 (m, 3H; 회전 이성질체), 0.68/0.59 (d, 3H; 회전 이성질체).

[1818]

[1819]

실시예 76: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1820]

[1821]

표제 화합물을 실시예 7의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: 키랄셀 OD 20 μ M, 5x50 cm, 유량 80 mL/min, 헵탄/EtOH 65:35). t_R : 12.46 min (칼럼: 키랄셀 OD H 5 μ M 4.6 x 250 mm (디아셀)). 유량 1.0 mL/min. 헵탄 /EtOH 65:35. 검출: UV 210 nm); > 99% ee (칼럼: 키랄셀 OD H 5 μ M 4.6 x 250 mm (디아셀)). 유량 1.0 mL/min. 헵탄 /EtOH 65:35. 검출: UV 210 nm).

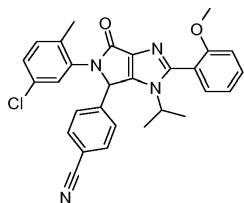
t_R : 1.22/1.26 min (LC-

MS 2); ESI-MS: 552.3/554.3 [M+H]⁺ (LC-MS2); ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz) δ ppm 8.54/8.52 (s, 1H; 회전 이성질체), 7.95/7.88 (d, 1H; 회전 이성질체), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87/6.67 (s, 1H; 회전 이성질체), 4.16 (sep, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.34/2.30 (s, 3H; 회전 이성질체); 1.92/1.90 (s, 3H; 회전 이성질체), 1.30-12.6 (m, 3H; 회전 이성질체), 0.68/0.59 (d, 3H; 회전 이성질체).

[1822]

[1823]

실시예 77: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1824]

[1825]

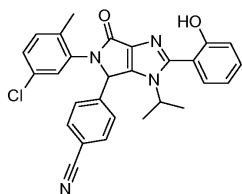
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 H 및 2-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1826]

t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 497.3/499.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1827]

실시예 78: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-히드록시-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1828]

[1829]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 H 및 2-히드록시페닐 보론산 피나콜 에스테르를 사용하여 제조하였다.

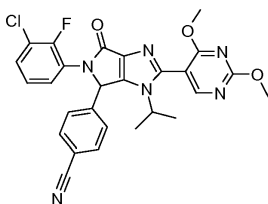
t_R : 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS:

483.3/485.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 10.05 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 3.77 (m, 3H), 0.51 (m, 3H).

[1830]

[1831]

실시예 79: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1832]

[1833]

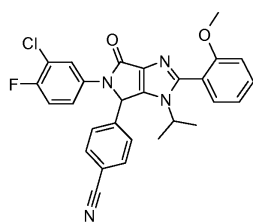
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AB 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1834]

t_R : 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1835]

실시예 80: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1836]

[1837]

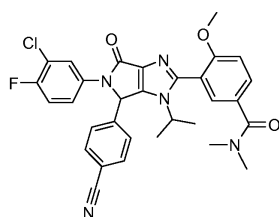
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AC 및 2-메톡시-페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

[1838]

t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501.3/503.5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1839]

실시예 81: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[1840]

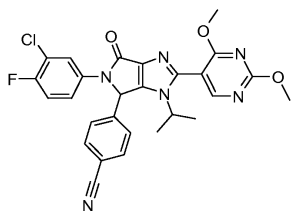
[1841] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AC 및 중간체 M을 사용하여 제조하였다.

t_R : 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572.3/574.3 $[M+H]^+$ (LC-MS

2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7.83 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 1.37 (m, 3H), 0.42 (m, 3H).

[1842]

[1843] 실시예 82: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1844]

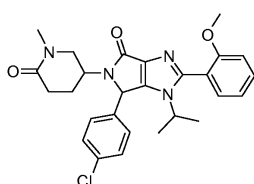
[1845] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AC 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

t_R : 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS:

533.3/535.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 0.45 (m, 3H).

[1846]

[1847] 실시예 83: 6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



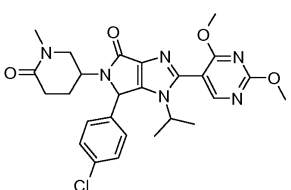
[1848]

[1849] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AI 및 2-메톡시-페닐보론산 사용하여 제조하였다.

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1850]

[1851] 실시예 84: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(1-메틸-6-옥소-피페리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



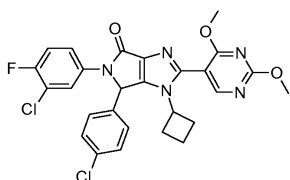
[1852]

[1853] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AI 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

t_R : 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525.4/527.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1854]

[1855] 실시예 85: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1856]

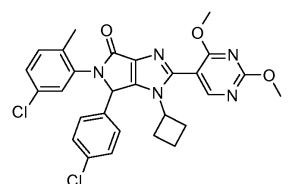
[1857] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AK 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1858]

t_R : 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.2/556.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1859]

실시예 86: 5-(5-(3-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1860]

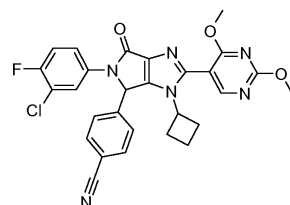
[1861] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AL 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1862]

t_R : 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550.0/552.0/552.7 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1863]

실시예 87: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[1864]

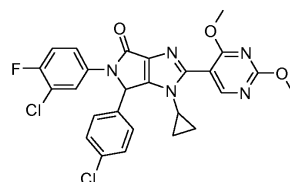
[1865] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AM 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

[1866]

t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545.3/547.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1867]

실시예 88: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로프로필-2-(2,4-디메톡시 피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1868]

[1869] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 AN 및 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 보론산을 사용하여 제조하였다.

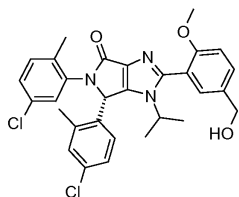
[1870]

t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540.2/542.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1871]

실시예 89: (S)-5-(5-(3-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소

프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



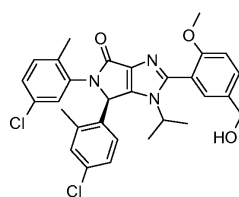
[1872]

[1873]

표제 화합물을 실시예 18의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: 키랄팩(Chiralpak) IA 250mm x 30mm x 5 μ M, 유량 80 mL/min, 등용매 100% EtOH). t_R : 1.75 min (칼럼: 키랄팩 IC 4.6 x 250 mm x 20 μ M. 유량: 1 mL/min. 이동상: EtOH/MeOH: 50:50).

[1874]

실시예 90: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



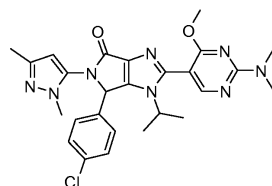
[1875]

[1876]

표제 화합물을 실시예 18의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: 키랄팩 IA 250mm x 30mm x 5 μ M, 유량 80 mL/min, 등용매 100% EtOH). t_R : 2.65 min (칼럼: 키랄팩 IC 4.6 x 250 mm x 20 μ M. 유량: 1 mL/min. 이동상: EtOH/MeOH: 50:50).

[1877]

실시예 91: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1878]

[1879]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 91.1로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 완료 후에, 수상을 피펫으로 제거하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중에 용해시킨 다음, 스트라토스피어(StratoSphere) SPE 카트리지를 (PL-티올 MP SPE)를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0 $\rightarrow$ 90:10)에 의해 정제하였다. 잔류물을 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. 유량: 30 mL/min. 구배 5-100% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

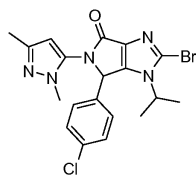
t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521.2/523.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS

2); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.29 (m, 3H), 0.51 (m, 3H).

[1880]

[1881]

단계 91.1: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-5-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1882]

[1883]

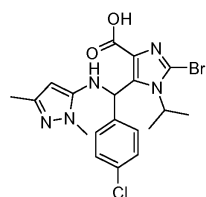
CH₂Cl₂ (3.3 mL) 중 단계 91.2로부터의 생성물 (315 mg, 0.675 mmol)의 용액에 0℃에서 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (107 μl, 0.810 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1884]

t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448.1/450.1/452.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1885]

단계 91.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1886]

[1887]

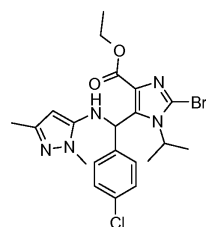
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 91.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[1888]

t_R: 0.90 min (LC-MS 3); ESI-MS: 466.1/468.1/470.2 [M+H]⁺ (LC-MS 3).

[1889]

단계 91.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1890]

[1891]

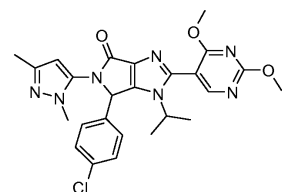
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 5-아미노-1,3-디메틸피라졸을 사용하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 → 80:20)에 의해 정제하였다.

[1892]

t_R: 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 494.1/496.1/498.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.17 (CH₂Cl₂/EtOAc, 3:2).

[1893]

실시예 92: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1894]

[1895]

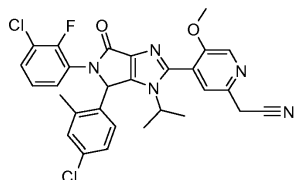
표제 화합물을 실시예 91에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 2,4-디메틸피리미딘-5-보론산을 사용하였다.

t_R : 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 508.2/510.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.30 (m, 3H), 0.52 (m, 3H).

[1896]

[1897]

실시예 93: {4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트니트릴



[1898]

[1899]

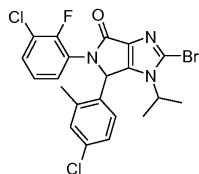
표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 93.1 및 93.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응물을 80°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ CH_2Cl_2 /EtOAc, 90:9:1 $\rightarrow$ 0:95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 베이지색 발포체로서 수득하였다.

[1900]

t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 564.1/566.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1901]

단계 93.1: 2-브로모-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1902]

[1903]

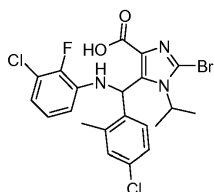
표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 93.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 30분 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디이소프로필에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1904]

t_R : 1.23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496.0/498.0/500.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1905]

단계 93.2: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카복실산



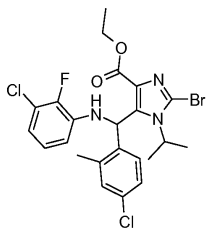
[1906]

[1907]

표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 93.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 수성 시트르산 (1M) 용액을 pH=4까지 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1908] t_R : 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 514.0/516.0/518.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1909] 단계 93.3: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

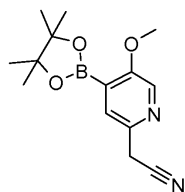


[1910]

[1911] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 C 및 3-클로로-2-플루오로아닐린을 사용하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 희석하고, 추출하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 90:1 $\rightarrow$ 65:35)에 의해 정제하였다. 이어서, 잔류물을 CH_2Cl_2 로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

[1912] t_R : 1.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542.0/544.0/546.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1913] 단계 93.4: [5-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일]-아세트니트릴

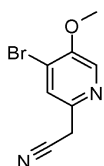


[1914]

[1915] 표제 화합물을 중간체 S에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 93.5로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 중에 용해시키고, 하이플로(Hyflo) 상에 여과하고, 모액을 농축시켜 표제 화합물 (60% 순도)을 수득하였다.

[1916] ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).

[1917] 단계 93.5: (4-브로모-5-메톡시-피리딘-2-일)-아세트니트릴

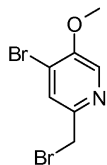


[1918]

[1919] H_2O 중 단계 93.6으로부터의 생성물 (1.2 g, 4.3 mmol), KCN (417 mg, 6.4 mmol) 및 분취액 336 (35 mg, 0.085 mmol)의 현탁액을 $50^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 $\rightarrow$ 1:1)에 의해 정제하였다.

[1920] t_R : 3.83 min (HPLC 1).

[1921] 단계 93.6: 4-브로모-2-브로모메틸-5-메톡시-피리딘



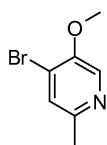
[1922]

[1923] CCl_4 (2 mL) 중 단계 93.7로부터의 생성물 (1.9 g, 9.4 mmol), NBS (1.8 g, 9.9 mmol), AIBN (15 mg, 0.094 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (23 mg, 0.094 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 $\rightarrow$ 70:30)에 의해 정제하였다.

[1924]

t_R : 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 279.9/281.9/283.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1925] 단계 93.7: 4-브로모-5-메톡시-2-메틸-피리딘



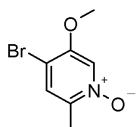
[1926]

[1927] 10°C 에서 CHCl_3 (2 mL) 중 단계 93.8로부터의 생성물 (150 mg, 0.7 mmol)의 용액에 PBr_3 (78 μL , 0.826 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 50°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물이 결정화되었다 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TBME}$).

[1928]

t_R : 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 202.0/204.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1929] 단계 93.8: 4-브로모-5-메톡시-2-메틸-피리딘 1-옥사이드



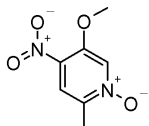
[1930]

[1931] 단계 93.9로부터의 생성물 (1.9 g, 10.3 mmol) 및 아세틸 브로마이드 (22.9 mL, 310 mmol)를 AcOH (40 mL)에 첨가하고, 반응물을 80°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 (1/3), NaOH의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물이 결정화되었다 (EtOAc/TBME).

[1932]

t_R : 0.54 min (LC-MS 2); ESI-MS: 218.1/220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1933] 단계 93.9: 5-메톡시-2-메틸-4-니트로-피리딘-1-옥사이드

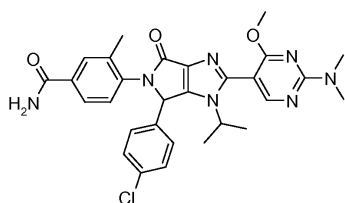


[1934]

[1935] 5-메톡시-2-메틸피리딘-1-옥사이드 (6 g, 43.1 mmol) 및 질산 (18.4 mL, 431 mmol, 1.48 g/mL)을 AcOH (50 mL)에 첨가하고, 반응물을 90°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 (1/4), 0°C 에서 수산화암모늄의 첨가로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수 및 물로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물이 농축 동안 결정화되었다.

[1936] t_R : 0.50 min (LC-MS 2); ESI-MS: 185.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[1937] 실시예 94: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤즈아미드

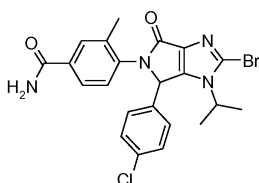


[1938]

[1939] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 94.1로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 20-40%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1940] t_R : 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 560.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[1941] 단계 94.1: 4-[2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤즈아미드

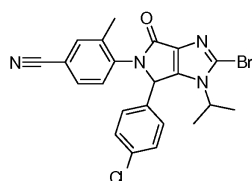


[1942]

[1943] 진한 H_2SO_4 (31.8 mL, 596 mmol) 중 단계 94.2로부터의 생성물 (1.4 g, 3.0 mmol)의 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 H_2O 중에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[1944] t_R : 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487.0/489.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1945] 단계 94.2: 4-[2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤조니트릴

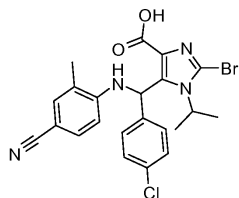


[1946]

[1947] 표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 94.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 EtOAc 중에 연화처리하고, 생성된 현탁액을 여과하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1948] t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 469.2/471.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[1949] 단계 94.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(4-시아노-2-메틸-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카복실산



[1950]

[1951]

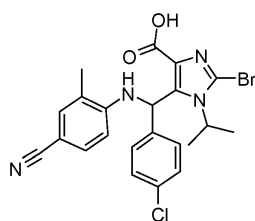
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 94.4로부터의 생성물을 사용하였다.

[1952]

t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487.2/489.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1953]

단계 94.4: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(4-시아노-2-메틸-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[1954]

[1955]

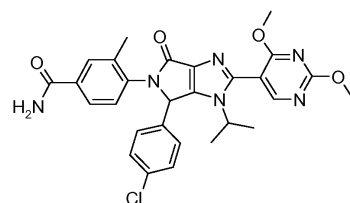
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 4-아미노-3-메틸벤조니트릴을 사용하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl 1M 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 Et₂O 중 연화처리하고, 현탁액을 여과하고, 고체를 HV 중에서 건조시켰다.

[1956]

t_R : 1.30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 515.2/517.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1957]

실시예 95: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤즈아미드



[1958]

[1959]

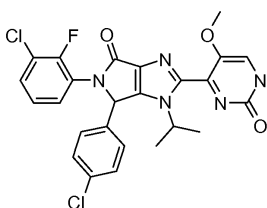
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 94.1로부터의 생성물 및 2,4-디메틸피리미딘-5-보론산을 사용하였다. 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 25-30%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1960]

t_R : 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 547.2/549.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[1961]

실시예 96: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-피리미딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1962]

[1963]

디옥산/H₂O (800 μ l, 1:1) 중 단계 96.1로부터의 생성물 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (9.1 mg, 0.07

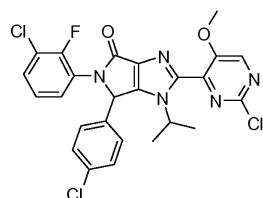
mmol) 및 DABCO (2.0 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc 및 H₂O를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μm, 유량 100 mL/min, 구배 18-23%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1964]

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 528.2/530.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1965]

단계 96.1: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-클로로-5-메톡시-피리미딘-4-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1966]

[1967]

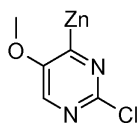
디옥산 (6.4 mL) 중 중간체 G (300 mg, 0.6 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (144 mg, 0.1 mmol), 이어서 단계 96.2로부터의 생성물 (487 mg, 1.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 80℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-70%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1968]

t_R : 1.22 min(LC-MS 2); ESI-MS: 546.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1969]

단계 96.2: (2-클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)아연



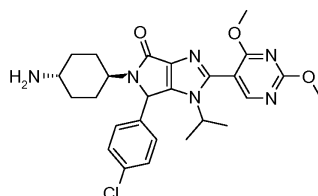
[1970]

[1971]

건조 ZnCl₂ (400 mg, 2.9 mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐마그네슘클로라이드 리튬 클로라이드 착물, THF 중 1M의 용액 (5.5 mL, 5.53 mmol)을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-클로로-5-메톡시피리미딘 (800 mg, 5.53 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 후속 단계에 원액으로서 사용하였다.

[1972]

실시예 97: 5-(4-아미노-시클로헥실)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[1973]

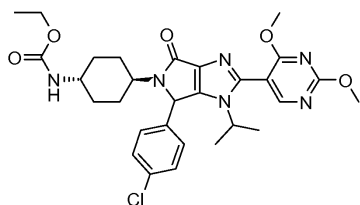
[1974]

단계 97.1로부터의 생성물 (158 mg, 0.2 mmol) 및 TFA (359 μl, 4.65 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서, pH를 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 사용하여 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 정제용 HPLC (칼럼 아틀란티스(Atlantis), 유량: 23 mL/min. 구배 5-100% B, 7분; A = 물 중 0.1% TFA, B = 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1975]

t_R : 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511.3/513.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1976] 단계 97.1: {4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥실}-카르바미산 에틸 에스테르

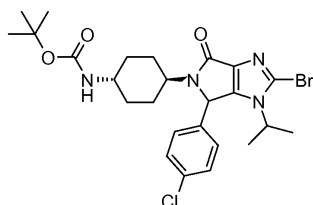


[1977]

[1978] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 97.2로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 75:25 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하였다.

[1979] t_R : 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 611.5/613.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1980] 단계 97.2: {4-[2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥실}-카르바미산 tert-부틸 에스테르

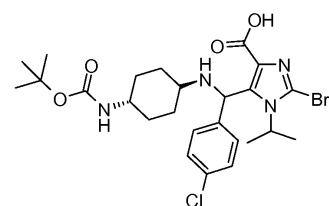


[1981]

[1982] 표제 화합물을 단계 93.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 97.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 70:30 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1983] t_R : 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551.2/553.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2).

[1984] 단계 97.3: 2-브로모-5-[(4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산

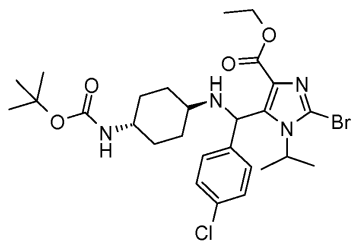


[1985]

[1986] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 97.4로부터의 생성물을 사용하였다.

[1987] t_R : 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 569.3/571.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[1988] 단계 97.4: 2-브로모-5-[(4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[1989]

[1990]

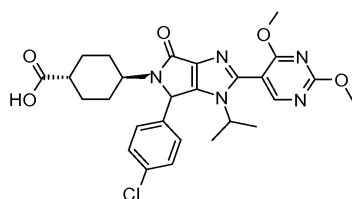
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 트랜스-1-Boc-아미노-1,4-시클로헥산디아민을 사용하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물 중에 희석하고, 상을 분리하였다. 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1991]

t_R : 1.33 min (LC-MS2); ESI-MS: 597.3/599.5 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1992]

실시예 98: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥산카르복실산



[1993]

[1994]

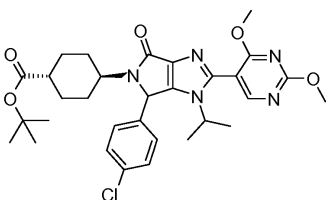
표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 98.1로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 → 8:2)에 의해 정제하였다.

[1995]

t_R : 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540.3/542.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1996]

단계 98.1: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥산카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1997]

[1998]

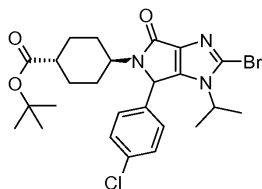
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 98.2로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[1999]

t_R : 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 596.4[M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2000]

단계 98.2: 4-[2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥산카르복실산 tert-부틸 에스테르



[2001]

[2002]

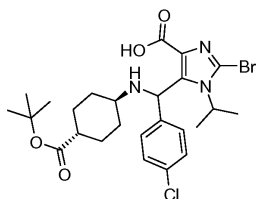
표제 화합물을 단계 93.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 98.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 70:30 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2003]

t_R : 1.30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 536.3/538.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2004]

단계 98.3: 2-브로모-5-[(4-tert-부톡시카르보닐-시클로헥실아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2005]

[2006]

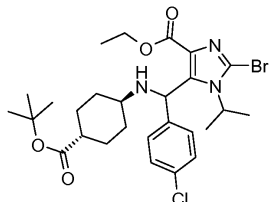
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 98.4로부터의 생성물을 사용하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

[2007]

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.3/556.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2008]

단계 98.4: 2-브로모-5-[(4-tert-부톡시카르보닐-시클로헥실아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2009]

[2010]

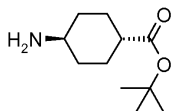
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 98.5로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 45°C에서 수행하였다. 생성된 혼합물을 H₂O 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥탄/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2011]

t_R : 1.48 min (LC-MS 2); ESI-MS: 584.3/584.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2012]

단계 98.5: 4-아미노-시클로헥산카르복실산 tert-부틸 에스테르



[2013]

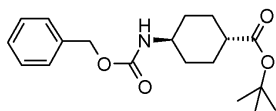
[2014]

MeOH (25 mL) 중 단계 98.6에서 제조된 화합물 (1.3 g, 3.4 mmol) 및 Pd/C 10% (113 mg)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, THF 및 MeOH로 세척하고, 농축시켰다.

[2015]

t_R : 0.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 200.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2016] 단계 98.6: 4-벤질옥시카르보닐아미노-시클로헥산카르복실산 tert-부틸 에스테르

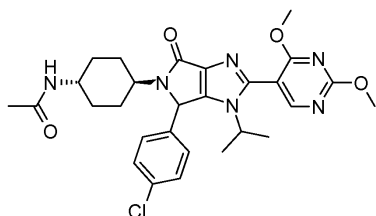


[2017]

[2018] 40℃에서 톨루엔 (20 mL) 중 (1R, 4R)-4-벤조일카르보닐아미노-시클로헥산카르복실산 (1 g, 3.6 mmol)의 현탁액에 디-tert-부톡시메틸-디메틸아민 (8.0 mL, 33.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 95℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 H₂O의 혼합물 (1:1)로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 생성된 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2019] t_R: 5.46 min (HPLC 2); ESI-MS: 332.1 [M-H]⁻ (MS 1).

[2020] 실시예 99: N-{4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥실}-아세트아미드

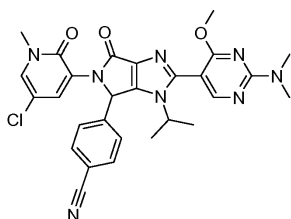


[2021]

[2022] 실시예 97로부터의 생성물 (60 mg, 0.2 mmol) 및 TEA (33 μL, 0.2 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (13 μL, 0.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O 및 EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 → 80:20)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2023] t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2024] 실시예 100: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2025]

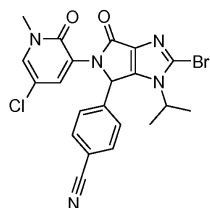
[2026] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되되, 단계 100.1로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 반응을 110℃에서 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의해 정제 한 다음, 잔류물을 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559.4/561.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 3H), 3.16 (s, 6H), 1.31 (d, 3H), 0.46 (d, 3H).

[2027]

[2028] 단계 100.1: 4-[2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-

3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



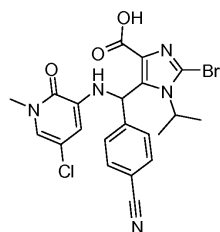
[2029]

표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 100.2로부터의 생성물을 사용하였다.

t_R : 0.87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 486.1/488.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2031]

단계 100.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



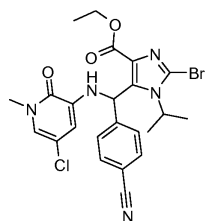
[2033]

표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 100.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후에, 잔류물을 EtOAc로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 504.2/506.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2035]

단계 100.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



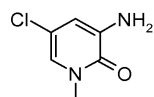
[2037]

표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 H3 및 단계 100.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 플래쉬 크로마토그래피 후, 생성물을 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 532.3/534.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2039]

단계 100.4: 3-아미노-5-클로로-1-메틸-1H-피리딘-2-온



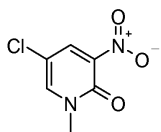
[2041]

MeOH (100 mL) 및 THF (30 mL) 중 단계 100.5에서 제조된 화합물 (1.7 g, 9 mmol) 및 라니 니켈 (300 Mg)의 혼합물을 16.5시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 30:70)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2042]

[2043] t_R : 0.52 min (LC-MS 2); ESI-MS: 159.1/161.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2), R_f = 0.22 (hexan/EtOAc, 3:7).

[2044] 단계 100.5: 5-클로로-1-메틸-3-니트로-1H-피리딘-2-온

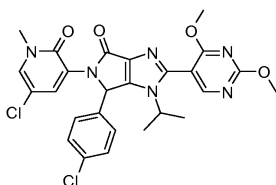


[2045]

[2046] DMF (21 mL) 중 NaH (577 mg, 14.4 mmol) 및 5-클로로-2-히드록시-3-니트로피리딘 (2.1 g, 12.0 mmol)의 혼합물을 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (1.1 mL, 18.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하고, 0°C로 냉각시키고, 물의 첨가에 의해 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2047] t_R : 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 189.1/191.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2048] 실시예 101: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

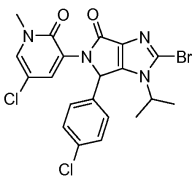


[2049]

[2050] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되되, 단계 101.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응을 110°C에서 수행하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5)에 의해 정제하고, 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. 유량: 30 mL/min. 구배 30-80% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2051] t_R : 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.3/557.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.19 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5).

[2052] 단계 101.1: 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

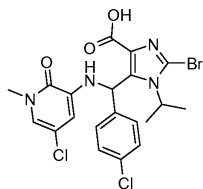


[2053]

[2054] 표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되되, 단계 101.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후에, 잔류물을 EtOAc 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2055] t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 495.0/497.1/499.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2056] 단계 101.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2057]

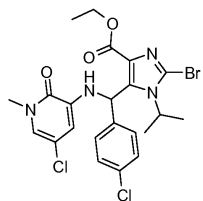
[2058] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 101.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2059]

t_R : 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 513.2/515.1/517.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2060]

단계 101.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2061]

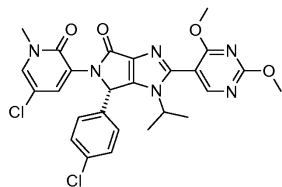
[2062] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 100.4로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후에, 잔류물을 EtOAc 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2063]

t_R : 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.1/543.1/545.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2064]

실시예 102: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



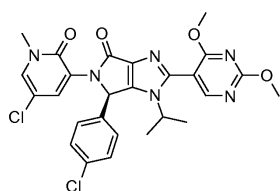
[2065]

[2066] 표제 화합물을 실시예 101의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 AD, 76.5 x 390 mm. 유량 120 mL/min. 헥산/EtOH/MeOH 50:25:25). t_R : 5.5 min (칼럼: 키랄팩 AD, 4.6 x 250 mm. 유량 1 mL/min. 헥산/EtOH/MeOH 50:25:25);

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.51 (d, 3H).

[2067]

[2068] 실시예 103: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2069]

[2070] 표제 화합물을 실시예 101의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 AD, 76.5 x 390 mm. 유량 120 mL/min. 헥산/EtOH/MeOH 50:25:25). t_R : 10.9 min (칼럼: 키랄팩 AD, 4.6 x 250 mm. 유량 1 mL/min. 헥산/EtOH/MeOH 50:25:25);

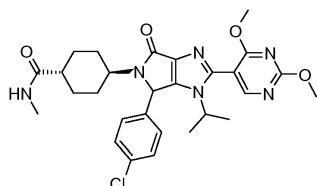
mm. 유량 1 mL/min. 헥산/EtOH/MeOH 50:25:25).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.51 (d, 3H).

[2071]

[2072]

실시예 104: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-시클로헥산카르복실산 메틸아미드



[2073]

[2074]

표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 98로부터의 생성물 및 N-메틸아민 히드로클로라이드를 사용하였다. 반응을 50℃에서 수행하였다. 추출 후에, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 → 80:20)에 의해 정제하였다. 잔류물을 이소프로필 에테르 중 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

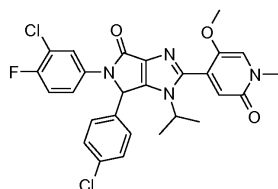
t_R: 0.92 min (LC-

MS 2); ESI-MS: 553.4/555.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2), ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.07-2.47 (m, 10H), 0.40 (m, 3H).

[2075]

[2076]

실시예 105: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2077]

[2078]

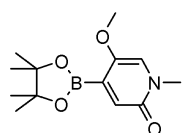
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 105.1로부터의 생성물 및 중간체 Q를 사용하였다.

t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.2/543.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2079]

[2080]

단계 105.1: 5-메톡시-1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피리딘-2-온

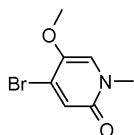


[2081]

[2082]

표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 105.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 110℃에서 수행하였다. 반응을 완결한 후에, 반응 혼합물을 톨루엔 중에 현탁시키고, 여과하였다. 생성된 고체를 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2083] 단계 105.2: 4-브로모-5-메톡시-1-메틸-1H-피리딘-2-온

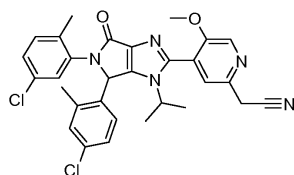


[2084]

[2085] 디메틸 술페이트 (1.9 mL, 19.5 mmol) 중 4-브로모-2-클로로-5-메톡시피리딘 (1 g, 4.5 mmol)의 용액을 120℃에서 16시간 동안 밀봉 튜브 내에서 교반하였다. 냉각 후에, 아세토니트릴 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 혼합물을 주말에 걸쳐 실온에서 교반하였다. DCM을 첨가하고, 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2086] t_R: 0.57 min (LC-MS 2); ESI-MS: 218.0/220.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2087] 실시예 106: {4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세토니트릴

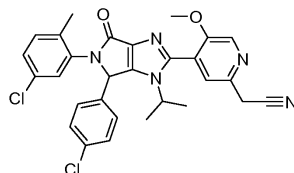


[2088]

[2089] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되, 단계 93.4로부터의 생성물 및 중간체 F를 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 99.5:0.5 → 95:5)에 의해 정제하였다.

[2090] t_R: 1.17-1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 560.2/562.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2091] 실시예 107: {4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세토니트릴

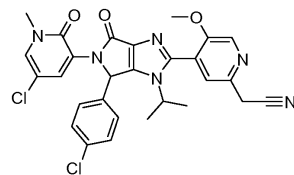


[2092]

[2093] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되, 단계 93.4로부터의 생성물 및 중간체 E를 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 99.5:0.5 → 95:5)에 의해 정제하였다.

[2094] t_R: 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546.2/548.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2095] 실시예 108: {4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세토니트릴

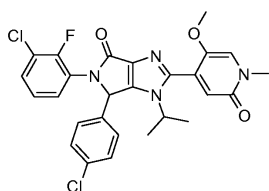


[2096]

[2097] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되, 단계 93.4 및 101.1로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 99.5:0.5 → 90:10)에 의해 정제하였다.

[2098] t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563.2/565.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2099] 실시예 109: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

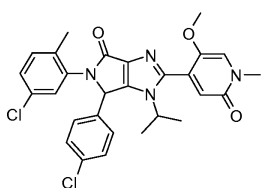


[2100]

[2101] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 105.1로부터의 생성물 및 중간체 G를 사용하였다.

[2102] t_R : 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.3/543.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2103] 실시예 110: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

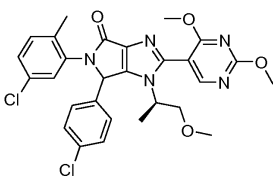


[2104]

[2105] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 105.1로부터의 생성물 및 중간체 E를 사용하였다. 정제용 HPLC 상에서의 첫번째 정제 후에, 생성물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 DEAP, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 15-20%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2106] t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.3/539.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2107] 실시예 111: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2108]

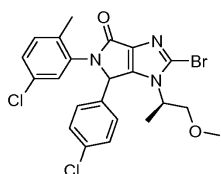
[2109] 표제 화합물을 실시예 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 111.1로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하였다.

[2110] t_R : 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568.2/570.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33

(헥산/EtOAc, 1:4); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.45-8.42 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.42-7.13 (m, 6H), 6.63-6.50 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 6H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 3H), 0.56 (m, 3H).

[2110]

[2111] 단계 111.1: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2112]

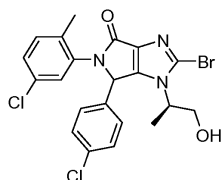
[2113] DME (2.4 mL) 중 단계 111.2로부터의 생성물 (122 mg, 0.2 mmol)의 용액에 산화는 (141 mg, 0.6 mmol) 및 메틸

아이오다이드 (305 μ l, 4.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 40시간 동안 교반하였다. MeOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS:

508.0/510.0/512.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

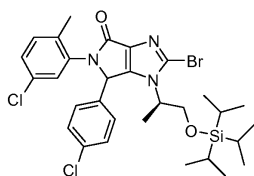
단계 111.2: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



0℃에서 THF (6 mL) 중 단계 111.3으로부터의 생성물 (417 mg, 0.6 mmol)의 용액에 TBAF (1.2 mL, 1.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1M $NaHCO_3$ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 40:60 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 494.0/496.1/498.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

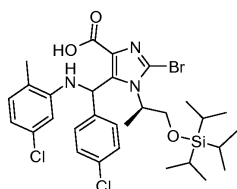
단계 111.3: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-((R)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 111.4로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 $\rightarrow$ 1:1)에 의해 정제하였다. 이어서, 잔류물을 디이소프로필에테르로 연화처리하고, 여과하고, 농축시켰다.

t_R : 1.63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 650.3/652.3/654.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

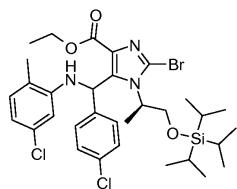
단계 111.4: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((R)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산



표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 111.5로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.67 min (LC-MS 2); ESI-MS: 668.4/670.4/672.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

단계 111.5: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((R)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2128]

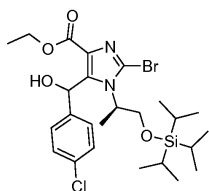
[2129] 표제 화합물을 단계 93.3에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 111.6으로부터의 생성물 및 5-클로로-2-메틸아닐린을 사용하였다.

[2130]

t_R : 1.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 696.4/698.4/700.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (헵탄/EtOAc, 4:1).

[2131]

단계 111.6: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-((R)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2132]

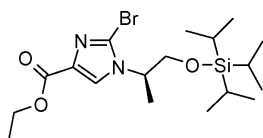
[2133] 표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 111.7로부터의 생성물을 사용하였다. 반응물을 1M 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 60:40)에 의해 정제하였다.

[2134]

t_R : 1.63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573.3/575.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (헵탄/EtOAc, 3:1).

[2135]

단계 111.7: 2-브로모-1-((R)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2136]

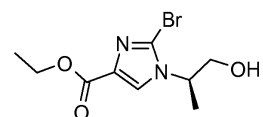
[2137] CH_2Cl_2 중 단계 111.8로부터의 생성물 (1.5 g, 5.5 mmol)의 용액에 TIPS-Cl (1.8 mL, 8.3 mmol) 및 이미다졸 (622 mg, 9.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 시트르산 용액에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 4:1)에 의해 정제하였다.

[2138]

t_R : 1.50 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433.4/435.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.17 (헵탄/MeOH, 3:1).

[2139]

단계 111.8: 2-브로모-1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



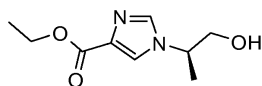
[2140]

[2141] 표제 화합물을 중간체 A에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 111.9로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 실온에서 70시간 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5)에 의해 정제하였다.

[2142]

t_R : 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 277.0/279.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.27 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5).

[2143] 단계 111.9: 1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

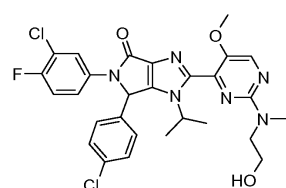


[2144]

[2145] 단계 A2로부터의 생성물 (18.1 g, 100 mmol) 및 D-알라니놀 (17.3 g, 230 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브 내에서 70℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의해 정제하였다.

[2146] t_R : 0.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 199.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f : 0.11 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

[2147] 실시예 112: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

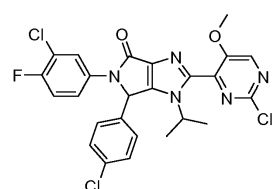


[2148]

[2149] NMP (0.6 mL) 중 단계 112.1로부터의 생성물 (50 mg, 0.05 mmol)의 용액에 N-메틸 에탄올아민 (0.5 mL, 0.05 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 및 H₂O 중에 용해시키고, 상을 분리하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 디올(Column Diol), 250 x 30 mm, 5 μm, 유량 100 mL/min, 구배 18-23%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2150] t_R : 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585.3/587.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2151] 단계 112.1: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2-클로로-5-메톡시-피리미딘-4-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

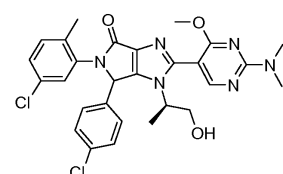


[2152]

[2153] 표제 화합물을 단계 96.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 Q를 사용하였다. 반응을 85℃에서 1시간 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10)에 의해 정제하였다.

[2154] t_R : 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546.4/548.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2155] 실시예 113: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



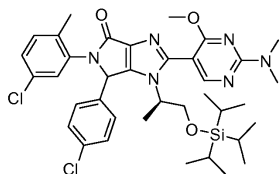
[2156]

[2157] 표제 화합물을 단계 111.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 113.1로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 → 80:20)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 567.1/569.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12
($CH_2Cl_2/MeOH$, 20:1).

[2158]

[2159] 단계 113.1: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

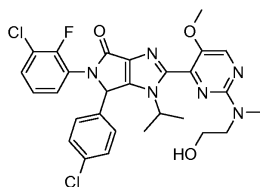


[2160]

[2161] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 111.3으로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2162] t_R : 1.65 min (LC-MS 2); ESI-MS: 725.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.12 (헵탄/EtOAc, 1:2).

[2163] 실시예 114: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

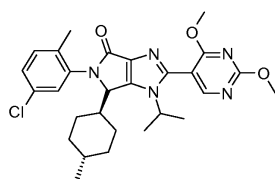


[2164]

[2165] 표제 화합물을 실시예 112에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 96.1로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 디올, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 17-22%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2166] t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585.3/587.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2167] 실시예 115: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-(4-메틸-시클로헥실)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

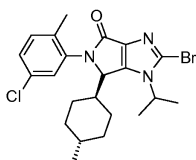


[2168]

[2169] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 115.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μ m, 유량: 30 mL/min. 구배 5-100% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

[2170] t_R : 1.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524.4/526.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2171] 단계 115.1: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-6-(4-메틸-시클로헥실)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

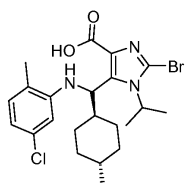


[2172]

[2173] 표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 115.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO_3 용액 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[2174] t_R : 1.35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 464.3/466.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2175] 단계 115.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-메틸-시클로헥실)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산

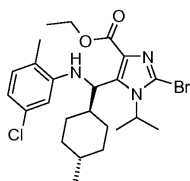


[2176]

[2177] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 115.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 70:30)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2178] t_R : 1.34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 482.2/484.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2179] 단계 115.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-메틸-시클로헥실)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

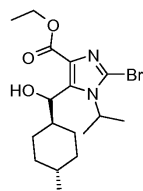


[2180]

[2181] 표제 화합물을 단계 93.3에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 115.4로부터의 생성물 및 5-클로로-2-메틸아닐린을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 70:30)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2182] t_R : 1.55 min (LC-MS2); ESI-MS: 510.3/512.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2183] 단계 115.4: 2-브로모-5-[히드록시-(4-메틸-시클로헥실)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

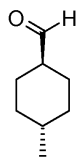


[2184]

[2185] 표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 115.5로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 70:30)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2186] t_R : 1.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387.2/389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

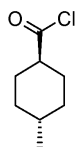
[2187] 단계 115.5: 4-메틸-시클로헥산카르보알데히드



[2188]

[2189] THF (150 mL) 및 2,6-루티딘 (11.7 g, 109 mmol) 중 단계 115.6에서 제조된 화합물 (8.8 g, 54.7 mmol) 및 Pd/C 10% (5.8 g, 54.7 mmol)의 혼합물을 15.5시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 조 물질을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 1N HCl에 이어서 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

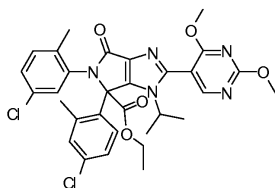
[2190] 단계 115.6: 4-메틸-시클로헥산카르보닐 클로라이드



[2191]

[2192] 0°C에서 CH_2Cl_2 (350 mL) 중 트랜스-4-메틸-1-시클로헥산 카르복실산 (8.2 g, 56.5 mmol)의 용액에 DMF (44 μ l, 0.6 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (11.5 g, 90.0 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2193] 실시예 116: 4-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

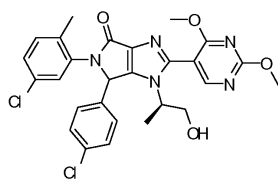


[2194]

[2195] -78°C에서 THF (3 mL) 중 실시예 76으로부터의 생성물 (100 mg, 0.2 mmol)의 용액에 NaHMDS (181 μ L, 0.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 에틸 카르보노클로리데이트 (86 μ L, 0.9 mmol)를 -78°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 킨칭하고, 이어서 EtOAc 중에 희석하고, 염수로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. 유량: 30 mL/min. 구배 5-100% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

[2196] t_R : 1.39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 624.4/626.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2197] 실시예 117: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



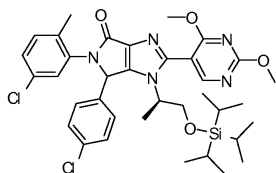
[2198]

[2199] 표제 화합물을 단계 111.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 117.1로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ MeOH, 80:19:1 → 8:88:4)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.3/556.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.05
(CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

[2200]

[2201] 단계 117.1: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

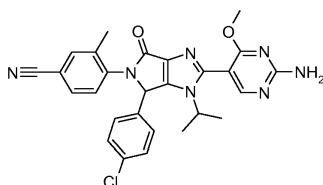


[2202]

[2203] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 111.3으로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 70:30 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2204] t_R : 1.58 min (LC-MS 2); ESI-MS: 710.5/712.5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (헵탄/EtOAc, 1:4).

[2205] 실시예 118: 4-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤조니트릴

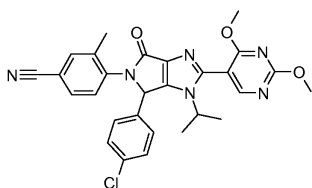


[2206]

[2207] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 94.2로부터의 생성물 및 중간체 U를 사용하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 20-40%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2208] t_R : 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 514.3/516.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2209] 실시예 119: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-3-메틸-벤조니트릴

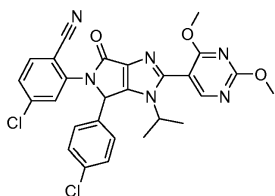


[2210]

[2211] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 94.2로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 40-60%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2212] t_R : 1.12 min (LC-MS 3); ESI-MS: 529.2/531.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 3).

[2213] 실시예 120: 4-클로로-2-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-벤조니트릴



[2214]

[2215]

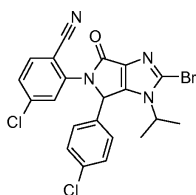
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 120.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시 피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 디올, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 15-20%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2216]

t_R : 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549.2/551.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2217]

단계 120.1: 2-[2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-4-클로로-벤조니트릴



[2218]

[2219]

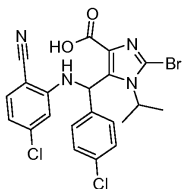
표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 120.2로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 Et_2O 로 연화처리하고, 생성된 현탁액을 여과하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[2220]

t_R : 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 489.1/491.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2221]

단계 120.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-시아노-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2222]

[2223]

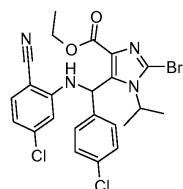
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 120.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[2224]

t_R : 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507.2/509.1/511.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2225]

단계 120.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-시아노-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



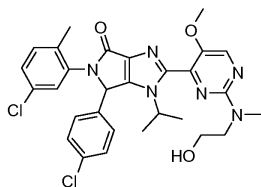
[2226]

[2227]

표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 2-아미노-4-클로로벤조니트릴을 사용하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl 1M 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 Et_2O 중 연화처리하고, 현탁액을 여과하고, 고체를 HV 중에서 건조시켰다.

[2228] t_R : 1.36 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535.2/537.2/539.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2229] 실시예 121: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-5-메톡시-피리미딘-4-일}-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

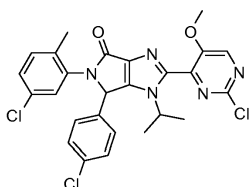


[2230]

[2231] 표제 화합물을 실시예 112에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 121.1로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-EP & 4-EP, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 17-22%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2232] t_R : 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581.3/583.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2233] 단계 121.1: 2-(2-클로로-5-메톡시-피리미딘-4-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

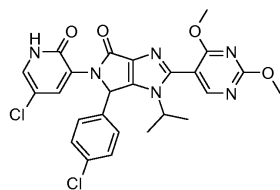


[2234]

[2235] 표제 화합물을 단계 96.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E를 사용하였다.

[2236] t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542.2/544.2/546.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2237] 실시예 122: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

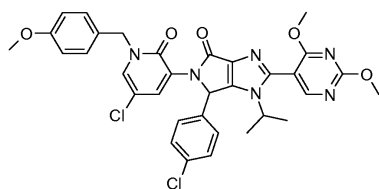


[2238]

[2239] 표제 화합물을 실시예 97에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 122.1로부터의 생성물을 사용하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 층을 H_2O 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5)에 의해 정제하였다. 잔류물을 Et_2O 로 연화 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2240] t_R : 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.3/543.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2241] 단계 122.1: 5-[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2242]

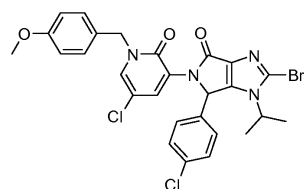
[2243] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 122.2로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응을 110℃에서 30분 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1)에 의해 정제하고, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5로 세척하였다. 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-에틸 피리딘, 250 x 30 mm, 5 μm, 유량 100 mL/min, 구배 13-18%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2244]

t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 661.4/663.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2245]

단계 122.2: 2-브로모-5-[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2246]

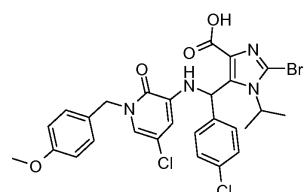
[2247] 표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 122.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 Et₂O 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2248]

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 601.2/603.3/605.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2249]

단계 122.3: 2-브로모-5-[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노]-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2250]

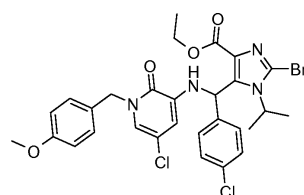
[2251] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 122.4로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 Et₂O 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2252]

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619.3/621.3/623.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2253]

단계 122.4: 2-브로모-5-[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노]-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

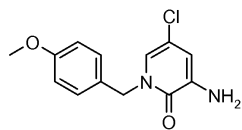


[2254]

[2255] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 122.5로부터의 생성물을 사용하였다. 후처리 후, 잔류물을 EtOAc 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2256] t_R : 1.39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 647.2/649.3/651.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2257] 단계 122.5: 3-아미노-5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피리딘-2-온

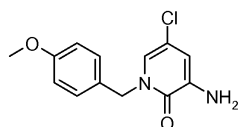


[2258]

[2259] 표제 화합물을 단계 100.4에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 122.6으로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2260] t_R : 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 265.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2261] 단계 122.6: 5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-3-니트로-1H-피리딘-2-온

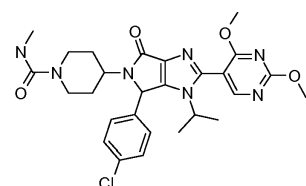


[2262]

[2263] 표제 화합물을 단계 100.5에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 4-메톡시벤질 클로라이드를 사용하였다. 잔류물을 Et₂O 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2264] t_R : 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2265] 실시예 123: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카복실산 메틸아미드

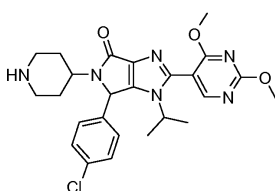


[2266]

[2267] 마이크로웨이브 바이알에 들은 CH₂Cl₂ 중 단계 123.1로부터의 생성물의 용액 (1.2 mL)에 Et₃N (88 μ L, 0.6 mmol) 및 메틸 이소시아네이트 (18 mg, 0.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (59 mg, 0.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. THF 중 메틸아민 2M (837 μ L, 1.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 50°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 $\rightarrow$ 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[2268] t_R : 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.6/556.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2269] 단계 123.1: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-피페리딘-4-일-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

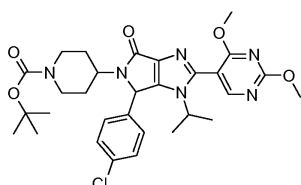


[2270]

[2271] 단계 123.2로부터의 생성물 (500 mg, 0.8 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl 용액 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 0℃에서, pH를 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 사용하여 7-8로 조정하였다. 수성 층을 NaCl로 포화시키고, THF/AcOEt 1:3으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2272] t_R: 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 497.3/499.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2273] 단계 123.2: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

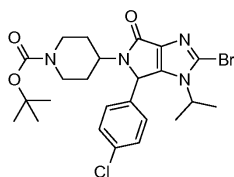


[2274]

[2275] 표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 123.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하였다. 제2 플래쉬 크로마토그래피를 수행하였다 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10). 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (C18)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2276] t_R: 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597.4/599.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2277] 단계 123.3: 4-[2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

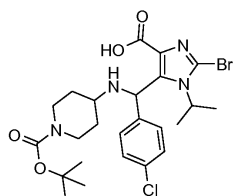


[2278]

[2279] 표제 화합물을 단계 93.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 123.4로부터의 생성물을 사용하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2280] t_R: 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.3/539.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2281] 단계 123.4: 4-[(2-브로모-5-카르복시-3-이소프로필-3H-이미다졸-4-일)-(4-클로로-페닐)-메틸]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

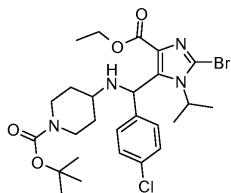


[2282]

[2283] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 123.5로부터의 생성물을 사용하였다.

[2284] t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.3/557.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2285] 단계 123.5: 4-[(2-브로모-5-에톡시카르보닐-3-이소프로필-3H-이미다졸-4-일)-(4-클로로-페닐)-메틸]-아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[2286]

[2287]

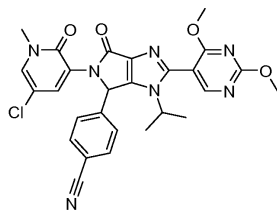
표제 화합물을 단계 93.3에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 N-(4-아미노시클로헥실)피발아미드를 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2288]

t_R : 1.41 min (LC-MS 2); ESI-MS: 583.3/585.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2289]

실시예 124: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2290]

[2291]

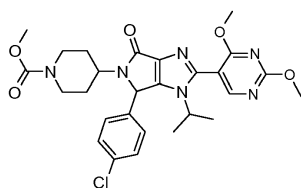
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 100.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5)에 의해 정제하였다. 생성된 발포체를 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트오니트릴; 구배 아세트오니트릴 20-60%, 20분)에 의해 정제하였다. 생성된 고체를 SFC 크로마토그래피 (칼럼 힐릭 (Hilic) 실리카, 100 mm, 구배 25-30%)에 의해 정제하였다. 잔류물을 Et_2O 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2292]

t_R : 0.86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546.3/548.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2293]

실시예 125: 4-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르



[2294]

[2295]

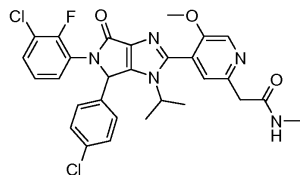
CH_2Cl_2 중 단계 123.1로부터의 생성물 (118 mg, 0.2 mmol)의 용액에 Et_3N (168 μ L, 12 mmol) 및 메틸 카르보노클로리데이트 (37 μ L, 0.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O 로 켄칭하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (C18)에 의해 정제하였다.

[2296]

t_R : 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.3/557.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2297]

실시예 126: 2-{4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-N-메틸-아세트아미드



[2298]

[2299]

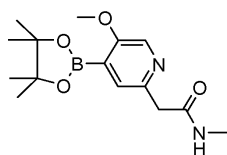
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 126.1로부터의 생성물 및 중간체 G를 사용하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃수성, 200:10:1)에 의해 정제하였다.

[2300]

t_R : 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582.4/584.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2301]

단계 126.1: 2-[5-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일]-N-메틸-아세트아미드



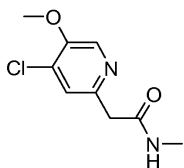
[2302]

[2303]

표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 126.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 90℃에서 수행하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2304]

단계 126.2: 2-(4-클로로-5-메톡시-피리딘-2-일)-N-메틸-아세트아미드



[2305]

[2306]

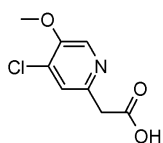
표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 126.3으로부터의 생성물 및 메탄아민을 사용하였다. 반응을 실온에서 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10)에 의해 정제하였다. 잔류물을 Et₂O 및 CH₂Cl₂로 연화 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2307]

t_R : 0.58 min (LC-MS 2); ESI-MS: 215.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2308]

단계 126.3: (4-클로로-5-메톡시-피리딘-2-일)-아세트산



[2309]

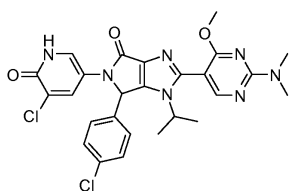
[2310]

EtOH (2 mL) 중 2-(4-클로로-5-메톡시피리딘-2-일)아세트나이트릴 (150 mg, 0.8 mmol)의 현탁액에 H₂O (2 mL) 중 KOH (184 mg, 3.3 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 0℃에서, pH를 HCl 1M을 사용하여 3-4로 조정하였다. 염화나트륨, THF 및 EtOAc를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2311]

t_R : 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 202.1 [M+H]⁺ (LC-MS2).

[2312] 실시예 127: 5-(5-클로로-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

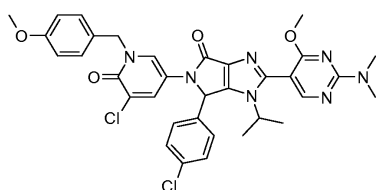


[2313]

[2314] 표제 화합물을 실시예 97에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 127.1로부터의 생성물을 사용하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 및 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 H_2O 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4) 시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2315] t_R : 0.98 min (LC-MS2); ESI-MS: 554.3/556.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2316] 단계 127.1: 5-[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

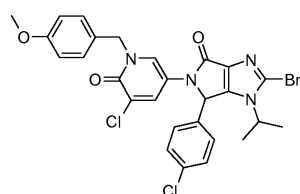


[2317]

[2318] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 127.2로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 반응을 110°C 에서 수행하였다. 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm , 유량: 30 mL/min. 구배 30-70% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2319] t_R : 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 674.4/676.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2320] 단계 127.2: 2-브로모-5-[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

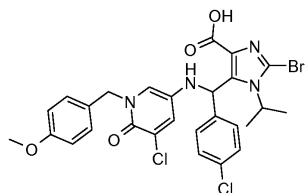


[2321]

[2322] 표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 127.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 EtOAc 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2323] t_R : 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 601.3/603.3/605.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2324] 단계 127.3: 2-브로모-5-[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노]-(4-클로로-페닐)-메틸-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2325]

[2326]

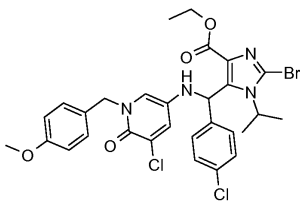
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 127.4로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2327]

t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619.3/621.3/623.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2328]

단계 127.4: 2-브로모-5-[[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노]-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2329]

[2330]

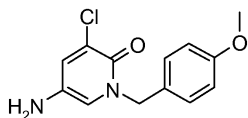
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 단계 127.5로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1)에 의해 정제하였다. 이어서, 생성물을 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2331]

t_R: 1.23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 647.3/649.4/651.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2332]

단계 127.5: 5-아미노-3-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피리딘-2-온



[2333]

[2334]

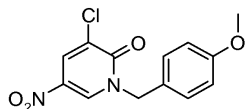
NH₄Cl의 포화 수용액 (99 mL)을 EtOH (300 mL) 중 단계 127.6에서 제조된 중간체 (6.8 g, 23.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 교반 후, 철 분말 (6.4 g, 115 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류로 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, EtOH로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 96.5:3.5)에 의해 정제하였다.

[2335]

t_R: 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 265.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

[2336]

단계 127.6: 3-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-5-니트로-1H-피리딘-2-온



[2337]

[2338]

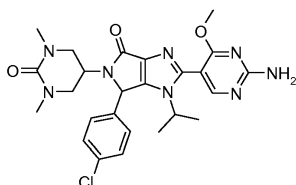
4-메톡시벤질 브로마이드 (5.0 mL, 34.4 mmol)을 DMF (25 mL) 중 3-클로로-2-히드록시-5-니트로피리딘 (5 g, 28.6 mmol) 및 K₂CO₃ (7.9 g, 57.3 mmol)의 차가운 (0°C) 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온 되도록 하고, 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 연화처리에 의해 정제하였다.

[2339]

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2340]

실시예 128: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2341]

[2342]

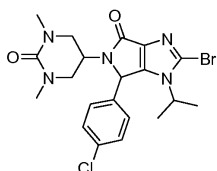
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 128.1로부터의 생성물 및 중간체 U를 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2343]

t_R : 0.80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525.4/527.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2344]

단계 128.1: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2345]

[2346]

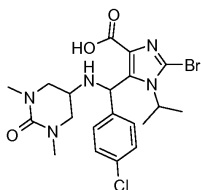
표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 128.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고, H_2O 로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디이소프로필에테르/EtOAc 10:1로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2347]

t_R : 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 480.1/482.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2348]

단계 128.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2349]

[2350]

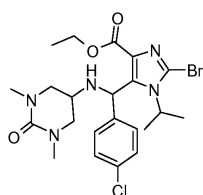
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 128.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[2351]

t_R : 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 498.2/500.3/502.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2352]

단계 128.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2353]

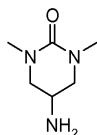
[2354]

표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 단계 128.4로부터의 생성물을 사

용하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ $\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$, 100:0:1 $\rightarrow$ 0:100:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2355] t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 526.3/528.3/530.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2356] 단계 128.4: 5-아미노-1,3-디메틸-테트라히드로-피리미딘-2-온

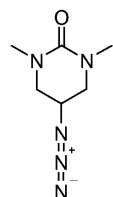


[2357]

[2358] EtOH (70 mL) 중 단계 128.5에서 제조된 화합물 (2.5 g, 11.1 mmol) 및 Pd/C 10% (500 mg)의 혼합물을 13.5시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, THF 및 MeOH 로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 차가운 HCl 1N으로 추출하였다. 수성 상을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 염기성화시켰다. 생성된 수성 상을 CH_2Cl_2 /이소프로판올 3:1로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[2359] ESI-MS: 144.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (MS 1).

[2360] 단계 128.5: 5-아지도-1,3-디메틸-테트라히드로-피리미딘-2-온

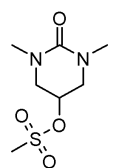


[2361]

[2362] 실온에서 DMF (75 mL) 중 단계 128.6으로부터의 생성물 (3.2 g, 14.3 mmol)의 용액에 아지드화나트륨 (1.9 g, 28.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70°C 에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 /이소프로판올 3:1로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[2363] ESI-MS: 170.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (MS 1).

[2364] 단계 128.6: 메탄술폰산 1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일 에스테르

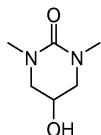


[2365]

[2366] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 128.7로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 H_2O 및 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 희석하고, CH_2Cl_2 /이소프로판올 3:1로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[2367] ESI-MS: 223.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (MS 1).

[2368] 단계 128.7: 5-히드록시-1,3-디메틸-테트라히드로-피리미딘-2-온

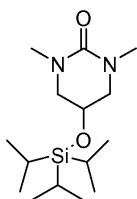


[2369]

[2370] EtOH (70 mL) 중 단계 128.8로부터의 생성물 (9.1 g, 28 mmol)의 용액에 1M HCl (140 mL, 140 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 생성된 수성 상의 pH를 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 사용하여 5로 조정하였다. 수성 층을 NaCl로 포화시키고, CH₂Cl₂/이소프로판올 3:1로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2371] t_R: 0.33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 145.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2372] 단계 128.8: 1,3-디메틸-5-트리이소프로필실라닐옥시-테트라히드로-피리미딘-2-온

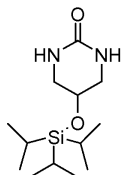


[2373]

[2374] 표제 화합물을 단계 100.5에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 128.9로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 물의 첨가에 의해 켄칭하고, 톨루엔으로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2375] t_R: 1.33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 301.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2376] 단계 128.9: 5-트리이소프로필실라닐옥시-테트라히드로-피리미딘-2-온

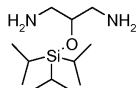


[2377]

[2378] MeOH (450 mL) 중 단계 128.10에서 제조된 생성물 (27.8 g, 113 mmol)의 용액에 S,S-디메틸 카르보노디티오에이트 (17.7 mL, 169 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2379] ESI-MS: 273.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2-유동 주입).

[2380] 단계 128.10: 2-트리이소프로필실라닐옥시-프로판-1,3-디아민



[2381]

[2382] 0℃에서 CH₂Cl₂ (250 mL) 중 1,3-디아미노프로판-2-올 (19.4 g, 215 mmol)의 용액에 TIPS-Cl (50.2 mL, 237 mmol) 및 Et₃N (90 mL, 646 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시

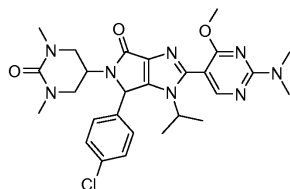
켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2383]

ESI-MS: 247.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2-유동 주입).

[2384]

실시예 129: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2385]

[2386]

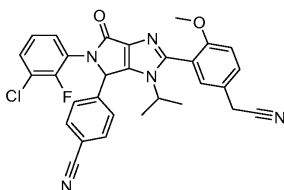
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되되, 단계 128.1로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 잔류물을 디이소프로필에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2387]

t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553.4/555.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2388]

실시예 130: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2389]

[2390]

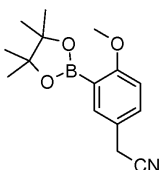
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되되, 단계 130.1로부터의 생성물 및 중간체 AB를 사용하였다. 반응을 80℃에서 수행하였다. 추출 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2391]

t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540.4/542.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2392]

단계 130.1: [4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-아세토니트릴



[2393]

[2394]

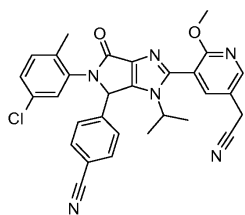
표제 화합물을 중간체 S에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되되, (3-브로모-4-메톡시-페닐)-아세토니트릴을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 추출한 다음, H₂O로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2395]

t_R: 1.03 min (LC-MS 2).

[2396]

실시예 131: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2397]

[2398]

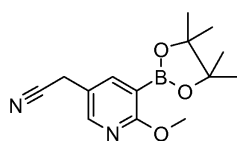
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 H 및 단계 131.1을 수득하였다. 반응 혼합물로부터의 생성물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2399]

t_R: 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.4/539.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2400]

단계 131.1: [6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일]-아세토니트릴



[2401]

[2402]

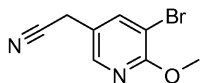
표제 화합물을 중간체 S에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 131.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 추출한 다음, H₂O로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 70:30 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2403]

t_R: 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 275.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2404]

단계 131.2: (5-브로모-6-메톡시-피리딘-3-일)-아세토니트릴



[2405]

[2406]

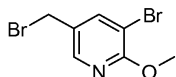
H₂O 중 단계 131.3으로부터의 생성물 (3.9 g, 14.0 mmol)의 현탁액에 NaCN (750 mg, 15.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. CH₂Cl₂ 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 H₂O 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2407]

t_R: 0.88 min (LC-MS 2).

[2408]

단계 131.3: 3-브로모-5-브로모메틸-2-메톡시-피리딘



[2409]

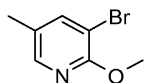
[2410]

단계 131.4로부터의 생성물 (3.0 g, 14.7 mmol)의 용액에 NBS (3.1 g, 17.6 mmol) 및 AIBN (121 mg, 0.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. H₂O 및 CH₂Cl₂을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 95:5 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2411]

t_R: 1.10 min (LC-MS 2).

[2412] 단계 131.4: 3-브로모-2-메톡시-5-메틸-피리딘

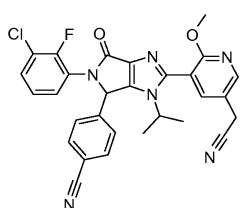


[2413]

[2414] MeOH (80 mL) 중 3-브로모-2-클로로-5-메틸피리딘 (5 g, 24.2 mmol)의 용액에 MeOH 중 소듐 메톡사이드 5.4M의 용액 (25 mL, 135 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 65°C에서 32시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 모액을 농축시켰다. Et₂O 및 H₂O를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 H₂O 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc: 90:10 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2415] t_R: 1.03 min (LC-MS 2).

[2416] 실시예 132: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(5-시아노메틸-2-메톡시-피리딘-3-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

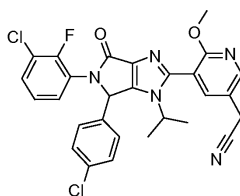


[2417]

[2418] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AB 및 단계 131.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2419] t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.3/543.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2420] 실시예 133: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세토니트릴

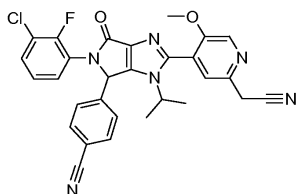


[2421]

[2422] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 G 및 단계 131.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2423] t_R: 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550.3/552.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2424] 실시예 134: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2425]

[2426]

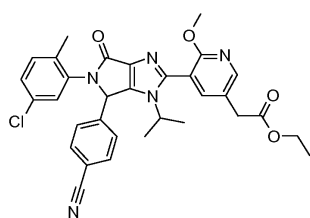
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AB 및 단계 93.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/MeOH, 10:88:2 → 0:98:2)에 의해 정제하였다.

[2427]

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.4/543.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2428]

실시예 135: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2429]

[2430]

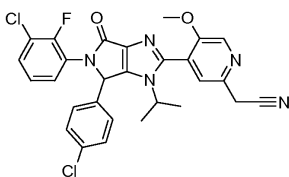
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 H 및 단계 93.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/MeOH, 10:88:2 → 0:98:2)에 의해 정제하였다.

[2431]

t_R : 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.4/539.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2432]

실시예 136: {4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트니트릴



[2433]

[2434]

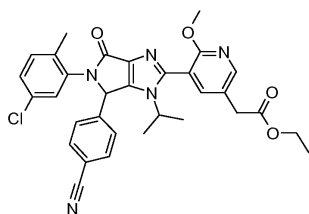
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 G 및 단계 93.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/MeOH, 10:88:2 → 0:98:2)에 의해 정제하였다.

[2435]

t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550.2/552.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2436]

실시예 137: {5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르



[2437]

[2438]

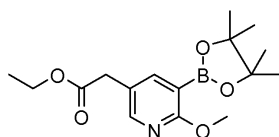
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 H 및 단계 137.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 80℃에서 수행하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 1:4)에 의해 정제하였다.

[2439]

t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 584.3/586.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2440]

단계 137.1: [6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일]-아세트산 에틸 에스테르



[2441]

[2442]

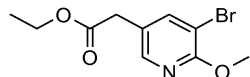
표제 화합물을 중간체 S에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 137.2로부터의 생성물 및 PdCl₂(PPh₂)₂ 페로센·CH₂Cl₂를 사용하였다. 반응을 90℃에서 수행하였다. 추출 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2443]

t_R: 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 322.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2444]

단계 137.2: (5-브로모-6-메톡시-피리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



[2445]

[2446]

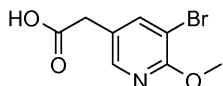
CH₂Cl₂ (0.8 mL) 중 단계 137.3으로부터의 생성물 (400 mg, 1.6 mmol)의 용액에 EtOH (285 μL, 4.8 mmol) DCC (18 mg, 0.09 mmol) 및 DMAP (1 스패툴라)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. H₂O 및 EtOAc를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 85:15 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2447]

t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 274.1/276.1[M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2448]

단계 137.3: (5-브로모-6-메톡시-피리딘-3-일)-아세트산



[2449]

[2450]

표제 화합물을 단계 126.3에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 131.2로부터의 생성물을 사용하였다. pH를 1M HCl을 사용하여 3으로 조정한 후, CH₂Cl₂를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

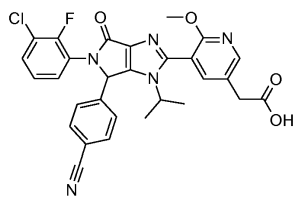
[2451]

t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 243.9/245.9 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2452]

실시예 138: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-

피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산



[2453]

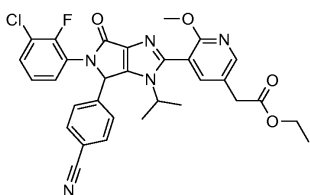
[2454] 표제 화합물을 실시예 140에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 138.1로부터의 생성물을 사용하였다.

[2455]

t_R : 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 560.4/562.5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2456]

단계 138.1: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르



[2457]

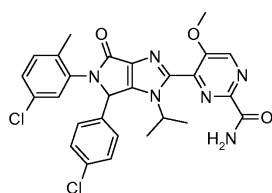
[2458] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AB 및 단계 137.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 70°C에서 수행하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 80:20 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하였다.

[2459]

t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 588.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2460]

실시예 139: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리미딘-2-카복실산 아마이드



[2461]

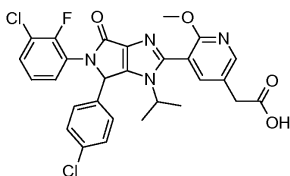
[2462] 표제 화합물을 단계 94.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 170으로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-90%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2463]

t_R : 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551.3/553.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2464]

실시예 140: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산



[2465]

[2466] THF/MeOH (0.8 mL, 1:1) 중 단계 140.1로부터의 생성물 (119 mg, 0.2 mmol)의 용액에 LiOH (394 μL , 0.8

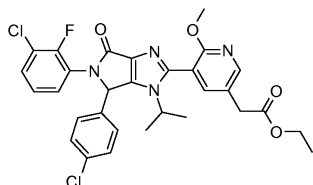
mmol, 2M)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 시트르산 용액에 붓고, H₂O를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2467]

t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 569.3/571.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2468]

단계 140.1: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르



[2469]

[2470]

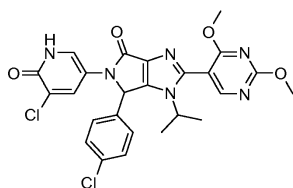
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 137.1로부터의 생성물 및 중간체 G를 사용하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 4:1)에 의해 정제하였다.

[2471]

t_R : 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597.3/599.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2472]

실시예 141:



[2473]

[2474]

TFA (1 mL) 중 단계 141.1로부터의 생성물 (115 mg, 0.17 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 오븐 중에서 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의해 정제한 다음, Et₂O 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

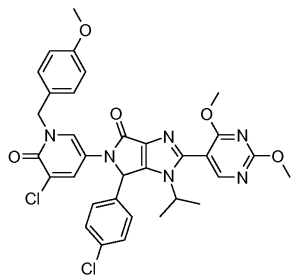
t_R : 0.88 min (LC-MS 2);

[2475]

ESI-MS: 541.3/543.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH, 92.5:7.5).

[2476]

단계 141.1: 5-[5-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2477]

[2478]

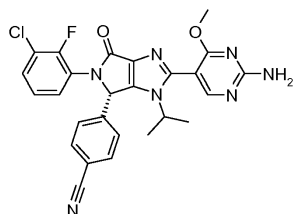
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 127.2로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리딘-5-일보론산을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의해 정제하였다. 이어서, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm. 유량: 30 mL/min.

구배 25-70% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH₃CN)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS:

661.5/663.5 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.10 (CH₂Cl₂/MeOH, 92.5:7.5).

실시예 142: 4-[(S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

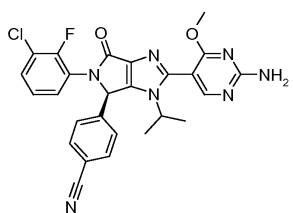


표제 화합물을 실시예 53의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다. t_R : 12.90 min (칼럼: 키랄팩 AD-H, 유량 2.0 mL/min 헵탄/EtOH 1:1. 검출: UV 210 nm).

t_R : 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.4/520.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR

(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8.10 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.49 (d, 3H).

실시예 143: 4-[(R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

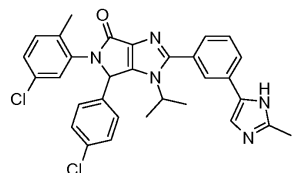


표제 화합물을 실시예 53의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다. t_R : 8.92 min (칼럼: 키랄팩 AD-H, 유량 2.0 mL/min 헵탄/EtOH 1:1. 검출: UV 210 nm).

t_R : 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.4/520.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR

(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8.10 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.49 (d, 3H).

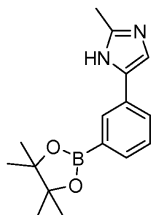
실시예 144: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[3-(2-메틸-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 144.1로부터의 생성물 및 중간체 E를 사용하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. 유량: 30 mL/min. 구배 5-100% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH₃CN)에 의해 정제하였다. 잔류물을 디이소프로필에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 556.3/558.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2492] 단계 144.1: 2-메틸-5-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-1H-이미다졸



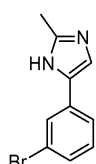
[2493]

[2494] 표제 화합물을 중간체 S에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 144.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 115℃에서 수행하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 중에 용해시키고, 셀라이트 상에 여과하고, 모액을 농축시켜 표제 화합물 (50% 순도)을 수득하였다.

[2495]

t_R : 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 285.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2496] 단계 144.2: 5-(3-브로모-페닐)-2-메틸-1H-이미다졸



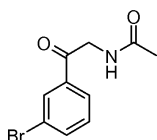
[2497]

[2498] 크실렌 (45 mL) 중 단계 144.3으로부터의 생성물 (2.3 g, 8.7 mmol)의 용액에 아세트산암모늄 (3.4 g, 463.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2499]

t_R : 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 234.9/237.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2500] 단계 144.3: N-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-아세트아미드



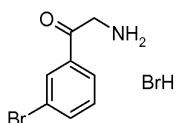
[2501]

[2502] DMF (45 mL) 중 단계 144.4로부터의 생성물 (4 g, 13.6 mmol), AcOH (854 μl , 14.9 mmol) 및 HATU (6.2 g, 16.3 mmol)의 용액에 DIEA (9.5 mL, 54.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 30:70 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2503]

t_R : 0.73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 256.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2504] 단계 144.4: 2-아미노-1-(3-브로모-페닐)-에탄논 히드로브로마이드



[2505]

[2506] MeOH (100 mL) 중 HBr (18.2 mL, 161 mmol)의 용액에 단계 144.5로부터의 생성물 (22.5 g, 53.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4일에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 0℃로 냉각시켰다. 생성된 현탁

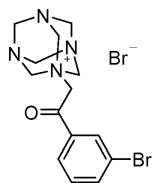
액을 여과하고, 고체를 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2507]

t_R : 0.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 213.9/216.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2508]

단계 144.5: 1-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-3,5,7-트리아자-1-아조니아-트리시클로[3.3.1.1*3,7*]데칸 히드로브로마이드



[2509]

[2510]

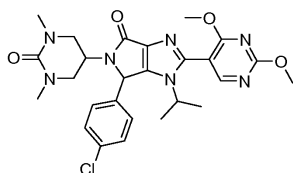
$CHCl_3$ (150 mL) 중 헥사메틸렌테트라민 (8.2 g, 58.4 mmol)의 용액에 2,3'-디브로모아세토편 (15.2 g, 53 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. TNME를 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, HV에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2511]

t_R : 0.55 min (LC-MS 2); ESI-MS: 337.1/339.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2512]

실시예 145: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,3-디메틸-2-옥소-헥사히드로-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2513]

[2514]

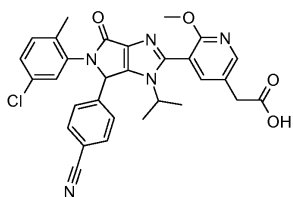
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 128.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 잔류물을 디옥산 중에서 동결건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2515]

t_R : 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540.4/542.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2516]

실시예 146: {5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산



[2517]

[2518]

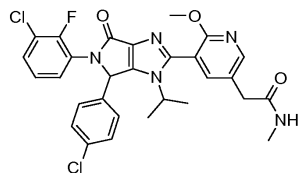
표제 화합물을 실시예 140에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 137로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2519]

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 556.3/558.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2520]

실시예 147: 2-{5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드



[2521]

[2522]

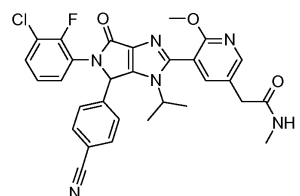
DMF (1.8 mL) 중 단계 140으로부터의 생성물 (105 mg, 0.18 mmol), EDC (44 mg, 0.23 mmol) 및 HOBt (21 mg, 0.14 mmol)의 현탁액에 Et₃N (89 μ L, 0.64 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 메틸아민 히드록로라이드 (18 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 수성 NaHCO₃ 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4 $\rightarrow$ 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2523]

t_R: 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582.4/584.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2524]

실시예 148: 2-{5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드



[2525]

[2526]

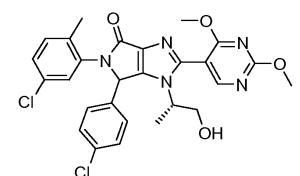
표제 화합물을 실시예 147에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 138로부터의 생성물을 사용하였다.

[2527]

t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573.3/575.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2528]

실시예 149: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2529]

[2530]

표제 화합물을 단계 111.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 149.1로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 $\rightarrow$ 95:5)에 의해 정제하였다.

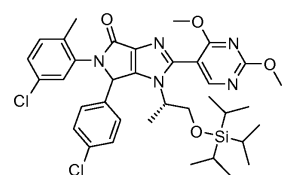
t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.3/556.4 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.24

[2531]

(CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

[2532]

단계 149.1: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((S)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2533]

[2534]

표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 149.2로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 60:40 $\rightarrow$ 0:100)에 의해

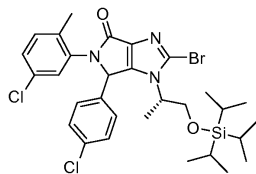
정제하였다.

[2535]

t_R : 1.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 710.5/712.5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2536]

단계 149.2: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-((S)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2537]

[2538]

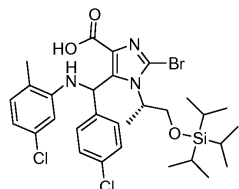
표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 149.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 2:1)에 의해 정제하였다. 이어서, 잔류물을 디이소프로필에테르로 연화처리하고, 여과하고, 농축시켰다.

[2539]

t_R : 1.65 min (LC-MS2); ESI-MS: 650.3/652.3/654.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.25 (헵탄/EtOAc, 2:1).

[2540]

단계 149.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((S)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2541]

[2542]

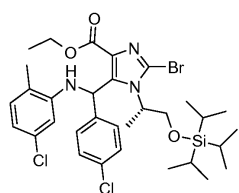
표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 149.4로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1)에 의해 정제하였다.

[2543]

t_R : 1.66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 668.3/670.4/672.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2544]

단계 149.4: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((S)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2545]

[2546]

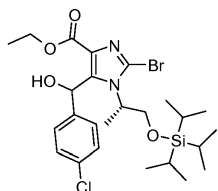
표제 화합물을 단계 93.3에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 149.5로부터의 생성물 및 5-클로로-2-메틸아닐린을 사용하였다.

[2547]

t_R : 1.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 696.4/698.4/700.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (헵탄/EtOAc, 4:1).

[2548]

단계 149.5: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-((S)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2549]

[2550]

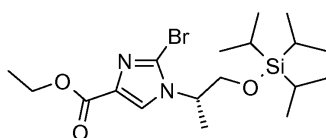
표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 149.6으로부터의 생성물 및 4-클로로벤즈알데히드를 사용하였다. 반응물을 1M 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 4:1)에 의해 정제하였다.

[2551]

t_R : 1.65 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573.3/575.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (헵탄/EtOAc, 3:1).

[2552]

단계 149.6: 2-브로모-1-((S)-1-메틸-2-트리이소프로필실라닐옥시-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2553]

[2554]

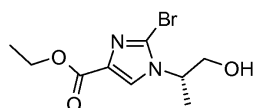
표제 화합물을 단계 111.7에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 149.7로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 5:1 → 3:1)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433.3/435.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.17 (헵탄/EtOAc, 3:1).

[2555]

[2556]

단계 149.7: 2-브로모-1-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2557]

[2558]

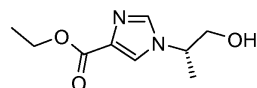
표제 화합물을 중간체 A에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 149.8로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 실온에서 4일 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/MeOH, 1:5:0 → 0:98:2)에 의해 정제하였다. 잔류물을 TBME로 연화처리한 다음, 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 1:5)에 의해 정제하였다.

[2559]

t_R : 0.61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 277.1/279.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[2560]

단계 149.8: 1-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2561]

[2562]

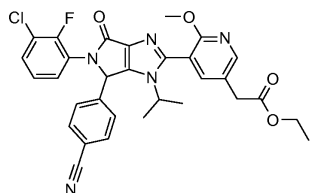
표제 화합물을 단계 111.9에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, L-알라니놀을 사용하였다.

[2563]

t_R : 0.48 min (LC-MS 2); ESI-MS: 199.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2564]

실시예 150: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르



[2565]

[2566]

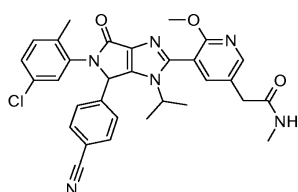
DME (1.7 mL) 중 중간체 AB (80 mg, 0.17 mmol) 및 단계 137.1로부터의 생성물 (82 mg, 0.25 mmol)의 용액에 K_3PO_4 (71 mg, 0.33 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0.01 mmol) 및 S-Phos (10 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc에 붓고, 염수로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc: 80:20 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2567]

t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 588.4/590.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.21 (CH_2Cl_2 /EtOAc 1:4).

[2568]

실시예 151: 2-{5-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-N-메틸-아세트아미드



[2569]

[2570]

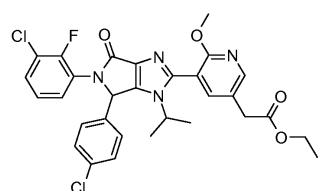
표제 화합물을 실시예 147에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 146으로부터의 생성물 및 메틸아민 히드록로라이드를 사용하였다.

[2571]

t_R : 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 569.3/571.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.15 (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

[2572]

실시예 152: {5-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-일}-아세트산 에틸 에스테르



[2573]

[2574]

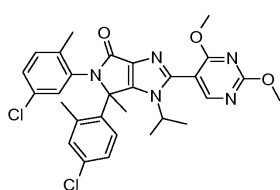
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 G 및 단계 137.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 80℃에서 수행하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 1:4)에 의해 정제하였다.

[2575]

t_R : 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597.3/599.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2576]

실시예 153: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-메틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

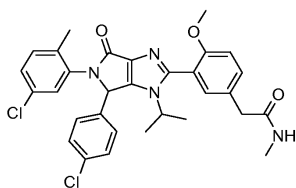


[2577]

[2578] -78℃에서 THF (2 mL) 중 실시예 76으로부터의 생성물 (100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 KHMDS (217 μ L, 0.22 mmol, THF 중 1M)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (34 μ L, 0.54 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% 시트르산 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제한 다음, 잔류물을 디옥산 중에서 동결건조시켰다.

[2579] t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 566.3/568.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2580] 실시예 154: 2-{3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N-메틸-아세트아미드

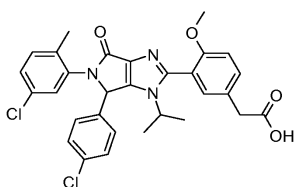


[2581]

[2582] 표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되, 단계 154.1로부터의 생성물 및 메틸아민 (THF 중 2M)을 사용하였다. 반응을 실온에서 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 셴 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 50-70%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2583] t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577.4/579.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2584] 단계 154.1: {3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-아세트산

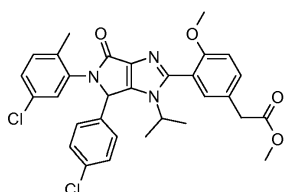


[2585]

[2586] 표제 화합물을 단계 64.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되, 단계 154.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 실온에서 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% 시트르산으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[2587] t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 564.4/566.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2588] 단계 154.2: {3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-아세트산 메틸 에스테르

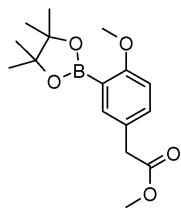


[2589]

[2590] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되, 중간체 E 및 단계 154.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[2591] t_R : 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 578.3/580.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2592] 단계 154.3: [4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-아세트산 메틸 에스테르

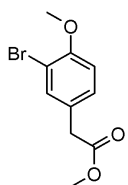


[2593]

[2594] 표제 화합물을 중간체 S에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 154.4로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하였다.

[2595] t_R : 1.07 min (LC-MS 2); R_f : 0.47 (헥산/EtOAc 2:1).

[2596] 단계 154.3: (3-브로모-4-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르

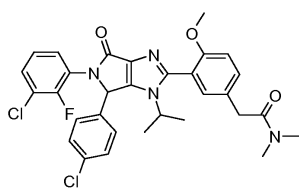


[2597]

[2598] 3-브로모-4-메톡시페닐아세트산 (7.5 g, 30.6 mmol), MeOH (24 mL) 및 H_2SO_4 (0.8 mL)의 용액을 75°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 H_2O 에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 ($NaSO_4$)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2599] t_R : 0.99 min (LC-MS 2).

[2600] 실시예 155: 2-{3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N,N-디메틸-아세트아미드

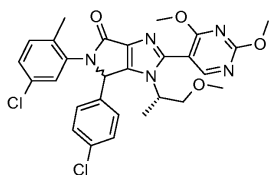


[2601]

[2602] 표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 162로부터의 생성물 및 디메틸아민 (THF 중 2M)을 사용하였다. 반응을 실온에서 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 50-70%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2603] t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 595.4/597.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2604] 실시예 156: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2605]

[2606]

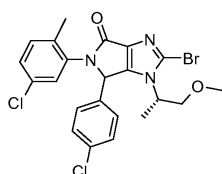
표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 156.1로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2607]

t_R : 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568.5/570.5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2608]

단계 156.1: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2609]

[2610]

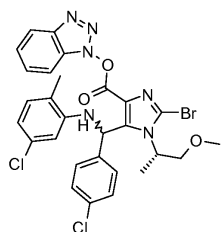
DMF (5 mL) 중 단계 156.2로부터의 생성물 (850 mg, 1.3 mmol)의 용액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 60:40)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2611]

t_R : 1.19/1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 508.2/510.2/521.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2612]

단계 156.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 벤조트리아졸-1-일 에스테르



[2613]

[2614]

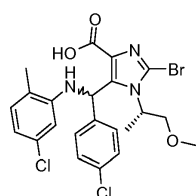
표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 156.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 60:40)에 의해 정제하였다.

[2615]

t_R : 1.45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 643.3/645.1/647.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2616]

단계 156.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산

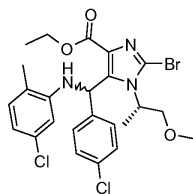


[2617]

[2618] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 156.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 EtOH 중에서 수행하였다. EtOH를 제거하고, 0℃에서 시트르산 용액을 첨가하고, CH₂Cl₂로 추출하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[2619] t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 526.1/528.1/530.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2620] 단계 156.4: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

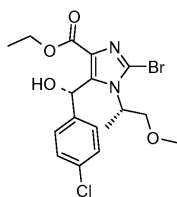


[2621]

[2622] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 156.5로부터의 생성물 및 5-클로로-2-메틸아닐린을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 70:30)에 의해 정제하였다.

[2623] t_R : 1.44/1.47 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.2/556.3/558.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2624] 단계 156.5: 2-브로모-5-[(S)-(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

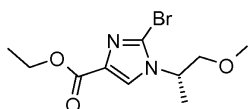


[2625]

[2626] 표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 156.6으로부터의 생성물을 사용하였다. 반응물을 1M 수성 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 60:40)에 의해 정제하였다.

[2627] t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431.2/433.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2628] 단계 156.6: 2-브로모-1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

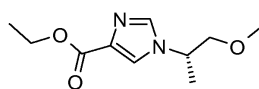


[2629]

[2630] 표제 화합물을 중간체 A에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 156.7로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 1:1)에 의해 정제하였다.

[2631] t_R : 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291.2/293.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2632] 단계 156.7: 1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2633]

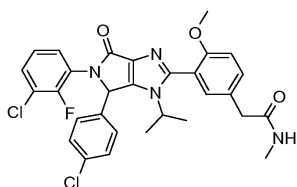
[2634] 표제 화합물을 단계 111.9에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, (S)-1-메톡시-2-프로필아민을 사용하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[2635]

t_R : 0.59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 213.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2636]

실시예 157: 2-{3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-N-메틸-아세트아미드



[2637]

[2638]

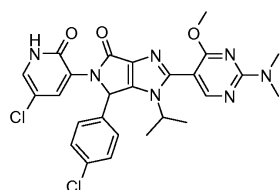
표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 162로부터의 생성물 및 메틸아민 (THF 중 2M)을 사용하였다. 반응을 실온에서 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 50-70%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2639]

t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581.3/583.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2640]

실시예 158: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2641]

[2642]

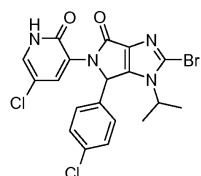
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 158.1로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 $\rightarrow$ 94:6)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2643]

t_R : 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.2/556.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f: 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

[2644]

단계 158.1: 2-브로모-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2645]

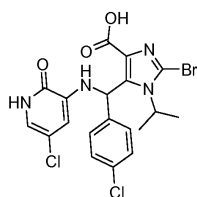
[2646]

표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 158.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응물을 농축시키고, 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 $\rightarrow$ 96:4)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2647]

t_R : 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481.1/483.1/485.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f: 0.33 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

[2648] 단계 158.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



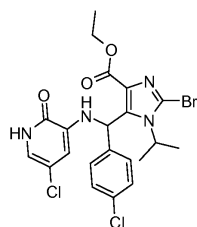
[2649]

[2650] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 158.3으로부터의 생성을 사용하였다. 반응물을 농축시키고, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 희석하고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2651]

t_R : 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 499.1/501.1/503.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2652] 단계 158.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



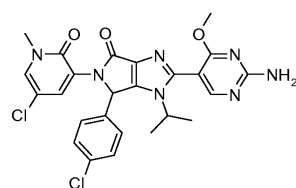
[2653]

[2654] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 3-아미노-5-클로로피리딘-2-올을 사용하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1 $\rightarrow$ 97:3)에 의해 정제하였다.

[2655]

t_R : 1.15-1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527.1/529.1/531.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.41 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

[2656] 실시예 159: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



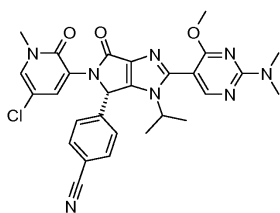
[2657]

[2658] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 101.1로부터의 생성물 및 중간체 U를 사용하였다. 반응을 110°C 에서 30분 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92.7:7.2)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 20-60%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2659]

t_R : 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540.2/542.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0.10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92.7:7.5); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

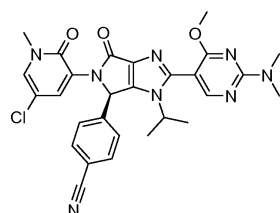
[2660] 실시예 160: 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2661]

[2662] 표제 화합물을 실시예 100의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: 키랄팩 iA, 20 x 250 mm. 유량 13 mL/min. 헥산/EtOH 50:50). t_R : 29.2 min (칼럼: 키랄팩 iA, 4.6 x 250 mm. 유량 1 mL/min. 헥산/EtOH 50:50).

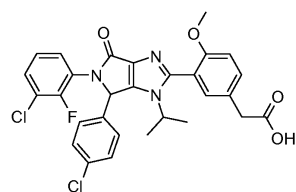
[2663] 실시예 161: 4-[(R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2664]

[2665] 표제 화합물을 실시예 100의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: 키랄팩 iA, 20 x 250 mm. 유량 13 mL/min. 헥산/EtOH 50:50). t_R : 6.4 min (칼럼: 키랄팩 iA, 4.6 x 250 mm. 유량 1 mL/min. 헥산/EtOH 50:50).

[2666] 실시예 162: {3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-아세트산

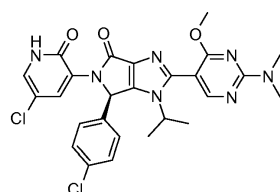


[2667]

[2668] 표제 화합물을 단계 64.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 실시예 165로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 실온에서 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% 시트르산으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[2669] t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568.2/570.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2670] 실시예 163: (R)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

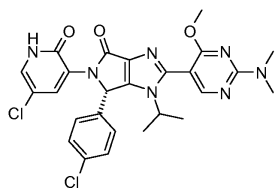


[2671]

[2672] 표제 화합물을 실시예 158의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 AS-H, 30

x 250 mm. 유량 80 mL/min. scCO₂/MeOH 70:30). t_R: 5.11 min (칼럼: 키랄팩 AS-H, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/MeOH 70:30).

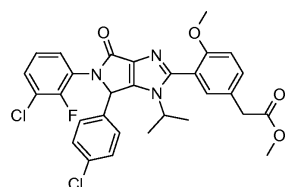
[2673] 실시예 164: (S)-5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2674]

[2675] 표제 화합물을 실시예 158의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 AS-H, 30 x 250 mm. 유량 80 mL/min. scCO₂/MeOH 70:30). t_R: 1.69 min (칼럼: 키랄팩 AS-H, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/MeOH 70:30).

[2676] 실시예 165: {3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-페닐}-아세트산 메틸 에스테르

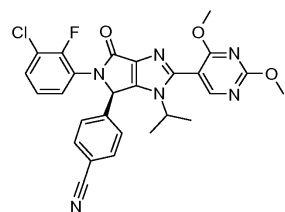


[2677]

[2678] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 G 및 단계 154.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[2679] t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582.3/584.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

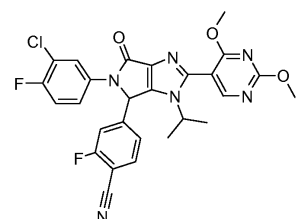
[2680] 실시예 166: 4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2681]

[2682] 표제 화합물을 실시예 79의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 AD-H, 30 x 250 mm. 유량 100 mL/min. scCO₂/EtOH 70:30). t_R: 3.50 min (칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/EtOH 70:30).

[2683] 실시예 167: 4-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴

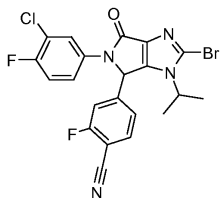


[2684]

[2685] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 167.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시 피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 정제용 HPLC에 의한 정제 후, 잔류물을 정제용 TLC (EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2686] t_R : 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2687] 단계 167.1: 4-[2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로 [3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴

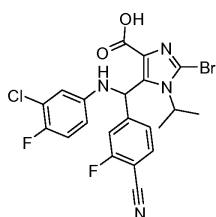


[2688]

[2689] 표제 화합물을 단계 144.3에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 167.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 80℃에서 5시간 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 1:1 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2690] t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 491.1/493.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2691] 단계 167.2: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산

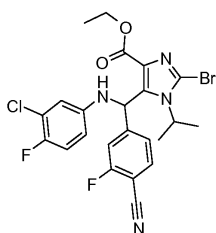


[2692]

[2693] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 167.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[2694] t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2695] 단계 167.3: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

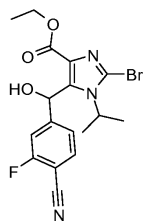


[2696]

[2697] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 167.4로부터의 생성물 및 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 60:40)에 의해 정제하였다.

[2698] t_R : 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.2/539.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2699] 단계 167.4: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2700]

[2701]

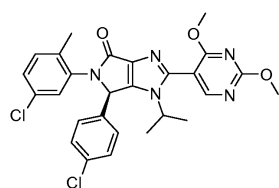
표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 A 및 4-시아노-3-플루오로벤즈알데히드를 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하였다. 이어서, 잔류물을 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다.

[2702]

t_R : 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 410.1/412.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2703]

실시예 168: (R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



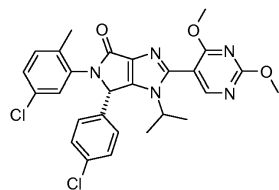
[2704]

[2705]

표제 화합물을 실시예 27의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 OD-H, 30 x 250 mm. 유량 100 mL/min. scCO₂/EtOH 65:35). t_R : 2.39 min (칼럼: 키랄팩 OD-H, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/EtOH 60:40).

[2706]

실시예 169: (S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



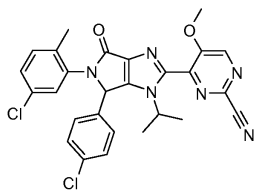
[2707]

[2708]

표제 화합물을 실시예 27의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 OD-H, 30 x 250 mm. 유량 100 mL/min. scCO₂/EtOH 65:35). t_R : 1.77 min (칼럼: 키랄팩 OD-H, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/EtOH 60:40).

[2709]

실시예 170: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리미딘-2-카르보니트릴



[2710]

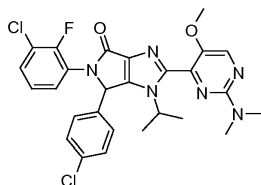
[2711]

DMF (2 mL) 중 단계 121.1로부터의 생성물 (115 mg, 0.2 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₂ (73 mg, 0.06 mmol) 및 Zn(CN)₂ (17 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴

및 MeOH로 연화처리하고, 여과하였다. 모액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-90%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2712] t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533.2/535.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2713] 실시예 171: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-5-메톡시-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

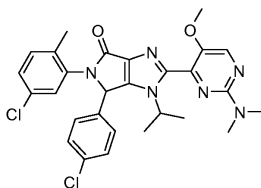


[2714]

[2715] 표제 화합물을 단계 W1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 96.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 70℃에서 24시간 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 SFC 크로마토그래피에 이어서 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 25-45%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2716] t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.3/557.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2717] 실시예 172: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-5-메톡시-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

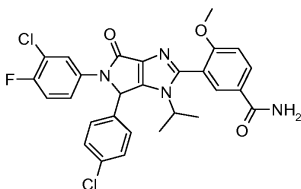


[2718]

[2719] 표제 화합물을 단계 171에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 121.1로부터의 생성물을 사용하였다.

[2720] t_R : 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551.3/553.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2721] 실시예 173: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드

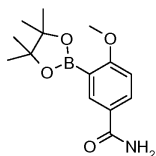


[2722]

[2723] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 173.1로부터의 생성물 및 중간체 Q를 사용하였다. 생성물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 DEAP, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 23-28%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2724] t_R : 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553.3/555.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2725] 단계 173.1: 4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤즈아미드

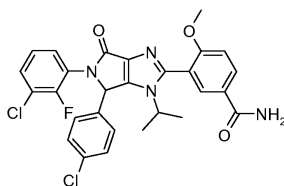


[2726]

[2727] 표제 화합물을 중간체 U에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 3-브로모-4-메톡시벤즈아미드를 사용하였다. 반응을 17시간 동안 100℃에서 수행하였다.

[2728] ESI-MS: 278.1 [M+H]⁺ (MS 1).

[2729] 실시예 174: 3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드

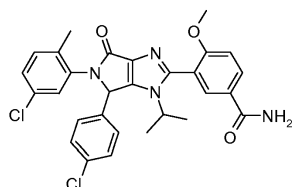


[2730]

[2731] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 173.1로부터의 생성물 및 중간체 G를 사용하였다. 반응을 80℃에서 3시간 동안 수행하였다. 수성 후처리 후, 생성물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μm, 유량 100 mL/min, 구배 18-23%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2732] t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553.3/555.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2733] 실시예 175: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드

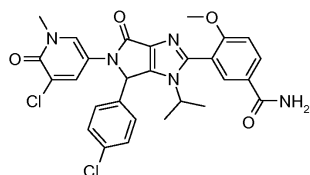


[2734]

[2735] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 173.1로부터의 생성물 및 중간체 E를 사용하였다. 반응을 80℃에서 3시간 동안 수행하였다. 수성 후처리 후, 생성물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μm, 유량 100 mL/min, 구배 18-23%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2736] t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553.3/555.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2737] 실시예 176: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈아미드

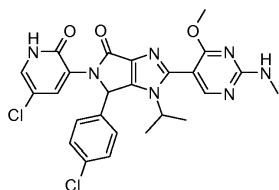


[2738]

[2739] 표제 화합물을 실시예 207에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 173.1로부터의 생성물 및 중간체 J를 사용하였다. 반응을 110℃에서 10분 동안 마이크로웨이브 조사 하에 수행하였다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 셴 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2740] t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563.2/565.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2741] 실시예 177: 5-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2742]

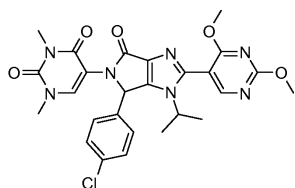
[2743] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 158.1로부터의 생성물 및 중간체 Z를 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 92.5:7.5), 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 5-100% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

t_R : 0.92 min

(LC-MS 2); ESI-MS: 540.3/542.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.13 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 92.5:7.5); ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm 12.21 (s, 1H), 8.25-8.03 (m, 1H), 7.60-7.20 (m, 7H), 6.70 (s, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

[2744]

[2745] 실시예 178: 5-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온



[2746]

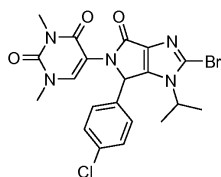
[2747] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 178.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응을 110°C에서 30분 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm . 유량: 30 mL/min. 구배 30-60% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 552.3/554.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.17

($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5); ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.29 (d, 3H), 0.51 (d, 3H).

[2748]

[2749] 단계 178.1: 5-[2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온

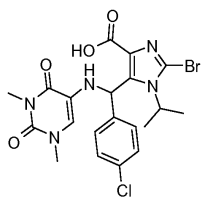


[2750]

[2751] 표제 화합물을 실시예 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 178.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 EtOAc로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2752] t_R : 0.92/0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 492.2/494.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2753] 단계 178.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-피리미딘-5-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산

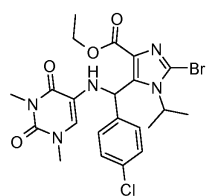


[2754]

[2755] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 178.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2756] t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 510.2/512.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2757] 단계 178.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-피리미딘-5-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

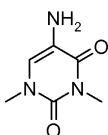


[2758]

[2759] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 단계 178.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 18시간 동안 교반하였다. 추출 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 60:40)에 의해 정제하였다.

[2760] t_R: 1.13min (LC-MS 2); ESI-MS: 538.2/540.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2), R_f = 0.22 (헥산 /EtOAc, 4:6).

[2761] 단계 178.4: 5-아미노-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온

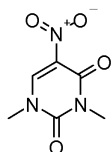


[2762]

[2763] 표제 화합물을 단계 100.4에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 178.5로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 실온에서 67.5시간 동안 수행하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃, 99:1:1 → 97:3:1)에 의해 정제하였다.

[2764] t_R: 0.31 min (LC-MS 2); ESI-MS:156.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

[2765] 단계 178.5: 1,3-디메틸-5-니트로-1H-피리미딘-2,4-디온

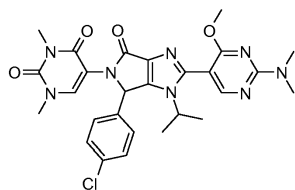


[2766]

[2767] 표제 화합물을 단계 100.5에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 5-니트로우라실을 사용하였다. 반응을 실온에서 20시간 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂ 중에 연화처리하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 94:6)에 의해 정제하였다.

[2768] t_R: 0.41 min (LC-MS 2); ESI-MS: 186.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

[2769] 실시예 179: 5-[6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온

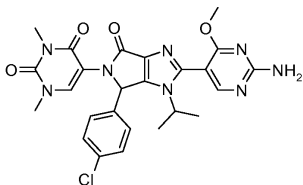


[2770]

[2771] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 178.1로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 반응을 110℃에서 30분 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm. 유량: 30 mL/min. 구배 30-70% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH₃CN)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2772] t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 565.4/567.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

[2773] 실시예 180: 5-[2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-4,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-5-일]-1,3-디메틸-1H-피리미딘-2,4-디온



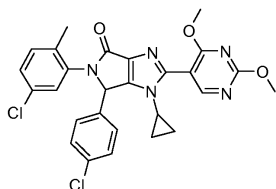
[2774]

[2775] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 178.1로부터의 생성물 및 중간체 U를 사용하였다. 반응을 110℃에서 30분 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 92.5:7.5)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm. 유량: 30 mL/min. 구배 5-100% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH₃CN)에 의해 정제한 다음, 잔류물을 Et₂O 중에 연화 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2776] t_R: 0.81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.3/538.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH, 92.5:7.5).

[2777]

[2777] 실시예 181: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로프로필-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



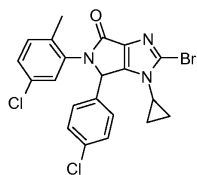
[2778]

[2779] 표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 181.1로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 20:80)에 의해 정제하였다.

[2780] t_R: 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 536.4/538.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8.52 (s, 1H), 7.41-7.21 (m, 6H), 6.36 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.28 (m, 3H), 0.59 (m, 3H).

[2781]

[2781] 단계 181.1: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2782]

[2783]

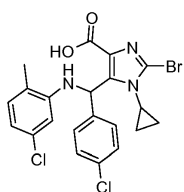
표제 화합물을 중간체 E에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 181.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 1:1)에 의해 정제하였다.

[2784]

t_R: 1.23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 576.2/478.1/480.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2785]

단계 181.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2786]

[2787]

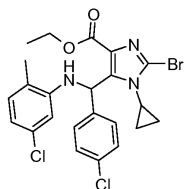
표제 화합물을 단계 156.3에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 181.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[2788]

t_R: 1.27 in (LC-MS 2); ESI-MS: 494.2/496.2/498.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2789]

단계 181.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2790]

[2791]

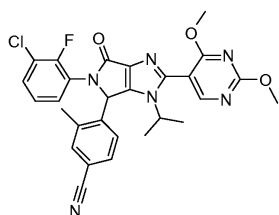
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 AN2로부터의 생성물 및 5-클로로-1-메틸아닐린을 사용하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 1:1)에 의해 정제하였다.

[2792]

t_R: 1.48 min (LC-MS2); ESI-MS: 522.1/524.1/526.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2793]

실시예 182: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라하드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴



[2794]

[2795]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 182.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시

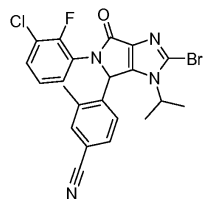
피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 50-75%, 25분)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)에 의해 정제하였다. 잔류물을 디옥산 중에 동결건조시켰다. 잔류물을 디이소프로필에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 547.3/549.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

[2796]

[2797]

단계 182.1: 4-[2-브로모-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴



[2798]

[2799]

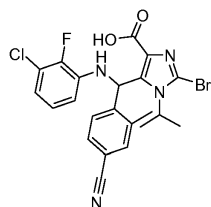
표제 화합물을 단계 144.3에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 182.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 80°C 에서 3시간 동안 수행하였다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액/ H_2O 로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 1:1 $\rightarrow$ 10:90)에 의해 정제하였다. 잔류물을 디옥산 중에 동결건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2800]

t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487.1/489.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (헵탄/EtOAc, 1:2).

[2801]

단계 182.2: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2802]

[2803]

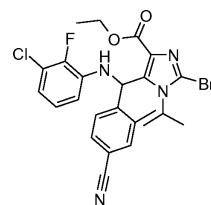
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 182.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[2804]

t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505.0/507.2/509.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2805]

단계 182.3: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



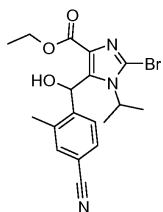
[2806]

[2807]

표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 182.4로부터의 생성물을 사용하였다. 생성된 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 95:5 $\rightarrow$ 80:20)에 의해 정제하였다.

[2808] t_R : 1.30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533.1/535.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2), R_f = 0.42 (헥산 /EtOAc, 1:1).

[2809] 단계 182.4: 2-브로모-5-[(4-시아노-2-메틸-페닐)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

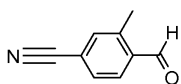


[2810]

[2811] 표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 182.5로부터의 생성물을 사용하였다. 생성된 고체를 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 80:20 → 60:40)에 의해 정제하였다.

[2812] t_R : 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 406.1/408.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2813] 단계 182.5: 4-포르말-3-메틸-벤조니트릴

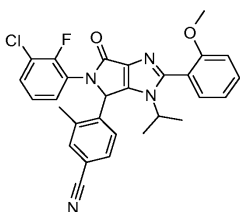


[2814]

[2815] -100℃에서 THF (500 mL) 중 4-브로모-3-메틸벤조니트릴 (20 g, 102 mmol)의 용액에 헥산 중 n-Buli 1.6M의 용액 (70 mL, 112 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이어서, DMF (11 mL, 143 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -50℃로 30분에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 염수로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 /EtOAc, 80:20)에 의해 정제하였다. 잔류물을 Et₂O/헥산 90:10으로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2816] t_R : 0.86 min (LC-MS 2); R_f = 0.40 (헥산 /EtOAc, 8:2).

[2817] 실시예 183: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴

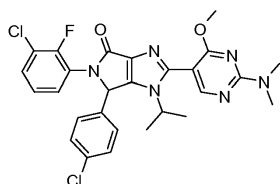


[2818]

[2819] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 182.1로부터의 생성물 및 2-메톡시페닐 보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구매 아세토니트릴 50-75%, 25분)에 의해 정제하였다.

[2820] t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 515.3/516.4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2821] 실시예 184: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2822]

[2823]

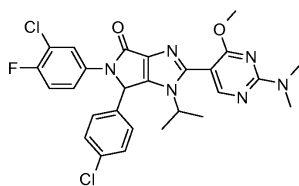
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 G 및 W를 사용하였다. 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-70%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2824]

t_R : 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.3/557.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2825]

실시예 185: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-(디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2826]

[2827]

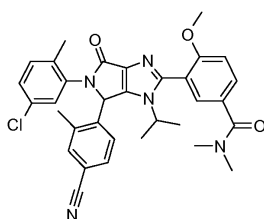
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 Q 및 W를 사용하였다. 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-70%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2828]

t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.3/557.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2829]

실시예 186: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-시아노-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[2830]

[2831]

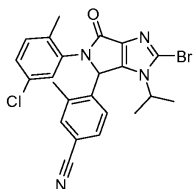
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 186.1로부터의 생성물 및 중간체 M을 사용하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-75%, 25분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2832]

t_R : 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582.2/584.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2833]

단계 186.1: 4-[2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴



[2834]

[2835]

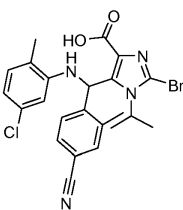
표제 화합물을 단계 182.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 186.2로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 7:3 → 3:7)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2836]

t_R : 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483.1/485.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.69 (EtOAc).

[2837]

단계 186.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-시아노-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2838]

[2839]

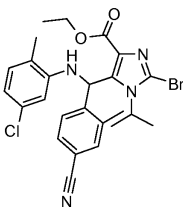
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 186.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[2840]

t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501.2/503.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2841]

단계 186.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-시아노-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2842]

[2843]

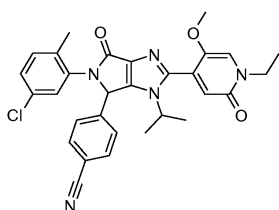
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 182.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵산/EtOAc, 95:5 → 80:20)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2844]

t_R : 1.33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529.2/531.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[2845]

실시예 187: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(1-에틸-5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[2846]

[2847]

표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 H 및 단계 187.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 110°C에서 1시간 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성

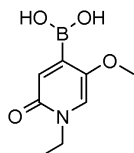
NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 0.99 min

(LC-MS 2); ESI-MS: 542.2/544.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2), R_f = 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) ppm 7.88-7.74 (m, 3H), 7.58-7.41 (m, 3H), 7.28-7.03 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.19-4.05 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.36-1.21 (m, 6H), 0.60-0.40 (m, 3H).

[2848]

[2849] 단계 187.1: (1-에틸-5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)보론산

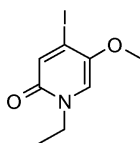


[2850]

[2851] 표제 화합물을 중간체 S에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 187.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 80℃에서 2시간 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2852] t_R : 0.40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 198.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2853] 단계 187.2: 1-에틸-4-아이오도-5-메톡시-1H-피리딘-2-온

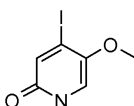


[2854]

[2855] 표제 화합물을 단계 100.5에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 187.3으로부터의 생성물 및 에틸 아이오다이드를 사용하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 → 97:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2856] t_R : 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 280.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

[2857] 단계 187.3: 4-아이오도-5-메톡시-1H-피리딘-2-온

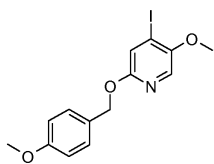


[2858]

[2859] CH₂Cl₂ (5 mL) 중 단계 187.4로부터의 생성물 (440 mg, 1.2 mmol) 및 TFA (457 μL, 5.9 mmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2860] t_R : 0.55 min (LC-MS 2); ESI-MS: 252.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2861] 단계 187.4: 4-아이오도-5-메톡시-2-(4-메톡시-벤질옥시)-피리딘

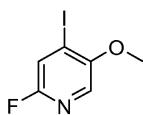


[2862]

[2863] 0℃에서 DMF (5 mL) 중 4-메톡시벤질 알콜 (342 mg, 2.1 mmol)의 용액에 NaH (108 mg, 2.5 mmol)를 부분씩 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 단계 187.5로부터의 생성물 (545 mg, 2.1 mmol)을 적가하고, 혼합물을 80℃에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 98:2 → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2864] t_R: 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 372.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (헵탄/EtOAc, 9:1).

[2865] 단계 187.5: 2-플루오로-4-아이오도-5-메톡시-피리딘

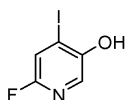


[2866]

[2867] DMF (3 mL) 중 단계 187.6으로부터의 생성물 (730 mg, 3.0 mmol), K₂CO₃ (1.3 g, 9.2 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (573 μL, 9.2 mmol)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵산/EtOAc, 97.5:2.5 → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2868] t_R: 0.94 min (LC-MS 2); R_f = 0.32 (헵탄/EtOAc, 9:1).

[2869] 단계 187.6: 6-플루오로-4-아이오도-피리딘-3-올

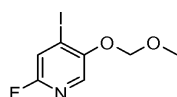


[2870]

[2871] THF (5 mL) 중 단계 187.7로부터의 생성물 (886 mg, 3.1 mmol) 및 HCl 6M의 용액 (3.1 mL, 18.8 mmol)을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2872] t_R: 0.75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 240.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2873] 단계 187.7: 2-플루오로-4-아이오도-5-메톡시메톡시-피리딘

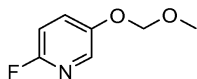


[2874]

[2875] -78℃에서 THF (20 mL) 중 단계 187.8로부터의 생성물 (1 g, 6.4 mmol)의 용액에 헵산 중 t-Buli 1.7M (7.5 mL, 12.7 mmol)을 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF (10 mL) 중 아이오딘 (4.2 g, 9.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 가온되도록 하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2876] t_R: 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 284.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (헵탄/EtOAc, 9:1).

[2877] 단계 187.8: 2-플루오로-5-메톡시메톡시-피리딘

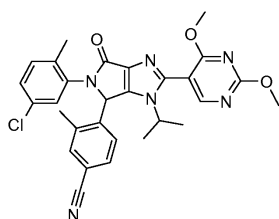


[2878]

[2879] 0℃에서 DMF (50 mL) 중 5-플루오로-2-히드록시피리딘 (4.9 g, 43.2 mmol)의 용액에 NaH (2.3 g, 52.2 mmol)를 조금씩 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 클로로메틸 메틸 에테르 (3.6 mL, 47.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물의 첨가에 의해 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 97.5:2.5 → 92.5:7.5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2880] t_R : 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 158.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (헵탄/EtOAc, 9:1).

[2881] 실시예 188: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴

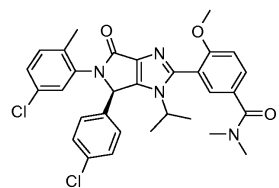


[2882]

[2883] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 186.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 정제용 TLC (EtOAc)에 이어서 정제용 TLC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-75%, 13분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2884] t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 543.4/545.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f : 0.24 (EtOAc).

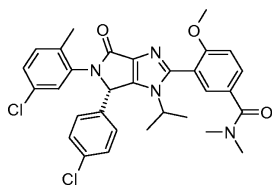
[2885] 실시예 189: 3-[(R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[2886]

[2887] 표제 화합물을 실시예 23의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: AD-H, 20 x 200 mm. 유량 7 mL/min. n-헵탄/EtOH 50:50). t_R : 9.1 min (칼럼: AD-H, 4.6 x 250 mm. 유량 1 mL/min. n-헵탄/EtOH 50:50).

[2888] 실시예 190: 3-[(S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



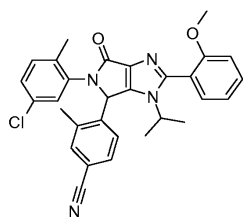
[2889]

[2890]

표제 화합물을 실시예 23의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: AD-H, 20 x 200 mm. 유량 7 mL/min. n-헵탄/EtOH 50:50). t_R : 4.3 min (칼럼: AD-H, 4.6 x 250 mm. 유량 1 mL/min. n-헵탄/EtOH 50:50).

[2891]

실시예 191: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴



[2892]

[2893]

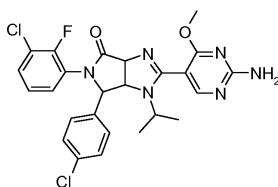
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 186.1로부터의 생성물 및 2-메톡시페닐 보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 셴 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 40-85%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2894]

t_R : 1.13/1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511.3/513.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS2), R_f : 0.57 (EtOAc).

[2895]

실시예 192: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2896]

[2897]

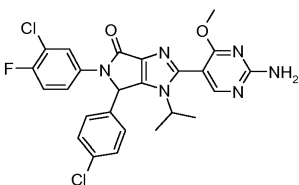
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 G 및 U를 사용하였다. 반응을 110 $^\circ\text{C}$ 에서 수행하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 셴 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 25-45%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2898]

t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527.2/529.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2899]

실시예 193: 2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2900]

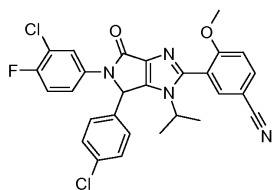
[2901]

표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 Q 및 U를 사용하였다. 반응을 110

℃에서 수행하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 25-45%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527.2/529.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

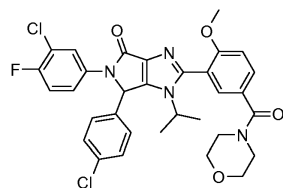
실시예 194: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴



표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 Q 및 5-시아노-2-메톡시페닐보론산을 사용하였다. 반응을 110℃에서 수행하였다. 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μm, 유량 100 mL/min, 구배 20-25%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535.2/537.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

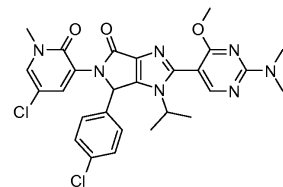
실시예 195: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 Q 및 0를 사용하였다. 반응을 110℃에서 수행하였다. 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μm, 유량 100 mL/min, 구배 17-22%, 6분)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm, 유량: 30 mL/min, 구배 50-70% B, 16분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH₃CN)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.13 min (LC-MS2); ESI-MS: 623.3/625.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

실시예 196: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



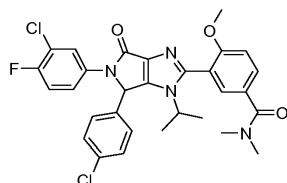
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 W 및 단계 101.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 110℃에서 수행하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm, 유량: 30 mL/min, 구배 30-70% B, 20분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH₃CN)에 의해 정제하였다. 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μm, 유량 100 mL/min, 구배 13-18%, 11분)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568.3/570.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.15 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 1.31 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

[2914]

[2915]

실시예 197: 3-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[2916]

[2917]

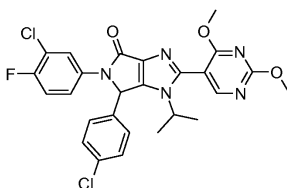
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 Q 및 M을 사용하였다. 반응을 110℃에서 수행하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. 유량: 30 mL/min. 구배 30-70% B, 16분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH_3CN)에 의해 정제하였다.

[2918]

t_R : 1.14 min (LC-MS 3); ESI-MS: 581.3/583.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 3).

[2919]

실시예 198: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2920]

[2921]

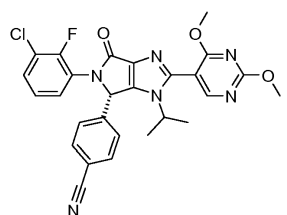
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 Q 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응을 110℃에서 수행하였다. 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 디올, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 22%, 7분)에 의해 정제하였다.

[2922]

t_R : 1.22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542.2/544.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2923]

실시예 199: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



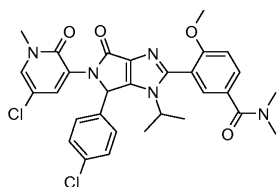
[2924]

[2925]

표제 화합물을 실시예 79의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: 키랄팩 AD-H, 30 x 250 mm, 유량 100 mL/min, $scCO_2/EtOH$ 70:30). t_R : 4.73 min (칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm, 유량 3 mL/min, $scCO_2/EtOH$ 70:30).

[2926]

실시예 200: 3-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[2927]

[2928]

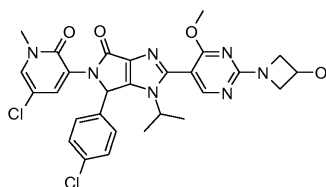
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 101.1로부터의 생성물 및 중간체 M을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 92.5:7.5)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2929]

t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 594.3/596.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH 92.5:7.5).

[2930]

실시예 201: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-[2-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-4-메톡시-피리미딘-5-일]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2931]

[2932]

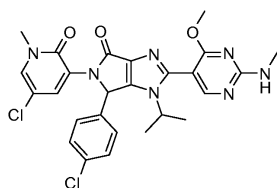
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 101.1로부터의 생성물 및 중간체 AE를 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 92.5:7.5)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 20-60%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2933]

t_R: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 596.3/598.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0.14 (CH₂Cl₂/MeOH 92.5:7.5).

[2934]

실시예 202: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2935]

[2936]

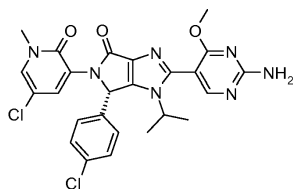
표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 101.1로부터의 생성물 및 중간체 Z를 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 92.5:7.5)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 30-60%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2937]

t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.2/556.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH 92.5:7.5).

[2938]

실시예 203: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



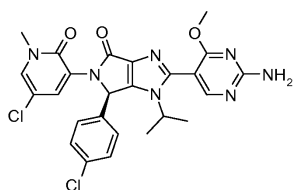
[2939]

[2940]

표제 화합물을 실시예 159의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 IA, 30 x 250 mm. 유량 140 g/min. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 0.1% IPAm), 60:40). t_R: 4.3 min (칼럼: 키랄팩 IA, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 +1% IPAm), 65:35).

[2941]

실시예 204: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



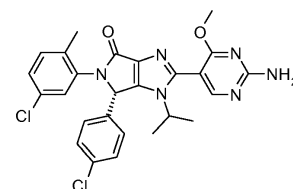
[2942]

[2943]

표제 화합물을 실시예 159의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 IA, 30 x 250 mm. 유량 140 g/min. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 0.1% IPAm), 60:40). t_R: 3.1 min (칼럼: 키랄팩 IA, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 1% IPAm), 65:35).

[2944]

실시예 205: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



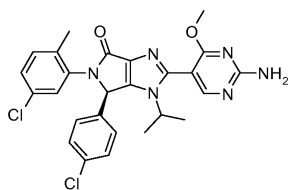
[2945]

[2946]

표제 화합물을 실시예 37의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 IA, 30 x 250 mm. 유량 140 g/min. scCO₂/MeOH, 72:28). t_R: 4.35 min (칼럼: 키랄팩 IA, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/MeOH, 70:30).

[2947]

실시예 206: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



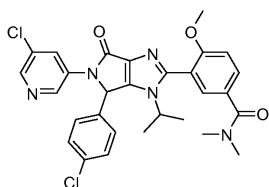
[2948]

[2949]

표제 화합물을 실시예 37의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄팩 IA, 30 x 250 mm. 유량 140 g/min. scCO₂/MeOH, 72:28). t_R: 3.22 min (칼럼: 키랄팩 IA, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/MeOH, 70:30).

[2950]

실시예 207: 3-[6-(4-클로로-페닐)-5-(5-클로로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[2951]

[2952]

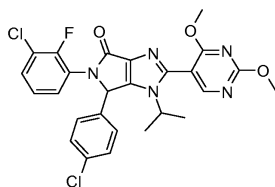
DME/물/EtOH (1 mL, 286 μ L, 143 μ L) 중 중간체 AF (75 mg, 0.16 mmol)의 용액에 중간체 M (72 mg, 0.32 mmol) 및 Na_2CO_3 (52 mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 탈기시키고, 이어서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (12 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 20분 동안 교반하였다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 35-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2953]

t_R : 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 564.2/566.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2954]

실시예 208: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2955]

[2956]

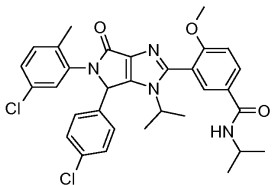
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 G 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 30-70%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2957]

t_R : 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542.2/544.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2958]

실시예 209: 3-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드



[2959]

[2960]

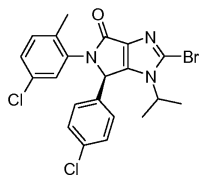
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 209.1로부터의 생성물 및 중간체 M을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실시예 37의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 (칼럼: 디올, 30 x 250 mm. 유량 100 mL/min. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, 구배 MeOH 23-28%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2961]

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591.1/593.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2962]

단계 209.1: (R)-2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



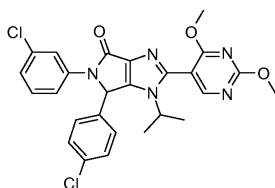
[2963]

[2964]

표제 화합물을 라세미 중간체 E의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄셀 OD-H, 30 x 250 mm. 유량 140 g/min. scCO₂/MeOH, 70:30). t_R: 5.1 min (칼럼: 키랄셀 OD-H, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/MeOH, 70:30).

[2965]

실시예 210: 5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2966]

[2967]

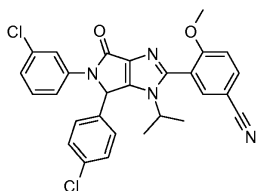
표제 화합물을 실시예 207에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AG 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 35-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2968]

t_R: 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524.2/526.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2969]

실시예 211: 3-[5-(3-클로로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴



[2970]

[2971]

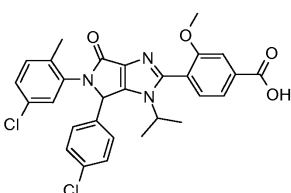
표제 화합물을 실시예 207에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 AG 및 5-시아노-2-메톡시페닐보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 35-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2972]

t_R: 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 517.2/519.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[2973]

실시예 212: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조산

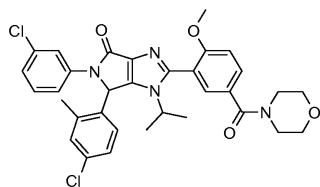


[2974]

[2975] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E 및 4-카르복시-2-메톡시페닐보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-100%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2976] t_R : 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550.2/552.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2977] 실시예 213: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-[2-메톡시-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

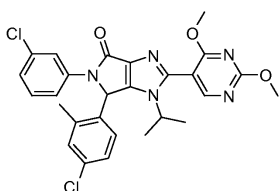


[2978]

[2979] 표제 화합물을 실시예 207에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 O 및 단계 214.1을 사용하였다. 반응 혼합물로부터의 생성물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 35-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2980] t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619.3/621.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2981] 실시예 214: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

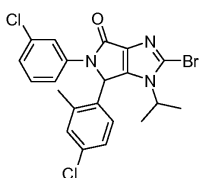


[2982]

[2983] 표제 화합물을 실시예 207에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 214.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 35-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2984] t_R : 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538.2/540.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[2985] 단계 214.1: 2-브로모-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[2986]

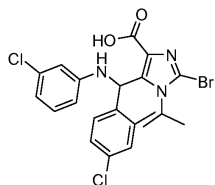
[2987] 표제 화합물을 실시예 64에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 214.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응물을 포화 NaHCO_3 으로 켄칭한 다음, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2988]

t_R : 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 478.2/480.1/482.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2989]

단계 214.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-(3-클로로-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[2990]

[2991]

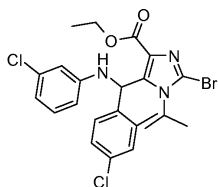
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되, 단계 214.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[2992]

t_R : 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496.1/498.1/500.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2993]

단계 214.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-(3-클로로-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[2994]

[2995]

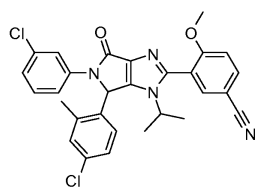
표제 화합물을 중간체 C 및 3-클로로아닐린을 사용하여 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하였다. 반응 혼합물을 DCM/물 중에 희석하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2996]

t_R : 1.47 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524.0/526.0/528.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[2997]

실시예 215: 3-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(3-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤조니트릴



[2998]

[2999]

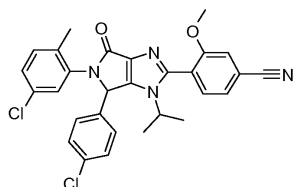
표제 화합물을 실시예 207에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조되, 단계 214.1로부터의 생성물 및 5-시아노-2-메톡시페닐보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 35-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3000]

t_R : 1.29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 531.3/533.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3001]

실시예 216: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-3-메톡시-벤조니트릴



[3002]

[3003]

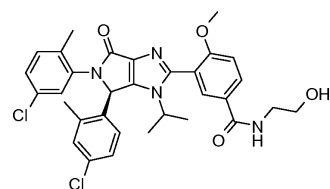
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 E 및 S를 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 50-100%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3004]

t_R: 1.23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 531.2/533.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3005]

실시예 217: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-4-메톡시-벤즈아미드



[3006]

[3007]

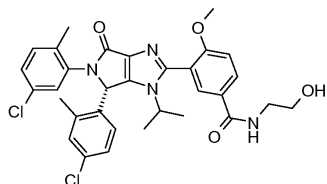
표제 화합물을 라세미 실시예 11의 정제용 키랄 크로마토그래피 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄셀 OD, 30 x 250 mm, 헵탄/EtOH, 85:15 + 0.1% DEA).

[3008]

t_R: 1.10/1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607.3/609.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3009]

실시예 218: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-4-메톡시-벤즈아미드



[3010]

[3011]

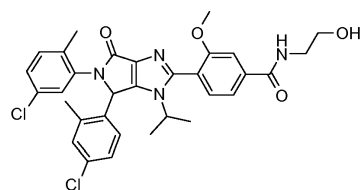
표제 화합물을 라세미 실시예 11의 정제용 키랄 크로마토그래피 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄셀 OD, 30 x 250 mm, 헵탄/EtOH, 85:15 + 0.1% DEA).

[3012]

t_R: 1.10/1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607.3/609.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3013]

실시예 219: 4-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-(2-히드록시-에틸)-3-메톡시-벤즈아미드



[3014]

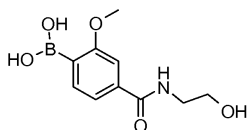
[3015]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 F 및 단계 219.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 SFC (칼럼: DEAP, 30 x 250 mm. 유량 100 mL / 분. scCO₂/MeOH, MeOH

의 구배 20-25%, 6분)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.09/1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607.4/609.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

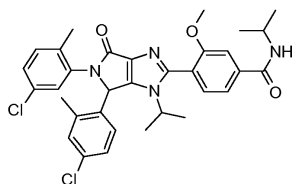
단계 219.1: (4-((2-히드록시에틸)카르바모일)-2-메톡시페닐)보론산



표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 4-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 및 에탄올아민으로부터 제조하였다. 용매를 제거한 다음, 물 및 EtOAc을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 0.42 min (LC-MS 2); ESI-MS: 240.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

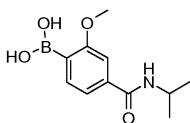
실시예 220: 4-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-3-메톡시-벤즈아미드



표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 F 및 단계 220.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 50-100%, 16분)에 의해 정제하였다. 잔류물을 SFC (칼럼: DEAP, 30 x 250 mm. 유량 100 mL / 분. $scCO_2$ /MeOH, MeOH의 구배: 15에서 20%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 605.4/607.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

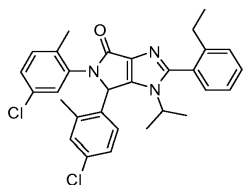
단계 220.1: (4-(이소프로필카르바모일)-2-메톡시페닐)보론산



표제 화합물을 중간체 K에 대해 기재된 절차와 유사하게 4-카르복시-2-메톡시페닐 보론산 및 이소프로필아민으로부터 제조하였다. 용매를 제거한 다음, 물 및 EtOAc을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 0.63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 238.5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

실시예 221: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-에틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3030]

[3031]

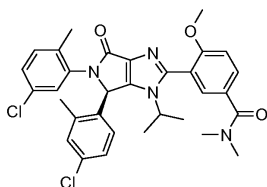
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 F 및 2-에틸페닐보론산을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 95:5 → 1:1)에 의해 정제하였다. 잔류물을 SFC (칼럼: NH₂ 레프로실(Reprosil) 70, 30 x 250 mm. 유량 100 mL / 분. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, MeOH의 구배 15-20%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3032]

t_R : 1.42/1.47 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518.2/520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3033]

실시예 222: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[3034]

[3035]

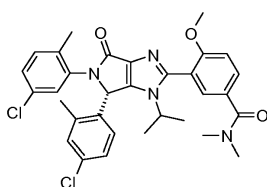
표제 화합물을 라세미 실시예 9의 정제용 키랄 크로마토그래피 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄셀 OD, 30 x 250 mm, 헵탄/EtOH, 65:35).

[3036]

t_R : 1.17/1.21 min (LC-MS2); ESI-MS: 591.3/593.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3037]

실시예 223: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드



[3038]

[3039]

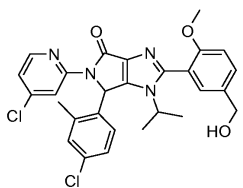
표제 화합물을 라세미 실시예 9의 정제용 키랄 크로마토그래피 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄셀 OD, 30 x 250 mm, 헵탄/EtOH, 65:35).

[3040]

t_R : 1.17/1.21 min (LC-MS2); ESI-MS: 591.3/593.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3041]

실시예 224: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(4-클로로-피리딘-2-일)-2-(5-히드록시메틸-2-메톡시-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3042]

[3043]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 I 및 단계 224.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 건조

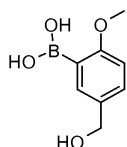
(Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 크로마토그래피 (워터스 셴 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 50-90%, 16분)에 의해 정제하였다. 잔류물을 SFC (칼럼: 2-EP, 30 x 250 mm. 유량 100 mL / 분. scCO₂/MeOH, MeOH의 구배: 20에서 25%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3044]

t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.2/539.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3045]

단계 224.1: (4-(이소프로필카르바모일)-2-메톡시페닐)보론산



[3046]

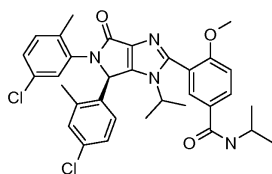
표제 화합물을 실시예 18에 대해 기재된 절차와 유사하게 5-포르밀-2-메톡시-페닐보론산으로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[3048]

t_R : 0.49 min (LC-MS2); ESI-MS: 364.6 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3049]

실시예 225: 3-[(R)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드



[3050]

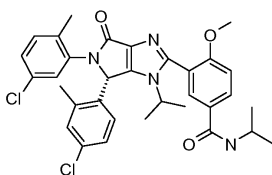
표제 화합물을 라세미 실시예 12의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄셀 OD-H, 30 x 250 mm. 유량 80 mL / 분. scCO₂/EtOH/2-프로필아민, 75:25:0.25). t_R : 8.06 min (칼럼: 키랄팩 IA, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/EtOH/2-프로필아민, 80:20:0.2).

[3052]

ESI-MS: 605.3.3/607.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3053]

실시예 226: 3-[(S)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-2-일]-N-이소프로필-4-메톡시-벤즈아미드



[3054]

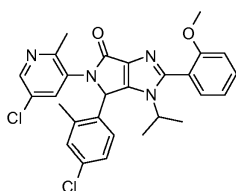
표제 화합물을 라세미 실시예 12의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다. (칼럼: 키랄셀 OD-H, 30 x 250 mm. 유량 80 mL / 분. scCO₂/EtOH/2-프로필아민, 75:25:0.25). t_R : 4.67 min (칼럼: 키랄팩 IA, 4.6 x 250 mm. 유량 3 mL/min. scCO₂/EtOH/2-프로필아민, 80:20:0.2).

[3056]

ESI-MS: 605.3.3/607.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3057]

실시예 227: 6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3058]

[3059]

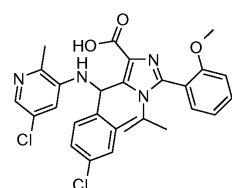
DMF (1.5 mL) 중 단계 227.1로부터의 생성물 (100 mg, 0.18 mmol) 및 HATU (106 mg, 0.28 mmol)의 용액에 DIPEA (66 μ L, 0.38 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 105°C에서 마이크로웨이브 조사 하에 30분 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3060]

t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521.2/523.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3061]

단계 227.1: 5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3062]

[3063]

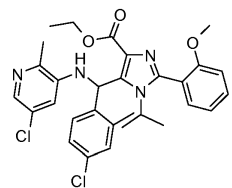
디옥산/H₂O (3.7 mL, 4:1) 중 단계 227.2로부터의 생성물 (220 mg, 0.39 mmol)의 용액에 LiOH.H₂O (25 mg, 0.60 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 시트르산 용액에 붓고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하였다.

[3064]

t_R : 1.16 min (LC-MS2); ESI-MS: 539.2/541.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3065]

단계 227.2: 5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-(5-클로로-2-메틸-피리딘-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3066]

[3067]

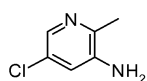
CH₂Cl₂ (5 mL) 중 단계 227.6으로부터의 생성물 (300 mg, 0.576 mmol)의 용액에 단계 227.3으로부터의 생성물 (200 mg, 1.403 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 시트르산 (10%)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하였다.

[3068]

t_R : 1.40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 567.2/569.2 $[M+H]^+$ (LC-MS2).

[3069]

단계 227.3: 5-클로로-2-메틸-피리딘-3-일아민



[3070]

[3071]

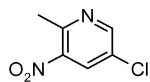
표제 화합물을 실시예 100.4에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 227.4로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 반응을 실온에서 20시간 동안 EtOH 중에서 수행하였다. 추출 후, 생성물을 정제 없이

사용하였다.

[3072] t_R : 0.42 min (LC-MS2); ESI-MS: 143.0/145.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3073] 단계 227.4: 5-클로로-2-메틸-3-니트로-피리딘

[3074]

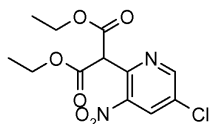


[3075] H₂O (25 mL) 중 단계 227.5로부터의 생성물 (9.9 g, 23.4 mmol)의 현탁액에 진한 HCl (25 mL, 304 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3076] t_R : 0.80 min (LC-MS 2).

[3077] 단계 227.5: 2-(5-클로로-3-니트로-피리딘-2-일)-말론산 디에틸 에스테르

[3078]

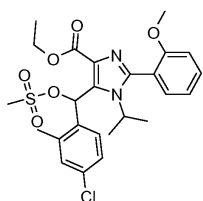


[3079] DMF (30 mL) 중 NaH (2 g, 50 mmol)의 용액에 디에틸말로네이트 (7.9 mL, 52 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. DMF (10 mL) 중 2,5-디클로로-3-니트로피리딘 (5 g, 25.9 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 중에 용해시키고, pH를 2M HCl을 사용하여 7로 조정하였다. 수용액을 Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)에 의해 정제하였다.

[3080] t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 317.2/319.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3081] 단계 227.6: 5-[(4-클로로-2-메틸-페닐)-메탄술폰닐옥시-메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

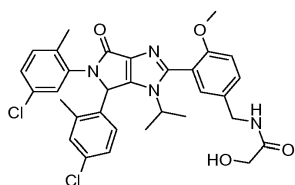
[3082]



[3083] 0℃에서 CH₂Cl₂ 중 중간체 D (3.3 g, 7.6 mmol) 및 Et₃N (2.6 mL, 18.7 mmol)의 용액에 MsCl (1.2 mL, 15.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3084] t_R : 1.44 min (LC-MS2); ESI-MS: 457 (MeOH와 반응) $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3085] 실시예 228: N-{3-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤질}-2-히드록시-아세트아미드



[3086]

[3087]

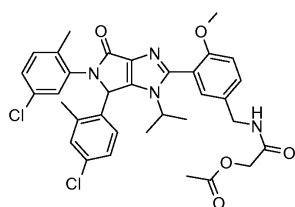
단계 228.1로부터의 생성물 (106 mg, 0.16 mmol)을 K_2CO_3 (56 mg, 0.41 mmol)와 함께 MeOH (2.7 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 EtOAc/물 중에 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3088]

t_R : 1.15 min (LC-MS2); ESI-MS: 607.3/609.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3089]

단계 228.1: 아세트산 {3-[6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤질카르바모일}-메틸 에스테르



[3090]

[3091]

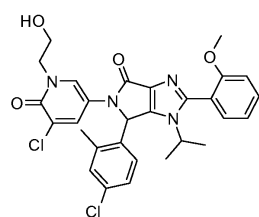
실시에 16으로부터의 생성물 (90 mg, 0.16 mmol)을 TEA (27 μ L, 0.20 mmol)와 함께 THF (1.6 mL) 중에 용해시킨 다음, 아세트시아세틸 클로라이드 (19 μ L, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[3092]

t_R : 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 649.3/651.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3093]

실시에 229: 5-[5-클로로-1-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3094]

[3095]

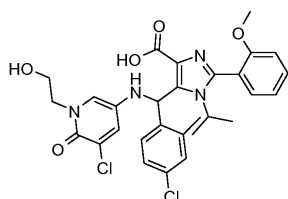
표제 화합물을 실시에 227에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 229.1로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 반응을 45분 동안 110°C에서 수행하였다.

[3096]

t_R : 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 567.2/569.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3097]

단계 229.1: 5-[[5-클로로-1-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노]-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3098]

[3099]

표제 화합물을 단계 227.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 229.2로부터의 생성물 생성물을 사용하여 제조

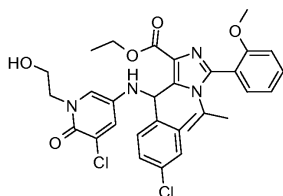
하였다.

[3100]

t_R : 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585.2/587.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3101]

단계 229.2: 5-[[5-클로로-1-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노]-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카복실산 에틸 에스테르



[3102]

[3103]

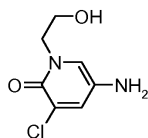
표제 화합물을 단계 227.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 227.6 및 229.3으로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다.

[3104]

t_R : 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 613.2/615.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3105]

단계 229.3: 5-아미노-3-클로로-1-(2-히드록시-에틸)-1H-피리딘-2-온



[3106]

[3107]

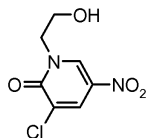
단계 229.4에서 제조된 화합물 (3.4 g, 18.1 mmol), 철 분말 (3 g, 54.3 mmol), EtOH (68 mL) 및 NH_4Cl 의 포화 수용액 (17 mL)의 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3108]

ESI-MS: 189 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.17 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1).

[3109]

단계 229.4: 3-클로로-1-(2-히드록시-에틸)-5-니트로-1H-피리딘-2-온



[3110]

[3111]

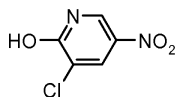
2-브로모-에탄올 (17.2 g, 138 mmol)을 DMF (60 mL) 중 단계 229.5에서 제조된 화합물 (12 g, 69 mmol) 및 K_2CO_3 (19 g, 138 mmol)의 차가운 (0°C) 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 48시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시키고, 빙냉 물의 느린 첨가에 의해 퀘칭하고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 11 g을 수득하였다.

[3112]

ESI-MS: 217 $[M-H]^-$ (LC-MS 2); R_f = 0.27 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5).

[3113]

단계 229.5: 3-클로로-5-니트로-피리딘-2-올



[3114]

[3115]

진한 HCl (80 mL) 중 2-히드록시-5-니트로-피리딘 (17 g, 121 mmol)의 따뜻한 (50°C) 용액에 물 (70 mL) 중 $NaClO_3$ (4.5 g, 42.5 mmol)을 적가하면서, 내부 온도를 60°C 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시켰다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물 19.7 g을

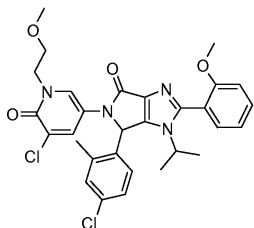
수득하였다.

[3116]

ESI-MS: 173 [M-H]⁻ (LC-MS 2); R_f = 0.55 (헥산/EtOAc, 1:1).

[3117]

실시예 230: 5-[5-클로로-1-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3118]

[3119]

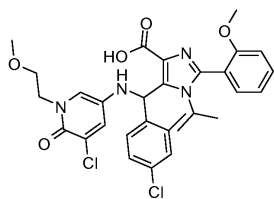
표제 화합물을 실시예 227에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 230.1로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 조물질을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3120]

t_R: 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581.2/583.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3121]

단계 230.1: 5-[[5-클로로-1-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노]-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3122]

[3123]

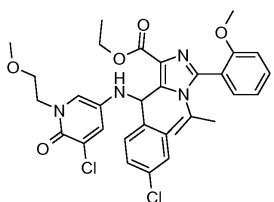
표제 화합물을 단계 227.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 230.2로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 디메틸아민 히드로클로라이드 (1 당량) 및 한 방울의 MeOH를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 현탁시키고, 여과하였다. 모액을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3124]

t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 599.3/601.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)

[3125]

단계 230.2: 5-[[5-클로로-1-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노]-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3126]

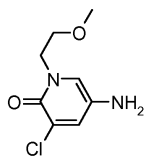
[3127]

표제 화합물을 단계 227.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 227.6 및 230.3으로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 1:1 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[3128]

t_R: 1.28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 627.3/629.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)

[3129] 단계 230.3: 5-아미노-3-클로로-1-(2-메톡시-에틸)-1H-피리딘-2-온

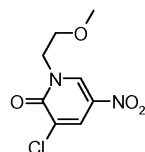


[3130]

[3131] 표제 화합물을 단계 229.4에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 230.4로부터 제조된 화합물을 사용하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3132] ESI-MS: 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99.75:0.25).

[3133] 단계 230.4: 3-클로로-1-(2-메톡시-에틸)-5-니트로-1H-피리딘-2-온

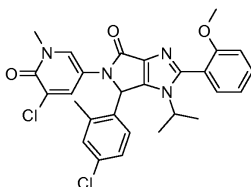


[3134]

[3135] 표제 화합물을 단계 229.5에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 1-브로모-2-메톡시-에탄을 사용하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 4시간 동안 교반하고, 70℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하고, 빙냉수를 첨가함으로써 켄칭하였다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3136] ESI-MS: 233 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (LC-MS 2); $R_f = 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

[3137] 실시예 231: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

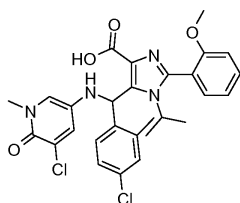


[3138]

[3139] 표제 화합물을 실시예 227에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 231.1로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 반응을 110℃에서 45분 동안 수행하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3140] t_R : 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.2/539.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2)

[3141] 단계 231.1: 5-[(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-2-(2-메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3142]

[3143] 표제 화합물을 단계 230.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 231.2로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다.

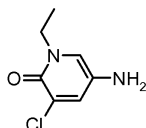
[3144] t_R : 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.2/557.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3145] 단계 231.2: 5-[(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이

[3159] 표제 화합물을 단계 227.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 227.6 및 232.3으로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 7:3 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[3160] t_R : 1.30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597.3/599.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3161] 단계 232.3: 5-아미노-3-클로로-1-에틸-1H-피리딘-2-온

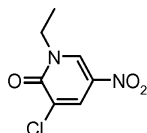


[3162]

[3163] 표제 화합물을 단계 229.4에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 232.4로부터 제조된 화합물을 사용하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3164] t_R : 2.39 min (HPLC 3); R_f = 0.14(CH_2Cl_2 /MeOH, 9:1).

[3165] 단계 232.4: 3-클로로-1-에틸-5-니트로-1H-피리딘-2-온

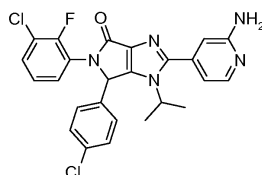


[3166]

[3167] 표제 화합물을 단계 229.5에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 에틸 아이오다이드를 사용하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헵산/EtOAc, 92:8)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3168] t_R : 3.49 min (HPLC 2); ESI-MS: 203 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.49(헵산 /EtOAc, 1:1).

[3169] 실시예 233: 2-(2-아미노-피리딘-4-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

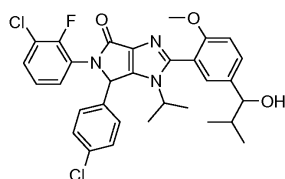


[3170]

[3171] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 G 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 사용하였다. 후처리 후, 잔류물을 Et_2O 및 헵산 중에 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3172] t_R : 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496.2/498.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3173] 실시예 234: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[5-(1-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



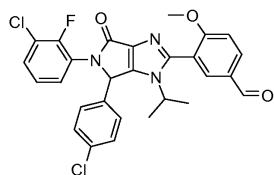
[3174]

[3175] 0°C에서 THF (3 mL) 중 단계 234.1로부터의 생성물 (90 mg, 0.17 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 브로마이드 1M (1.1 mL, 1.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 킨칭

하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 20:80)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.26 min (LC-MS2); ESI-MS: 582.3/584.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

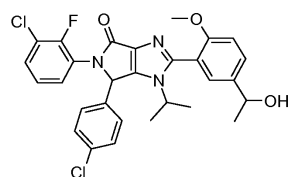
단계 234.1: 3-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-4-메톡시-벤즈알데히드



표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 G 및 5-포르밀-2-메톡시페닐보론산을 사용하여 제조하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10)에 의해 정제한 다음, MPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 유량: 30 mL/min, 5-60% B, 4분; A = 물 중 0.1% TFA, B = CH₃CN 중 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538.3/540.3 [M+H]⁺ (LC-MS2).

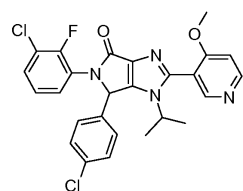
실시예 235: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-[5-(1-히드록시-에틸)-2-메톡시-페닐]-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 234에 대해 기재된 절차와 유사하게 메틸마그네슘 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 추출 후, 잔류물을 MPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 100 mm, 유량: 30 mL/min, 5-60% B (4분)에서 100% B (3분); A = 물 중 0.1% TFA, B = CH₃CN 중 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554.3/556.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

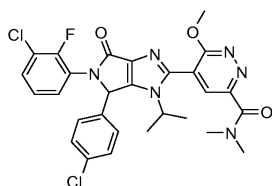
실시예 236: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 G 및 2-메톡시-5-피리딘보론산을 사용하여 제조하였다. 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 40-80%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

실시예 237: 5-(5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-6-메톡시-N,N-디메틸피리다진-3-카르복사미드



[3190]

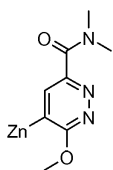
[3191] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 G 및 단계 237.1로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 반응을 90℃에서 수행하였다. 추출 후, 생성물을 정제용 MPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 40-80%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3192]

t_R : 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 583.1/585.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3193]

단계 237.1: (6-(디메틸카르바모일)-3-메톡시피리다진-4-일)아연

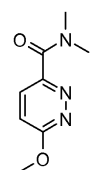


[3194]

[3195] 표제 화합물을 단계 96.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 237.2로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다.

[3196]

단계 237.2: 6-메톡시-N,N-디메틸피리다진-3-카르복스아미드



[3197]

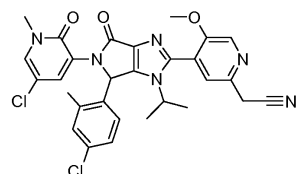
[3198] 5℃에서 THF (21 mL) 중 6-메톡시피리다진-3-카르복실산 (1.56 g, 10.12 mmol)의 용액에 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (1.87 mL, 14.17 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF 중 디메틸 아민 2M (20.2 mL, 40.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[3199]

t_R : 0.46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 182.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3200]

실시예 238: 2-(4-(5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일)아세토니트릴



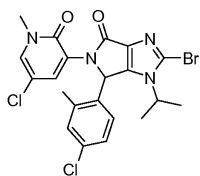
[3201]

[3202] 표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 238.1 및 238.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 중에 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 40:60)에 의해 정제하였다.

[3203]

t_R : 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577.1/579.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3204] 단계 238.1: 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온



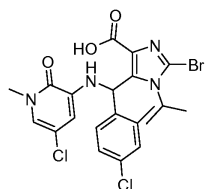
[3205]

[3206] 표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 238.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3207]

t_R : 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509.0/511.0/513.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3208] 단계 238.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



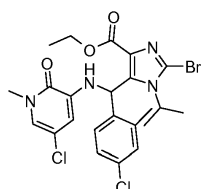
[3209]

[3210] 표제 화합물을 단계 227.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 238.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 실온에서 수행하였다.

[3211]

t_R : 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527.0/529.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3212] 단계 238.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일아미노)-(4-클로로-2-메틸-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



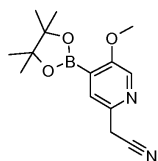
[3213]

[3214] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 100.4로부터의 생성물 및 중간체 C를 사용하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ EtOAc , 1:1 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하였다.

[3215]

t_R : 1.26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.0/557/0.559.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3216] 단계 238.4: 2-(5-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)아세트니트릴

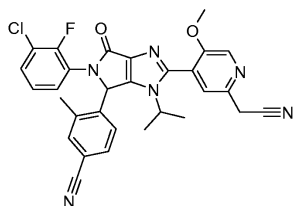


[3217]

[3218] 표제 화합물을 중간체 S에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-(4-클로로-5-메톡시피리딘-2-일)아세트니트릴을 사용하여 수득하였다. 반응을 90°C 에서 수행하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고, 하이플로 상에서 여과하

여 표제 화합물을 수득하였다.

[3219] 실시예 239: 4-(5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2-(시아노메틸)-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일)-3-메틸벤조니트릴

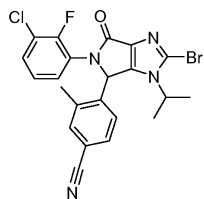


[3220]

[3221] 표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 239.1 및 238.4로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/CH₂Cl₂/MeOH, 90:9.5:0.5 → 15:81:4)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3222] t_R: 1.01min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.2/557.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3223] 단계 239.1: 4-(2-브로모-5-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일)-3-메틸벤조니트릴

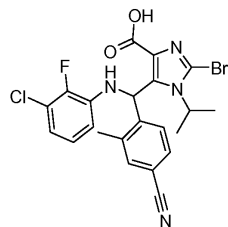


[3224]

[3225] 표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 239.2로부터의 생성물을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3226] t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487.0/489.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3227] 단계 239.2: 2-브로모-5-((3-클로로-2-플루오로페닐아미노)(4-시아노-2-메틸페닐)메틸)-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산

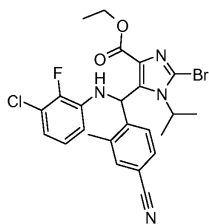


[3228]

[3229] 표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 239.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[3230] t_R: 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505.0/507.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3231] 단계 239.3: 에틸 2-브로모-5-((3-클로로-2-플루오로페닐아미노)(4-시아노-2-메틸페닐)메틸)-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실레이트



[3232]

[3233]

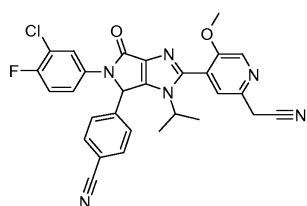
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 182.4로부터의 생성물 및 3-클로로-2-플루오로아닐린을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 90:10 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[3234]

t_R : 1.30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533.0/535.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3235]

실시예 240: 4-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(시아노메틸)-5-메톡시피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일)벤조니트릴



[3236]

[3237]

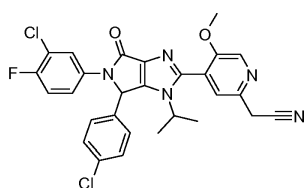
표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 238.4로부터의 생성 및 중간체 AC를 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ CH_2Cl_2 /MeOH, 90:9.5:0.5 → 15:81:4)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (위터스 선파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하였다.

[3238]

t_R : 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.1/543.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

[3239]

실시예 241: {4-[5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세토니트릴



[3240]

[3241]

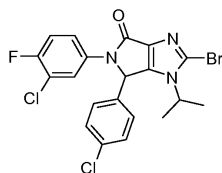
표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 241.1 및 238.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 80°C에서 수행하였다. 추출 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ CH_2Cl_2 /MeOH, 90:9.5:0.5 → 15:81:4)에 의해 정제하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (위터스 선파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 5-100%, 20분)에 의해 정제하였다.

[3242]

t_R : 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550.2/552.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

[3243]

단계 241.1: 2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3244]

[3245]

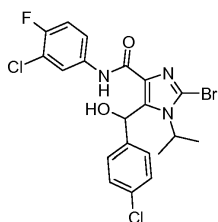
표제 화합물을 실시예 AK에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 241.2로부터의 생성물을 사용하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 2:1)에 의해 정제하였다.

[3246]

t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 482.1/484.1/486.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

[3247]

단계 241.2: 2-브로모-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복스아미드



[3248]

[3249]

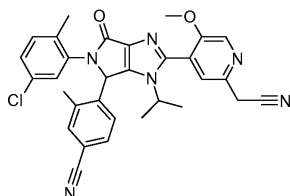
표제 화합물을 단계 AK1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 중간체 B 및 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1M 시트르산 용액으로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2)에 의해 정제하였다.

[3250]

t_R : 1.43 min (LC-MS 2); ESI-MS: 500.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

[3251]

실시예 242: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-3-메틸-벤조니트릴



[3252]

[3253]

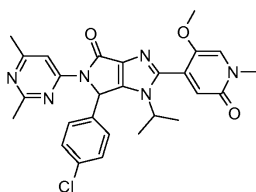
표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 186.1 및 238.4로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 80°C 에서 수행하였다. 추출 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:0 $\rightarrow$ 97:3)에 의해 정제하였다. 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TBME}$ 로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3254]

t_R : 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551.2/553.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3255]

실시예 243: 6-(4-클로로-페닐)-5-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3256]

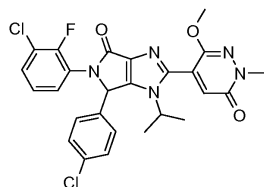
[3257]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 262.1 및 105.1로부터의 생성물을 사용

하였다. 추출 후, 생성물을 정제용 HPLC (워터스 셴 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 20-40%, 16분)에 의해 정제하였다. 이어서, 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼 DEAP, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 10-15%, 6분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519.2/521.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

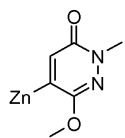
실시예 244: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(3-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 중간체 G 및 단계 244.1로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 90°C에서 1.5시간 동안 수행하였다. 정제용 HPLC에 의한 정제 후, 잔류물을 SFC 크로마토그래피 (칼럼: 레프로실 70 NH₂, 250 x 30 mm, 5 μ m, 유량 100 mL/min, 구배 5-50%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

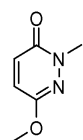
t_R : 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542.1/544.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

단계 244.1: (3-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-일)아연



표제 화합물을 단계 96.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 244.2로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다.

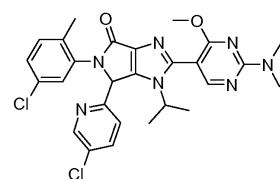
단계 244.2: 6-메톡시-2-메틸-2H-피리다진-3-온



표제 화합물을 단계 105.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 3-클로로-6-메톡시피리다진을 사용하였다. 반응을 50°C에서 2시간 동안 수행하였다. 1M NaOH 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, H₂O로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 0.48 min (LC-MS 2); ESI-MS: 141.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

실시예 245: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 29에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 245.1로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 추출 후, 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 잔류물을 디이소프로필 에테르로 연화처리

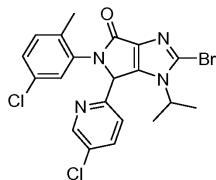
하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3273]

t_R : 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 552.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3274]

단계 245.1: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3275]

[3276]

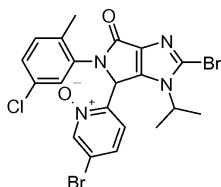
EtOH (15 mL) 중 단계 245.2로부터의 생성물 (440 mg, 638 mmol)의 용액에 $Mo(CO)_6$ (253 mg, 958 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3277]

t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 479.0/481.1/483.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3278]

단계 245.2: 2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-1-옥시-피리딘-2-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3279]

[3280]

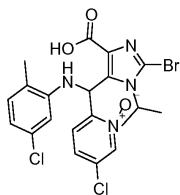
표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 245.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3281]

t_R : 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 494.9/497.0/499.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3282]

단계 245.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(5-클로로-1-옥시-피리딘-2-일)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3283]

[3284]

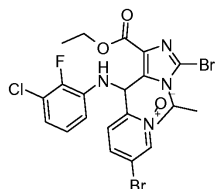
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 245.4로부터의 생성물을 사용하였다. pH를 5에서 조정 한 후, 혼합물을 농축시키고, 생성된 현탁액을 여과하였다. 생성된 고체를 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[3285]

t_R : 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 513.0/515.0/517.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3286]

단계 245.4: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(5-클로로-1-옥시-피리딘-2-일)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3287]

[3288]

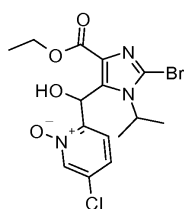
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 245.5로부터의 생성물 및 5-클로로-2-메틸아닐린을 사용하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3289]

t_R : 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.0/543.1/545.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3290]

단계 245.5: 2-브로모-5-[(5-클로로-1-옥시-피리딘-2-일)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3291]

[3292]

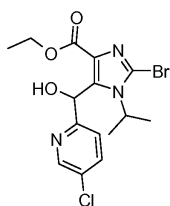
0°C에서 CHCl_3 중 단계 245.6으로부터의 생성물 (12.7 g, 31.5 mmol)의 용액에 m-CPBA (17.7 g, 103 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 포화 Na_2CO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3293]

t_R : 0.78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 418.0/420.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3294]

단계 245.6: 2-브로모-5-[(5-클로로-피리딘-2-일)-히드록시-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3295]

[3296]

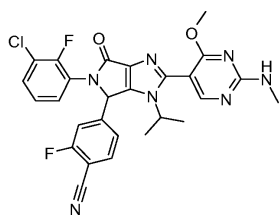
표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 5-클로로-2-포르밀피리딘을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3297]

t_R : 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 402.0/404.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3298]

실시예 246: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-2-(4-메톡시-2-메틸아미노-피리미딘-5-일)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴



[3299]

[3300]

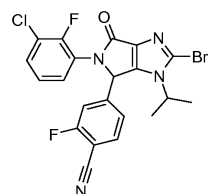
표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 246.1로부터의 생성물 및 중간체 Z를 사용하였다. 반응을 100℃에서 수행하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 15-65%, 20분)에 이어서 정제용 TLC (EtOAc/MeOH, 85:15)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3301]

t_R : 1.03 (LC-MS 2); ESI-MS: 550.1/552.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.32 (EtOAc/MeOH, 85:15).

[3302]

단계 246.1: 4-[2-브로모-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴



[3303]

[3304]

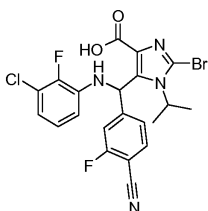
표제 화합물을 단계 93.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 246.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 MeOH로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. 나머지 모액을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 30-80%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3305]

t_R : 1.07 (LC-MS 2); ESI-MS: 491.1/493.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3306]

단계 246.2: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3307]

[3308]

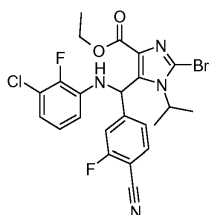
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 246.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[3309]

t_R : 1.13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509.3/511.1/513.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3310]

단계 246.3: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

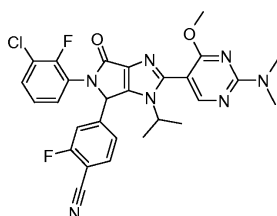


[3311]

[3312] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 167.4로부터의 생성물 및 3-클로로-2-플루오로아닐린을 사용하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[3313] t_R : 1.31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537.2/539.2/541.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3314] 실시예 247: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴

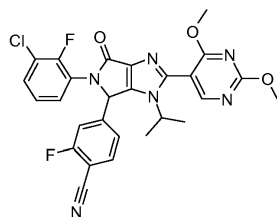


[3315]

[3316] 표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 246.1로부터의 생성물 및 중간체 W를 사용하였다. 반응을 100°C 에서 수행하였다. 추출 후, 잔류물을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 38-60%, 20분)에 의해 정제한 다음, 디이소프로필 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3317] t_R : 1.13 (LC-MS 2); ESI-MS: 564.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3318] 실시예 248: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴

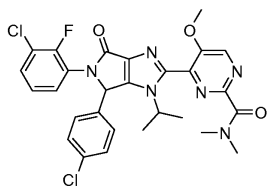


[3319]

[3320] 표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 246.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 반응을 100°C 에서 수행하였다. 추출 후, 잔류물을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 40-65%, 20분)에 의해 정제한 다음, 정제용 TLC (EtOAc/EtOH, 85:15)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3321] t_R : 1.06 (LC-MS 2); ESI-MS: 551.1/553.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc/EtOH, 85:15).

[3322] 실시예 249: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리미딘-2-카르복실산 디메틸아미드

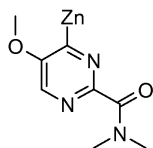


[3323]

[3324] 표제 화합물을 단계 96.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 중간체 G 및 단계로부터의 생성물 및 단계 249.1로부터의 생성물을 수득하였다. 반응을 90°C 에서 수행하였다. 추출 후, 잔류물을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 40-60%, 16분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3325] t_R : 1.06 (LC-MS 2); ESI-MS: 583.1/585.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

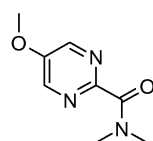
[3326] 단계 249.1: (2-(디메틸카르바모일)-5-메톡시피리미딘-4-일)아연



[3327]

[3328] 표제 화합물을 단계 96.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 249.2로부터의 생성물을 사용하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

[3329] 단계 249.2: 5-메톡시-피리미딘-2-카르복실산 디메틸아미드

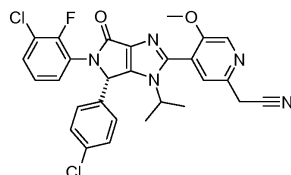


[3330]

[3331] 표제 화합물을 단계 237.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 5-메톡시-2-피리미딘 카르복실산을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 로 추출하였다. NaCl을 수성 층에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[3332] t_R : 0.44 min (LC-MS 2); ESI-MS: 182.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3333] 실시예 250: {4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트ونی트릴

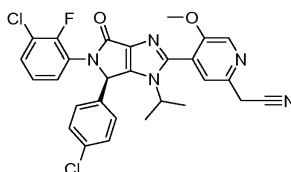


[3334]

[3335] 표제 화합물을 실시예 136의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 (칼럼: 키랄팩 AD-H, 30 x 250 mm, 유량 140 g/min, $CO_2/EtOH$ 75:25, 검출: UV 210 nm, 순환 시간 12분) 후에 수득하였다. t_R : 4.25 min (칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm, 유량 3 mL/min. $CO_2/EtOH$ 7:3, 검출: UV 210 nm).

[3336] t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550.1/552.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) ppm 8.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.20 (m, 7H), 6.58 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

[3337] 실시예 251: {4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-2-일]-5-메톡시-피리딘-2-일}-아세트ونی트릴



[3338]

[3339] 표제 화합물을 실시예 136의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 (칼럼: 키랄팩 AD-H, 30 x 250 mm, 유량 140 g/min, $CO_2/EtOH$ 75:25, 검출: UV 210 nm, 순환 시간 12분) 후에 수득하였다. t_R : 5.27 min (칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm, 유량 3 mL/min. $CO_2/EtOH$ 7:3, 검출: UV 210 nm).

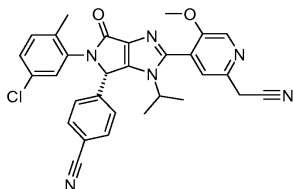
t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550.1/552.1

$[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.20 (m, 7H), 6.58 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

[3340]

[3341]

실시예 252: 4-[(S)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[3342]

[3343]

표제 화합물을 실시예 135의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 (칼럼: IA 20 μ m, 30 x 500 mm, 유량 60 mL/min, 헵탄/EtOH/MeOH 66:17:17, 검출: UV 210 nm) 후에 수득하였다. t_R : 13.01 min (칼럼: 키랄팩 AS-H, 4.6 x 250 mm, 유량 1 mL/min. 헵탄/EtOH/MeOH 70:15:15, 검출: UV 220 nm).

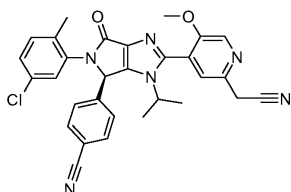
t_R : 1.01 min (LC-MS 2). ESI-MS:

537.2/538.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.55-0.43 (m, 3H).

[3344]

[3345]

실시예 253: 4-[(R)-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[3346]

[3347]

표제 화합물을 실시예 135의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 (칼럼: IA 20 μ m, 30 x 500 mm, 유량 60 mL/min, 헵탄/EtOH/MeOH 66:17:17, 검출: UV 210 nm) 후에 수득하였다. t_R : 25.19 min (칼럼: 키랄팩 AS-H, 4.6 x 250 mm, 유량 1 mL/min 헵탄/EtOH/MeOH 70:15:15, 검출: UV 220 nm).

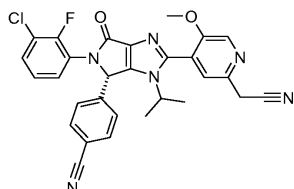
t_R : 1.01 min (LC-MS 2). ESI-MS:

537.2/538.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.55-0.43 (m, 3H).

[3348]

[3349]

실시예 254: 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



[3350]

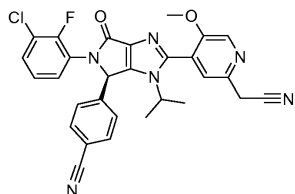
[3351]

표제 화합물을 실시예 134의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 (칼럼: 키랄팩 AS-H 5 μ m, 20 x 250 mm, 유량 15 mL/min, 헵탄/EtOH/MeOH 80:10:10, 검출: UV 210/254 nm) 후에 수득하였다. t_R : 17.82 min (칼럼: 키랄팩 AS-H, 4.6 x 250 mm, 유량 1 mL/min 헵탄/EtOH/MeOH 80:10:10, 검출: UV 210 nm).

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.1/543.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 0.52 (d, 3H).

[3352]

[3353] 실시예 255: 4-[(R)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-시아노메틸-5-메톡시-피리딘-4-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



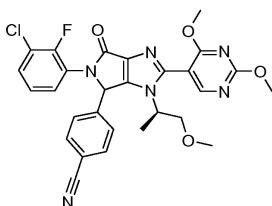
[3354]

[3355] 표제 화합물을 실시예 134의 라세미 생성물의 정제용 키랄 HPLC 분리 (칼럼: 키랄팩 AS-H 5 μm, 20 x 250 mm, 유량 15 mL/min, 헵탄/EtOH/MeOH 80:10:10, 검출: UV 210/254 nm) 후에 수득하였다. t_R : 23.77 min (칼럼: 키랄팩 AS-H, 4.6 x 250 mm, 유량 1 mL/min. 헵탄/EtOH/MeOH 80:10:10, 검출: UV 210 nm).

t_R : 0.98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541.1/543.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 0.52 (d, 3H).

[3356]

[3357] 실시예 256: 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



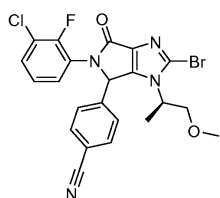
[3358]

[3359] 표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 256.1로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 1:1 → 0:100)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.00/1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563.2/565.1 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f = 0.07 (헵탄/EtOAc, 1:4).

[3360]

[3361] 단계 256.1: 4-[2-브로모-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-3-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



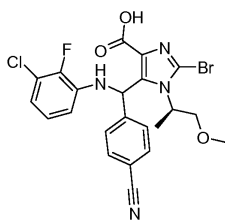
[3362]

[3363] 표제 화합물을 단계 93.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 256.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.00/1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.0/505.0 [M+H]⁺ (LC-MS2); R_f = 0.14 (헵탄/EtOAc, 1:2).

[3364]

[3365] 단계 256.2: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3366]

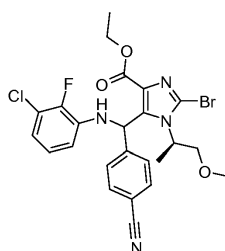
[3367] 표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 256.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 추출 후에 정제 없이 사용하였다.

[3368]

t_R : 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519.0/521.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3369]

단계 256.3: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3370]

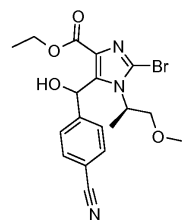
[3371] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 256.4로부터의 생성물 및 3-클로로-2-플루오로아닐린을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 H_2O 로 추출하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기 부를 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ $EtOAc$, 80:20 $\rightarrow$ 52:48)에 의해 정제하였다.

[3372]

t_R : 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549.1/551.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (헵탄/ $EtOAc$, 1:1).

[3373]

단계 256.4: 2-브로모-5-[(4-시아노-페닐)-히드록시-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3374]

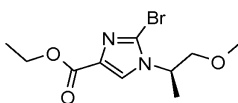
[3375] 표제 화합물을 단계 111.6에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 256.5로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ $EtOAc$, 80:20 $\rightarrow$ 20:80)에 의해 정제하였다.

[3376]

t_R : 0.92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 422.0/424.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.33 (헵탄/ $EtOAc$, 1:2).

[3377]

단계 256.5: 2-브로모-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

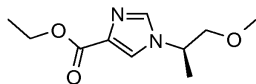


[3378]

[3379] 표제 화합물을 중간체 A에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 256.6으로부터의 생성물을 사용하였다. 반응을 실온에서 6일 동안 수행하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ $EtOAc$, 100:0 $\rightarrow$ 40:60)에 의해 정제하였다.

t_R : 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291.0/293.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.041 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 20:1).

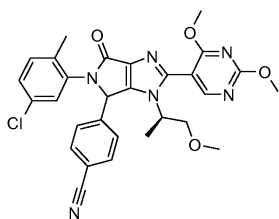
단계 256.6: 1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



표제 화합물을 단계 100.5에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 단계 111.9로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ $CH_2Cl_2/MeOH$, 100:0:0 → 85:14:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 0.60 (LC-MS 2); ESI-MS: 213.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

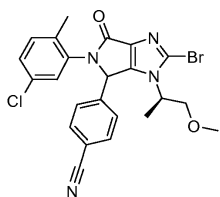
실시예 257: 4-[5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 257.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ $EtOAc$, 1:1 → 0:100)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.02/1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559.1/561.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (헵탄/ $EtOAc$, 1:4).

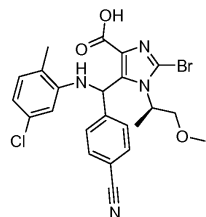
단계 257.1: 4-[2-브로모-5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-3-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴



표제 화합물을 단계 93.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 257.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/ $EtOAc$, 80:20 → 0:100)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.03/1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 499.0/501.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (헵탄/ $EtOAc$, 1:2).

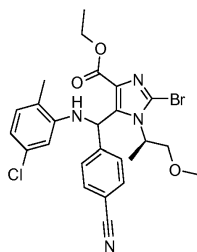
단계 257.2: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3395] 표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 257.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 추출 후 정제 없이 사용하였다.

[3396] t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 517.0/519.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3397] 단계 257.3: 2-브로모-5-[(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-(4-시아노-페닐)-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

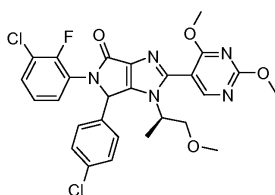


[3398]

[3399] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 256.4로부터의 생성물 및 5-클로로-2-메틸아닐린을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 H_2O 로 추출하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기부를 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 80:20 → 1:1)에 의해 정제하였다.

[3400] t_R : 1.30/1.32 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545.1/547.1 $[M+H]^+$ (LC-MS2); R_f = 0.30 (헵탄/EtOAc, 1:1).

[3401] 실시예 258: 5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

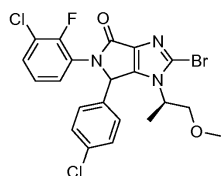


[3402]

[3403] 표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 258.1로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 1:1 → 5:95)에 의해 정제하였다.

[3404] t_R : 1.14/1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572.1/574.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (헵탄/EtOAc, 1:4).

[3405] 단계 258.1: 2-브로모-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

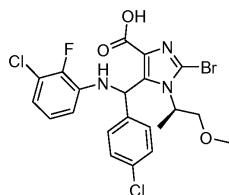


[3406]

[3407] 표제 화합물을 단계 93.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 258.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 80:20 → 25:75)에 의해 정제하였다.

[3408] t_R : 1.15/1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 512.0/514.0/516.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (헵탄/EtOAc, 1:1).

[3409] 단계 258.2: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3410]

[3411]

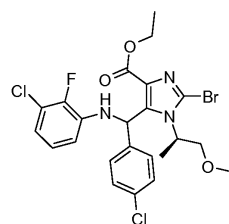
표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 258.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 추출 후 정제 없이 사용하였다.

[3412]

t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 530.1/531.9/534.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3413]

단계 258.3: 2-브로모-5-[(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3414]

[3415]

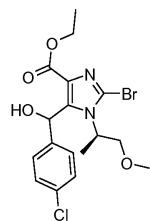
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 258.4로부터의 생성물 및 3-클로로-2-플루오로아닐린을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 추출하고, H_2O 로 세척하였다. 유기 부를 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 90:10 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.40/1.46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 558.0/560.0/562.0 $[M+H]^+$
(LC-MS 2); R_f = 0.37 (헵탄/EtOAc, 1:1).

[3416]

[3417]

단계 258.4: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-히드록시-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3418]

[3419]

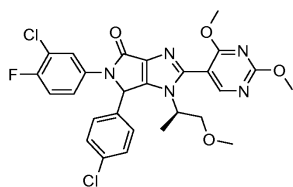
표제 화합물을 중간체 B에 대해 기재된 절차와 유사하게 수득하되, 4-클로로벤즈알데히드 및 단계 256.5로부터의 생성물을 수득하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 1M NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 80:20 $\rightarrow$ 20:80)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431.1/433.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3420]

[3421]

실시예 259: 5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3422]

[3423]

표제 화합물을 단계 97.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 259.1로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 1:1→ 0:100)에 의해 정제하였다.

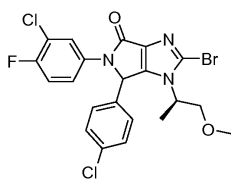
t_R : 1.16/1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572.1/574.1 $[M+H]^+$ (LC-MS

[3424]

2); R_f = 0.10 (헵탄/EtOAc, 1:4).

[3425]

단계 259.1: 2-브로모-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3426]

[3427]

표제 화합물을 단계 93.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 259.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 80:20→ 25:75)에 의해 정제하였다.

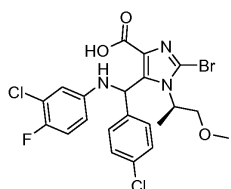
t_R : 1.17/1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511.9/514.0/516.0 $[M+H]^+$

[3428]

(LC-MS 2); R_f = 0.11 (헵탄/EtOAc, 1:1).

[3429]

단계 259.2: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3430]

[3431]

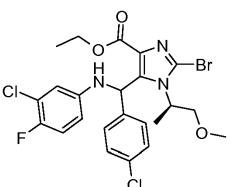
표제 화합물을 단계 93.2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 259.3으로부터의 생성물을 사용하였다. 생성물을 추출 후 정제 없이 사용하였다.

[3432]

t_R : 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 530.0/532.0/534.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3433]

단계 259.3: 2-브로모-5-[(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



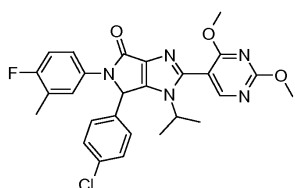
[3434]

[3435]

표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 258.4로부터의 생성물 및 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 추출하고, H_2O 로 세척하였다. 유기부를 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 90:10 → 0:100)에 의해 정제하였다.

[3436] t_R : 1.37/1.41 min (LC-MS 2); ESI-MS: 558.0/560.0/562.0 $[M+H]^+$
(LC-MS 2); R_f = 0.37 (헵탄 /EtOAc, 1:1).

[3437] 실시예 260: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온

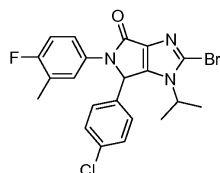


[3438]

[3439] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 260.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시 피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세트니트릴; 구배 아세트니트릴 40-60%, 16분)에 의해 정제하였다.

[3440] t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 522.2/524.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3441] 단계 260.1: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피콜로[3,4-d]이미다졸-4-온

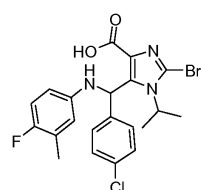


[3442]

[3443] 표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 260.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출을 CH_2Cl_2 중에서 수행하였다. 생성물을 Et_2O 로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3444] t_R : 1.18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 462.1/464.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3445] 단계 260.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(4-플루오로-3-메틸-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산

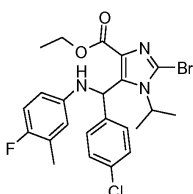


[3446]

[3447] 표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 260.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

[3448] t_R : 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 480.0/482.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3449] 단계 260.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(4-플루오로-3-메틸-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



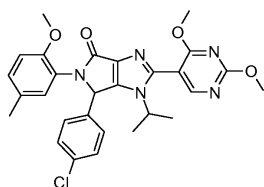
[3450]

[3451] 표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 4-플루오로-3-메틸아닐린을 사용

하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 HCl로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기부를 건조 (Na₂SO₄) 시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

t_R : 1.37 min (LC-MS 2); ESI-MS: 508.1/510.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

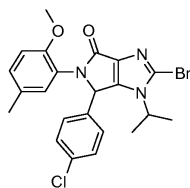
실시예 261: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 261.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시 피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 정제용 HPLC (위터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구매 아세토니트릴 40-60%, 16분)에 의해 정제하였다.

t_R : 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 534.2/536.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

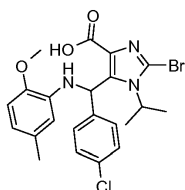
단계 261.1: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로 [3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 261.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출을 CH₂Cl₂ 중에서 수행하였다. 생성물을 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

t_R : 1.16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 474.0/476.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

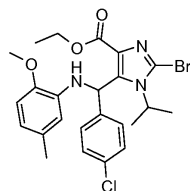
단계 261.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(2-메톡시-5-메틸-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 261.3으로부터의 생성물을 사용하였다.

t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 492.0/494.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

단계 261.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(2-메톡시-5-메틸-페닐아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3466]

[3467]

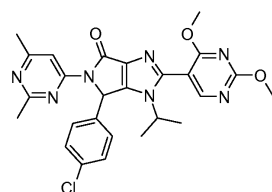
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 2-메톡시-5-메틸아닐린을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 HCl로 추출하고, 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 유기부를 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3468]

t_R : 1.40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 520.1/522.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3469]

실시예 262: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3470]

[3471]

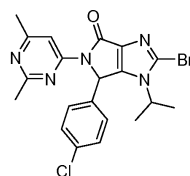
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 262.1로부터의 생성물 및 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 20-40%, 16분)에 의해 정제하였다.

[3472]

t_R : 1.07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 520.2/522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3473]

단계 262.1: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-5-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3474]

[3475]

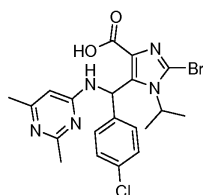
표제 화합물을 단계 91.1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 262.2로부터의 생성물을 사용하였다. 추출을 CH_2Cl_2 중에서 수행하였다. 생성물을 Et_2O 로 연화처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3476]

t_R : 1.10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 460.0/462.0/464.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3477]

단계 262.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카복실산



[3478]

[3479]

표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 262.3으로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다. 산성 후처리 후, 생성물은 수성 층 중에 있었다. 포화 NaHCO_3 용액을 수성 층에 첨가하고, EtOAc 로

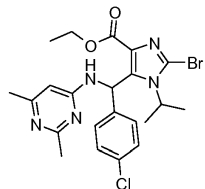
추출하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[3480]

t_R : 0.76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 478.1/480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3481]

단계 262.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3482]

[3483]

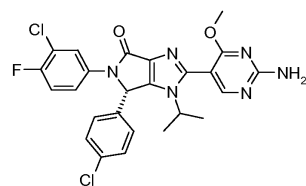
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 중간체 B 및 4-아미노-2,6-디메틸피리미딘을 사용하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 1M HCl로 추출하고, 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 유기부를 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3484]

t_R : 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 506.0/508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

[3485]

실시예 263: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



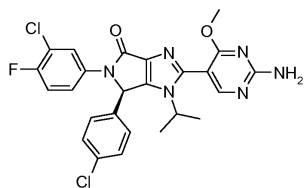
[3486]

[3487]

표제 화합물을 실시예 193의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: IC 20 μm , 50 x 106 mm, 유량 50 mL/min, 헵탄/EtOH/MeOH, 60:20:20, UV 검출 210 nm). t_R : 7.15 min (칼럼: 키랄팩 IC, 20 μm , 4.6 x 250 mm. 유량: 2 mL/min. 헵탄/EtOH/MeOH, 75:15:15, UV 검출 220 nm).

[3488]

실시예 264: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



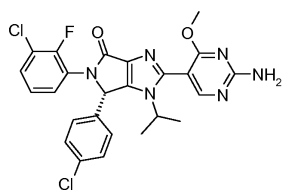
[3489]

[3490]

표제 화합물을 실시예 193의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: IC 20 μm , 50 x 106 mm, 유량 50 mL/min, 헵탄/EtOH/MeOH, 60:20:20, UV 검출 210 nm). t_R : 18.22 min (칼럼: 키랄팩 IC, 20 μm , 4.6 x 250 mm. 유량: 2 mL/min. 헵탄/EtOH/MeOH, 75:15:15, UV 검출 220 nm).

[3491]

실시예 265: (S)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



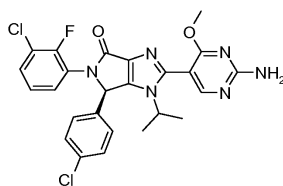
[3492]

[3493]

표제 화합물을 실시예 192의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 후에 수득하였다 (칼럼: IC 20 μ m, 50 x 106 mm, 유량 30 mL/min, 헵탄/EtOH/MeOH, 50:25:25, UV 검출 210 nm). t_R : 5.67 min (칼럼: 키랄팩 IC, 20 μ m, 4.6 x 250 mm. 유량: 2 mL/min. 헵탄/EtOH/MeOH, 50:25:25, UV 검출 220 nm).

[3494]

실시예 266: (R)-2-(2-아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



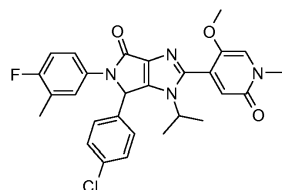
[3495]

[3496]

표제 화합물을 실시예 192의 라세미 생성물의 정제용 키랄 SFC 분리 (칼럼: IC 20 μ m, 50 x 106 mm, 유량 30 mL/min, 헵탄/EtOH/MeOH, 50:25:25, UV 검출 210 nm) 후에 수득하였다. t_R : 15.35 min (칼럼: 키랄팩 IC, 20 μ m, 4.6 x 250 mm. 유량: 2 mL/min. 헵탄/EtOH/MeOH, 50:25:25, UV 검출 220 nm).

[3497]

실시예 267: 6-(4-클로로-페닐)-5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3498]

[3499]

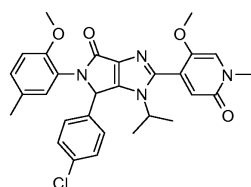
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 260.1 및 105.1로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 40-60%, 16분)에 의해 정제하였다.

[3500]

t_R : 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521.2/523.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[3501]

실시예 268: 6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-4-일)-5-(2-메톡시-5-메틸-페닐)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3502]

[3503]

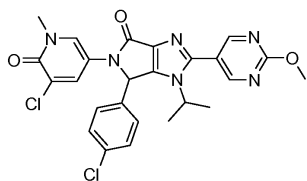
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 제조하되, 단계 261.1 및 105.1로부터의 생성물을 사용하였다. 추출 후, 생성물을 정제용 HPLC (워터스 선 파이어 C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0.1% TFA-물/아세토니트릴; 구배 아세토니트릴 40-60%, 16분)에 의해 정제하였다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 스트라토스피어 SPE 카트리지 (PL-티올 MP SPE) 상에서 여과하여 팔라듐을 제거하였다.

[3504]

t_R : 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533.2/535.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[3505]

실시예 269: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3506]

[3507]

표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 J로부터의 생성물 및 (2-메톡시-피리미딘-5-일)보론산을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다. 반응을 촉매로서의 $PdCl_2(dppf)$ (15 mol%)의 존재 하에 수행하였다.

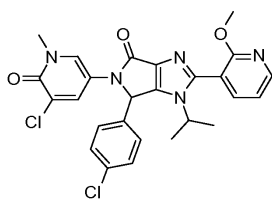
t_R : 0.90 min (LC-MS 4);

ESI-MS: 527.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 4). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.85 (s, 2H), 7.93 (d, J = 6.60 Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.09 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.42 (quin, J = 6.66 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.72 Hz, 3H).

[3508]

[3509]

실시예 270: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3510]

[3511]

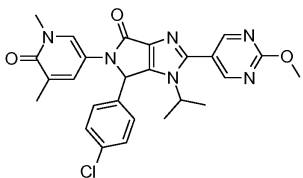
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 중간체 J로부터의 생성물 및 (2-메톡시-피리딘-3-일)보론산을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다. 반응을 촉매로서의 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20 mol%)의 존재 하에 수행하였다.

[3512]

t_R : 0.98 min (LC-MS 4); ESI-MS: 526.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

[3513]

실시예 271: 6-(4-클로로-2-페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3514]

[3515]

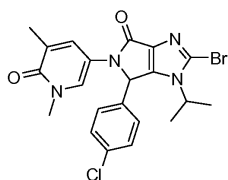
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 271.1로부터의 생성물 및 (2-메톡시-피리미딘-5-일)보론산을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다. 반응을 촉매로서의 $PdCl_2(dppf)$ (15 mol%)의 존재 하에 수행하였다.

[3516]

t_R : 0.87 min (LC-MS 4); ESI-MS: 505.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

[3517]

단계 271.1: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3518]

[3519]

표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 271.2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

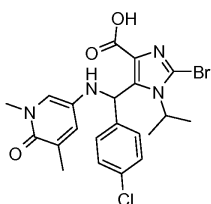
t_R : 0.92 min (LC-MS 4); ESI-MS: 477.2 [M+H]⁺

(LC-MS 4); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 7.35 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.73 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.58 (quin, J = 6.83 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H); 2.05 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.03 Hz, 3H).

[3520]

[3521]

단계 271.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3522]

[3523]

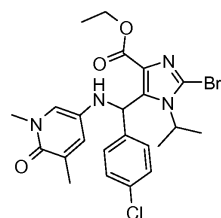
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 271.3으로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다.

[3524]

t_R : 0.91 min (LC-MS 4); ESI-MS: 495.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4).

[3525]

단계 271.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-1-이소프로필-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3526]

[3527]

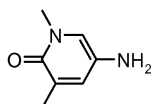
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AK2의 생성물) 및 단계 271.4로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[3528]

t_R : 1.09 min (LC-MS 4); ESI-MS: 523.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4).

[3529]

단계 271.4: 5-아미노-1,3-디메틸-1H-피리딘-2-온



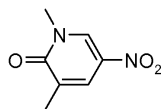
[3530]

[3531]

단계 271.5에서 제조된 화합물 (15.6 g, 93 mmol)을 THF/MeOH (1:1, 400 mL) 중에 용해시키고, Pd-C (10% 바스프(BASF) 4505 D/R; 2.0 g, 18 mmol) 상에서 실온에서 4.5시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트 및 실리카 겔 패드 상에서의 2 연속 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시키고, 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

t_R : 0.23 min (LC-MS 4); ESI-MS: 139.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 4). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 6.94 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

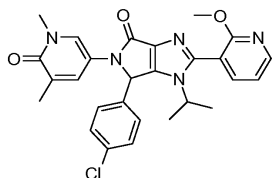
단계 271.5: 1,3-디메틸-5-니트로-1H-피리딘-2-온



메틸 아이오다이드 (9.1 mL, 146 mmol)를 DMF (100 mL) 중 3-클로로-2-히드록시-5-니트로피리딘 (15 g, 97 mmol) 및 K_2CO_3 (26.9 g, 195 mmol)의 차가운 (0°C) 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 물의 첨가에 의해 켄칭하고, 12시간 동안 교반하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시키고, 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

t_R : 0.58 min (LC-MS 4); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 9.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

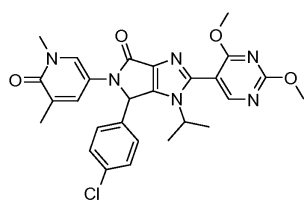
실시예 272: 6-(4-클로로-페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 271.1로부터의 생성물 및 (2-메톡시-피리딘-3-일)보론산을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다. 반응을 촉매로서의 $PdCl_2(dppf)$ (15 mol%)의 존재 하에 수행하였다.

t_R : 0.95 min (LC-MS 4); ESI-MS: 504.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

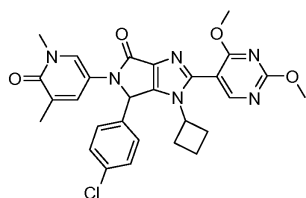
실시예 273: 6-(4-클로로-2-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 271.1로부터의 생성물 및 (2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)보론산을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

t_R : 0.92 min (LC-MS 4); ESI-MS: 535.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

실시예 274: 6-(4-클로로-2-페닐)-1-시클로부틸-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3546]

[3547]

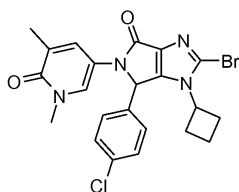
표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 274.1로부터의 생성물 및 (2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)보론산을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[3548]

t_R : 0.96 min (LC-MS 4); ESI-MS: 547.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

[3549]

단계 274.1: 2-브로모-6-(4-클로로-페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-1-시클로부틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온



[3550]

[3551]

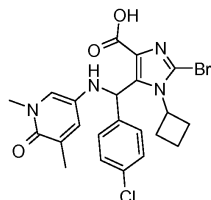
표제 화합물을 중간체 F에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 274.2로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[3552]

t_R : 0.96 min (LC-MS 4); ESI-MS: 489.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

[3553]

단계 274.2: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산



[3554]

[3555]

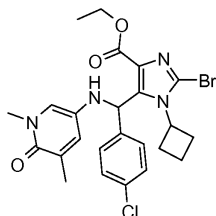
표제 화합물을 단계 E1에 대해 기재된 절차와 유사하게 단계 274.3으로부터의 생성물을 사용하여 제조하였다.

[3556]

t_R : 0.94 min (LC-MS 4); ESI-MS: 507.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

[3557]

단계 274.3: 2-브로모-5-[(4-클로로-페닐)-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르



[3558]

[3559]

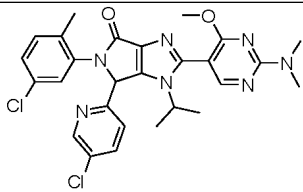
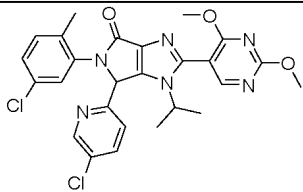
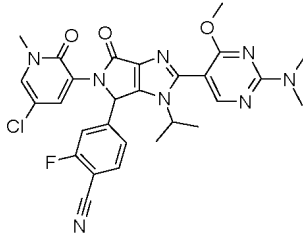
표제 화합물을 단계 E2에 대해 기재된 절차와 유사하게 2-브로모-5-[(4-클로로페닐)-히드록시-메틸]-1-시클로부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (단계 AK2로부터의 생성물) 및 단계 271.4로부터의 생성물을 출발 물질로서 사용하여 제조하였다.

[3560]

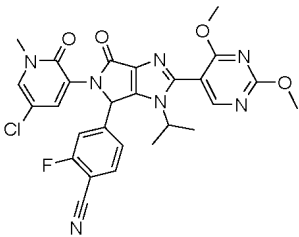
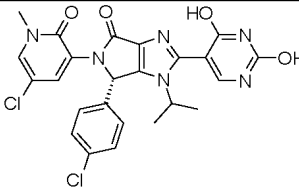
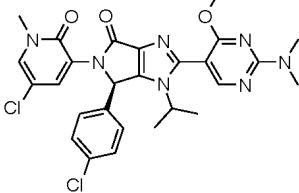
t_R : 1.13 min (LC-MS4); ESI-MS: 535.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

[3561]

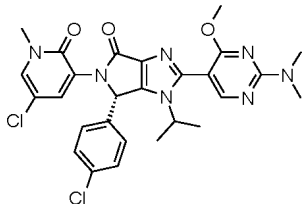
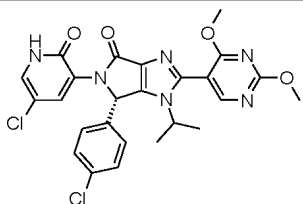
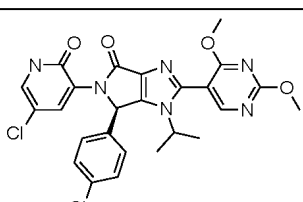
하기 실시예를 본원에 대해 기재된 절차 또는 공지된 문헌 방법에 따라 적절한 출발 물질 및 당업계에 공지된 방법을 사용하여 합성할 수 있다:

실시예 275: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 1.19 min (LC-MS 4); ESI-MS: 552.3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 276: 5-(5-클로로-2-메틸-페닐)-6-(5-클로로-피리딘-2-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 1.11 min (LC-MS 4); ESI-MS: 539.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (br, 1H), 8.50 (br, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.75-6.64 (m, 1H), 4.6-4.2 (m, 1H), 4.10- 4.05 (2s, 6H), 2.00 (s, 3H), 0.75-0.50 (m, 6H)
실시예 277: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로		t_R: 0.99 min (LC-MS 4); ESI-MS: 577.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.34 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.44 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.04 - 4.19 (m, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 7.61 (d, J=2.89 Hz, 2 H) 7.95 (m, J=2.80 Hz, 2

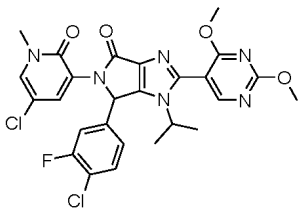
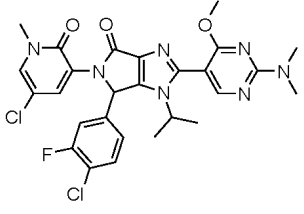
[3562]

-벤조니트릴		H) 8.22 (s, 1 H)
실시예 278: 4-[5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴		t_R: 0.90 min (LC-MS 4); ESI-MS: 564.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.34 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.09 - 4.20 (m, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.38 - 7.49 (m, 1 H) 7.62 (s, 2 H) 7.96 (s, 2 H) 8.50 (s, 1 H)
실시예 279: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디히드록시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 0.80 min (LC-MS 4); ESI-MS: 527.3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 280: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-		실시예 196의 키랄 분리: t_R: 1.10 min (LC-MS 4); ESI-MS: 568.3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)

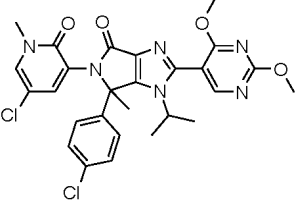
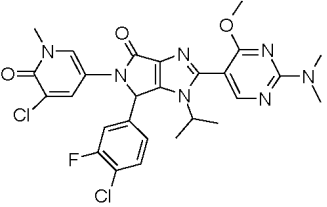
[3563]

디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		
실시예 281: (S)-5-(5-클로로-1- 메틸-2-옥소-1,2- 디히드로-피리딘-3- 일)-6-(4-클로로-페닐)- 2-(2-디메틸아미노-4- 메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		실시예 196의 키랄 분리: t_R : 1.10 min (LC-MS 4); ESI-MS: 568.3 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
실시예 282: (S)-5-(5-클로로-2- 옥소-1,2-디히드로- 피리딘-3-일)-6-(4- 클로로-페닐)-2-(2,4- 디메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		실시예 122의 키랄 분리: t_R : 0.94 min (LC-MS 4); ESI-MS: 541.2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
실시예 283: (R)-5-(5-클로로-2- 옥소-1,2-디히드로- 피리딘-3-일)-6-(4- 클로로-페닐)-2-(2,4- 디메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		실시예 122의 키랄 분리: t_R : 0.94 min (LC-MS 4); ESI-MS: 541.2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)

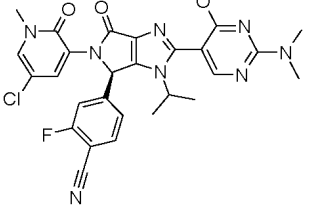
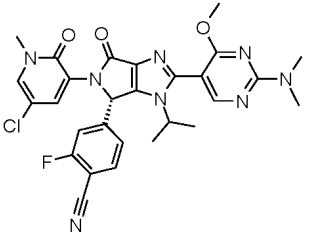
[3564]

디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		
실시예 284: 6-(4-클로로-3- 플루오로-페닐)-5-(5- 클로로-1-메틸-2-옥소- 1,2-디히드로-피리딘- 3-일)-2-(2,4-디메톡시- 피리미딘-5-일)-1- 이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R: 1.02 min (LC-MS 4); ESI-MS: 573.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 285: 6-(4-클로로-3- 플루오로-페닐)-5-(5- 클로로-1-메틸-2-옥소- 1,2-디히드로-피리딘- 3-일)-2-(2- 디메틸아미노-4- 메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R: 1.12 min (LC-MS 4); ESI-MS: 586.1 [M+H]⁺ (LC-MS 4)

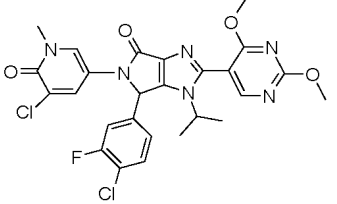
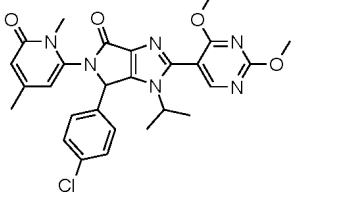
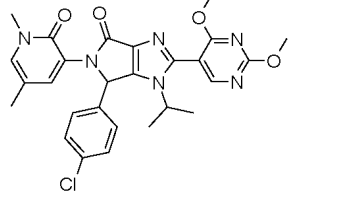
[3565]

실시예 286: 5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-6-메틸-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		실시예 103을 THF (2mL) 중에 용해시키고, 트라이아이스조에 함침시켰다. 이어서, 1.2 eq. KHMDS (THF 중 1M, 알드리치)를 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 -78°C에서 교반하였다. 3 eq. MeI (알드리치)를 -78°C에서 첨가하였다. 트라이아이스조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. t_R: 1.00 min (LC-MS 4); ESI-MS: 569.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 287: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 1.06 min (LC-MS 4); ESI-MS: 586.1 / 588.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.57 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.46 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.03 - 4.19 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.22 - 7.35 (m, 1 H) 7.40 - 7.53 (m, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 1 H) 7.85 - 8.01 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H)

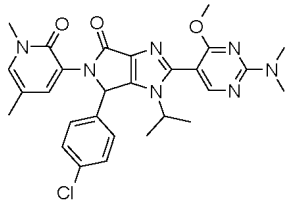
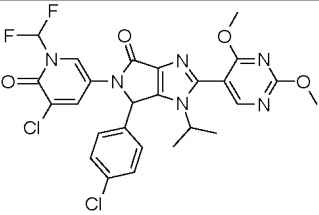
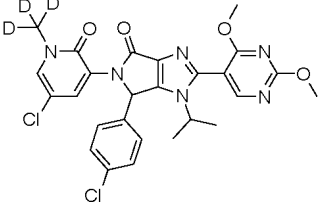
[3566]

실시예 288: 4-[(R)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴		실시예 277의 키랄 분리: t_R: 0.99 min (LC-MS 4); ESI-MS: 577.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48 - 0.60 (m, 3 H) 1.29 - 1.38 (m, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.44 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.05 - 4.16 (m, 1 H) 6.73 - 6.80 (m, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 7.90 - 7.99 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
실시예 289: 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴		실시예 277의 키랄 분리: t_R: 0.99 min (LC-MS 4); ESI-MS: 577.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.48 - 0.60 (m, 3 H) 1.29 - 1.38 (m, 3 H) 3.19 (s, 6 H) 3.44 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.05 - 4.16 (m, 1 H) 6.73 - 6.80 (m, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 7.90 - 7.99 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H)

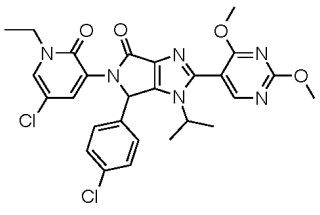
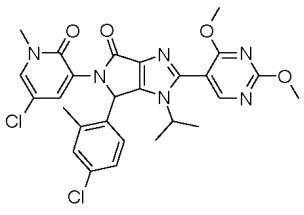
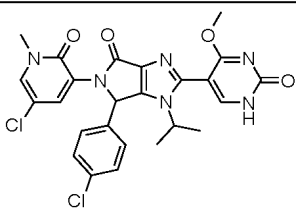
[3567]

실시예 290: 6-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 0.96 min (LC-MS 4); ESI-MS: 573.1 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.57 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 1.36 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.08 - 4.21 (m, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 1 H) 7.41 - 7.53 (m, 1 H) 7.60 - 7.70 (m, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H)
실시예 291: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-2-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 0.95 min (LC-MS 4); ESI-MS: 535.1 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 292: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 0.97 min (LC-MS 4); ESI-MS: 535.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 6H), 3.41

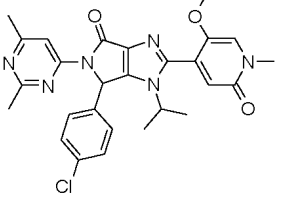
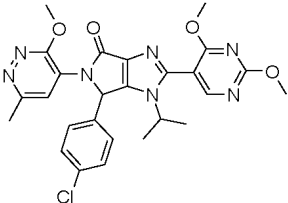
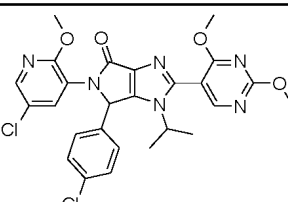
[3568]

피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		(s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.36-0.49 (m, 6H)
실시예 293: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 1.06 min (LC-MS 4); ESI-MS: 548.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 294: 5-(5-클로로-1-디플루오로메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 1.07 min (LC-MS 4); ESI-MS: 591.1 / 593.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 295: 5-(5-클로로-1-메틸-d3-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 1.03 min (LC-MS 4); ESI-MS: 558.2 / 560.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)

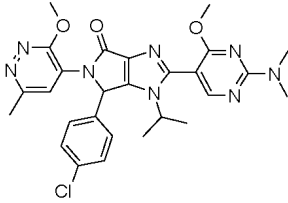
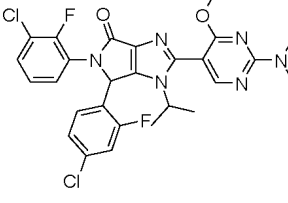
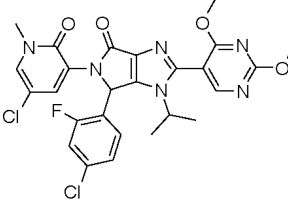
[3569]

디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		
실시예 296: 5-(5-클로로-1-에틸-2- 옥소-1,2-디히드로- 피리딘-3-일)-6-(4- 클로로-페닐)-2-(2,4- 디메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R: 1.09 min (LC-MS 4); ESI-MS: 569.2 / 571.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 297: 5-(5-클로로-1-메틸-2- 옥소-1,2-디히드로- 피리딘-3-일)-6-(4- 클로로-2-메틸-페닐)-2- (2,4-디메톡시- 피리미딘-5-일)-1- 이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R: 1.08 min (LC-MS 4); ESI-MS: 569.2 / 571.3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 298: 5-(5-클로로-1-메틸-2- 옥소-1,2-디히드로- 피리딘-3-일)-6-(4- 클로로-페닐)-1- 이소프로필-2-(4- 메톡시-2-옥소-1,2- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R: 0.84 min (LC-MS 4); ESI-MS: 541.4.2 / 543.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4); ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 11.87 (s, NH, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 6.69

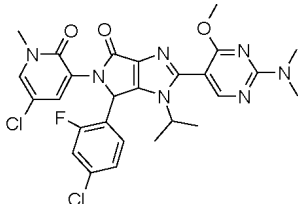
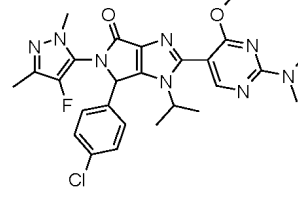
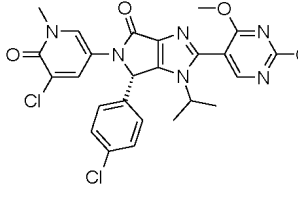
[3570]

디히드로-피리미딘-5- 일)-5,6-디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		(s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.34 / 0.53 (2d, 6H)
실시예 299: 6-(4-클로로-페닐)-5- (2,6-디메틸-피리미딘- 4-일)-1-이소프로필-2- (5-메톡시-1-메틸-2- 옥소-1,2-디히드로- 피리딘-4-일)-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R : 0.89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519.2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
실시예 300: 6-(4-클로로-페닐)-2- (2,4-디메톡시- 피리미딘-5-일)-1- 이소프로필-5-(3- 메톡시-6-메틸- 피리다진-4-일)-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R : 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 536.3/538.1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
실시예 301: 5-(5-클로로-2-메톡시- 피리딘-3-일)-6-(4- 클로로-페닐)-2-(2,4- 디메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H-		t_R : 1.15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.1/557.2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)

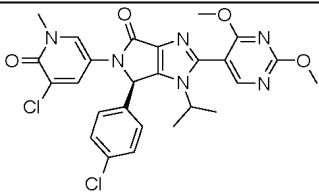
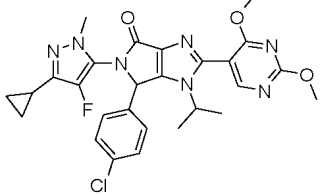
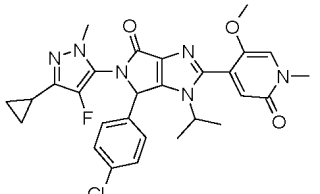
[3571]

피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		
실시예 302: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5-(3-메톡시-6-메틸-피리다진-4-일)-5,6-다히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 1.06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)
실시예 303: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-다히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온		t_R: 1.27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573.3/575.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)
실시예 304: 6-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-다히드로-피리딘-3-일)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-		t_R: 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573.1/575.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

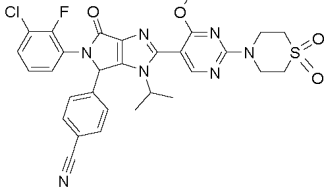
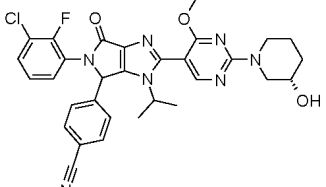
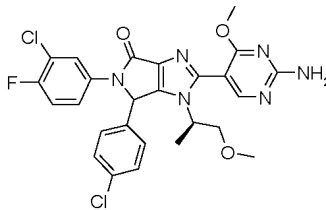
[3572]

디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		
실시예 305: 6-(4-클로로-2- 플루오로-페닐)-5-(5- 클로로-1-메틸-2-옥소- 1,2-디히드로-피리딘-3- 일)-2-(2-디메틸아미노- 4-메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R : 1.12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 586.1/588.1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
실시예 306: 6-(4-클로로-페닐)-2-(2- 디메틸아미노-4- 메톡시-피리미딘-5-일)- 5-(4-플루오로-2,5- 디메틸-2H-피라졸-3- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R : 1.14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 539.3 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
실시예 307: (S)-5-(5-클로로-1-메틸- 6-옥소-1,6-디히드로- 피리딘-3-일)-6-(4- 클로로-페닐)-2-(2,4- 디메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6-		t_R : 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.2/557.2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); t_R : 2.32 min (칼럼: 키랄셀 OD H 4.6 x 250 mm. 유량 3.0 mL/min. scCO ₂ /MeOH 65:35. 검출: UV 210 nM), >

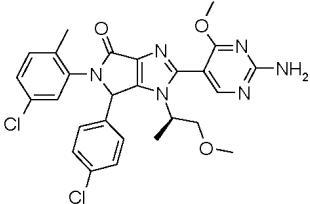
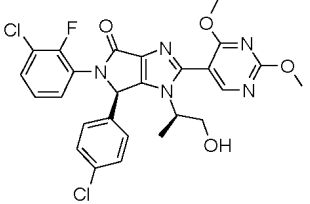
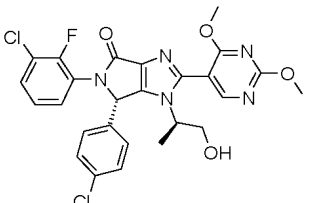
[3573]

디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		99 % ee
실시예 308: (R)-5-(5-클로로-1-메틸- 6-옥소-1,6-디히드로- 피리딘-3-일)-6-(4- 클로로-페닐)-2-(2,4- 디메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R : 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555.1/557.1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); t_R : 5.13 min (칼럼: 키랄셀 OD H 4.6 x 250 mm. 유량 3.0 mL/min. scCO ₂ /MeOH 65:35. 검출: UV 210 nm), > 99 % ee
실시예 309: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5- 시클로프로필-4- 플루오로-2-메틸-2H- 피라졸-3-일)-2-(2,4- 디메톡시-피리미딘-5- 일)-1-이소프로필-5,6- 디히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		t_R : 1.13 min (LC-MS 4); ESI-MS: 552.2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
실시예 310: 6-(4-클로로-페닐)-5-(5- 시클로프로필-4- 플루오로-2-메틸-2H- 피라졸-3-일)-1- 이소프로필-2-(5- 메톡시-1-메틸-2-옥소- 1,2-디히드로-피리딘-4-		t_R : 0.98 min (LC-MS 4); ESI-MS: 551.2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)

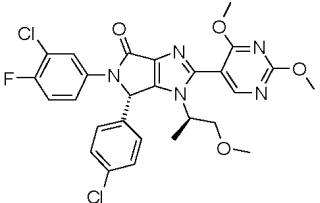
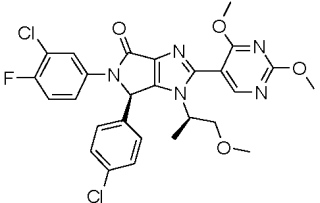
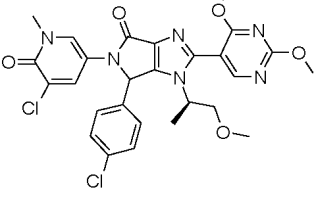
[3574]

일)-5,6-다히드로-1H- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-온		
실시예 311: 4-{5-(3-클로로-2- 플루오로-페닐)-2-[2- (1,1-디옥소-1- 티오모르폴린-4-일)-4- 메톡시-피리미딘-5-일]- 3-이소프로필-6-옥소- 3,4,5,6-테트라히드로- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-일}-벤조니트릴		t_R: 1.00 min (LC-MS 4); ESI-MS: 636.2, 638.2 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 312: 4-{5-(3-클로로-2- 플루오로-페닐)-2-[2- (S)-3-히드록시- 피페리딘-1-일)-4- 메톡시-피리미딘-5-일]- 3-이소프로필-6-옥소- 3,4,5,6-테트라히드로- 피롤로[3,4-d]이미다졸- 4-일}-벤조니트릴		t_R: 1.02 min (LC-MS 4); ESI-MS: 602.2, 604.3 [M+H]⁺ (LC-MS 4)
실시예 313: 2-(2-아미노-4- 메톡시피리미딘-5-일)- 5-(3-클로로-4- 플루오로페닐)-6-(4- 클로로페닐)-1-((R)-1-		t_R: 1.06/1.08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 557.1 / 559.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (EtOAc-MeOH, 20:1).

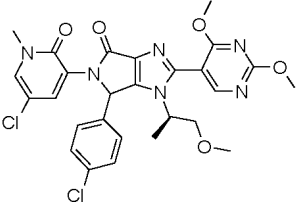
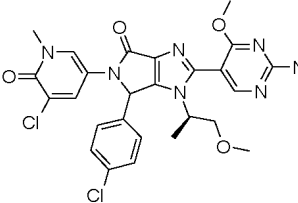
[3575]

메톡시프로판-2-일)- 5,6- 디히드로피콜로[3,4- d]이미다졸-4(1H)-온		
실시예 314: 2-(2-아미노-4- 메톡시피리미딘-5-일)- 5-(5-클로로-2- 메틸페닐)-6-(4- 클로로페닐)-1-((R)-1- 메톡시프로판-2-일)- 5,6- 디히드로피콜로[3,4- d]이미다졸-4(1H)-온		t_R : 1.07/1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553.1 / 555.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.09 (EtOAc-MeOH, 98:2).
실시예 315: (R)-5-(3-클로로-2- 플루오로페닐)-6-(4- 클로로페닐)-2-(2,4- 디메톡시피리미딘-5- 일)-1-((R)-1- 히드록시프로판-2-일)- 5,6- 디히드로피콜로[3,4- d]이미다졸-4(1H)-온		t_R : 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 558.1 / 560.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)
실시예 316: (S)-5-(3-클로로-2- 플루오로페닐)-6-(4- 클로로페닐)-2-(2,4- 디메톡시피리미딘-5- 일)-1-((R)-1- 히드록시프로판-2-일)- 5,6-		t_R : 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 558.1 / 560.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2)

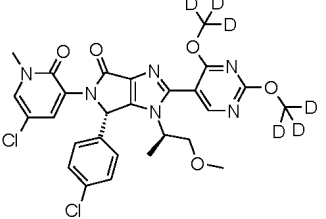
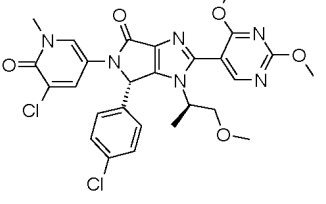
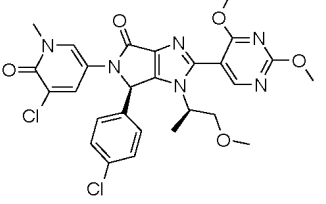
[3576]

디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		
실시예 317: (S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		t_R: 1.19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572.0 / 574.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.10 (헵탄 - EtOAc, 1:4); ^1H-NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 0.52 (d, 3H).
실시예 318: (R)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		t_R: 1.17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572.0 / 574.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.10 (헵탄 - EtOAc, 1:4).
실시예 319: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-		t_R: 0.91 / 0.93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585.0 / 587.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.07 / 0.10 (DCM - MeOH, 20:1).

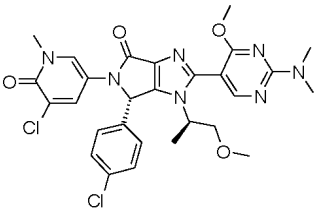
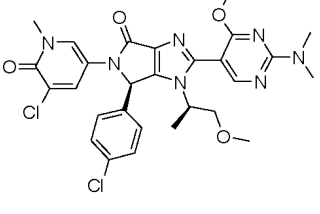
[3577]

메톡시프로판-2-일)- 5,6- 디히드로피롤로[3,4- d]이미다졸-4(1H)-온		
실시예 320: 5-(5-클로로-1-메틸-2- 옥소-1,2- 디히드로피리딘-3-일)- 6-(4-클로로페닐)-2- (2,4-디메톡시피리미딘- 5-일)-1-((R)-1- 메톡시프로판-2-일)- 5,6- 디히드로피롤로[3,4- d]이미다졸-4(1H)-온		t_R : 0.99 / 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585.0 / 587.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); Rf = 0.07 / 0.10 (DCM - MeOH, 20:1).
실시예 321: 5-(5-클로로-1-메틸-6- 옥소-1,6- 디히드로피리딘-3-일)- 6-(4-클로로페닐)-2-(2- (디메틸아미노)-4- 메톡시피리미딘-5-일)- 1-((R)-1-메톡시프로판- 2-일)-5,6- 디히드로피롤로[3,4- d]이미다졸-4(1H)-온		t_R : 0.99 / 1.02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 598.1 / 600.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); Rf = 0.18 / 0.23 (EtOAc - MeOH, 10:1).

[3578]

실시예 322: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시-d6-피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 561.2 / 563.2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); 1H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 0.52 (d, 3H).
실시예 323: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		t_R: 0.94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585.1 / 587.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); 1H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.35 (bs, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 0.55 (d, 3H)
실시예 324: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585.1 / 587.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)

[3579]

다히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		
실시예 325: (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-다히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		t_R: 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 598.0 / 600.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (bs, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (6H, s), 0.55 (d, 3H)
실시예 326: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-(디메틸아미노)-4-메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-다히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온		t_R: 0.91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 598.0 / 600.0 [M+H]⁺ (LC-MS 2)

[3580]

[3581]

선택된 화합물을 결정화시키고 추가로 특성화하였다. 실험 절차 및 기기 및 방법 설명은 하기에 요약하였다:

[3582]

기기 명칭: X선 회절계

[3583]

모델: D8 어드밴스(D8 Advance)

[3584]

제조업체: 브루커 AXS 게엠베하(Bruker AXS GMBH)

[3585]

파장: 1.5406 Å (Cu)

[3586]

발생기 설정: 30 Kv; 40 mA

[3587]

단색기

[3588]

검출기: PSD-링스 아이(PSD-Lynx Eye)

[3589]

실험 방법:

[3590]

2-세타 출발: 2.0°

[3591]

2-세타 종료: 40.0°

[3592]

통합 단계크기: 0.0157°

[3593]

스캔 시간: 13.02분

[3594]

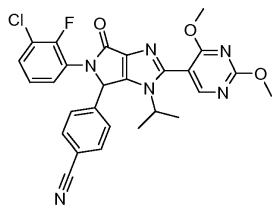
온도: 실온

[3595]

하기 방법 A 내지 G는 본원에 기재된 실시예 화합물의 특정 결정질 형태를 획득하기 위한 방법을 개시한다.

[3596]

A. 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴 (실시예 79) 결정질 형태 A



[3597]

[3598]

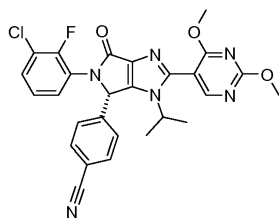
실시에 79의 화합물을 디이소프로필에테르 중에서 연화처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 무색 고체를 고진공 하에 실온에서 밤새 건조시켜 결정질 물질 형태 A를 수득하였다.

각도	d 값	강도
2-세타 °	용스트롬	
6.54	13.50	중
10.00	8.83	저
10.88	8.13	저
14.29	6.19	중
15.72	5.63	중
16.78	5.28	고
17.82	4.97	중
19.41	4.57	고
20.10	4.41	중
20.67	4.29	중
23.65	3.76	고
25.82	3.44	고

[3599]

[3600]

B. 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴 (실시에 199) 결정질 형태 A



[3601]

[3602]

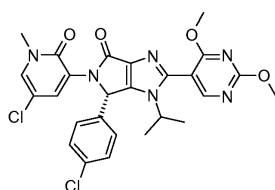
실시에 199의 화합물 (2.20 g)을 교반 하에 25 ml 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 무색 고체가 다시 형성되었고, 현탁액을 추가 1시간 동안 교반하였다. 교반 하에 25 ml 디이소프로필 에테르를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 잔류물을 디이소프로필 에테르 (2회, 10 ml)로 세척하였다. 무색 고체를 고 진공 펌프에서 밤새 50℃에서 건조시켜 2.03 g의 무색 결정 형태 A를 수득하였다.

각도	d 값	강도
2-세타°	용스트롬	
6.25	14.13	중
9.44	9.36	저
10.34	8.55	중
14.02	6.31	저
14.83	5.97	중
15.33	5.77	중
15.84	5.59	중
16.96	5.22	고
19.16	4.63	중
19.50	4.55	중
20.94	4.24	중
22.32	3.98	중
25.05	3.55	중
25.74	3.46	중
27.33	3.26	저

[3603]

[3604]

C. (S)-5-(5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온 (실시예 102) 결정질 형태 A (에탄올 용매화물)



[3605]

[3606]

실시예 102의 화합물 (2.02g, ee 99.8%)을 에탄올에 녹이고, 혼합물을 교반 하에 환류로 가열하여 투명한 용액을 얻었다 (사용된 에탄올 총량: 48ml). 투명한 황색빛 용액을 교반 하에 밤새 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 침전물을 여과하고, 고진공 하에 건조시켜 1.78g의 무색 고체 형태 A 에탄올 용매화물을 수득하였다. 고체는 ¹H-NMR에 의해 나타나는 바와 같이 7.5% 에탄올 (1 당량)을 함유하였다.

각도	d 값	강도
2-세타°	용스트롬	
9.44	9.36	저
9.89	8.94	고
10.69	8.27	저
12.33	7.17	중
14.61	6.06	중
16.21	5.46	중
16.66	5.32	중
17.50	5.07	중
17.78	4.98	중
19.83	4.47	중
20.56	4.32	중
22.35	3.97	중
22.98	3.87	중
25.81	3.44897	중

[3607]

[3608]

D. (S)-5-(5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온 (실시예 102) 결정질 형태 B (숙신산 공-결정)

[3609]

실시예 102의 화합물 (100 mg)을 2 ml 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 55℃로 가온하였다. 25.5 mg (1.2 당

량)의 숙신산을 용액에 첨가하고, 혼합물을 5℃로 냉각시키고 55℃로 다시 가온하였다 (1일 4회). 형성된 침전물을 여과하고, 40℃에서 진공 하에 4시간 동안 건조시켜 생성물을 무색 분말 형태 B 숙신산 형태 (NMR에 의한 화학량론: I 유리 형태에 대해 1.04 숙신산)로서 수득하였다.

각도	d 값	강도
2-세타°	옹스트롬	
9.037	9.78	고
11.64	7.60	저
14.55	6.08	저
15.14	5.85	저
15.60	5.68	저
16.55	5.35	저
17.27	5.13	고
19.52	4.54	중
19.87	4.46	저
20.85	4.26	중
21.14	4.20	중
23.42	3.80	중
23.67	3.76	중
24.54	3.62	중
26.95	3.31	중

[3610]

[3611]

E. (S)-5-(5-(4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온 (실시에 102) 결정질 형태 C (수화물)

[3612]

실시에 102의 화합물 (10 mg)을 진탕 또는 50℃에서의 가열 하에 0.1 ml IPA (이소프로필 알콜) 중에 용해시켰다. 백색 고체는 5초 동안 초음파처리 후에 형성되었고, 현탁액을 2일 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 원심분리에 의해 분리하고, 진공 하에 40℃에서 2일 동안 건조시켜 IPA 용매화물을 수득하였다. 상기 IPA 용매화물 (8 mg)을 2일 동안 실온에서 교반 하에 0.2 ml MeOH: H₂O (1: 9, v/v) 중에 현탁시켰다. 생성된 고체를 원심분리에 의해 분리하고, 2시간 동안 공기 건조시켜 형태 C 수화물을 백색 분말로서 수득하였다.

[3613]

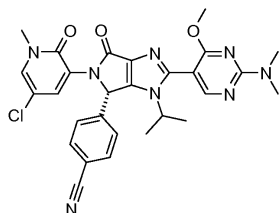
대안적으로, 상기 방법 C로부터의 에탄올 용매화물을 메탄올 중에 용해시키고, 실온에서 연속 교반하면서 10분 후에 투명한 용액을 수득하였다. 물을 첨가하였고, 침전물이 실온에서 10분 후에 관찰된 다음, 추가의 물을 최대 24시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 생성된 고체를 원심분리에 의해 분리한 다음, 실온에서 건조시켜 형태 C 수화물을 수득하였다.

각도	d 값	강도
2-세타°	옹스트롬	
8.14	10.86	저
10.09	8.76	중
11.92	7.42	저
14.52	6.10	중
14.88	5.95	중
16.93	5.23	중
17.56	5.05	중
17.98	4.93	저
19.18	4.62	중
20.46	4.34	고
20.87	4.25	중
21.86	4.06	중
25.00	3.56	고
25.68	3.47	중
25.95	3.43	저
28.57	3.12	중
32.17	2.78	중

[3614]

[3615]

F. 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴 (실시예 160) 결정질 형태 A



[3616]

[3617]

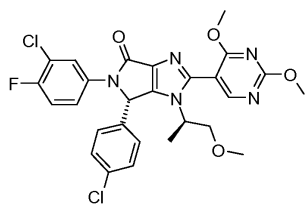
실시예 160의 화합물 (473 mg)을 디에틸 에테르 중에 연화처리하고, 교반하였다. 1시간 후에, 고체를 여과하고, 건조시켜 결정질 무색 물질 형태 A를 수득하였다.

각도	d 값	강도
2-세타°	옹스트롬	
7.57	11.67	중
9.11	9.70	중
10.25	8.62	고
11.16	7.92	고
12.18	7.26	중
14.47	6.12	중
17.38	5.10	고
18.37	4.83	고
19.03	4.66	중
20.78	4.27	고
21.94	4.05	중
23.53	3.78	중
24.09	3.69	중

[3618]

[3619]

G. (S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 (실시예 317) 결정질 형태 A



[3620]

[3621]

실시예 317의 화합물 (486 mg, 0.849 mmol)을 2시간 동안 물/에탄올의 24 ml 혼합물 (95/5) 중에 연화처리한 다음, 초음파처리하고, 그 후 실온에서 4일 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 50℃에서 24시간 동안 건조시켜 416 mg의 무색 고체 형태 A를 수득하였다.

각도	d 값	강도
2-세타°	옹스트롬	
6.76	13.07	저
8.48	10.42	저
9.98	8.85	중
12.56	7.04	중
14.58	6.07	고
14.95	5.92	중
15.55	5.70	중
16.62	5.33	저
17.08	5.19	고
17.44	5.08	고
19.72	4.50	중
23.83	3.73	중
25.78	3.45	중
26.26	3.39	중

[3622]

[3623]

도면의 설명:

[3624]

도 1은 본원의 방법 A를 사용하여 실시예 79로부터 수득된 고체 형태에 대한 X선 분말 회절 데이터를 개시한다.

[3625]

도 2는 본원의 방법 B를 사용하여 실시예 199로부터 수득된 고체 형태에 대한 X선 분말 회절 데이터를 개시한다.

[3626]

도 3은 본원의 방법 C를 사용하여 실시예 102로부터 수득된 고체 형태에 대한 X선 분말 회절 데이터를 개시한다.

[3627]

도 4는 본원의 방법 D를 사용하여 실시예 102로부터 수득된 고체 형태에 대한 X선 분말 회절 데이터를 개시한다.

[3628]

도 5는 본원의 방법 E를 사용하여 실시예 102로부터 수득된 고체 형태에 대한 X선 분말 회절 데이터를 개시한다.

[3629]

도 6은 본원의 방법 F를 사용하여 실시예 160으로부터 수득된 고체 형태에 대한 X선 분말 회절 데이터를 개시한다.

[3630]

도 7은 본원의 방법 G를 사용하여 실시예 317로부터 수득된 고체 형태에 대한 X선 분말 회절 데이터를 개시한다.

[3631]

본 발명의 제1 측면의 다수의 실시양태 (EX)가 하기에 기재되어 있다.

[3632]

EX1 본 발명의 한 실시양태에서, 하기 중 어느 하나의 결정질 형태가 제공된다:

[3633]

4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

[3634]

4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

[3635]

(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온

[3636]

4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴

[3637]

(S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온

[3638]

EX2 EX1에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은, 본질적으로 상기 형태로 이루어진 결정질 형태.

[3639]

EX3 EX1에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은 상기 형태가 실질적으로 순수한 형태인 결정질 형태.

- [3640] EX4 EX1 내지 EX3 중 어느 하나에 있어서, 약 22℃의 온도에서 6.54 ± 0.2 , 14.29 ± 0.2 , 15.72 ± 0.2 , 16.78 ± 0.2 , 17.82 ± 0.2 , 19.41 ± 0.2 , 20.10 ± 0.2 , 20.67 ± 0.2 , 23.65 ± 0.2 및 $25.82 \pm 0.2^\circ$, 특히 16.78 ± 0.2 , 19.41 ± 0.2 , 23.65 ± 0.2 및 $25.82 \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 4-[5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴의 결정질 형태 A.
- [3641] EX5 EX1 내지 EX3 중 어느 하나에 있어서, 약 22℃의 온도에서 6.25 ± 0.2 , 10.34 ± 0.2 , 14.83 ± 0.2 , 15.33 ± 0.2 , 15.84 ± 0.2 , 19.16 ± 0.2 , 19.50 ± 0.2 , 20.94 ± 0.2 , 22.32 ± 0.2 , 25.05 ± 0.2 및 $25.74 \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 4-[(S)-5-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴의 결정질 형태 A.
- [3642] EX6 EX1 내지 EX3 중 어느 하나에 있어서, 약 22℃의 온도에서 9.89 ± 0.2 , 12.33 ± 0.2 , 14.61 ± 0.2 , 16.21 ± 0.2 , 16.66 ± 0.2 , 17.50 ± 0.2 , 17.78 ± 0.2 , 19.83 ± 0.2 , 20.56 ± 0.2 , 22.35 ± 0.2 , $22.98 \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온의 결정질 형태 A.
- [3643] EX7 EX1 내지 EX3 중 어느 하나에 있어서, 약 22℃의 온도에서 9.04 ± 0.2 , 17.27 ± 0.2 , 19.52 ± 0.2 , 20.85 ± 0.2 , 21.14 ± 0.2 , 23.42 ± 0.2 , 23.67 ± 0.2 , 24.54 ± 0.2 , $26.95 \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온의 결정질 형태 B.
- [3644] EX8 EX1 내지 EX3 중 어느 하나에 있어서, 약 22℃의 온도에서 10.09 ± 0.2 , 14.52 ± 0.2 , 14.88 ± 0.2 , 16.93 ± 0.2 , 17.56 ± 0.2 , 19.18 ± 0.2 , 20.46 ± 0.2 , 20.87 ± 0.2 , 21.86 ± 0.2 , 25.00 ± 0.2 , 25.68 ± 0.2 , 28.57 ± 0.2 , $32.17 \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-6-(4-클로로-페닐)-2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로-1H-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-온의 결정질 형태 C.
- [3645] EX9 EX1 내지 EX3 중 어느 하나에 있어서, 약 22℃의 온도에서 7.57 ± 0.2 , 9.11 ± 0.2 , 10.25 ± 0.2 , 11.16 ± 0.2 , 12.18 ± 0.2 , 14.47 ± 0.2 , 17.38 ± 0.2 , 18.37 ± 0.2 , 19.03 ± 0.2 , 20.78 ± 0.2 , 21.94 ± 0.2 , 23.53 ± 0.2 및 $24.09 \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 4-[(S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일)-2-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-3-이소프로필-6-옥소-3,4,5,6-테트라히드로-피롤로[3,4-d]이미다졸-4-일]-벤조니트릴의 결정질 형태 A.
- [3646] EX10 EX1 내지 EX3 중 어느 하나에 있어서, 약 22℃의 온도에서 9.98 ± 0.2 , 12.56 ± 0.2 , 14.58 ± 0.2 , 14.95 ± 0.2 , 15.55 ± 0.2 , 17.08 ± 0.2 , 17.44 ± 0.2 , 19.72 ± 0.2 , 23.83 ± 0.2 , 25.78 ± 0.2 , $26.26 \pm 0.2^\circ$, 특히 14.58 ± 0.2 , 17.08 ± 0.2 및 $17.44 \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2 세타 값을 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, (S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-((R)-1-메톡시프로판-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온의 결정질 형태 A.
- [3647] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 정의된 바와 같은 임의의 화합물, 그의 염 또는 고체 형태가 제공된다.
- [3648] 생물학적 데이터:
- [3649] 시간 분해 형광 에너지 전달 (TR-FRET) 검정
- [3650] p53-MDM2 및 p53-MDM4 상호작용의 역제는 시간 분해 형광 에너지 전달 (TR-FRET)에 의해 측정된다. 형광 에너지 전달 (또는 퍼르스터(Foerster) 공명 에너지 전달)은 공여자 및 수용자 형광 분자 간의 에너지 전달을 기재한다. 본 검정을 위해, C-말단 비오틴 모이어티로 태그부착된 인간 MDM2 단백질 (아미노산 2-188) 및 인간 MDM4 단백질 (아미노산 2-185)은 공여자 형광단으로서 작용하는 유로퓸 표지된 스트렙타비딘 (퍼킨 엘머, 인크.(Perkin Elmer, Inc.), 미국 마이애미주 월섬)과 조합하여 사용된다. p53 유래된, Cy5 표지된 펩티드 Cy5-TFSDLWKLL (p53 aa18-26)은 에너지 수용자이다. 340 nm에서의 공여 분자의 여기에 따라, MDM2 또는 MDM4 및

p53 펩티드 간의 결합 상호작용은 에너지 전달, 및 665 nm에서의 수용자 방출 파장에서 증진된 반응을 유도한다. 억제제 분자가 MDM2 또는 MDM4의 p53 결합 부위에 결합함으로써 p53-MDM2 또는 p53-MDM4 복합체의 형성을 방해하는 것은 620 nm에서의 증가된 공여자 방출을 야기한다. 비율측정 FRET 검정 판독은 시간 분해 모드에서 측정된 2개의 구별되는 형광 신호의 미가공 데이터로부터 계산된다 (형광 665 nm/형광 620 nm x 1000).

[3651]

시험은 반응 완충제 (PBS, 125 mM NaCl, 0.001% 노벡신(Novexin) (탄수화물 중합체로 구성됨), 단백질의 용해도 및 안정성을 증가시키기 위해 고안됨; 엑스페데온 리미티드(Expedeon Ltd.), 영국 캠브리지셔), 0.01% 젤라틴(Gelatin), 0.01% 0.2%, 플루로닉(Pluronic) F-127 (에틸렌옥시드 및 프로필렌옥시드로부터의 블록 공중합체), 1 mM DTT) 중에 100% DMSO 중에 희석된 다양한 농도로 시험되는 화합물 1 μ L를 첨가함으로써 총 부피 60 μ L (1.7% 최종 DMSO 농도)로 백색 384-웰 플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner Bio-One), 참조번호 781207)에서 수행하였다. 0.1 nM MDM2-비오틴화 또는 2.5 nM MDM4-비오틴화 (내부 제제, MDM2 및 MDM4 둘 다는 펩티드 구축물의 C-말단에서 비오틴화됨), 및 0.1 nM (p53-MDM2 검정) 또는 0.625 nM (p53-MDM4 검정) 유로폼 표지된 스트렙타비딘 (퍼킨 엘머) 각각의 첨가 후에, 용액을 15분 동안 실온에서 예비-인큐베이션한 다음, 10 nM Cy5-p53 펩티드 (내부 제제, Cy5 염료는 p53 펩티드 구축물의 N-말단 부분에 직접 결합됨)를 첨가하고, 그 후 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후에 플레이트를 판독하였다. 샘플의 측정을 위해, 빅터(Victor) II 마이크로플레이트 판독기 (퍼킨 엘머)를 p53-MDM4 검정에서 하기 설정으로 사용하였다: 여기 340 nm, 방출 공여자 620 nm 및 방출 수용자 665 nm. 테칸 제니오스 프로(Tecan genios Pro)를 p53-MDM2 검정에서 형광 측정을 위한 마이크로플레이트 판독기로서 사용하였다. IC₅₀ 값을 XLfit를 사용하는 곡선 적합화에 따라 계산하였다. 구체화되지 않는다면, 시약은 시그마-알드리치 케미 게엠베하(Sigma-Aldrich Chemie GmbH; 스위스 부흐스)로부터 구입하였다.

실시예	IC ₅₀	
	p53-MDM2 (nM)	p53-MDM4 (μM)
1	0.17	0.468
2	0.17	0.411
3	0.65	0.703
4	0.14	0.175
5	0.25	0.534
6	n.d.	7.09
7	0.17	0.530
8	2.27	n.d.
9	0.07	0.229
10	0.20	0.179
11	0.15	0.120
12	0.15	0.217
13	0.18	n.d.
14	0.18	n.d.
15	0.22	0.79
16	0.09	n.d.
17	0.07	n.d.
18	0.14	0.34
19	0.15	n.d.
20	0.17	0.76
21	0.12	n.d.
22	0.13	n.d.
23	0.13	n.d.
24	0.20	n.d.
25	0.16	n.d.
26	0.23	n.d.
27	0.137	n.d.
28	0.62	n.d.
29	0.22	n.d.
30	0.37	n.d.
31	0.19	n.d.
32	0.19	n.d.
33	0.47	n.d.
34	0.65	n.d.
35	0.16	n.d.
36	0.13	n.d.
37	0.27	n.d.

[3652]

38	0.19	n.d.
39	0.17	n.d.
40	0.74	n.d.
41	0.15	n.d.
42	0.11	n.d.
43	0.27	3.38
44	0.60	7.8
45	2.95	31.5
46	0.16	n.d.
47	0.40	n.d.
48	0.34	n.d.
49	0.42	n.d.
50	0.39	n.d.
51	0.16	n.d.
52	0.17	n.d.
53	1.03	n.d.
54	0.31	n.d.
55	0.19	n.d.
56	1.21	n.d.
57	0.28	n.d.
58	0.20	n.d.
59	0.20	n.d.
60	0.18	n.d.
61	0.13	n.d.
62	0.21	n.d.
63	0.17	n.d.
64	0.41	0.71
65	3.58	n.d.
66	0.23	n.d.
67	1.15	n.d.
68	0.71	n.d.
69	0.18	0.49

[3653]

70	0.14	n.d.
71	n.d.	11.42
72	1.02	n.d.
73	0.42	n.d.
74	0.34	n.d.
75	0.07	n.d.
76	14.7	n.d.
77	0.19	n.d.
78	2.07	n.d.
79	0.36	n.d.
80	0.27	n.d.
81	0.35	n.d.
82	0.4	n.d.
83	1.47	n.d.
84	1.54	n.d.
85	11.8	n.d.
86	4.6	n.d.
87	31.7	n.d.
88	3.6	n.d.
89	0.04	n.d.
90	1.10	n.d.
91	0.45	n.d.
92	1.64	n.d.
93	0.36	n.d.
94	0.32	n.d.
95	1.31	n.d.
96	0.62	n.d.
97	n.d.	n.d.
98	15.1	n.d.
99	11.8	n.d.
100	0.64	n.d.
101	0.34	n.d.

[3654]

102	0.23	n.d.
103	299.7	n.d.
104	5.61	n.d.
105	0.31	n.d.
106	0.28	n.d.
107	0.32	n.d.
108	1.10	n.d.
109	0.35	n.d.
110	0.23	n.d.
111	0.25	n.d.
112	0.56	n.d.
113	0.11	n.d.
114	0.70	n.d.
115	0.62	n.d.
116	2.3	n.d.
117	0.09	n.d.
118	4.29	n.d.
119	4.97	n.d.
120	0.57	n.d.
121	0.26	n.d.
122	0.25	n.d.
123	3.44	n.d.
124	2.33	n.d.
125	4.99	n.d.
126	0.24	n.d.
127	0.14	n.d.
128	3.79	n.d.
129	0.41	n.d.
130	0.18	n.d.
131	1.65	n.d.
132	1.93	n.d.
133	0.65	n.d.

[3655]

134	0.69	n.d.
135	0.27	n.d.
136	0.20	n.d.
137	1.62	n.d.
138	4.74	n.d.
139	0.66	n.d.
140	1.32	n.d.
141	0.20	n.d.
142	0.36	n.d.
143	105.6	n.d.
144	1.70	n.d.
145	2.80	n.d.
146	2.4	n.d.
147	0.66	n.d.
148	1.83	n.d.
149	1.74	n.d.
150	2.18	n.d.
151	1.95	n.d.
152	1.01	n.d.
153	0.38	n.d.
154	0.17	n.d.
155	0.17	n.d.
156	1.27	n.d.
157	0.27	n.d.
158	0.14	n.d.
159	1.35	n.d.
160	0.33	n.d.
161	153.2	n.d.
162	0.32	n.d.
163	39.6	n.d.
164	0.10	n.d.
165	0.32	n.d.

[3656]

166	214.3	n.d.
167	0.44	n.d.
168	15.8	n.d.
169	0.11	n.d.
170	0.16	n.d.
171	0.52	n.d.
172	0.29	n.d.
173	0.08	n.d.
174	0.11	n.d.
175	0.10	n.d.
176	0.68	n.d.
177	0.19	n.d.
178	43.4	n.d.
179	6.83	n.d.
180	102.7	n.d.
181	1.32	n.d.
182	0.18	n.d.
183	0.38	n.d.
184	0.31	n.d.
185	0.36	n.d.
186	0.27	n.d.
187	0.57	n.d.
188	0.33	n.d.
189	70.5	n.d.
190	0.13	n.d.
191	0.27	n.d.
192	0.42	n.d.
193	0.49	n.d.
194	0.17	n.d.
195	0.15	n.d.
196	0.16	n.d.
197	0.11	n.d.

[3657]

198	0.20	n.d.
199	0.16	n.d.
200	0.29	n.d.
201	0.26	n.d.
202	0.19	n.d.
203	0.68	n.d.
204	68.6	n.d.
205	0.11	n.d.
206	82.5	n.d.
207	1.05	n.d.
208	0.15	n.d.
209	0.09	n.d.
210	0.63	n.d.
211	0.39	n.d.
212	n.d	n.d.
213	0.54	n.d.
214	0.50	n.d.
215	0.43	n.d.
216	0.29	n.d.
217	13.4	n.d.
218	0.05	n.d.
219	0.25	n.d.
220	0.24	n.d.
221	0.24	n.d.
222	36.8	n.d.
223	0.09	n.d.
224	5.81	n.d.
225	5.39	n.d.
226	0.08	n.d.
227	0.37	n.d.
228	0.08	n.d.
229	0.77	n.d.

[3658]

230	0.56	n.d.
231	0.77	n.d.
232	0.97	n.d.
233	6.60	n.d.
234	0.29	n.d.
235	0.21	n.d.
236	n.d	n.d.
237	2.22	n.d.
238	1.09	n.d.
239	0.54	n.d.
240	1.2	n.d.
241	0.41	n.d.
242	0.27	n.d.
243	142.6	n.d.
244	21.5	n.d.
245	0.12	n.d.
246	0.15	n.d.
247	0.08	n.d.
248	n.d	n.d.
249	n.d	n.d.
250	0.13	n.d.
251	4.4	n.d.
252	0.20	n.d.
253	57.7	n.d.
254	0.27	n.d.
255	60.4	n.d.
256	0.28	n.d.
257	0.17	n.d.
258	0.15	n.d.
259	0.15	n.d.
260	0.85	n.d.
261	0.63	n.d.

[3659]

262	92.7	n.d.
263	0.2	n.d.
264	284.2	n.d.
265	0.18	n.d.
266	505.7	n.d.
267	1.18	n.d.
268	1.16	n.d.
269	n.d.	n.d.
270	n.d.	n.d.
271	n.d.	n.d.
272	n.d.	n.d.
273	n.d.	n.d.
274	n.d.	n.d.
275	0.122	n.d.
276	2.813	n.d.
277	0.35	n.d.
278	0.99	n.d.
279	17.244	n.d.
280	417.076	n.d.
281	0.081	n.d.
282	0.1015	n.d.
283	76.542	n.d.
284	0.525	n.d.
285	0.19	n.d.
286	0.71	n.d.
287	0.117	n.d.
288	51.102	n.d.
289	0.152	n.d.
290	0.252	n.d.
291	2.406	n.d.
292	1.16	n.d.
293	0.253	n.d.

[3660]

294	0.396	n.d.
295	0.318	n.d.
296	0.32	n.d.
297	0.417	n.d.
298	10.194	n.d.
299	142.5	n.d.
300	5.926	n.d.
301	0.243	n.d.
302	1.268	n.d.
303	0.352	n.d.
304	1.065	n.d.
305	0.313	n.d.
306	0.204	n.d.
307	0.124	n.d.
308	125.333	n.d.
309	1.77	n.d.
310	3.224	n.d.
311	0.631	n.d.
312	0.319	n.d.
313	0.371	n.d.
314	0.213	n.d.
315	40.946	n.d.
316	0.107	n.d.
317	0.089	0.95
318	43.728	n.d.
319	0.414	n.d.
320	0.81	n.d.
321	0.144	n.d.
322	0.161	n.d.
323	0.135	n.d.
324	21.715	n.d.
325	0.059	n.d.
326	6.133	n.d.

[3661]

[3662]

n.d. = 결정되지 않음

[3663]

세포 관점에서 본 발명의 화합물의 효과를 증명하는데 사용될 수 있었던 검정이 또한 존재한다.

[3664]

YO-PRO®-1 아이오다이드 염색을 기반으로 하는 SJSA-1 및 SAOS-2 세포에서의 세포 증식 검정

[3665]

p53 야생형 또는 돌연변이 세포의 세포 성장에 대한 PPI (단백질-단백질 상호작용) 억제제의 효과를 YO-PRO®-1 아이오다이드 염색 (문헌 [J Immunol Methods. 1995;185(2):249-58])을 기반으로 하는 증식 검정에서 평가하였다. 본 검정의 원리는, DNA에 결합함에 따라 강한 형광을 방출하는 DNA-삽입 염료 YO-PRO®-1 아이오다이드를 사용하는 것이다. 추가로, 염료는 막-불투과성이고, 따라서 아포토시스 세포는 동일한 검정 동안 살아있는 세포 집단으로부터 구분될 수 있다. 세포 투과성의 부재시, 염료는 아포토시스를 겪기 시작하는 세포 내로만 유입된다. 세포를 용해 완충제로 처리한 후, 전체 세포 수를 추정할 수 있다.

[3666]

세포 성장에 대한 PPI 억제제를 시험하기 위해, SJSA-1 세포 (p53 야생형 세포) 및 SAOS-2 세포 (p53 null 세포)를 96-웰 미세-적정 플레이트에 플레이팅하고, 화합물 농도를 감소시키면서 처리하였다. 72시간 인큐베이션 기간 후에, 2.5 μ M YO-PRO®-1 아이오다이드를 세포에 직접 첨가하고, 아포토시스 세포의 비례수를 나타내는 표준 형광 플레이트 판독기 (필터 설정 485/530 nm)를 사용하여 제1 판독을 수행하였다. 후속적으로, 세제 NP40, EDTA 및 EGTA를 함유한 용해 완충제를 직접 첨가함으로써 세포를 투과시켜 최종 농도 각각 0.01% 및 5 mM 을 획득하였다. 완전 투과 후에, 동일한 설정의 형광 플레이트 판독기를 사용하는 제2 판독 동안 전체 세포수를 측정하였다.

[3667]

본 발명은 추가로 본 발명의 방법의 임의의 변형을 포함하며, 여기서 그의 임의의 단계에서 수득가능한 중간체

생성물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나, 또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 물질 형태로 사용된다.

[3668] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 당업자에게 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

[3669] 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로 의도되며, 이에 대한 제한으로서 해석되어서는 안된다. 온도는 섭씨 온도로 주어진다. 달리 언급되지 않는다면, 모든 증발을 감압 하에, 전형적으로 약 15 mm Hg 내지 100 mm Hg (= 20 내지 133 mbar)에서 수행하였다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광학적 특성, 예를 들어 MS, IR, NMR에 의해 확인하였다. 사용된 약어는 당업계에 통상적인 것들이다.

[3670] 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가 가능하거나, 또는 당업자에게 공지된 유기 합성 방법 (문헌 [Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21])에 의해 제조될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에서 나타낸 바와 같이 당업자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.

[3671] 생체내 실험

[3672] 화학식 I의 화합물의 생체내 항종양 활성을 입증할 수 있는 실험이 또한 존재한다.

[3673] 예를 들어, s.c. 이식된 인간 골육종 SJSA-1 종양을 갖는 암컷 하를란(Harlan) (미국 인디애나주 인디애나폴리스) 무흉선 nu/nu 마우스는 p53/MDM2 상호작용 억제제의 항-종양 활성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 제0일에, 경구용 포렌(Forene)® (1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸디플루오로메틸에테르, 애보트(Abbot), 독일 비스바덴) 마취상태 하에 있는 동물을 사용하여, 3×10^6 개의 세포를 동물의 좌측 옆구리 피부 아래에 주사하였다. 종양이 100 mm^3 의 부피에 도달하면, 마우스를 6-8마리 동물의 군으로 무작위로 분배하고, 처리를 시작하였다. 규정된 용량의 적합한 비히클 내에 화학식 I의 화합물을 1일 2회 (또는 덜 자주) 경구, 정맥내 또는 복막내 투여로 2-3주의 기간 동안 처리를 수행하였다. 종양은 슬라이드 게이지로 1주 2회 측정하고, 종양의 부피를 계산하였다.

[3674] 세포주 SJSA-1에 대한 대체물로서, 예를 들어, 다른 세포주가 또한 동일한 방식으로 사용될 수 있다:

[3675] · HCT116 결장 암종 세포주 (ATCC 번호 CCL-247);

[3676] · LNCaP 클론 FGC 전립선 암종 세포주 (ATCC 번호 CRL-1740);

[3677] · RKO 결장 암종 세포주 (ATCC 번호 CRL-2577);

[3678] · HT1080 섬유육종 세포주 (ATCC 번호 CCL-121);

[3679] · A375 악성 흑색종 세포주 (ATCC 번호 CRL-1619),

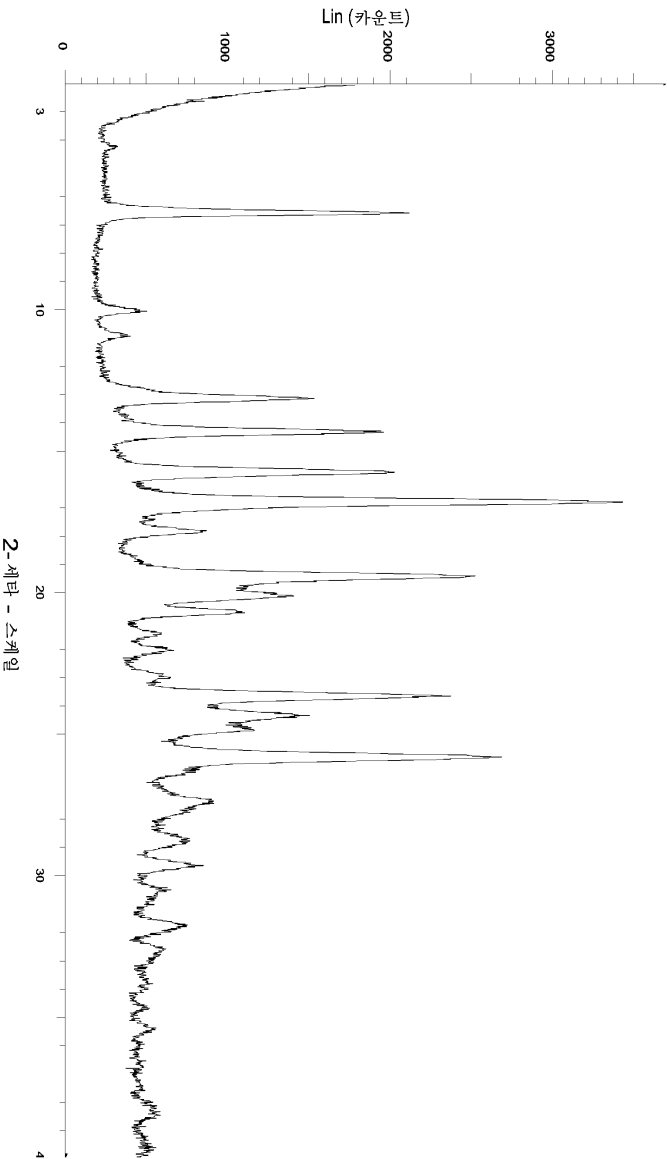
[3680] · NCI-H460 대세포 폐 암종 세포주 (ATCC 번호 HTB-177);

[3681] · JEG-3 융모막암종 (ATCC 번호 HTB-36)

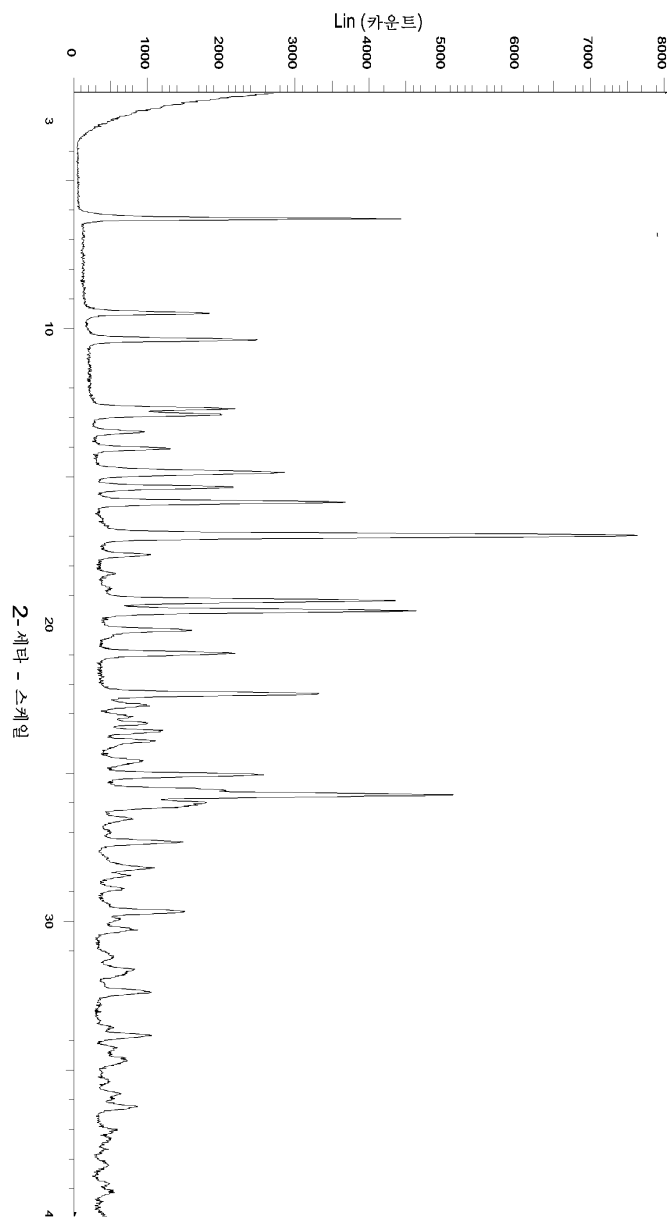
[3682] · ZR-75-1 유방 관 암종 (ATCC 번호 CRL-1500)

도면

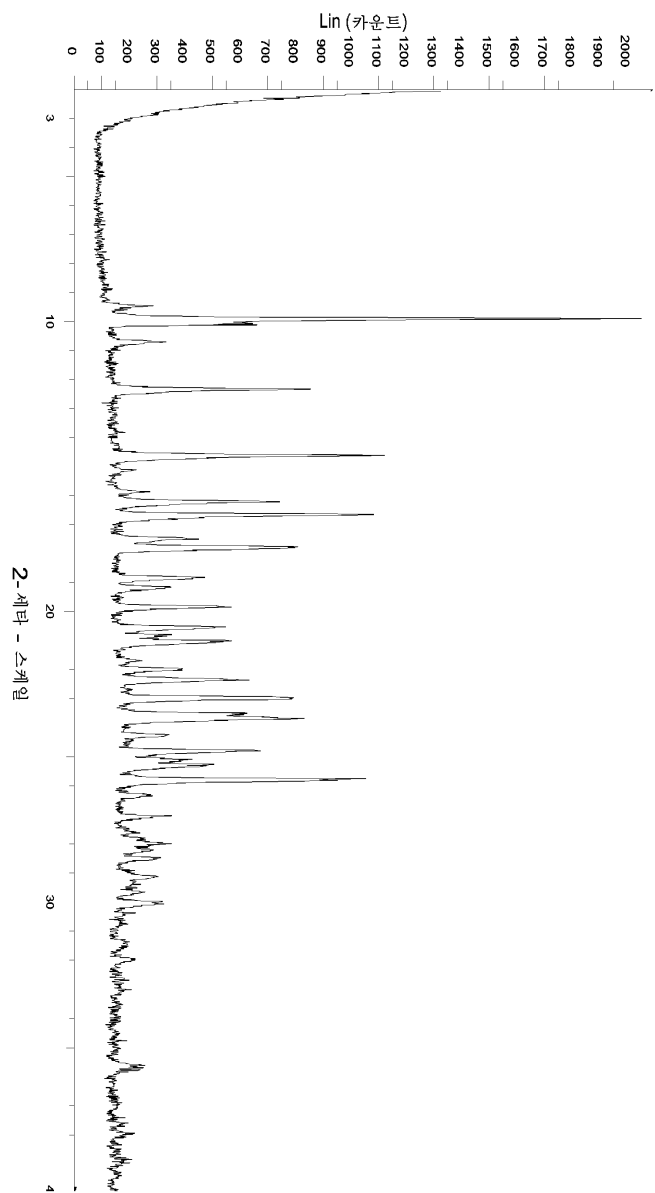
도면1



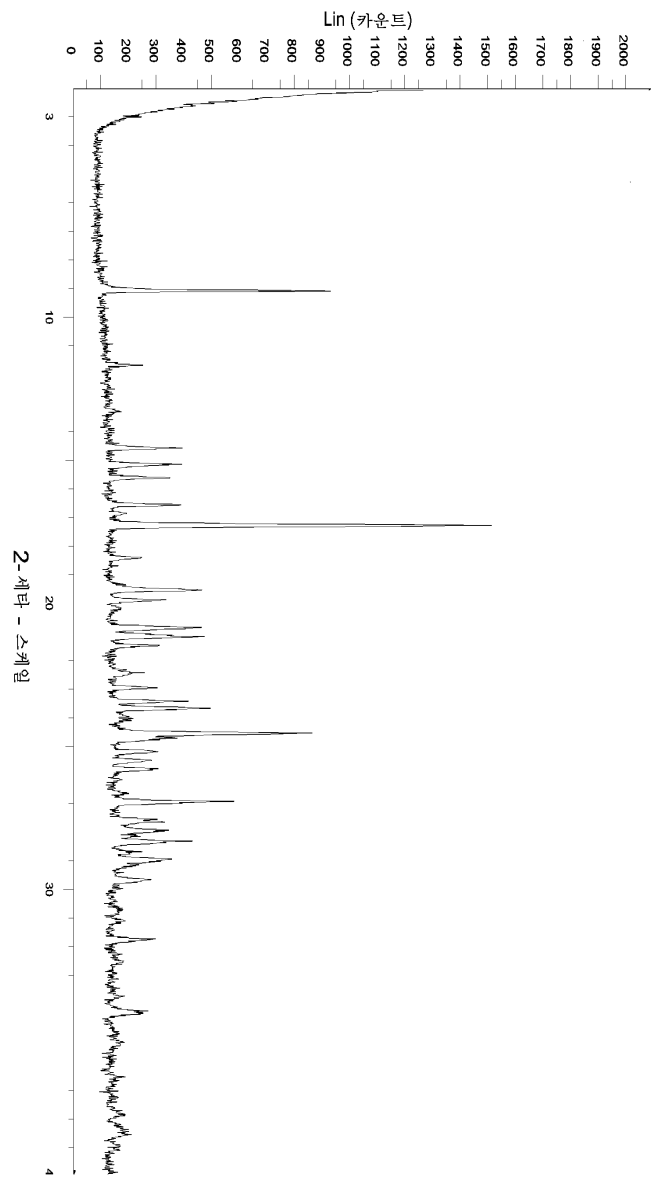
도면2



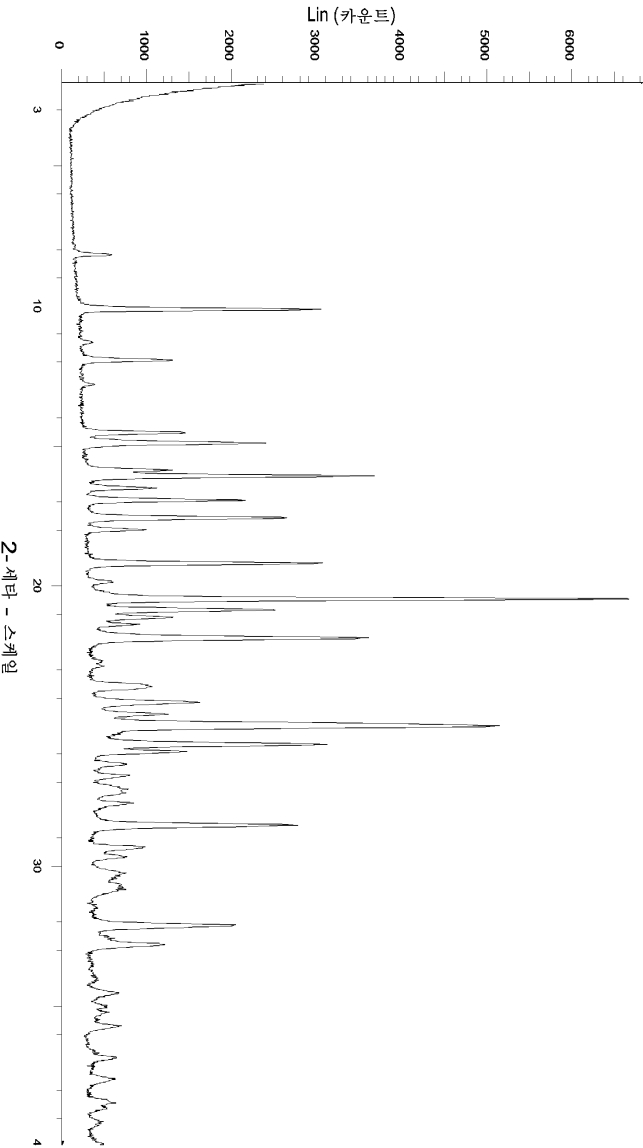
도면3



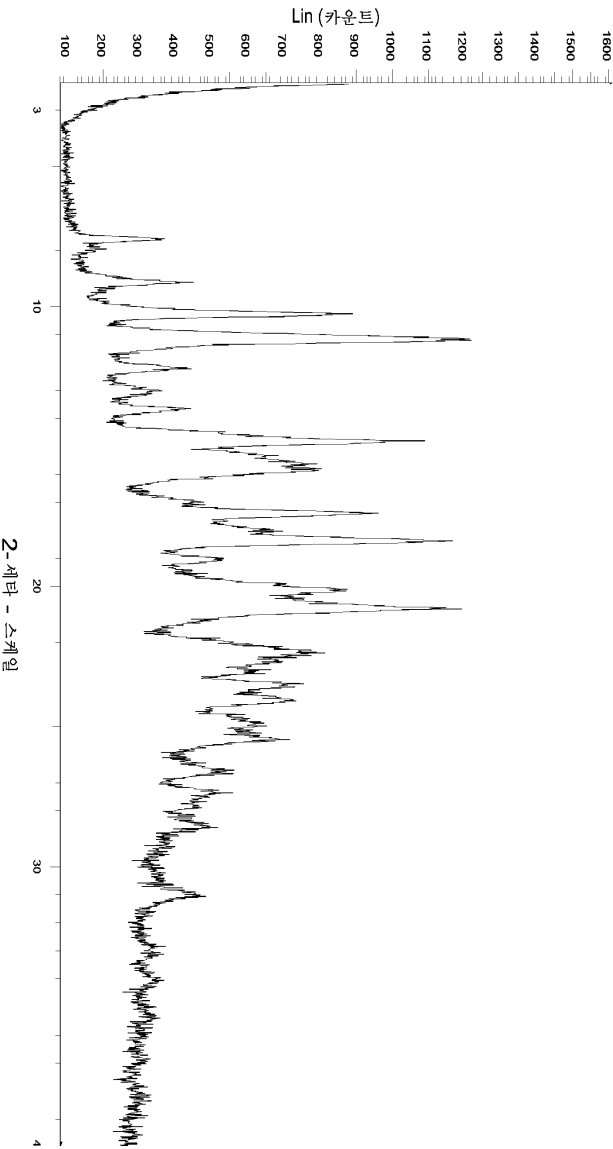
도면4



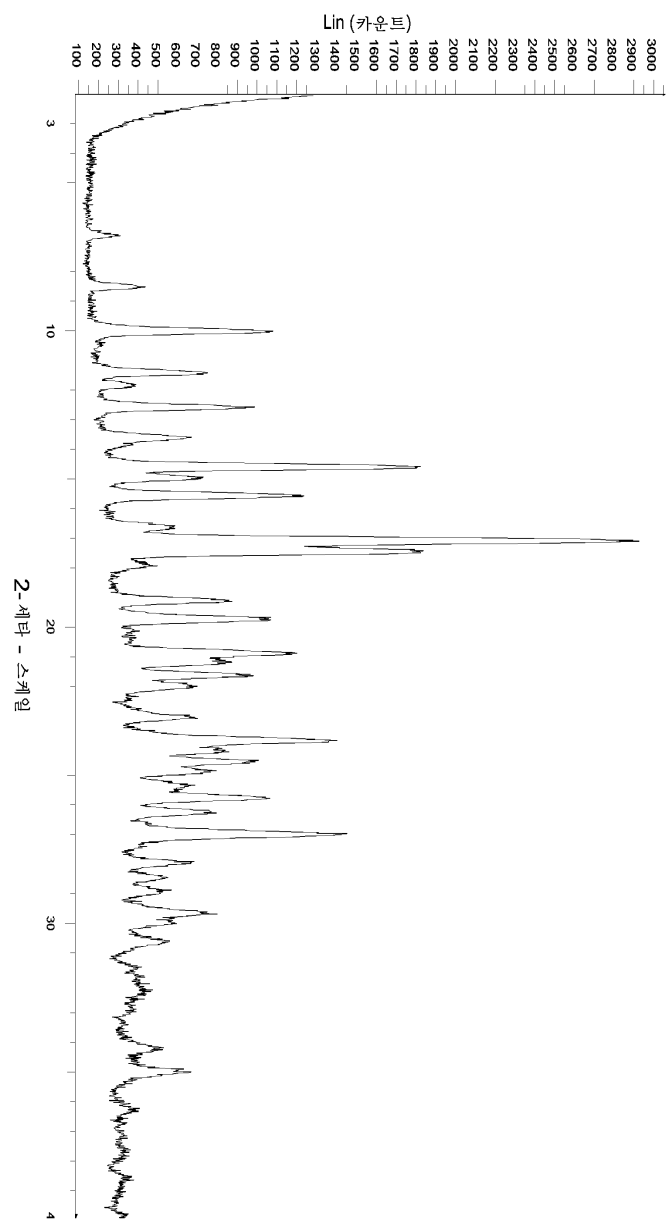
도면5



도면6



도면7



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제25,26,29항

【변경전】

제1항, 제2항, 제5항 및 제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같이

【변경후】

제1항, 제2항, 제5항, 제17항 내지 제19항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같이