



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월19일

(11) 등록번호 10-2808827

(24) 등록일자 2025년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)  
C07D 513/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 403/12 (2013.01)  
A61K 31/55 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7025396

(22) 출원일자(국제) 2017년02월03일

심사청구일자 2022년02월03일

(85) 번역문제출일자 2018년09월03일

(65) 공개번호 10-2018-0114910

(43) 공개일자 2018년10월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/016509

(87) 국제공개번호 WO 2017/136727

국제공개일자 2017년08월10일

(30) 우선권주장

62/292,202 2016년02월05일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020150119174 A\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 37 항

심사관 : 정승두

(54) 발명의 명칭 수용체-상호작용 단백질 키나제 1의 억제제

### (57) 요약

본 개시물은 일반적으로 N-아제피닐-카복사미드 유도체 및 조성물, 및 염증, 아픔토시스 및 네크로토시스의 핵심 조절제인 수용체-상호작용 단백질 키나제 1로서의 그의 사용에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/551** (2013.01)  
**A61K 31/553** (2013.01)  
**C07D 413/12** (2013.01)  
**C07D 413/14** (2013.01)  
**C07D 417/12** (2013.01)  
**C07D 471/04** (2022.08)  
**C07D 487/04** (2022.08)  
**C07D 491/048** (2013.01)  
**C07D 513/04** (2013.01)

(72) 발명자

**폭스, 브라이언**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오  
 이스터 포인트 블러바드 151 세컨드 플로어 데날리  
 테라퓨틱스 인크. 내

**레슬리, 콜린 필립**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오  
 이스터 포인트 블러바드 151 세컨드 플로어 데날리  
 테라퓨틱스 인크. 내

**리시카토스, 조셉 피.**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오  
 이스터 포인트 블러바드 151 세컨드 플로어 데날리  
 테라퓨틱스 인크. 내

**포잔, 알폰소**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오  
 이스터 포인트 블러바드 151 세컨드 플로어 데날리  
 테라퓨틱스 인크. 내

**스위니, 자카리 케이.**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오  
 이스터 포인트 블러바드 151 세컨드 플로어 데날리  
 테라퓨틱스 인크. 내

**데 비센테 피달고, 자비어**

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오  
 이스터 포인트 블러바드 151 세컨드 플로어 데날리  
 테라퓨틱스 인크. 내

(56) 선행기술조사문헌

KR1020180023988 A  
 WO2004002960 A1  
 WO2014125444 A1  
 WO2017004500 A1  
 JP06974331 B1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

62/341,019	2016년05월24일	미국(US)
62/363,775	2016년07월18일	미국(US)
62/385,217	2016년09월08일	미국(US)
62/417,219	2016년11월03일	미국(US)

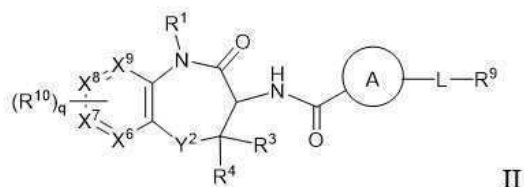


# 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

식 II의 화합물:



II

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물; 여기서

q는 0, 1 또는 2이고;

X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, 및 X<sup>8</sup>은 각각 N 또는 CH이고;

X<sup>9</sup>는 N이고;

R<sup>1</sup>는 H, 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

Y<sup>2</sup>는 -O- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-이고;

각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>은 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하거나, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

A는 임의로 치환된 헤테로아릴 링, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 아릴이고;

L는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-이거나, 또는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, 또는 -NR<sup>7</sup>-이고;

R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 시아노, 할로, 또는 임의로 치환된 알킬이며;

여기서 각각의 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴 링은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아실, 아미도, 아미노, 아미디노, 아릴, 아르알킬, 아지도, 카바모일, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 구아나디노,

할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, 히드라진, 히드라존, 이미노, 이미도, 히드록시, 옥소, 옥심, 니트로, 설포닐, 설피닐, 알킬설포닐, 알킬설피닐, 티오시아네이트, 설피닉산, 술폰산, 설포아미도, -SH, 티옥소, N-옥사이드,  $R^{100}$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인  $-Si(R^{100})_3$ ,  $-OC(O)R$ , 및  $-C(O)OR$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 단 지정된 원자의 정상 원자수를 넘지 않으며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고,

여기서:

각각의 아릴은 독립적으로 단일 링 또는 복수의 링을 갖는 6 내지 20 링 탄소 원자의 방향족 카보시클릭 기이고, 여기서 아릴은 융합될 수 있고;

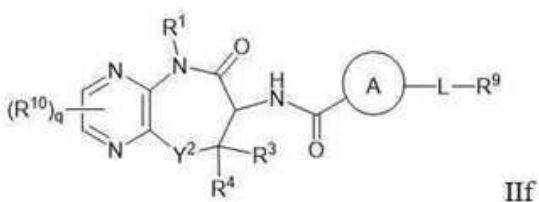
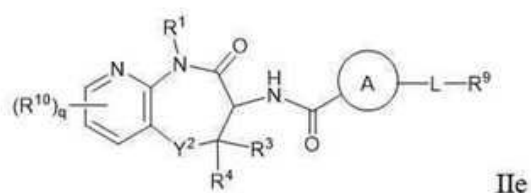
각각의 시클로알킬은 독립적으로 단일 링 또는 복수의 링을 갖는 3 내지 20 링 탄소 원자의 포화 또는 부분적으로 불포화 시클릭 알킬 기이고, 여기서 시클로알킬은 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로일 수 있고;

각각의 헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 링 헤테로원자를 갖는 2 내지 20 링 탄소 원자의 포화 또는 불포화 시클릭 알킬 기이고, 하나 이상의 옥소(C=O) 또는 N-옥사이드(N-O-) 모이어티 및/또는 단일 링 또는 복수의 링을 포함할 수 있고, 여기서 복수의 링은 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로일 수 있고;

각각의 헤테로아릴은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 링 헤테로원자를 갖는, 1 내지 20 링 탄소 원자, 단일 링, 복수의 링 또는 복수의 융합된 링을 갖는 방향족 기이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 식 (IIe) 또는 (IIf)의 화합물이며,



여기서

q는 0, 1 또는 2이고;

$R^1$ 는 H, 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고;

$Y^2$ 는 -O- 또는  $-C(R^6)_2-$ 이고;

각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이거나, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

$R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이거나, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는

탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하거나, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 은 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링이고;

L는  $-C(R^8)_2-$ 이거나, 또는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , 또는  $-NR^7-$ 이고;

$R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고;

각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이거나, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고;

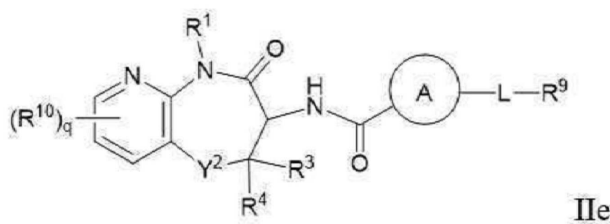
$R^9$ 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

각각의  $R^{10}$ 은 독립적으로 시아노, 할로, 또는 임의로 치환된 알킬인

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물.

### 청구항 3

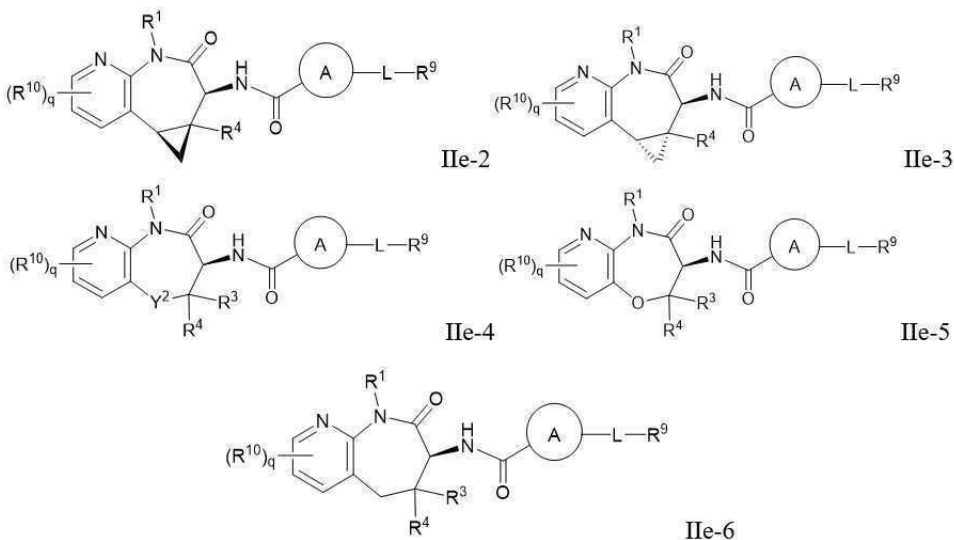
제2항에 있어서, 상기 화합물이 식 (IIe)의 화합물인,



화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물이 식 IIe-2, 식 IIe-3, 식 IIe-4, 식 IIe-5 또는 식 IIe-6의 화합물인,



화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물.

## 청구항 5

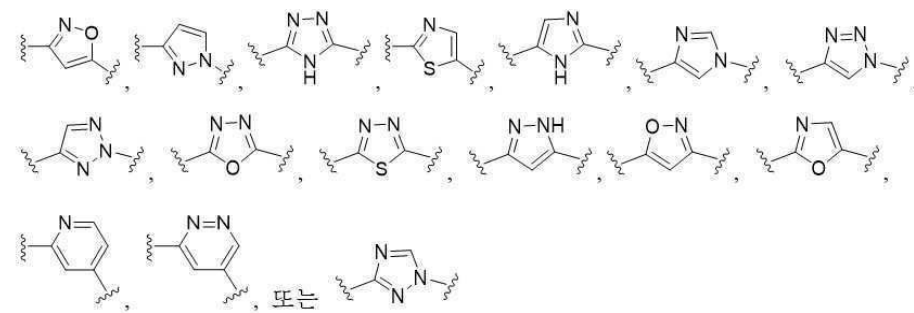
제4항에 있어서, 상기 화합물이 식 IIe-2 또는 IIe-4의 화합물인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A 링이 임의로 치환된 헤테로아릴 링인 화합물.

## 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A 링이



이며, 여기서 각각의 링은 하나 이상의 할로, 시아노 또는  $C_1-C_6$  알킬로 치환될 수 있는 것인 화합물.

## 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A가 페닐, 페닐벤조[d]티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 시클로부틸, 시클로프로필, 또는 아세티디닐인 화합물.

## 청구항 9

제8항에 있어서, A가 피라졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 또는 트리아졸릴인 화합물.

## 청구항 10

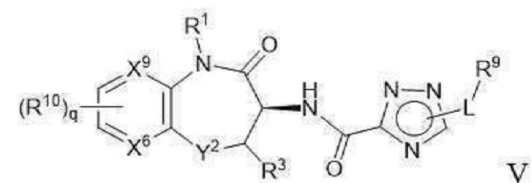
제8항에 있어서, A가 트리아졸릴인 화합물.

## 청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, L이  $-C(R^8)_2$ -인 화합물.

## 청구항 12

식 V의 화합물:



또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물; 여기서

q는 0, 1 또는 2이고;

$X^6$ 는 N 또는  $CR^{14}$ 이고;

$X^9$ 는 N이고;

$R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고;

$Y^2$ 는 -O- 또는  $-C(R^6)_2-$ 이고;

각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고;

$R^3$ 는 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이거나, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 은 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

L는  $-C(R^8)_2-$ 이고;

각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이거나, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

$R^9$ 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

각각의  $R^{10}$ 은 독립적으로 시아노, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이고;

각각의  $R^{14}$ 는 독립적으로 수소, 시아노, 할로, 할로로 치환될 수 있는  $C_1-C_3$  알킬, 또는 할로로 치환될 수 있는  $C_1-C_3$  알콕시이고;

여기서 각각의 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴 링은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아실, 아미도, 아미노, 아미디노, 아릴, 아르알킬, 아지도, 카바모일, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 구아나디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드라진, 히드라존, 이미노, 이미도, 히드록시, 옥소, 옥심, 니트로, 설포닐, 설피닐, 알킬설포닐, 알킬설피닐, 티오시아네이트, 설피닉산, 술폰산, 설포아미도, -SH, 티옥소, N-옥사이드,  $R^{100}$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인  $-Si(R^{100})_3$ ,  $-OC(O)R$ , 및  $-C(O)OR$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 단 지정된 원자의 정상 원자를 넘지 않으며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고,

여기서:

각각의 아릴은 독립적으로 단일 링 또는 복수의 링을 갖는 6 내지 20 링 탄소 원자의 방향족 카보시클릭 기이고, 여기서 아릴은 융합될 수 있고;

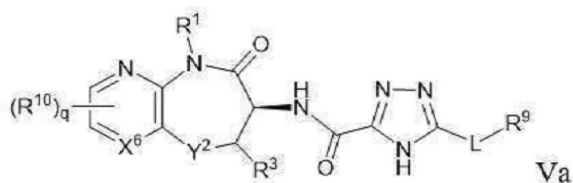
각각의 시클로알킬은 독립적으로 단일 링 또는 복수의 링을 갖는 3 내지 20 링 탄소 원자의 포화 또는 부분적으로 불포화 시클릭 알킬 기이고, 여기서 시클로알킬은 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로일 수 있고;

각각의 헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 링 헤테로원자를 갖는 2 내지 20 링 탄소 원자의 포화 또는 불포화 시클릭 알킬 기이고, 하나 이상의 옥소( $C=O$ ) 또는 N-옥사이드( $N-O-$ ) 모이어티 및/또는 단일 링 또는 복수의 링을 포함할 수 있고, 여기서 복수의 링은 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로일 수 있고;

각각의 헤테로아릴은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 링 헤테로원자를 갖는, 1 내지 20 링 탄소 원자, 단일 링, 복수의 링 또는 복수의 융합된 링을 갖는 방향족 기이다.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 식 V의 화합물이 식 Va:



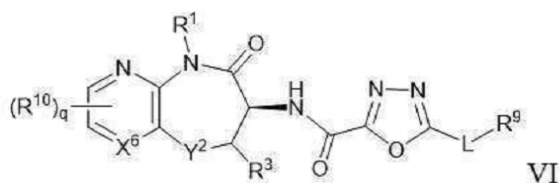
로 나타내어지는 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물.

### 청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, R<sup>14</sup>가 수소, 시아노, 할로 또는 1-3 플루오로 또는 옥소로 치환될 수 있는 메틸인 화합물.

### 청구항 15

식 VI의 화합물:



또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물; 여기서 q는 0, 1 또는 2이고;

X<sup>6</sup>은 N 또는 CR<sup>14</sup>이고;

R<sup>1</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

Y<sup>2</sup>는 -O- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-이고;

각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sup>3</sup>는 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>은 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

L는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-이고;

각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 아릴이고;

각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시이고;

R<sup>14</sup>는 수소, 시아노, 할로, 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 또는 할로 또는 옥소로 치환될 수 있

는  $C_1-C_3$  알콕시이고;

여기서 각각의 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴 링은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아실, 아미도, 아미노, 아미디노, 아릴, 아르알킬, 아지도, 카바모일, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 구아나디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드라진, 히드라존, 이미노, 이미도, 히드록시, 옥소, 옥심, 니트로, 설포닐, 설피닐, 알킬설포닐, 알킬설피닐, 티오시아네이트, 설피닉산, 술폰산, 설포아미도,  $-SH$ , 티옥소, N-옥사이드,  $R^{100}$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인  $-Si(R^{100})_3$ ,  $-OC(O)R$ , 및  $-C(O)OR$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 단 지정된 원자의 정상 원자를 넘지 않으며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고,

여기서:

각각의 아릴은 독립적으로 단일 링 또는 복수의 링을 갖는 6 내지 20 링 탄소 원자의 방향족 카보시클릭 기이고, 여기서 아릴은 융합될 수 있고;

각각의 시클로알킬은 독립적으로 단일 링 또는 복수의 링을 갖는 3 내지 20 링 탄소 원자의 포화 또는 부분적으로 불포화 시클릭 알킬 기이고, 여기서 시클로알킬은 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로일 수 있고;

각각의 헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 링 헤테로원자를 갖는 2 내지 20 링 탄소 원자의 포화 또는 불포화 시클릭 알킬 기이고, 하나 이상의 옥소( $C=O$ ) 또는 N-옥사이드( $N-O-$ ) 모이어티 및/또는 단일 링 또는 복수의 링을 포함할 수 있고, 여기서 복수의 링은 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로일 수 있고;

각각의 헤테로아릴은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 링 헤테로원자를 갖는, 1 내지 20 링 탄소 원자, 단일 링, 복수의 링 또는 복수의 융합된 링을 갖는 방향족 기이다.

#### 청구항 16

제13항 또는 제15항에 있어서,  $X^6$ 가  $CR^{14}$ 인 화합물.

#### 청구항 17

제13항 또는 제15항에 있어서,  $X^6$ 가 N인 화합물.

#### 청구항 18

제15항에 있어서,  $R^{14}$ 가 수소인 화합물.

#### 청구항 19

제1항 내지 제5항, 제12항, 제13항, 제15항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이  $C_1-C_6$  알킬인 화합물.

#### 청구항 20

제19항에 있어서,  $R^1$ 이 메틸인 화합물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제5항, 제12항, 제13항, 제15항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $Y^2$ 가 0인 화합물.

#### 청구항 22

제1항 내지 제5항, 제12항, 제13항, 제15항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 수소 또는 플루오로인 화

합물.

#### 청구항 23

제22항에 있어서,  $R^3$ 이 H인 화합물.

#### 청구항 24

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가 H인 화합물.

#### 청구항 25

제1항 내지 제5항, 제12항, 제13항, 제15항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L이  $-C(R^8)_2-$ 이고, 각각의  $R^8$ 이 독립적으로 H이거나, 또는 두 개의  $R^8$ 가 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 26

제1항 내지 제5항, 제12항, 제13항, 제15항 및 제18항중 어느 한 항에 있어서, L이  $CH_3$ 인 화합물.

#### 청구항 27

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^9$ 가 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 시클로알킬인 화합물.

#### 청구항 28

제27항에 있어서,  $R^9$ 가 페닐, 디히드로인덴yl, 피리디yl, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 또는 5-플루오로피리딘-3-일인 화합물.

#### 청구항 29

제27항에 있어서,  $R^9$ 가 임의로 치환된 아릴인 화합물.

#### 청구항 30

제29항에 있어서,  $R^9$ 가 하나 이상의 할로, 시아노 또는 할로로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬로 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

#### 청구항 31

하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물.

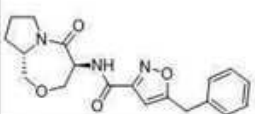
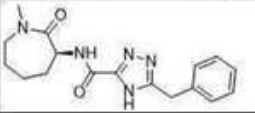
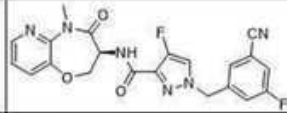
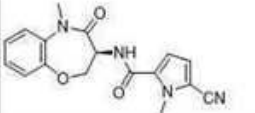
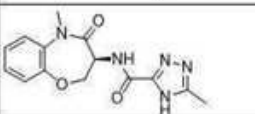
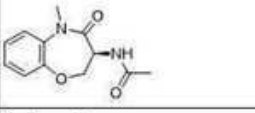
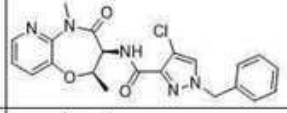
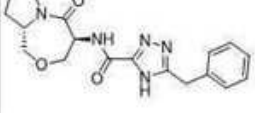
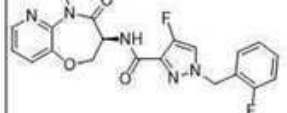
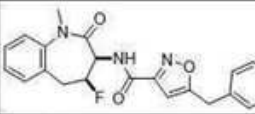
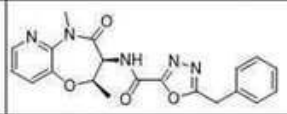
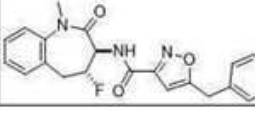
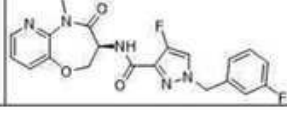


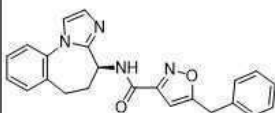
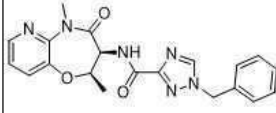
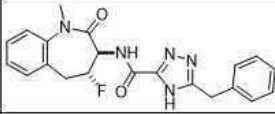
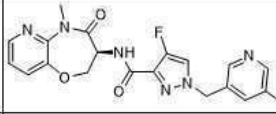
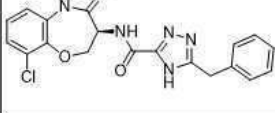
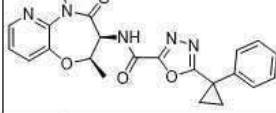
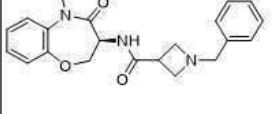
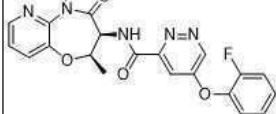
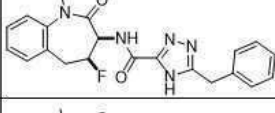
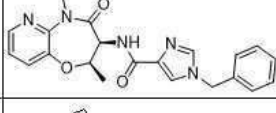
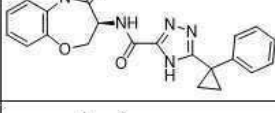
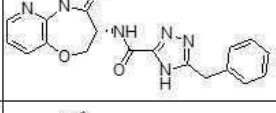
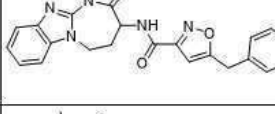
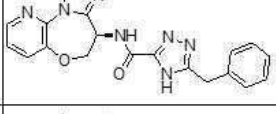
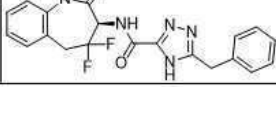
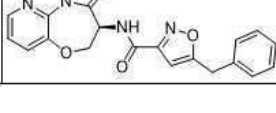
번호	구조	번호	구조
1		109B	
1A		110A	
1B		110B	
2		111A	
3		111B	
4		112	
5		113	
6		114A	

번호	구조	번호	구조
7		114B	
7A		115	
7B		116	
8		117	
9		118A	
10		118B	
11		119A	

번호	구조	번호	구조
11A		119B	
11B		120A	
12		120B	
12A		121A	
12B		121B	
13		122	
14		123	

번호	구조	번호	구조
15		124	
16		125A	
17		125B	
18		126	
19		127	
20		128	
21			

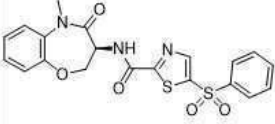
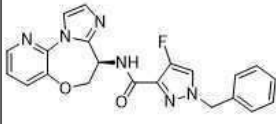
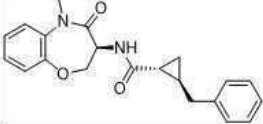
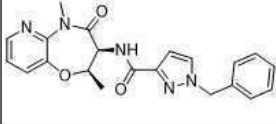
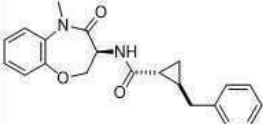
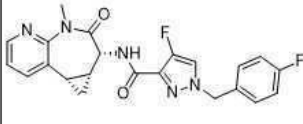
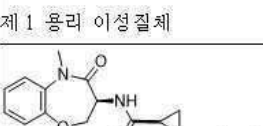
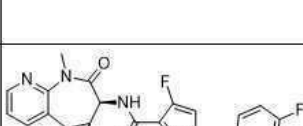
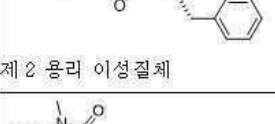
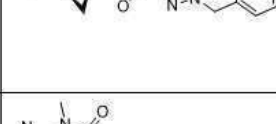
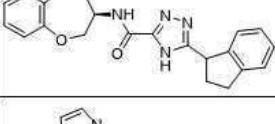
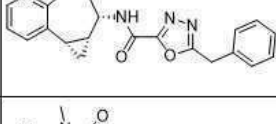
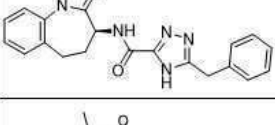
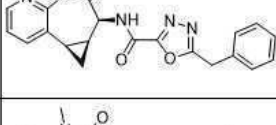
번호	구조		번호	구조
22				
23			130	
24				
25				
26			132	
27			133	
28			134	
29			135	

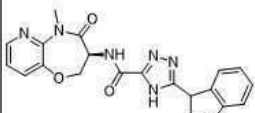
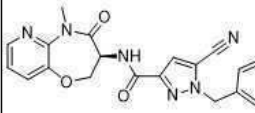
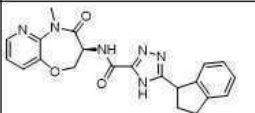
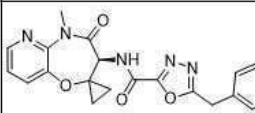
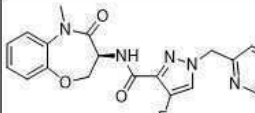
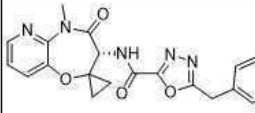
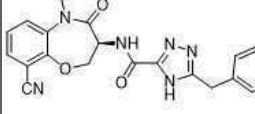
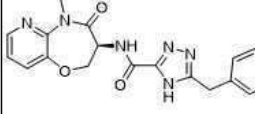
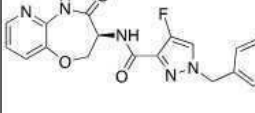
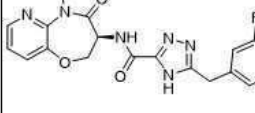
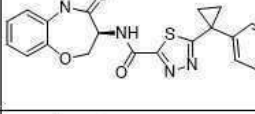
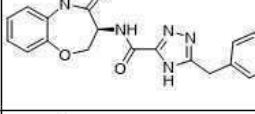
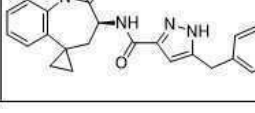
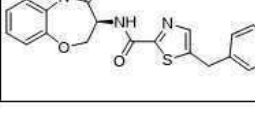
번호	구조	번호	구조
30		136	
31		137	
32		138	
33		139	
34		140	
35		141A	
36		141B	
37		142	

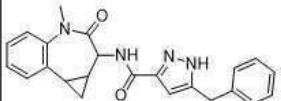
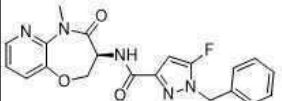
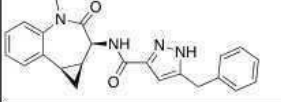
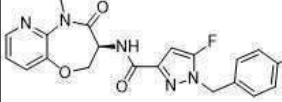
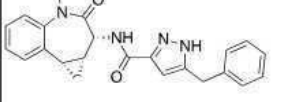
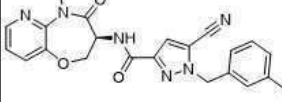
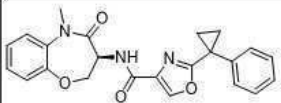
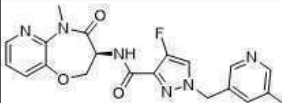
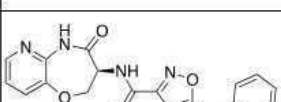
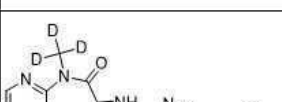
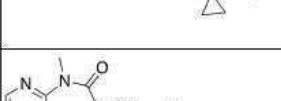
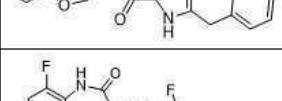
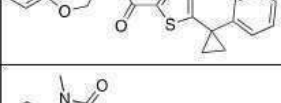
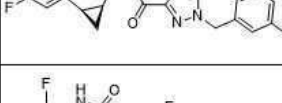
번호	구조	번호	구조
38A		143	
38B		144	
39		145A	
40		145B	
41		146	
42		147	
43		148A	
43A		148B	

번호	구조	번호	구조
44		149	
45		150	
46		151	
46A		152A	
46B		152B	
47		153	
48		154A	



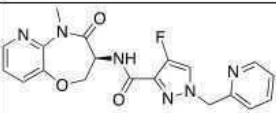
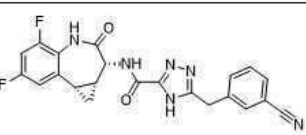
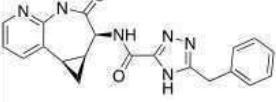
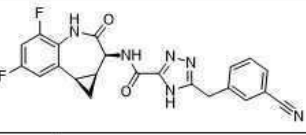
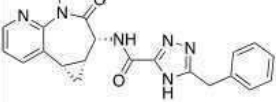
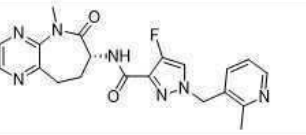
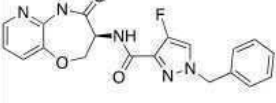
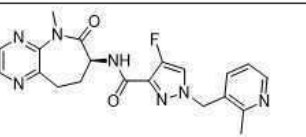
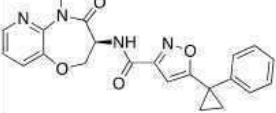
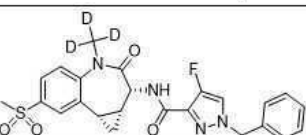
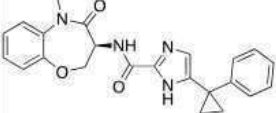
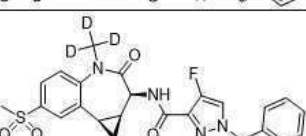
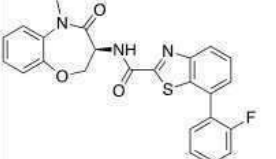
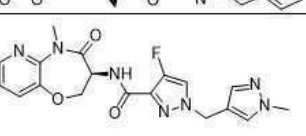
번호	구조	번호	구조
49		154B	
50		155	
50A	 제 1 용리 이성질체	156A	
50B	 제 2 용리 이성질체	156B	
51		157A	
52		157B	
53		158	

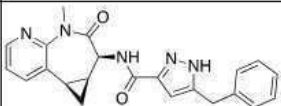
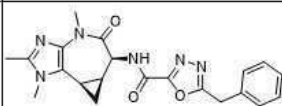
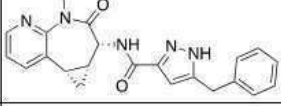
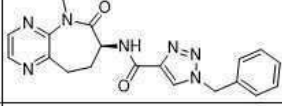
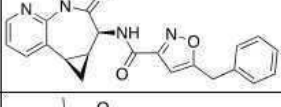
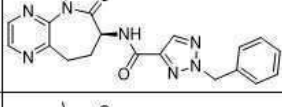
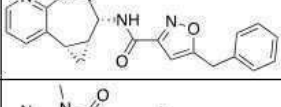
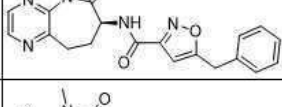
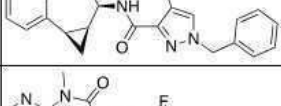
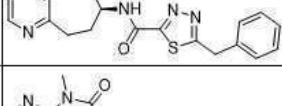
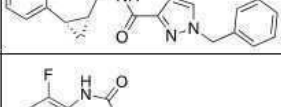
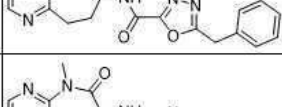
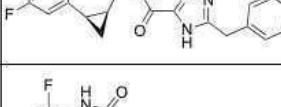
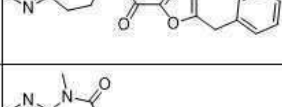
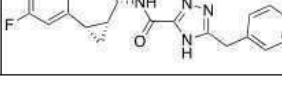
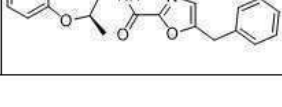
번호	구조	번호	구조
54A	 부분입체이성질체 1	159	
54B	 부분입체이성질체 2	160A	
55		160B	
56		161	
57		162	
58		163	
59		164	

번호	구조	번호	구조
60		165	
60A		166	
60B		167	
61		168	
62		169	
63		170A	
64		170B	

번호	구조	번호	구조
65		171	
66		172	
67A		173	
67B		174	
68A		175	
68B		176	
69A		177A	

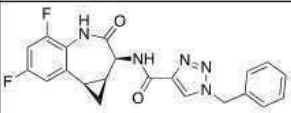
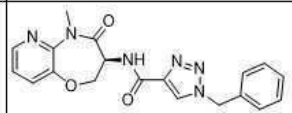
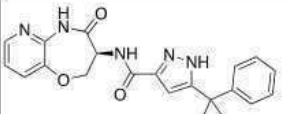
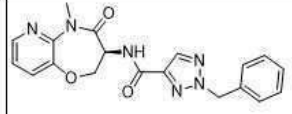
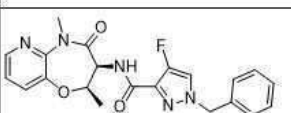
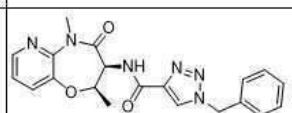
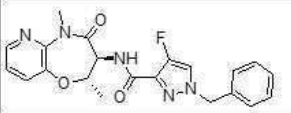
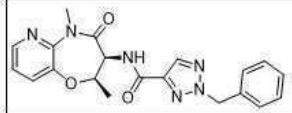
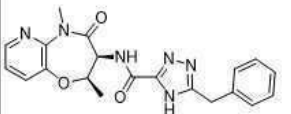
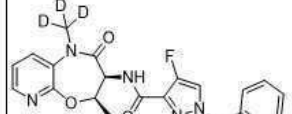
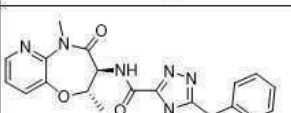
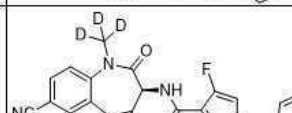
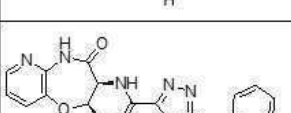
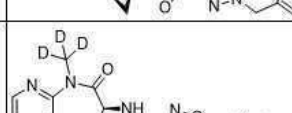

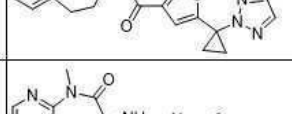
번호	구조	번호	구조
69B		177B	
70A		178A	
70B		178B	
71A		179A	
71B		179B	
72		180A	
73		180B	

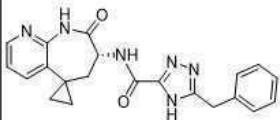
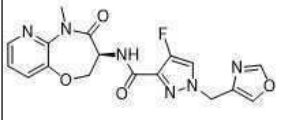
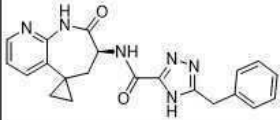
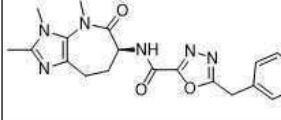
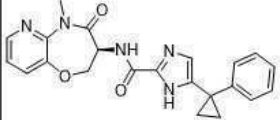
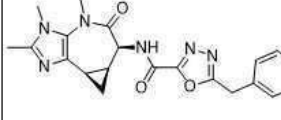
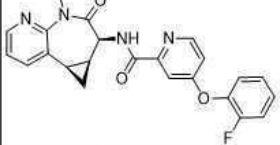
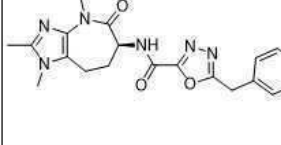
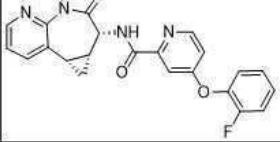
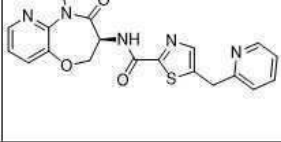
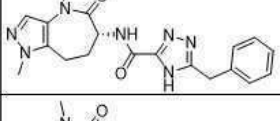
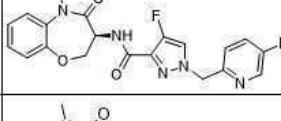
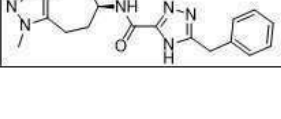
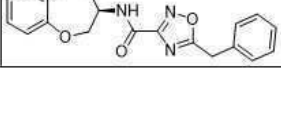
번호	구조	번호	구조
74		181A	
75A		181B	
75B		182A	
76		182B	
77		183A	
78		183B	
79		184	

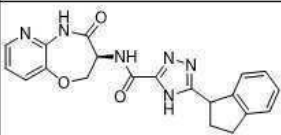
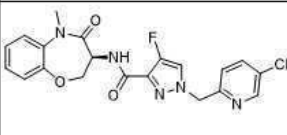
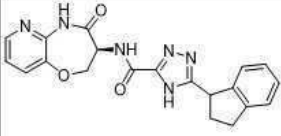
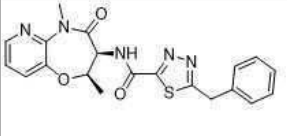
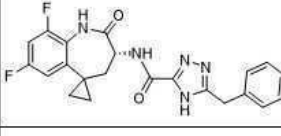
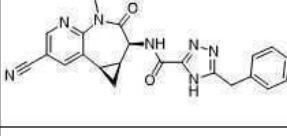
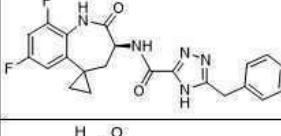
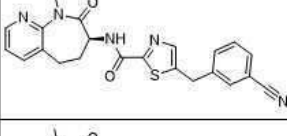
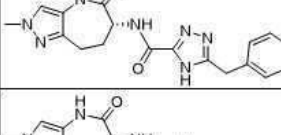
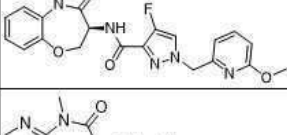
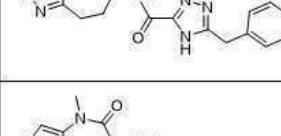
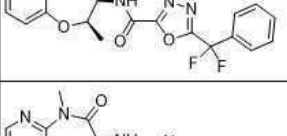
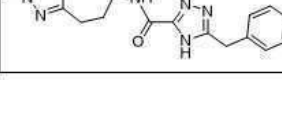
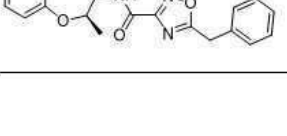
번호	구조		번호	구조
80A			185	
80B			186	
81A			187	
81B			188	
82A			189	
82B			190	
83A			191	
83B			192	

번호	구조	번호	구조
		193	
85		194	
86		195	
87		196	
88		197	
89A		198	
89B		199	
90A		200	



번호	구조	번호	구조
90B		201	
91		202	
92		203	
93		204	
94		205	
95		206	
96		207	
97		208	

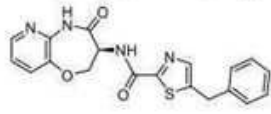
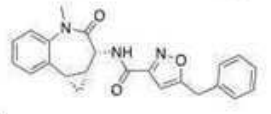
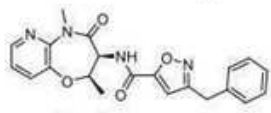
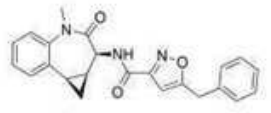
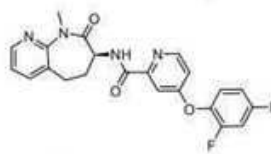
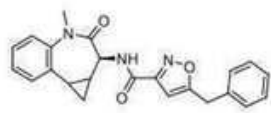
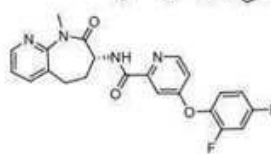
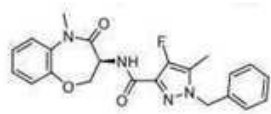
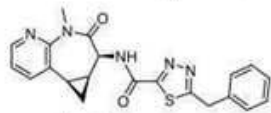
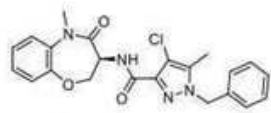
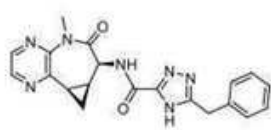
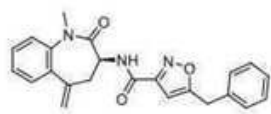
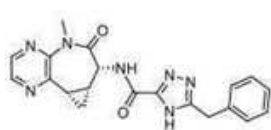
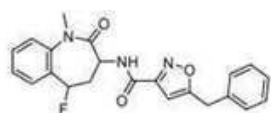
번호	구조	번호	구조
98A		209	
98B		210	
99		211	
100A		212	
100B		213	
101A		214	
101B		215	

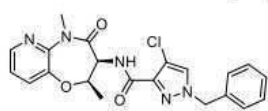
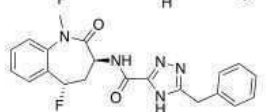
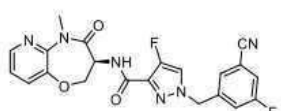
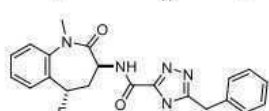
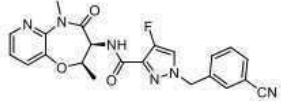
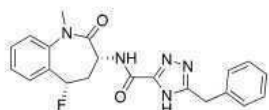
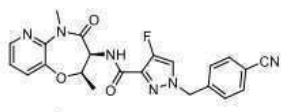
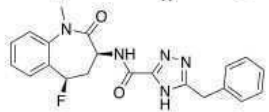
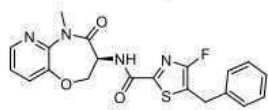
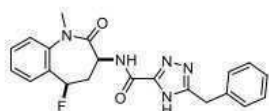
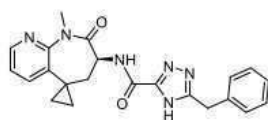
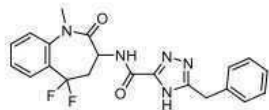
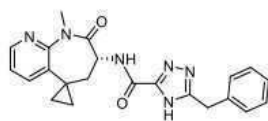
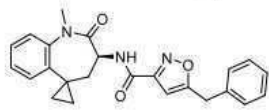
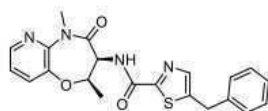
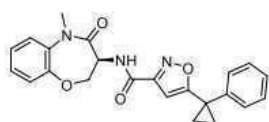
번호	구조	번호	구조
102A	 제 1 용리 이성질체	216	
102B	 제 2 용리 이성질체	217	
103A		218	
103B		219	
104A		220	
104B		221	
105A		222	

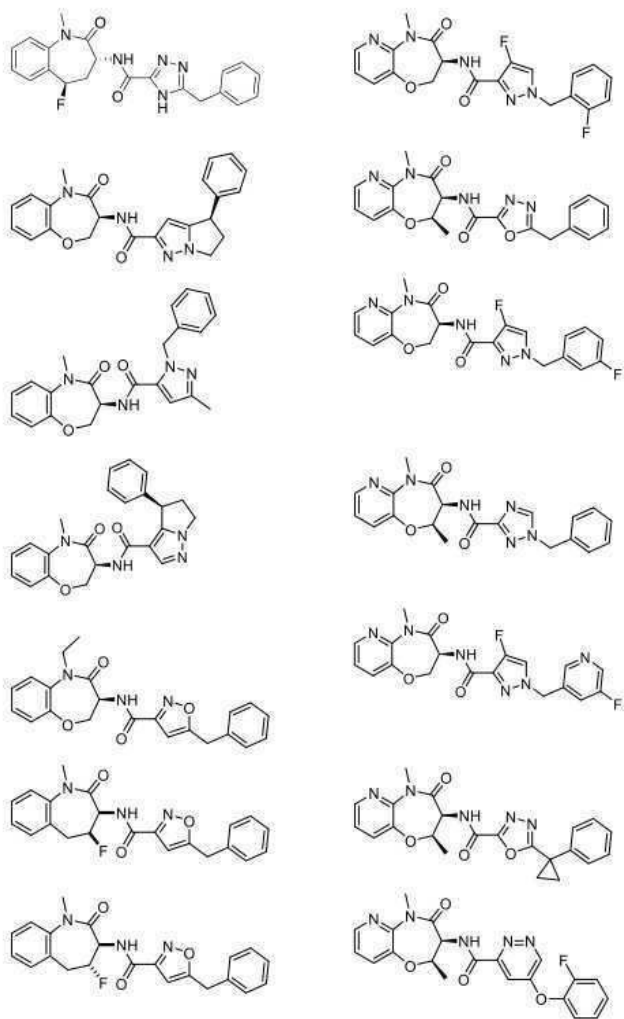
번호	구조	번호	구조
105B		223	
106		224	
107A		225	
107B		226	
108		227	
109A			

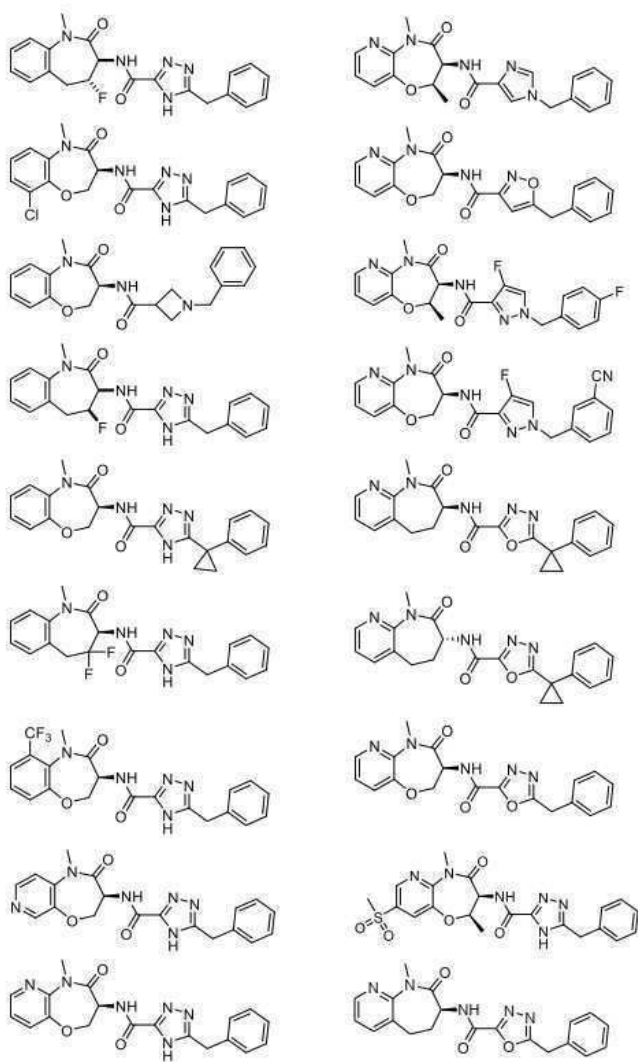
### 청구항 32

하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물.

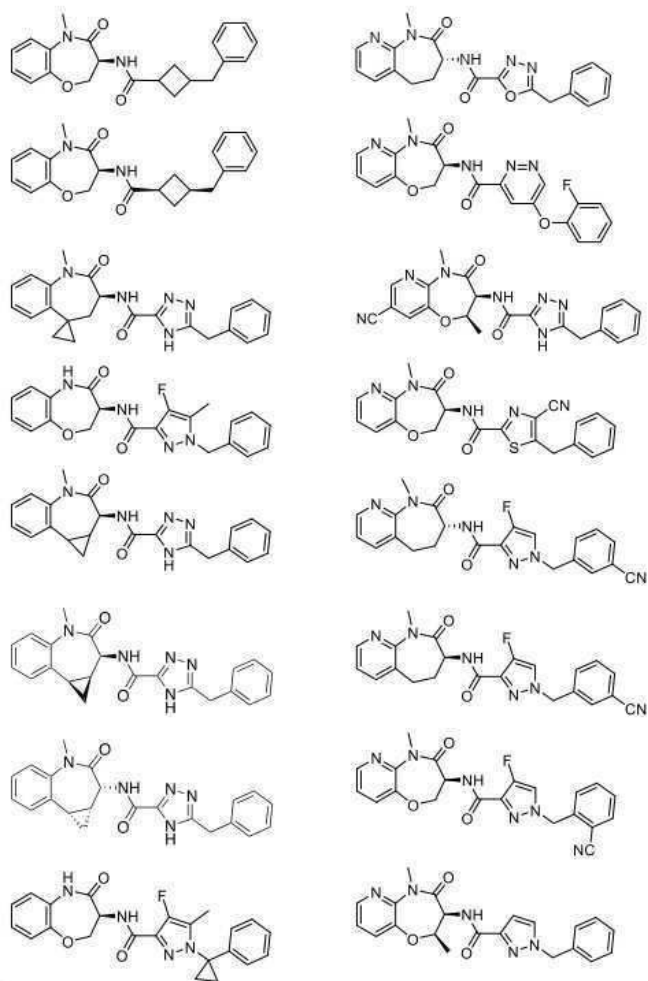


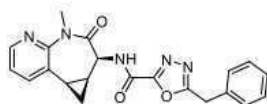
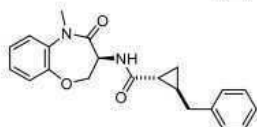
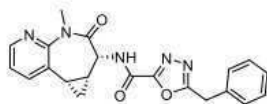
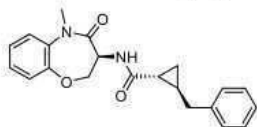
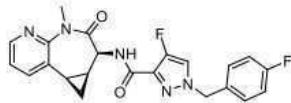
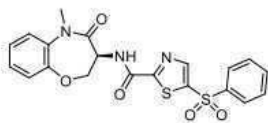
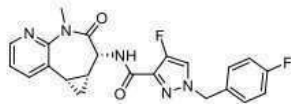
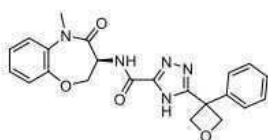




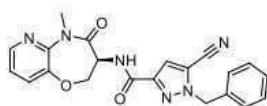
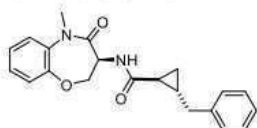




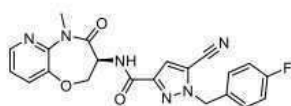
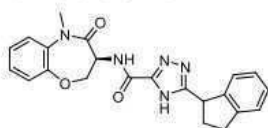


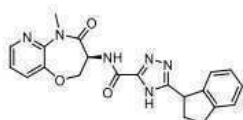


제 1 용리 이성질체

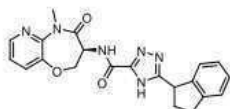


제 2 용리 이성질체

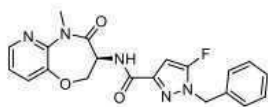
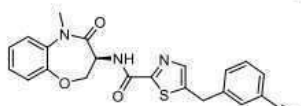
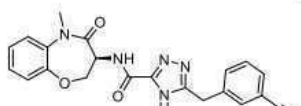
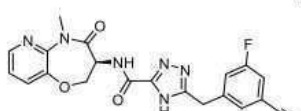
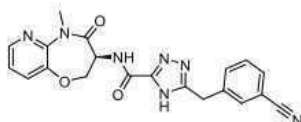
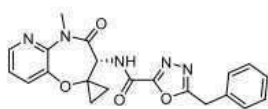
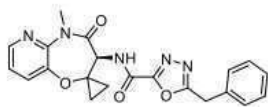
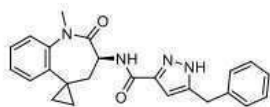
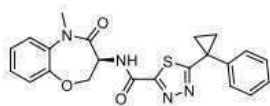
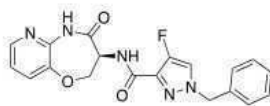
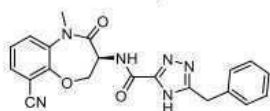
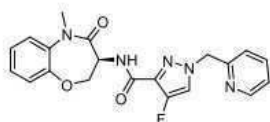


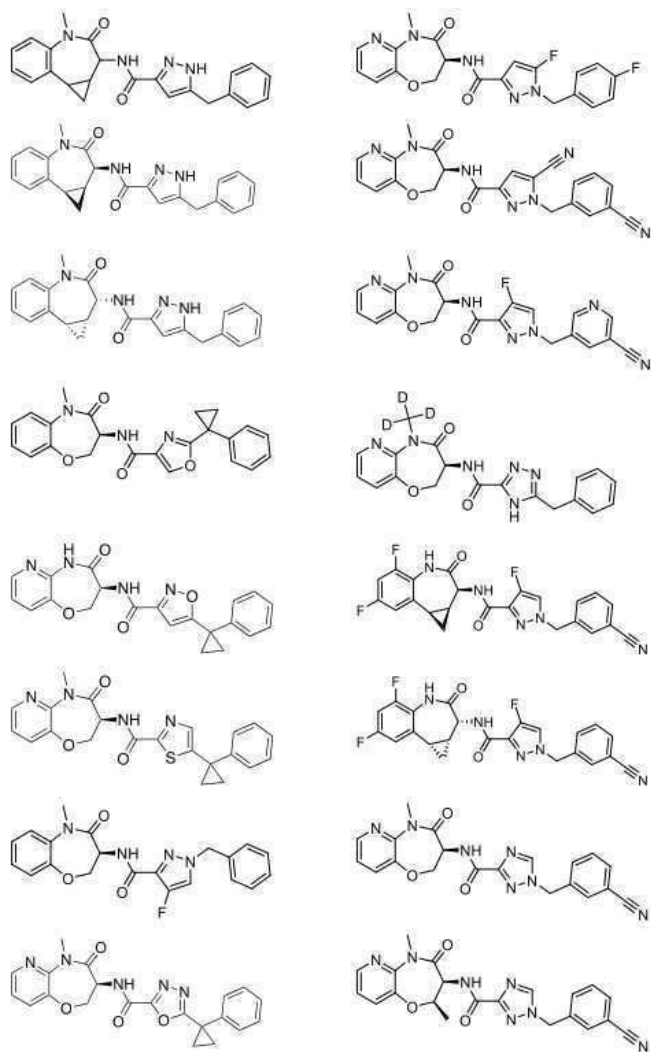


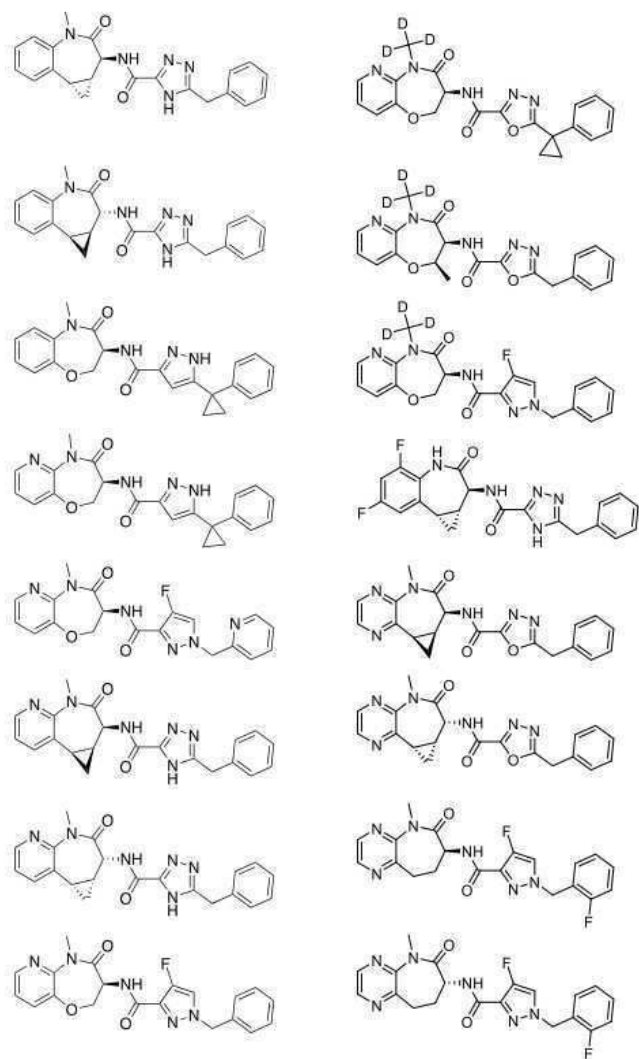
부분입체이성질체 1

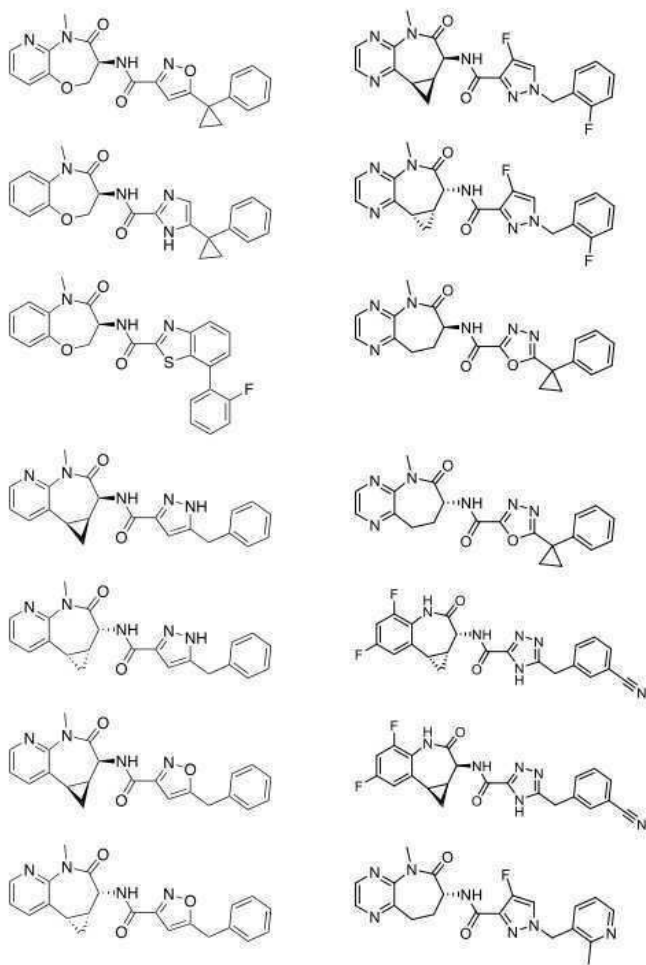


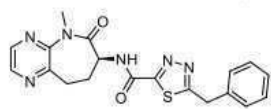
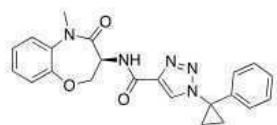
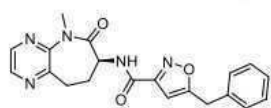
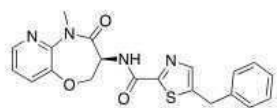
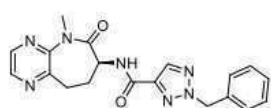
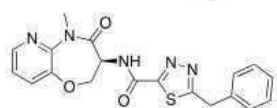
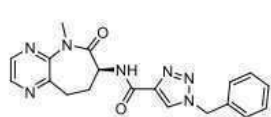
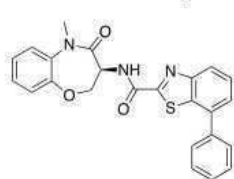
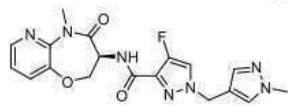
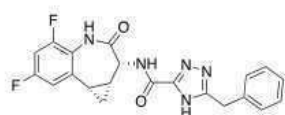
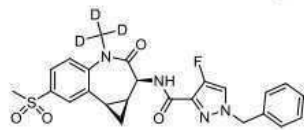
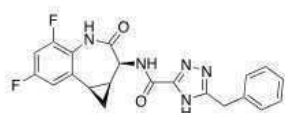
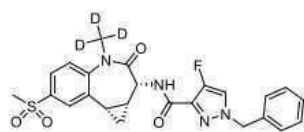
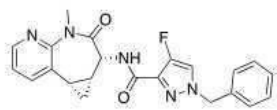
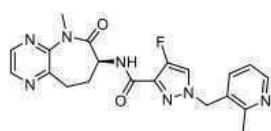
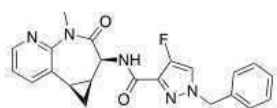
부분입체이성질체 2

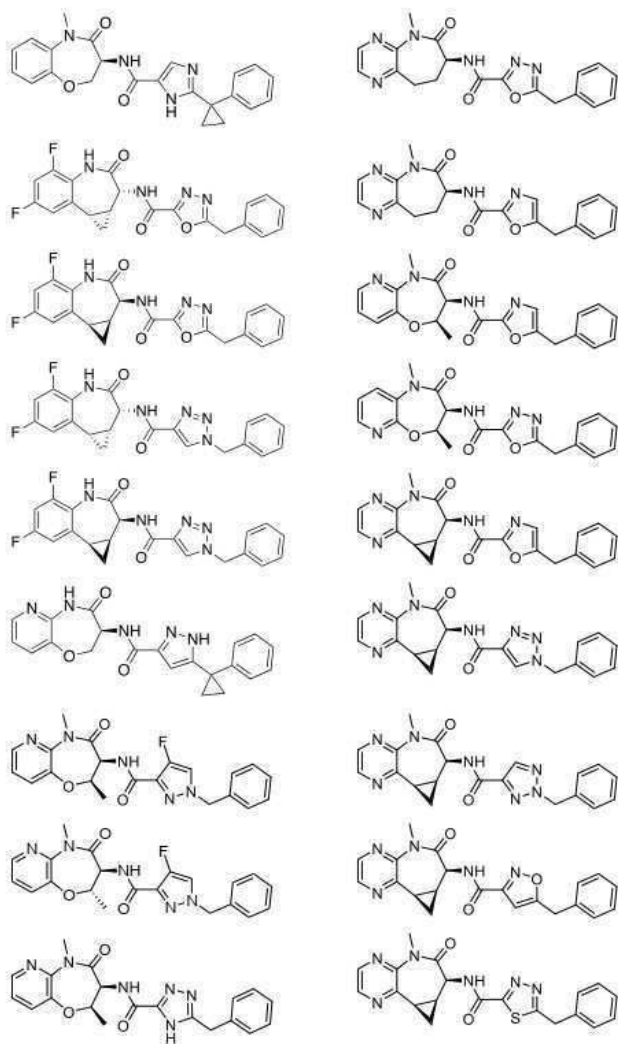




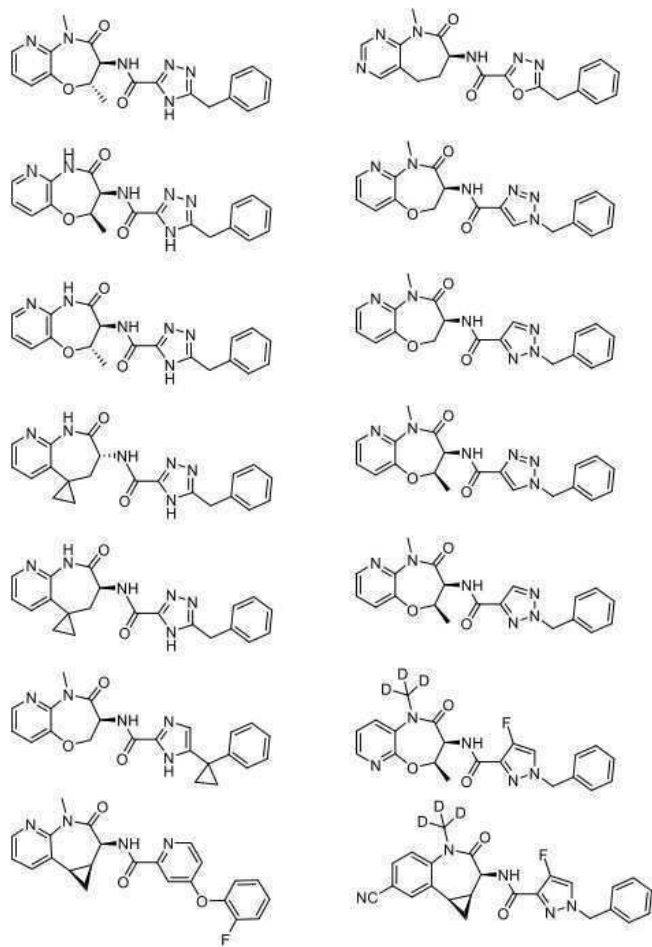


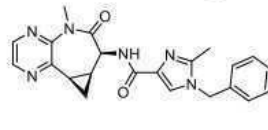
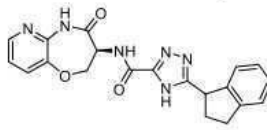
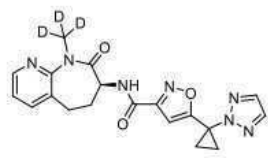
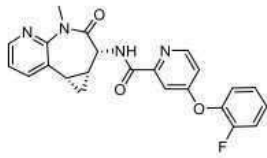




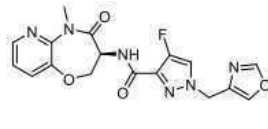
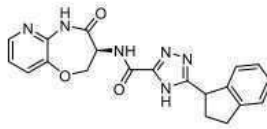




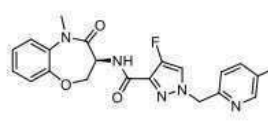
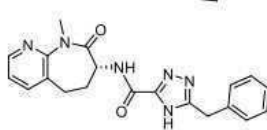
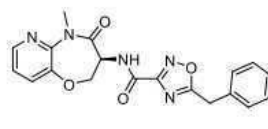
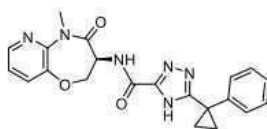
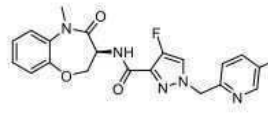
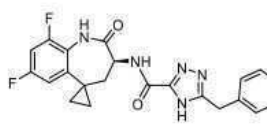
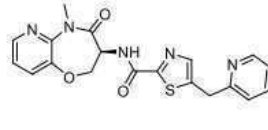
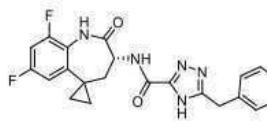


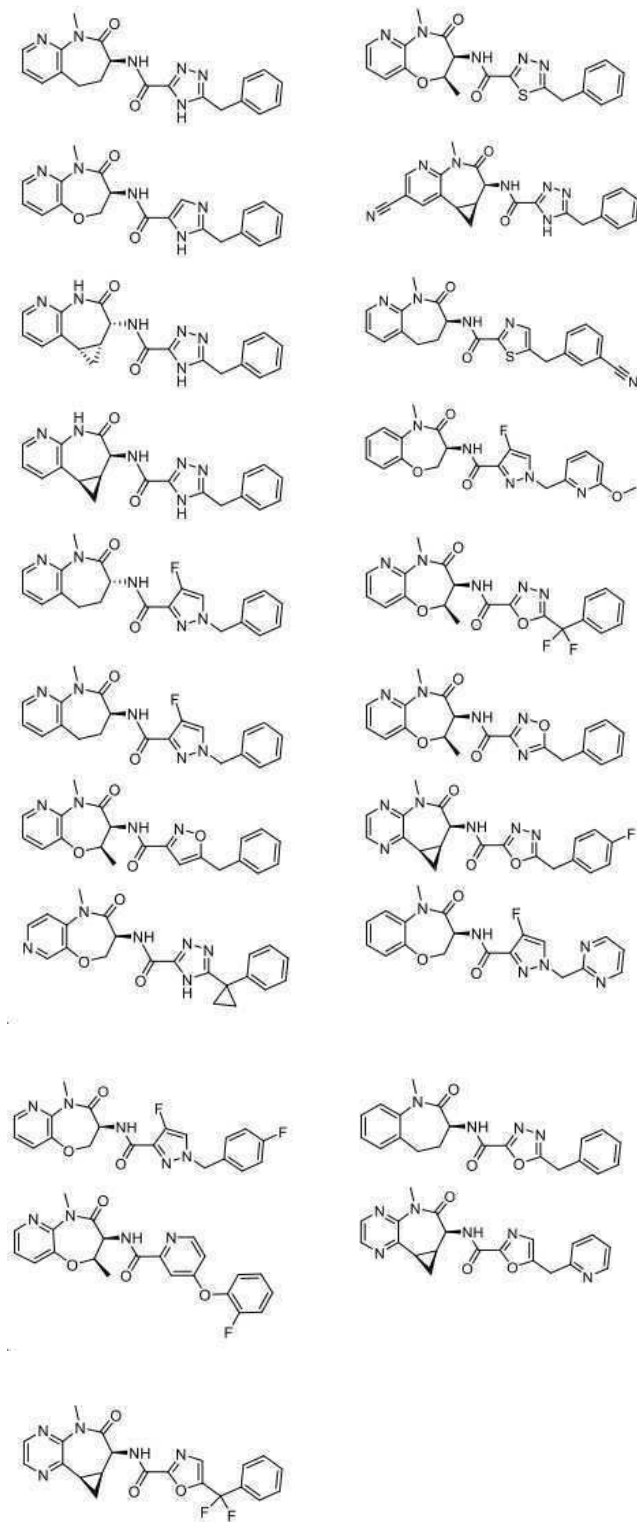


제 1 용리 이성질체



제 2 용리 이성질체

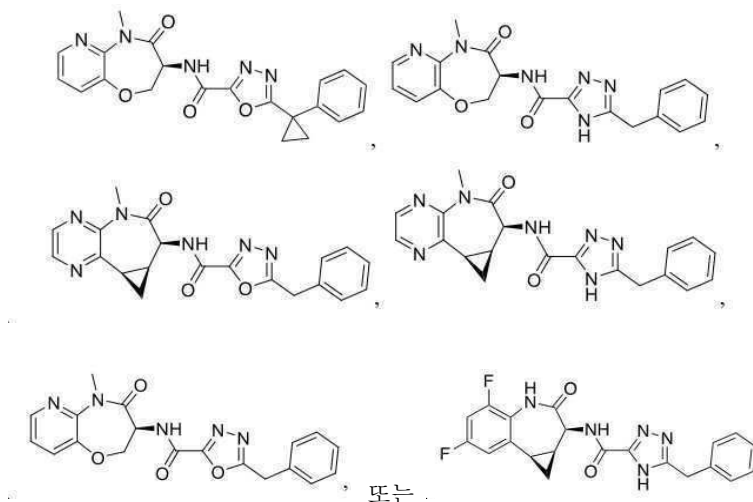




또는

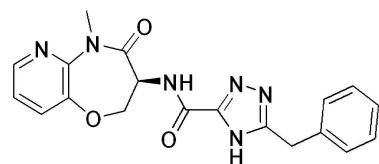
### 청구항 33

제32항에 있어서, 하기 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.



#### 청구항 34

하기 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



#### 청구항 35

제1항 내지 제5항, 제12항, 제13항, 제15항, 제18항 및 제31항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물 및 부형제를 포함하는, 수용체-상호작용 단백질 키나제 1-매개된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

질환 또는 장애는 염증성 질환 또는 장애, 괴저성 세포 질환, 신경퇴행성 질환, 중추신경계 질환, 안 질환, 악성종양, 면역-매개된 질환, 알레르기성 질환, 자가면역성 질환, 염증성 장 질환, 크론 질환, 궤양성 대장염, 건선, 망막 박리, 색소성 망막염, 시력 감퇴, 궤양, 아토피성 피부염, 류마티스성 관절염, 척추관절염, 통풍, SoJIA, 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 전신성 경피증, 항-인지질 증후군, 맥관염, 골관절염, 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역성 간염, 자가면역성 간담즙성 질환, 원발성 경화성 담관염, 신염, 소아 지방변증, 자가면역성 ITP, 이식 거부, 고체 장기의 국소빈혈 재관류 손상, 패혈증, 전신성 염증성 반응 증후군, 뇌혈관 사고, 심근 또는 심장경색, 헌팅턴병, 알츠하이머 질환, 파킨슨병, 천식, 다발성 경화증, 타입 I 당뇨병, 베게너 육아종증, 폐사르코이드증, 베체트병, 인터루킨-1 전환 효소 관련 열 증후군, 만성 폐색성 폐 질환, 종양 괴사 인자 수용체-관련 주기적 증후군, 치주염, 트라우마, 국소빈혈, 뇌졸중, 심장경색, 감염, 리소좀 저장 질환, 고세병, 크라베병, 니이먼-픽씨병, 근위축성 측색경화 (ALS/루게릭 병), HIV-관련 치매, 망막 퇴행성 질환, 녹내장, 노화-관련 시력 감퇴, 건선, 건선 관절염, 뇌 손상, 척수 손상, 치매, 헌팅턴병, 당뇨병성 신경병, 폴리글루타민 (폴리Q) 질환, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 뇌성국소빈혈, 프리드라이히 운동실조, 류마티스성 관절염, 노인성 치매, 또는 프리온 장애인 약제학적 조성물.

#### 청구항 36

수용체-상호작용 단백질 키나제 1-매개된 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제5항, 제12항, 제13항, 제15항, 제18항 및 제31항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 상기 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물의 사용 방법으로,

질환 또는 장애는 염증성 질환 또는 장애, 괴저성 세포 질환, 신경퇴행성 질환, 중추신경계 질환, 안 질환, 악성종양, 면역-매개된 질환, 알레르기성 질환, 자가면역성 질환, 염증성 장 질환, 크론 질환, 궤양성 대장염, 건

선, 망막 박리, 색소성 망막염, 시력 감퇴, 궤양, 아토피성 피부염, 류마티스성 관절염, 척추관절염, 통풍, SoJIA, 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 전신성 경피증, 항-인지질 증후군, 맥관염, 골관절염, 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역성 간염, 자가면역성 간담즙성 질환, 원발성 경화성 담관염, 신염, 소아 지방 변증, 자가면역성 ITP, 이식 거부, 고체 장기의 국소빈혈 재관류 손상, 패혈증, 전신성 염증성 반응 증후군, 뇌 혈관 사고, 심근 또는 심장경색, 헌팅턴병, 알츠하이머 질환, 파킨슨병, 천식, 다발성 경화증, 타입 I 당뇨병, 베게너 육아종증, 폐사르코이드증, 베체트병, 인터루킨-1 전환 효소 관련 열 증후군, 만성 폐색성 폐 질환, 중앙 괴사 인자 수용체-관련 주기적 증후군, 치주염, 트라우마, 국소빈혈, 뇌졸중, 심장경색, 감염, 리소좀 저장 질환, 고세병, 크라베병, 니이먼-픽씨병, 근위축성 측색경화 (ALS/루게릭 병), HIV-관련 치매, 망막 퇴행성 질환, 녹내장, 노화-관련 시력 감퇴, 건선, 건선 관절염, 뇌 손상, 척수 손상, 치매, 헌팅턴병, 당뇨신경병, 폴리글루타민 (폴리Q) 질환, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 뇌성국소빈혈, 프리드라이히 운동실조, 류마티스성 관절염, 노인성 치매, 또는 프리온 장애인 방법.

#### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 다발성 경화증, 근위축성 측색경화 (ALS/루게릭 병), 알츠하이머 질환, 류마티스성 관절염, 또는 건선인 방법.

#### 청구항 38

삭제

#### 청구항 39

삭제

#### 청구항 40

삭제

#### 청구항 41

삭제

#### 청구항 42

삭제

#### 청구항 43

삭제

#### 청구항 44

삭제

#### 청구항 45

삭제

#### 청구항 46

삭제

#### 청구항 47

삭제

#### 청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 이 출원은 2016년 2월 5일에 출원된 미국가출원번호 62/292,202, 2016년 5월 24에 출원된 62/341,019, 2016년 7월 18에 출원된 62/363,775, 2016년 9월 8일에 출원된 62/385,217, 및 2016년 11월3일에 출원된 62/417,219의 우선권을 35 U.S.C. 119(e) 하에서 주장한다. 이들 출원의 전체 내용은 참고로서 본출원에 포함된다.

[0003] 본 개시물은 일반적으로 키나제 저해제, 치료적 사용 방법이고, 및 그의 제조에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0004] 염증은 병원균 침투 및 조직 손상과 같은 유해한 자극에 대한 방어적 메커니즘이될 수 있지만, 만성 염증은 많은 인간 질환 가령 신경퇴행, 류마티스성 관절염, 자가면역성 및 염증성 질환, 및 암에서의 중요한 기저 인자이다. 유사하게, 감염 또는 손상된 세포의 제거에 유용한 세포 사멸 경로, 가령 괴사 및 아포토시스의 활성화는 또한 급성 및 만성 신경퇴행성 질환을 포함하는 인간 질환에 대한 중요한 기저 메카니즘이다.

[0005] 수용체-상호작용 단백질 키나제 1은 염증, 아포토시스 및 네크로토시스의 핵심 조절제이다. 수용체-상호작용 단백질 키나제 1은 활성화된 B 세포의 핵-인자 카파-경쇄 증가제 (NF- $\kappa$ B)에 의해 매개된 염증성 반응을 조절함에 있어서 중요한 역할을 가진다. 더욱 최근의 연구는, 그의 키나제 활성이 전통적으로 수동 및 비조절적이라고 생각되었고 독특한 형태학을 특징으로 하는 네크로토시스, 괴저성 세포 사멸 형태를 제어한다고 입증하였다. 추가로, 수용체-상호작용 단백질 키나제 1는 아포토시스 조절에 있어서 그 활성을 나타내는 프로-아포토시스 복합체의 일부이다.

[0006] 수용체-상호작용 단백질 키나제 1는 유비퀴틴화, 탈-유비퀴틴화 및 인산화를 포함하는 복잡하고 난해한 조절 메커니즘의 지배를 받는다. 이들 조절의 경우는 세포가 생존하고 염증성 반응을 활성화하고 또는 아포토시스 또는 네크로토시스를 통해 죽을지 여부를 종합적으로 결정한다. 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 신호전달 조절 장애는 과도한 염증 또는 세포 사멸을 유도할 수 있고, 반대로, 수용체-상호작용 단백질 키나제 1의 저해는 염증 또는 세포 사멸을 수반하는 질환에 대한 유효한 치료가 될 수 있다고 연구결과 밝혀졌다.

[0007] 설명

- [0008] 여기서 제공된 것은 수용체-상호작용 단백질 키나제 1의 저해제로서 유용한 화합물이다. 본 개시물은 또한 약제학적 조성물을 포함하는 조성물, 상기 화합물을 포함하는 키트, 및 상기 화합물을 사용 (또는 투여) 및 제조하는 방법을 제공한다. 본 개시물은 수용체-상호작용 단백질 키나제 1에 의해 매개된 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법에서의 사용을 위한 화합물 또는 그의 조성물을 추가로 제공한다. 또한, 본 개시물은 수용체-상호작용 단백질 키나제 1에 의해 매개된(또는 적어도 부분적으로 매개된) 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서의 상기 화합물 또는 그의 조성물의 용도를 제공한다.
- [0009] 특정의 구체예에서, 식 I의 화합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 식 IIc의 화합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 식 IIe의 화합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 식 IIIf의 화합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 식 V의 화합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 식 Va의 화합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 식 VI의 화합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 표 1에서와 같은 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 표 2에서와 같은 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 표 3에서와 같은 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공된다. 특정의 구체예에서, 표 4에서와 같은 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공된다.
- [0010] 여기서 기술된 임의의 식의 화합물을 포함하는 화합물, 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0011] 여기서 제공된 것은 약제에서의 사용을 위한 화합물 및 조성물이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물 및 조성물은 수용체-상호작용 단백질 키나제 1-매개된 질환 또는 장애의 치료에서의 사용을 위한 것이다.
- [0012] 치료적으로 유효한 양의 여기서 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 수용체-상호작용 단백질 키나제 1-매개된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0013] 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 염증성 장 질환, 크론 질환, 궤양성 대장염, 건선, 망막 박리, 색소성 망막염, 시력 감퇴, 궤장염, 아토피성 피부염, 류마티스성 관절염, 척추관절염, 통풍, SoJIA, 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 전신성 경피증, 항-인지질 증후군, 맥관염, 골관절염, 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역성 간염, 자가면역성 간담즙성 질환, 원발성 경화성 담관염, 신염, 소아 지방변증, 자가면역성 ITP, 이식 거부, 고체 장기의 국소빈혈 재관류 손상, 패혈증, 전신성 염증성 반응 증후군, 뇌혈관 사고, 심근 경색, 헌팅턴병, 알츠하이머 질환, 파킨슨병, 알레르기성 질환, 천식, 아토피성 피부염, 다발성 경화증, 타입 I 당뇨병, 베게너 육아종증, 페사르코이드증, 베체트병, 인터루킨-1 전환 효소 관련 열 증후군, 만성 폐색성 폐 질환, 중앙 피사 인자 수용체-관련 주기적 증후군, 또는 치근막염. 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 트라우마, 국소빈혈, 뇌졸중, 심장경색, 감염, 리소좀 저장 질환, 고세병, 크라베병, 니이먼-픽씨병, 패혈증, 파킨슨병, 알츠하이머 질환, 근위축성 측색경화 (ALS/루게릭 병), 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 망막 퇴행성 질환, 녹내장, 노화-관련 시력 감퇴, 류마티스성 관절염, 건선, 건선 관절염 또는 염증성 장 질환. 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 알츠하이머 질환, ALS, 프리드라이히 운동실조, 헌팅턴병, 노인성 치매, 파킨슨병, 또는 척수성근위축. 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 뇌 손상, 척수 손상, 치매, 뇌졸중, 알츠하이머 질환, ALS, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 당뇨병성 신경병, 폴리글루타민 (폴리Q) 질환, 뇌졸중, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 뇌성국소빈혈, 또는 프리온 장애이다.
- [0014] 1. 정의
- [0015] 다음 설명은 본 기술의 예시적 구체예를 규정한다. 그러나, 그러한 설명은 본 개시물의 범위에 대한 제한으로서 의도되지 않고 대신 예시적 구체예의 설명으로서 제공된 것으로 이해되어야만 한다.
- [0016] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 다음 단어, 구 및 기호는 이들이 사용된 문맥상 다르게 나타내는 것을 제외하고, 아래에 규정된 의미를 일반적으로 가진다고 의도된다.
- [0017] 두 개의 문자 또는 기호 사이가 아닌 대시 ( “-” )는 치환체에 대한 부착점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, -C(O)NH<sub>2</sub>는 탄소 원자를 통해 부착된다. 화학적 기의 처음 또는 말단에서의 대시는 편의를 위한 것이고; 화학적 기는 그의 통상의 의미를 잃지 않고 하나 이상의 대시를 사용하여 또는 없이 도시될 수 있다. 구조 내 선을 통해 그려진 물결선은 기의 부착점을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 필요하지 않는 한, 화학적 기가 기재된 또는 명명된 순서에 의한 어떠한 방향성 또는 입체화학도 나타내거나 암시되지 않는다.

- [0018] 접두어 “C<sub>u-v</sub>”는 다음 기가 u 내지 v 탄소 원자를 가진다는 것을 나타낸다. 예를 들어, “C<sub>1-6</sub> 알킬”은 알킬 기가 1 내지 6 탄소 원자를 가지는 것을 나타낸다.
- [0019] 여기서 “약” 값 또는 파라미터에 대한 언급은 값 또는 파라미터 그 자체에 관한 구체예를 포함 (및 기술)한다. 특정의 구체예에서, 용어 “약”은 표시된 양  $\pm 10\%$ 를 포함한다. 특정의 구체예에서, 용어 “약”은 표시된 양  $\pm 5\%$ 를 포함한다. 특정의 구체예에서, 용어 “약”은 표시된 양  $\pm 1\%$ 를 포함한다. 또한, 용어 “약 X”은 “X”의 설명을 포함한다. 또한, 단수 형태 “하나(a)” 및 “그(the)”는 문맥상 명백히 다르게 나타내지 않는다면 복수의 언급을 포함한다. 따라서, 예를 들어, “상기 화합물”에 대한 언급은 복수의 그러한 화합물을 포함하고 “어세이”에 대한 언급은 하나 이상의 어세이에 대한 언급 및 본 업계에서의 숙련자에게 공지된 그의 동등물을 포함한다.
- [0020] “알킬”은 비분지 또는 분지 포화 탄화수소 사슬을 지칭한다. 여기서 사용된 바와 같은, 알킬은 1 내지 20 탄소 원자 (즉, C<sub>1-20</sub> 알킬), 1 내지 8 탄소 원자 (즉, C<sub>1-8</sub> 알킬), 1 내지 6 탄소 원자 (즉, C<sub>1-6</sub> 알킬), 또는 1 내지 4 탄소 원자 (즉, C<sub>1-4</sub> 알킬)을 가진다. 특정의 구체예에서, 알킬은 1 내지 12 탄소 원자 (즉, C<sub>1-12</sub> 알킬)을 가진다. 알킬 기의 예시는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 포함한다. 특정의 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 화학적 명칭에 의해 명명될 때 또는 분자 식에 의해 확인된 때, 그 수의 탄소를 갖는 모든 위치 이성질체가 포함될 수 있다; 따라서, 예를 들어, “부틸”은 n-부틸 (즉  $-(CH_2)_3CH_3$ ), sec-부틸 (즉  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 이소부틸 (즉  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ) 및 tert-부틸 (즉  $-C(CH_3)_3$ )를 포함하고; 그리고 “프로필”은 n-프로필 (즉  $-(CH_2)_2CH_3$ ) 및 이소프로필 (즉  $-CH(CH_3)_2$ )을 포함한다.
- [0021] “알케닐”은 적어도 하나의 탄소-탄소 2중 결합을 함유하고 2 내지 20 탄소 원자 (즉, C<sub>2-20</sub> 알케닐), 2 내지 8 탄소 원자 (즉, C<sub>2-8</sub> 알케닐), 2 내지 6 탄소 원자 (즉, C<sub>2-6</sub> 알케닐), 또는 2 내지 4 탄소 원자 (즉, C<sub>2-4</sub> 알케닐)를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기의 예시는 에테닐, 프로페닐, 부타디에닐 (1,2-부타디에닐 및 1,3-부타디에닐을 포함하는)를 포함한다.
- [0022] “알키닐”은 적어도 하나의 탄소-탄소 3중 결합을 함유하고 2 내지 20 탄소 원자 (즉, C<sub>2-20</sub> 알키닐), 2 내지 8 탄소 원자 (즉, C<sub>2-8</sub> 알키닐), 2 내지 6 탄소 원자 (즉, C<sub>2-6</sub> 알키닐), 또는 2 내지 4 탄소 원자 (즉, C<sub>2-4</sub> 알키닐)를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 용어 “알키닐”은 하나의 3중 결합 및 하나의 2중 결합을 갖는 기를 또한 포함한다.
- [0023] “알콕시”는 기 “알킬-O-”를 지칭한다. 알콕시 기의 예시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥소키, 및 1,2-디메틸부톡시를 포함한다.
- [0024] “알킬티오”는 기 “알킬-S-”를 지칭한다.
- [0025] “아실”은 기  $-C(O)R$ 를 지칭하고, 여기서 R는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은, 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 아실의 예시는 포밀, 아세틸, 시클로헥실카보닐, 시클로헥실메틸-카보닐, 및 벤조일을 포함한다.
- [0026] “아미도”는 기  $-C(O)NR^yR^z$ 를 지칭하는 “C-아미도” 기 및 기  $-NR^yC(O)R^z$ 를 지칭하는 “N-아미도” 기 둘 다를 지칭하고, 여기서 R<sup>y</sup> 및 R<sup>z</sup>는 수소, 알킬, 아릴, 할로알킬, 또는 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.
- [0027] “아미노”는 기  $-NR^yR^z$ 를 지칭하고 여기서 R<sup>y</sup> 및 R<sup>z</sup>는 수소, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.
- [0028] “아미디노”는  $-C(NH)(NH_2)$ 를 지칭한다. 특정의 구체예에서, “아미디노”는  $-C(NR)(NR_2)$ 를 지칭하고, 여기서 각각의 R는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0029] “아릴”은 융합된 시스템을 포함하는 단일 링 (예를 들어 모노시클릭) 또는 복수의 링 (예를 들어 비시클릭 또는 트리시클릭)를 갖는 방향족 카보시클릭 기를 지칭한다. 여기서 사용된 바와 같은, 아릴은 6 내지 20 링 탄소



원자 (즉,  $C_{6-20}$  아릴), 6 내지 12 탄소 링 원자 (즉,  $C_{6-12}$  아릴), 또는 6 내지 10 탄소 링 원자 (즉,  $C_{6-10}$  아릴)을 가진다. 특정의 구체예에서, 아릴은 6 내지 18 탄소 링 원자 (즉,  $C_{6-18}$  아릴)을 가진다. 아릴 기의 예시는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 및 안트릴을 포함한다. 그러나, 아릴은 아래에 정의된 헤테로아릴을 포함하거나 어떤 식으로도 중복되지 않는다. 하나 이상의 아릴 기가 헤테로아릴과 융합되면, 결과로서 얻어진 링 시스템은 헤테로아릴이다. 하나 이상의 아릴 기가 헤테로시클릴과 융합되면, 결과로서 얻어진 링 시스템은 헤테로시클릴이다.

[0030] “아지도”는  $-N_3$ 를 지칭한다.

[0031] “아릴알킬” 또는 “아르알킬”은 기 “아릴-알킬-”을 지칭한다.

[0032] “카바모일”은 기  $-O-C(O)NR^YR^Z$ 를 지칭하는 “O-카바모일” 기 및 기  $-NR^YC(O)OR^Z$ 를 지칭하는 “N-카바모일” 기 둘 다를 지칭하고, 여기서  $R^Y$  및  $R^Z$ 는 수소, 알킬, 아릴, 할로알킬, 또는 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.

[0033] “카복실”은  $-C(O)OH$ 를 지칭한다.

[0034] “카복실 에스테르” 또는 “에스테르”는  $-OC(O)R$  및  $-C(O)OR$  둘 다를 지칭하고, 여기서 R는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0035] “시아노” 또는 “카보니트릴”은 기  $-CN$ 를 지칭한다.

[0036] “시클로알킬”은 융합된, 가교된, 및 스피로 링 시스템을 포함하는 단일 링 또는 복수의 링을 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화 시클릭 알킬 기를 지칭한다. 용어 “시클로알킬”은 시클로알케닐 기 (즉 적어도 하나의 2중 결합을 갖는 시클릭 기)를 포함한다. 여기서 사용된 바와 같은, 시클로알킬은 3 내지 20 링 탄소 원자 (즉,  $C_{3-20}$  시클로알킬), 3 내지 12 링 탄소 원자 (즉,  $C_{3-12}$  시클로알킬), 3 내지 10 링 탄소 원자 (즉,  $C_{3-10}$  시클로알킬), 3 내지 8 링 탄소 원자 (즉,  $C_{3-8}$  시클로알킬), 또는 3 내지 6 링 탄소 원자 (즉,  $C_{3-6}$  시클로알킬)을 가진다. 특정의 구체예에서, 시클로알킬은 3 내지 15 링 탄소 원자 (즉,  $C_{3-15}$  시클로알킬)을 가진다. 시클로알킬 기의 예시는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다. 추가로, 용어 시클로알킬은 분자의 나머지에 대한 부착과 무관하게 아릴 링에 융합될 수 있는 임의의 비-방향족 링을 포함하도록 의도된다.

[0037] 특정의 구체예에서, 시클로알킬은 동일 탄소 원자 상 치환에 대해 두 개의 위치가 있을 때 “스피로 시클로알킬”을 또한 포함한다. 모노시클릭 라디칼은, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 라디칼은, 예를 들어, 아다만틸, 노르보닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다.

[0038] “구아니디노”는  $-NHC(NH)(NH_2)$ 를 지칭한다. 특정의 구체예에서, “구아니디노”는  $-NRC(NR)(NR_2)$ 를 지칭하고, 여기서 각각의 R는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0039] “시클로알킬알킬”은 기 “시클로알킬-알킬-”을 지칭한다.

[0040] “히드라지노”는  $-NHNH_2$ 를 지칭한다.

[0041] “이미노”는 기  $-C(NR)R$ 를 지칭하고, 여기서 각각의 R는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0042] “이미도”는 기  $-C(O)NRC(O)R$ 를 지칭하고, 여기서 각각의 R는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0043] “할로젠” 또는 “할로”는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다.

- [0044] “할로알킬”은 위에서 정의된 바와 같은 비분지 또는 분지 알킬 기를 지칭하고, 여기서 하나 이상의 수소 원자가 할로젠에 의해 대체된다. 예를 들어, 잔기가 하나 초과할로젠으로 치환된 경우, 부착된 할로젠 모이어티의 수에 상응하는 접두어를 사용함에 의해 언급될 수 있다. 디할로알킬 및 트리할로알킬은 두 개의 (“디”) 또는 세 개의 (“트리”) 할로 기로 치환된 알킬을 지칭하고, 이는 반드시 동일한 할로젠이 아닐 수 있다. 할로알킬의 예시는 디플루오로메틸 ( $-\text{CHF}_2$ ) 및 트리플루오로메틸 ( $-\text{CF}_3$ )를 포함한다. 특정의 구체예에서, 할로알킬의 예시는 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 포함한다.
- [0045] “할로알콕시”는 위에서 정의된 바와 같은 알콕시 기를 지칭하고, 여기서 하나 이상의 수소 원자가 할로젠에 의해 대체된다.
- [0046] “히드록시알킬”은 위에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하고, 여기서 하나 이상의 수소 원자가 히드록시기에 의해 대체된다.
- [0047] “헤테로알킬”은 탄소 원자 (및 임의의 관련 수소 원자) 중 하나 이상이 각각 독립적으로 동일 또는 상이한 헤테로원자 기로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 용어 “헤테로알킬”은 탄소 및 헤테로원자를 갖는 비분지 또는 분지 포화 사슬을 포함한다. 예시로서, 1, 2 또는 3 탄소 원자가 동일 또는 상이한 헤테로원자로 독립적으로 대체될 수 있다. 헤테로원자 기는  $-\text{NR}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다, 여기서 R는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로알킬 기의 예시는  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{NRCH}_3$ , 및  $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ 를 포함하고, 여기서 R는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 특정의 구체예에서, 헤테로알킬 기의 예시는  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ , 및  $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ 를 포함하고, 여기서 R는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 여기서 사용된 바와 같은, 헤테로알킬은 1 내지 10 탄소 원자, 1 내지 8 탄소 원자, 또는 1 내지 4 탄소 원자; 그리고 1 내지 3 헤테로원자, 1 내지 2 헤테로원자, 또는 1 헤테로원자를 포함한다. 특정의 구체예에서, 용어 “헤테로알킬”은 분자의 나머지에 대한 부착점이 탄소 원자를 통하는 것을 필요로 한다.
- [0048] “헤테로아릴”은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 링 헤테로원자와의, 단일 링, 복수의 링, 또는 복수의 융합된 링을 갖는 방향족 기를 지칭한다. 여기서 사용된 바와 같은, 헤테로아릴은 1 내지 20 링 탄소 원자 (즉,  $\text{C}_{1-20}$  헤테로아릴), 3 내지 12 링 탄소 원자 (즉,  $\text{C}_{3-12}$  헤테로아릴), 또는 3 내지 8 탄소 링 원자 (즉,  $\text{C}_{3-8}$  헤테로아릴); 그리고 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 헤테로원자, 1 내지 4 헤테로원자, 1 내지 3 링 헤테로원자, 1 내지 2 링 헤테로원자, 또는 1 링 헤테로원자를 포함한다. 특정의 구체예에서, 용어 “헤테로아릴”은 5-14 원 링 시스템을 지칭한다. 특정의 구체예에서, 헤테로아릴은 1 내지 13 링 탄소 원자 (즉,  $\text{C}_{3-12}$  헤테로아릴)을 포함한다. 특정의 구체예에서, 헤테로아릴은 1 내지 6 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예시는 피리미디닐, 퓨리닐, 피리디닐, 피리다지닐, 벤조티아졸릴, 및 피라졸릴을 포함한다. 융합된-헤테로아릴 링의 예시는 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조[b]티오펜릴, 인다졸릴, 벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 및 이미다조[1,5-a]피리디닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않고, 여기서 헤테로아릴은 융합된 시스템의 링을 통해 결합될 수 있다. 특정의 구체예에서, 헤테로아릴 기의 예시는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오펜릴), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜릴, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜릴 (즉, 티에닐)을 포함한다. 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 단일 또는 복수의 융합된 링을 갖는 임의의 방향족 링이 분자의 나머지에 대한 부착과 무관하게 (즉, 융합된 링 중 어느 하나를 통해) 헤테로아릴로 고려된다. 헤테로아릴은 위에서 정의된

바와 같은 아릴을 포함하거나 이와 중복되지 않는다.

[0049] “헤테로아릴알킬”은 기 “헤테로아릴-알킬-”을 지칭한다.

[0050] “헤테로시클릴”은, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 링 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 시클릭 알킬 기를 지칭한다. 용어 “헤테로시클릴”은 헤테로시클로알케닐 기 (즉 헤테로시클릴 기를 갖는 적어도 하나의 2중 결합), 가교된-헤테로시클릴 기, 융합된-헤테로시클릴 기, 및 스피로-헤테로시클릴 기를 포함한다. 헤테로시클릴은 단일 링 또는 복수의 링일 수 있고 여기서 복수의 링은 융합, 가교, 또는 스피로일 수 있다. 특정의 구체예에서, 헤테로시클릴은 하나 이상의 옥소 (C=O) 또는 N-옥사이드 (N-O-) 모이어티를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 링은 부착 (즉, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있는)과 무관하게 헤테로시클릴로 고려된다. 추가로, 용어 헤테로시클릴은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 링을 포함하는 의도이고, 이 링은 분자의 나머지에 대한 부착과 무관하게 아릴 또는 헤테로아릴 링에 융합될 수 있다. 여기서 사용된 바와 같은, 헤테로시클릴은 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 링 헤테로원자, 1 내지 4 링 헤테로원자, 1 내지 3 링 헤테로원자, 1 내지 2 링 헤테로원자, 또는 1 링 헤테로원자를 갖고; 2 내지 20 링 탄소 원자 (즉, C<sub>2-20</sub> 헤테로시클릴), 2 내지 12 링 탄소 원자 (즉, C<sub>2-12</sub> 헤테로시클릴), 2 내지 10 링 탄소 원자 (즉, C<sub>2-10</sub> 헤테로시클릴), 2 내지 8 링 탄소 원자 (즉, C<sub>2-8</sub> 헤테로시클릴), 3 내지 12 링 탄소 원자 (즉, C<sub>3-12</sub> 헤테로시클릴), 3 내지 8 링 탄소 원자 (즉, C<sub>3-8</sub> 헤테로시클릴), 또는 3 내지 6 링 탄소 원자 (즉, C<sub>3-6</sub> 헤테로시클릴)을 가진다. 헤테로시클릴 기의 예시는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 및 모르폴리닐을 포함한다. 특정의 구체예에서, 헤테로시클릴 기의 예시는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드رو푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함한다. 또한 여기서 사용된, 용어 “스피로-헤테로시클릴”은 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이 하나 이상의 부가적 링을 가지고, 여기서 하나 이상의 부가적 링은 3- 내지 10-원 시클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 여기서 하나 이상의 부가적 링의 단일 원자는 또한 3- 내지 10-원 헤테로시클릴의 원자인 링 시스템을 지칭한다. 스피로-헤테로시클릴 링의 예시는 비시클릭 및 트리시클릭 링 시스템, 가령 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노나닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥타닐, 및 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐을 포함한다. 융합된-헤테로시클릴 링의 예시는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 인돌리닐, 및 이소인돌리닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않고, 여기서 헤테로시클릴은 융합된 시스템의 링을 통해 결합될 수 있다.

[0051] “히드록시” 또는 “히드록실”은 기 -OH를 지칭한다.

[0052] “옥소”는 기 (=O) 또는 (O)를 지칭한다.

[0053] “니트로”는 기 -NO<sub>2</sub>를 지칭한다.

[0054] “헤테로시클릴알킬”은 기 “헤테로시클릴-알킬-”을 지칭한다.

[0055] “옥심”은 기 -CR(=NOH)를 지칭하고 여기서 R는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0056] “설폰일”은 기 -S(O)<sub>2</sub>R를 지칭하고, 여기서 R는 알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 아릴이다. 설폰일의 예시는 메틸설폰일, 에틸설폰일, 페닐설폰일, 및 톨루엔설폰일이다.

[0057] “설피닐”은 기 -S(O)R를 지칭하고, 여기서 R는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 설피닐의 예시는 메틸설피닐, 에틸설피닐, 페닐설피닐 및 톨루엔설피닐이다.

[0058] “설포나미도”는 기 -SO<sub>2</sub>NRR 및 -NRSO<sub>2</sub>R를 지칭하고, 여기서 각각의 R는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0059] “알킬설폰일”은 기 -S(O)<sub>2</sub>R를 지칭하고, 여기서 R는 알킬이다.

- [0060] “알킬설피닐”은 기  $-S(O)R$ 를 지칭하고, 여기서 R는 알킬이다.
- [0061] “티오시아네이트”는 기  $-SCN$ 를 지칭한다.
- [0062] “티올”은 기  $-SH$ 를 지칭한다.
- [0063] “티옥소” 또는 “티온”은 기  $(=S)$  또는  $(S)$ 를 지칭한다.
- [0064] 위에서 정의된 용어 중 어느 것의 특정의 구체예에서,  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0065] 위에서 정의된 용어 중 어느 것의 특정의 구체예에서, R는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 특정의 흔히 사용된 대안적 화학적 명칭이 사용될 수 있다. 예를 들어, 2가 기 가령 2가 “알킬” 기, 2가 “아릴” 기, 등은, “알킬렌” 기 또는 “알킬레닐” 기, “아릴렌” 기 또는 “아릴레닐” 기, 각각으로서 또한 언급될 수 있다. 또한, 명시적으로 다르게 표시되지 않는 한, 기의 조합이 여기서 하나의 모이어티로서 언급된 경우, 예를 들어 아릴알킬, 마지막으로 언급된 기는 모이어티가 분자의 나머지에 부착된 원자를 함유한다.
- [0066] 용어 “임의의” 또는 “임의로”는 다음에 기술되는 사건 또는 환경이 발생할 수도 하지 않을 수도 있고, 그 설명은 상기 사건 또는 환경이 발생하거나 발생하지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 또한, 용어 “임의로 치환된”은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 수소 외의 모이어티에 의해 대체되거나 대체되지 않을 수 있음을 지칭한다.
- [0067] 용어 “치환된”은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 수소가 아닌 하나 이상의 치환체로 대체되고, 단 지정된 원자의 정상 원자수를 넘지 않음을 의미한다. 하나 이상의 치환체는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아미노, 아미도, 아미디노, 아릴, 아지도, 카바모일, 카복실, 카복실 에스테르, 시아노, 구아니디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록시, 히드라지노, 이미노, 옥소, 니트로, 알킬설피닐, 술폰산, 알킬설폰, 티오시아네이트, 티올, 티온, 또는 그의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0068] 특정의 구체예에서, 여기서 사용된 용어 “치환된”은 적어도 하나의 수소 원자가 비-수소 원자 가령, 비제한적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 아실, 아미도, 아미노, 아미디노, 아릴, 아르알킬, 아지도, 카바모일, 카복실, 카복실 에스테르, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 구아나디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 히드라진, 히드라존, 이미노, 이미도, 히드록시, 옥소, 옥심, 니트로, 설폰, 설피닐, 알킬설폰, 알킬설피닐, 티오시아네이트, 설피닉산, 술폰산, 설폰아미도, 티올, 티옥소, N-옥사이드, 또는  $-Si(R^{100})_3$  여기서 각각의  $R^{100}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴임, 예의 결합에 의해 대체된 상기 기 (즉, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로알킬) 중 어느 것을 의미한다.
- [0069] 특정의 구체예에서, 여기서 사용된 용어 “치환된”은 적어도 하나의 수소 원자가 비-수소 원자 가령, 비제한적으로: 알킬 기, 할로알킬 기, 할로젠 원자 가령 F, Cl, Br, 및 I; 알케닐, 할로알케닐 기, 알키닐 기, 할로알키닐 기, 시클릭 기 가령 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴 기, 기 가령 히드록시 기, 알콕시 기, 및 에스테르 기 내 산소 원자; 기 가령 티올 기, 티오알킬 기, 티오할로알킬 기, 설폰 기, 설폰닐 기, 및 설폰사이드 기 내 황 원자; 기 가령 아민, 아미드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 에나민 내 질소 원자; 기 가령 트리알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기, 및 트리아릴실릴 기 내 규소 원자; 그리고 다양한 다른 기 내 다른 헤테로원자에의 결합에 의해 대체된 상기 기 (즉, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 시클로알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 히드록시알킬 및/또는 알콕시알킬) 중 어느 것을 의미한다. “치환된”은 또한 하나 이상의 수소 원자가 헤테로원자 가령 옥소, 카보닐, 포밀, 카복실, 카보네이트, 및 에스테르 기 내 산소; 그리고 기 가령 이민, 옥심, 히드라존, 및 니트릴 내 질소에 더 고-차원 결합 (예를 들어, 2중- 또는 3중-결합)에 의해 대체된 상기 기 중 어느 것을 의미한다.
- [0070] 특정의 구체예에서, “치환된”은 하나 이상의 수소 원자가 중수소, 할로, 시아노, 니트로, 아지도, 옥소,



알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴,  $-NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(=O)R^h$ ,  $-NR^gC(=O)NR^hR^h$ ,  $-NR^gC(=O)OR^h$ ,

[0071]  $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$ ,  $-C(=O)R^g$ ,  $-C(=O)OR^g$ ,  $-OC(=O)OR^g$ ,  $-OC(=O)R^g$ ,  $-C(=O)NR^gR^h$ ,  $-OC(=O)NR^gR^h$ ,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(=O)R^g$ ,  $-S(=O)_2R^g$ ,  $-OS(=O)_{1-2}R^g$ ,  $-S(=O)_{1-2}OR^g$ ,  $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $=NSO_2R^g$ ,  $=NOR^g$ ,

[0072]  $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$  또는  $-OCF_3$ 로 독립적으로 대체되는 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기 중 어느 것을 포함한다. 특정의 구체예에서, “치환된”은 또한 하나 이상의 수소 원자가  $-C(=O)R^g$ ,  $-C(=O)OR^g$ ,

[0073]  $-C(=O)NR^gR^h$ ,  $-CH_2SO_2R^g$ ,  $-CH_2SO_2NR^gR^h$ 로 대체된 상기 기 중 어느 것을 의미한다. 특정의 구체예에서, “치환된”은 추가로 하나 이상의 수소 원자가  $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $-CH_2S(O)R^g$ ,  $-CH_2S(O)NR^gR^h$ ,  $-OC(=O)OR^g$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$  또는  $-OCF_3$ 에 의해 대체된 상기 기 중 어느 것을 의미한다. 특정의 구체예에서, “치환된”은 추가로 하나 이상의 수소 원자가 아미노, 시아노, 히드록시, 이미노, 니트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, N-헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로아릴알킬 기에의 결합에 의해 대체된 상기 기 중 어느 것을 의미한다. 상기에서,  $R^g$  및  $R^h$  및  $R^i$ 는 동일 또는 상이하고 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로아릴알킬이고, 또는  $R^g$  및  $R^h$  및  $R^i$  중 두 개는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어 헤테로시클릴 링으로 임의로 치환된 옥소, 할로 또는 알킬로 임의로 치환된 옥소, 할로, 아미노, 히드록시 또는 알콕시를 형성한다. 구체예에서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로아릴알킬의 각각은 독립적으로 하나 이상의 옥소, 알킬, 할로, 아미노, 히드록시 또는 알콕시로 임의로 치환된다. 또한, 상기 치환체의 각각은 또한 상기 치환체 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있다.

[0074] 무제한으로 첨부된 추가 치환체로 치환체 (예를 들어, 자체 치환된 아릴 기로 치환되고, 이는 추가로 치환된 헤테로알킬 기에 의해 치환된 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴, 등)를 정의함에 의해 도달되는 중합체 또는 유사한 불확정 구조를 여기서 포함시키는 의도가 아니다. 다르게 나타내지 않는 한, 여기서 기술된 화합물 내 일련의 치환의 최대 수는 3이다. 예를 들어, 두 개의 다른 치환된 아릴 기를 갖는 치환된 아릴 기의 일련의 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴에 제한된다. 유사하게, 상기 정의는 허용할 수 없는 치환 패턴 (예를 들어, 5 불소로 치환된 메틸 또는 두 개의 인접한 산소 링 원자를 갖는 헤테로아릴 기)를 포함하지 않도록 의도된다. 그러한 허용할 수 없는 치환 패턴은 숙련된 기술자에게 널리 공지되어 있다. 화학적 기를 수식하기 위해 사용될 때, 용어 “치환된”은 여기서 정의된 다른 화학적 기를 기술할 수 있다. 다르게 특정되지 않는 한, 기가 임의로 치환된다고 기술된 경우, 기의 임의의 치환체는 자체가 비치환된다. 예를 들어, 특정의 구체예에서, 용어 “치환된 알킬”은 히드록시, 할로, 알콕시, 아실, 옥소, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴을 포함하는 하나 이상의 치환체를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 다른 구체예에서, 하나 이상의 치환체는 추가로 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환될 수 있고, 이들 각각은 치환된다. 다른 구체예에서, 상기 치환체는 추가로 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환될 수 있고, 이들 각각은 비치환된다.

[0075] 여기서 주어진 임의의 화합물 또는 식은, 또한 상기 화합물의 비표지된 형태 그리고 동위원소적으로 표지된 형태를 나타내도록 의도된다. 동위원소적으로 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고 여기서 주어진 식에 의해 도시된 구조를 가진다. 본 개시물의 화합물 내로 함입될 수 있는 동위원소의 예시는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 가령, 비제한적으로  $^2H$  (중수소, D),  $^3H$  (tritium),  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}F$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{36}Cl$  및  $^{125}I$ 을 포함한다. 본 개시물의 다양한 동위원소적으로 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소 가령  $^3H$ ,  $^{13}C$  및  $^{14}C$ 가 함입된 화합물. 그러한 동위원소적으로 표지된 화합물은 약물 또는 기질 조직 분포 어세이를 포함하는 대사적 연구, 반응 운동학 연구, 검출 또는 조영 기술, 가령 양전자 방사 단층 촬영 (PET) 또는 단일-광자방출단층촬영 (SPECT)에서 또

는 환자의 방사성 치료에서 유용할 수 있다.

- [0076] 본 개시물은 탄소 원자에 부착된 1 내지 n 수소가 중수소에 의해 대체되고, 분자 내 수소의 수인 식 I의 화합물의 “중수소화된 유사체”를 또한 포함한다. 그러한 화합물은 대사에 대한 증가된 내성을 나타내고 따라서 포유 동물, 특히 사람에게 투여된 때 임의의 식 I의 화합물의 반감기를 증가시키기 위해 유용하다. 참조, 예를 들어, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). 그러한 화합물은 본 업계에서 널리 공지되어 있는 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 수소가 다중수소로 대체된 출발 물질을 사용함에 의해 합성된다.
- [0077] 본 개시물의 중수소 표지된 또는 치환된 치료적 화합물은, 대사 및 배설 (ADME)에 관한 향상된 DMPK (약물 대사 및 약물운동학) 특성, 분포를 가질 수 있다. 무거운 동위원소 가령 중수소로의 치환은 더 큰 대사적 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투여 요구조건 및/또는 치료적 지수 향상으로 인한 특성의 치료적 장점을 가질 수 있다.  $^{18}\text{F}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 또는 다른 조영 연구에 대해 유용할 수 있다. 이 개시물의 동위원소적으로 표지된 화합물 및 그의 프로드럭은 비-동위원소적으로 표지된 시약에 대해 쉽게 이용 가능한 동위원소적으로 표지된 시약을 치환함에 의해 아래에 기술된 반응식 또는 실시예 및 제조에서 개시된 절차를 수행함에 의해 일반적으로 제조될 수 있다. 이 문맥 상 중수소는 식 I의 화합물 내 치환체로서 간주됨이 이해된다.
- [0078] 그러한 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는, 동위원소 풍부 인자에 의해 정의될 수 있다. 이 개시물의 화합물에서 특성의 동위원소로서 특히 지정되지 않은 임의의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 의도이다. 다르게 언급되지 않는다면, 위치가 특히 “H” 또는 “수소”로 지정된 때, 그 위치는 그의 자연적 풍부 동위원소 조성에서 수소를 가진다고 이해된다. 따라서, 이 개시물의 화합물에서 중수소 (D)로서 특히 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 의도이다.
- [0079] 많은 경우, 이 개시물의 화합물은 아미노 및/또는 카복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.
- [0080] 또한 제공된 것은 여기서 기술된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 호변체 형태, 입체 이성질체, 및 프로드럭이다. “약제학적으로 허용가능한” 또는 “생리학적으로 허용가능한”은 동물 또는 인간 약제학적 사용에 적절한 약제학적 조성물 제조에 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.
- [0081] 주어진 화합물의 “약제학적으로 허용가능한 염”이라는 용어는 생물학적으로 또는 다르게 바람직하지 않은 것이 아닌 주어진 화합물의 생물학적 유효성 특성을 보유한 염을 지칭한다. “약제학적으로 허용가능한 염” 또는 “생리학적으로 허용가능한 염”은, 예를 들어, 무기 산과의 염 및 유기 산과의 염을 포함한다. 또한, 여기서 기술된 화합물이 산 부가 염으로서 얻어진다면, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기화함에 의해 얻어질 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기이면, 부가 염, 특히 약제학적으로 허용가능한 부가 염은, 염기 화합물로부터 산 부가 염을 제조하기 위한 종래의 절차에 따라서 적절한 유기 용매 내에 유리 염기를 용해시키고 산으로 상기 용액을 처리함에 의해 제조될 수 있다. 본 업계에서의 숙련가는 비독성 약제학적으로 허용가능한 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다양한 합성 방법을 이해할 것이다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유래된 염은 염산, 히드로브롬산, 황산, 질산, 인산, 등을 포함한다. 유기 산으로부터 유래된 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살 산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산, 등을 포함한다. 유사하게, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은, 단지 예시로서, 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 가령 알킬 아민 (즉,  $\text{NH}_2$ (알킬)), 디알킬 아민 (즉,  $\text{HN}(\text{알킬})_2$ ), 트리알킬 아민 (즉,  $\text{N}(\text{알킬})_3$ ), 치환된 알킬 아민 (즉,  $\text{NH}_2$ (치환된 알킬)), 디(치환된 알킬) 아민 (즉,  $\text{HN}(\text{치환된 알킬})_2$ ), 트리(치환된 알킬) 아민 (즉,  $\text{N}(\text{치환된 알킬})_3$ ), 알케닐 아민 (즉,  $\text{NH}_2$ (알케닐)), 디알케닐 아민 (즉,  $\text{HN}(\text{알케닐})_2$ ), 트리알케닐 아민 (즉,  $\text{N}(\text{알케닐})_3$ ), 치환된 알케닐 아민 (즉,  $\text{NH}_2$ (치환된 알케닐)), 디(치환된 알케닐) 아민 (즉,  $\text{HN}(\text{치환된 알케닐})_2$ ), 트리(치환된 알케닐) 아민 (즉,  $\text{N}(\text{치환된 알케닐})_3$ ), 모노-, 디- 또는 트리- 시클로알킬 아민 (즉,  $\text{NH}_2$ (시클로알킬),  $\text{HN}(\text{시클로알킬})_2$ ,  $\text{N}(\text{시클로알킬})_3$ ), 모노-, 디- 또는 트리- 아릴아민 (즉,  $\text{NH}_2$ (아릴),  $\text{HN}(\text{아릴})_2$ ,  $\text{N}(\text{아릴})_3$ ), 또는 혼합 아민, 등의 염을 포

합하지만, 이에 제한되지 않는다. 적절한 아민의 특성의 예시는, 단지 예시로서, 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(iso-프로필) 아민, 트리(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘, 등을 포함한다.

[0082] 용어 “수화물”은 식 I의 화합물 및 물을 조합시킴에 의해 형성된 복합체를 지칭한다.

[0083] “용매화물”은 하나 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 결합 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예시는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸설폭사이드, 에틸아세테이트, 아세트산, 및 에탄올아민을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0084] 일부 상기 화합물은 호변체로서 존재한다. 호변체는 서로 평형 상태이다. 예를 들어, 아마이드 함유 화합물은 이미드산 호변체와 평형으로 존재할 수 있다. 어느 호변체가 나타내어져 있는지와 무관하게, 호변체 중 평형 특성과 무관하게, 상기 화합물은 아마이드 및 이미드산 호변체 둘 다를 포함한다고 본 업계에서의 통상의 숙련가에 의해 이해된다. 따라서, 아마이드 함유 화합물은 그의 이미드산 호변체를 포함한다고 이해된다. 유사하게, 이미드산 함유 화합물은 그의 아마이드 호변체를 포함한다고 이해된다.

[0085] 여기서 개시된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 대칭 중심을 포함하고 따라서 아미노 산에 대해 (R)- 또는 (S)- 또는, (D)- 또는 (L)-로서 절대 입체화학의 면에서 정의될 수 있는 거울상체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 개시물은 모든 그러한 가능한 이성질체, 그리고 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 의도이다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 카이랄 신포논 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 종래의 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분획 결정화를 사용하여 분해될 수 있다. 개별 거울상체의 제조/분리를 위한 종래의 기술은 예를 들어, 카이랄 고압액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하여 적절한 광학적으로 순수한 전구체 또는 분해 라세메이트 (또는 염 또는 유도체의 라세메이트)로부터의 카이랄 합성을 포함한다. 여기서 기술된 화합물이 기하학적 비대칭의 올레핀성 2중 결합 또는 다른 중심을 함유하고 다르게 언급되지 않으면, 상기 화합물은 E 및 Z 기하학적 이성질체 둘 다를 포함한다고 의도된다. 유사하게, 모든 호변체 형태가 또한 포함된다고 의도된다.

[0086] “입체이성질체”는 공간에서 원자가 배치되는 방식에서만 다른 이성질체이고 거울상체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 특성의 구체예에서, “입체이성질체”는 동일 결합에 의해 결합된 동일 원자로 이루어지지만 상호변화불가능한 상이한 3 차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 개시물은 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 고려하고 “거울상체를 포함하고,” 이는 분자가 서로 겹칠 수 없는 거울 상인 두 개의 입체이성질체를 지칭한다.

[0087] “거울상체”는 서로 겹칠 수 없는 거울 상인 입체이성질체의 쌍이다. 거울상체의 쌍의 1:1 혼합물은 “라세미” 혼합물이다.

[0088] “부분입체이성질체”는 적어도 두 개의 대칭 원자를 가지지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.

[0089] 절대 입체화학은 Cahn Ingold Prelog R S 시스템에 따라서 특정된다. 상기 화합물이 순수한 거울상체일 때 각각의 카이랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 특정될 수 있다. 절대 배열이 비공지된 분해된 화합물은 소듐 D 선의 파장에서 편광화된 광의 평면을 회전시키는 방향(우회전 또는 좌회전)에 따라서 (+) 또는 (-)로 지정된다.

[0090] “프로드럭”은, 그러한 프로드럭은 포유동물 개체 내에 투여된 때 생체내에서 여기서 기술된 식 I 또는 임의의 다른 식에 따른 활성인 모 약물을 방출하는 임의의 화합물을 의미한다. 여기서 기술된 식 I 또는 임의의 다른 식의 화합물의 프로드럭은 여기서 기술된 식 I 또는 임의의 다른 식의 화합물 내에 존재하는 기능적 기를, 수식이 생체내에서 분해되어 모 화합물을 방출하는 방식으로 수식함에 의해 제조된다. 프로드럭은 화합물에 존재하는 기능적 기를, 통상의 조작 또는 생체내에서 모 화합물을 방출하는 방식으로 수식함에 의해 제조된다. 프로드럭은 여기서 기술된 식 I 또는 임의의 다른 식I의 화합물 내 히드록시, 아미노, 카복실 또는 설프히드릴 기가 임의의 기에 결합되어 생체내 분해되어 유리 히드록시, 아미노, 또는 설프히드릴 기, 각각을 생성할 수 있는 여기서 기술된 식 I 또는 임의의 다른 식I의 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예시는, 비제한적으로 여기서 기술된 식 I 또는 임의의 다른 식I의 화합물 등 내 히드록시 기능적 기의 에스테르 (예를 들어, 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체), 아마이드, 구아니딘, 카바메이트 (예를 들어, N,N-디메틸아미노카보닐)을 포함한다. 프로드럭의 제조, 선택 및 사용은 T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; and in

Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에서 논의되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 참고로서 여기에 포함된다.

[0091]

여기서 사용된 바와 같은, “약제학적으로 허용가능한 담체” 또는 “약제학적으로 허용가능한 부형제” 또는 “부형제”는 임의의 모든 용매, 분산 매체, 코팅, 항박테리아 및 항진균 물질, 등장성 및 흡수 지연 물질 등을 포함한다. 약제학적으로 활성인 물질에 대한 그러한 매체 및 물질의 사용은 본 업계에서 널리 공지되어 있다. 임의의 종래의 매체 또는 물질이 활성 성분과 적합성이 없는 것을 제외하고, 치료적 조성물 내 그의 사용이 고려한다. 보충적 활성 성분도 또한 조성물 내로 함유될 수 있다.

## 2. 약어 및 두문자어의 목록

약어	의미	약어	의미
aq.	수성	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
Boc	tert-부틸옥시카보닐	hrs/h	시간
br	넓은(Broad)	Hz	Hertz
d	2 중향	J	커플링 상수 (MHz)
DAD	다이오드 어레이 검출기	LCMS/LC-MS	액체 크로마토그래피-질량 분광법
DAST	디에틸아미노설파 트리플루오라이드	M	몰
dd	2 중향의 2 중향	MeCN	아세토니트릴
ddd	2 중향의 2 중향의 2 중향	MeOH	메탄올
dddd	2 중향의 2 중향의 2 중향의 2 중향	m	다중향 (J 와 함께 사용될 때)
dt	3 중향의 2 중향	m/z	질량-대-전하 비
DIPEA/DIEA	디이소프로필에틸아민	[M+H] <sup>+</sup>	질량 피크 플러스 수소
DMF	디메틸포름아미드	min	분(s)
DMSO	디메틸설폭사이드	MS	질량 분광법
ee/e.e.	거울상체 과량	N	정상
ES	전자분무	NCS	N-클로로숙신이미드
ESI	전자분무 이온 공급원	NMR	핵자기 공명
Et	에틸	o/n	밤새
EtOH	에탄올	PDA	포토다이오드 어레이 검출기
EtOAc	에틸 아세테이트	quin	4 중향
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드	rt	실온
HBTU	헥사플루오로포스페이트 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄	s	단일향 (J 와 함께 사용될 때)
HOBt	헥사플루오로포스페이트 1-히드록시벤조트리아졸	s	초(s)
		sat.	포화
		t	3 중향
		THF	테트라히드로푸란
		TFA	트리플루오로아세트산

[0092]



약어	의미
TIC	총 이온 흐름
TLC	박막 크로마토그래피
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> , - 테트라메틸에틸렌디아민
TMIS	아이오도트리메틸실란
v/v	부피/부피
$\delta$	화학적 시프트 (ppm)

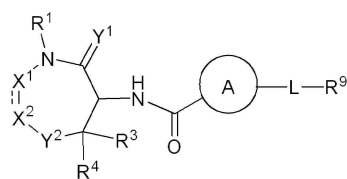
[0093]

[0094]

### 3. 화합물

[0095]

여기서 제공된 것은 수용체-상호작용 단백질 키나제 1의 저해제로서 유용한 화합물이다. 특정의 구체예에서, 식 I의 화합물:



[0096]

[0097]

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;

[0098]

여기서

[0099]

$Y^1$ 은 O 또는  $NR^2$ ;

[0100]

$X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소 및 또는

[0101]

$X^1$  및  $X^2$ 는 함께 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $Y^1$ 는  $NR^2$ 이면, 그러면  $R^2$  및  $R^1$ 는 자신이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고, 또는

[0102]

$X^1$  및  $R^1$ 는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고,  $X^2$ 는  $-CH_2-$ ;

[0103]

$Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0104]

$R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0105]

$Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0106]

$R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0107]

각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0108]

$R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이

부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

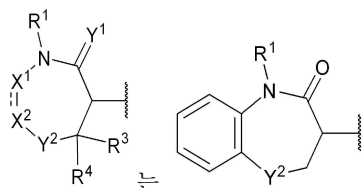
[0109] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0110] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0111]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0112] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고

[0113]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;



[0114] 단 모이어티 는 이고 방향족 링이 임의로 치환되면 그러면 다음 중 적어도 하나가 발생한다:

[0115] (1) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 각각의  $R^8$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는 할로, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0116] (2)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고 적어도 하나의  $R^6$ 는 수소가 아니고;

[0117] (3)  $Y^2$ 는  $-O-$ 이고 A는 할로 또는 시아노로 치환되고 또는 A는 티아졸릴 또는 3- 또는 4-원 링;

[0118] (4)  $Y^2$ 는  $-S-$ ,  $-S(O)-$ , 또는  $-S(O)_2-$ 이고; A는 이속사졸 및 페닐이 아니고 또는  $Y^2$ 는

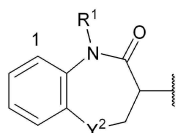
[0119]  $-S(O)(NH)-$ ;

[0120] (5)  $Y^2$ 는  $-NR^5-$ 이고 A는 이속사졸, 피라졸 및 트리아졸이 아니고;

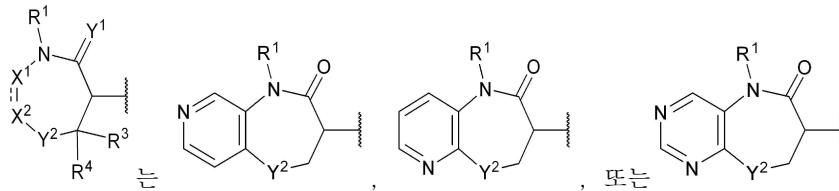
[0121] (6) 카보닐 모이어티 및 L은 링 A 상에서 1,3- 외에서 치환되고; 또는

[0122] (7)  $R^9$ 는 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 여기서 적어도 하나의 치환체는 시아노;

[0123] (8)  $R^1$ 는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알킬; 또는



[0124] (9)  $X^1$  및  $X^2$ 이 모이어티 4 내에서와 같이 임의로 치환된 페닐 링을 형성할 때, 적어도 하나의 치환체는 1 또는 4 위치에 있고 (a) 1 위치에서 플루오로, 클로로 또는 메틸이 아니고, 및/또는 (b) 4 위치에 대해 플루오로 또는 메틸이 아니고; 그리고 추가로 단 모이어티



[0125] 는 , , 또는 가 아니고 여기서 방향족 링을 함유하는 질소는 임의로 치환되고;

[0126] 그리고 추가로 단 상기 화합물은 다음이 아니다: 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드; 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드; 2-(4-브로모벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드; 2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드; 4-(1,4-디히드로-2-옥소-3(2H)-퀴나졸리닐)-N-[2,3,4,5-테트라히드로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페리딘카복사미드; 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드; 또는 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-1-메틸-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드.

[0127] 특정의 구체예에서, 식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고

[0128] 여기서

[0129] Y<sup>1</sup>은 O 또는 NR<sup>2</sup>;

[0130] X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소 및 또는

[0131] X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 함께 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고 R<sup>1</sup>는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 Y<sup>1</sup>는 NR<sup>2</sup>이면, 그러면 R<sup>2</sup> 및 R<sup>1</sup>는 자신이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고, 또는

[0132] X<sup>1</sup> 및 R<sup>1</sup>는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고, X<sup>2</sup>는 -CH<sub>2</sub>-;

[0133] Y<sup>2</sup>는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NH)-, -NR<sup>5</sup>- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;

[0134] R<sup>5</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0135] 각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0136] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

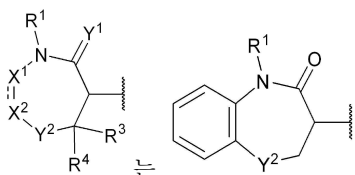
[0137] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0138] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

[0139] R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0140] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고

[0141]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;

[0142]  단 모이어티 는 이고 방향족 링이 임의로 치환되면 그러면 다음 중 적어도 하나가 발생한다:

[0143] (1) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2$ -이고, 각각의  $R^8$ 는 임의로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬 또는 할로, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0144] (2)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2$ -이고 적어도 하나의  $R^6$ 는 수소가 아니고;

[0145] (3)  $Y^2$ 는 -O-이고 A는 할로 또는 시아노로 치환되고 또는 A는 티아졸릴 또는 3- 또는 4-원 링;

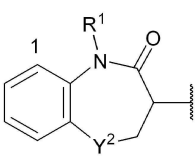
[0146] (4)  $Y^2$ 는 -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>-이고; A는 이속사졸 및 페닐이 아니고 또는  $Y^2$ 는

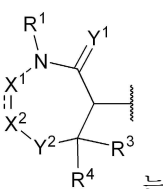
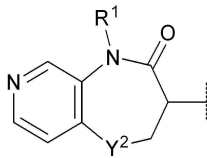
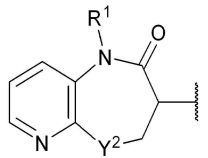
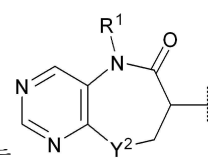
[0147] -S(O)(NH)-;

[0148] (5)  $Y^2$ 는 -NR<sup>5</sup>-이고 A는 이속사졸, 피라졸 및 트리아졸이 아니고; 또는

[0149] (6) 카보닐 모이어티 및 L은 링 A 상에서 1,3- 외에서 치환되고;

[0150] (7)  $R^1$ 는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_2$ - $C_6$  알킬; 또는

[0151]  4 내에서와 같이 임의로 치환된 페닐 링을 형성할 때, 적어도 하나의 치환체는 1 또는 4 위치에 있고 (a) 1 위치에서 플루오로, 클로로 또는 메틸이 아니고, 및/또는 (b) 4 위치에 대해 플루오로 또는 메틸이 아니고; 그리고 추가로 단 모이어티

[0152]  는  ,  , 또는  가 아니고 여기서 방향족 링을 함유하는 질소는 임의로 치환되고;

[0153] 그리고 추가로 단 상기 화합물은 다음이 아니다: 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드; 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드; 2-(4-브로모벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드; 2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드; 4-(1,4-디히드로-2-옥소-3(2H)-퀴나졸리닐)-N-[2,3,4,5-테트라히드로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페리딘카복사미드; 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드; 또는 4-(2-아미노-7-클로

로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-1-메틸-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드.

- [0154] 특정의 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.
- [0155] 특정의 구체예에서, L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 각각의  $R^8$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는 할로, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.
- [0156] 특정의 구체예에서,  $Y^1$ 는  $NR^2$ 이다.
- [0157] 특정의 구체예에서,  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고, 함께 5 원 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다.
- [0158] 특정의 구체예에서,  $X^1$  및  $R^1$ 는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께, 5 또는 6 원 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고; 그리고  $X^2$ 는  $-CH_2-$ 이다.
- [0159] 특정의 구체예에서,  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 한  $R^6$ 는 수소, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고, 다른  $R^6$ 는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬; 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.
- [0160] 특정의 구체예에서,  $Y^2$ 는  $-O-$ 이고 A는 할로 또는 시아노로 치환되고; 또는 A는 티아졸릴 또는 3- 또는 4-원 링이다.
- [0161] 특정의 구체예에서,  $Y^2$ 는  $-S-$ ,  $-S(O)-$ , 또는  $-S(O)_2-$ 이고; A는 이속사졸 및 페닐이 아니고 또는  $Y^2$ 는  $-S(O)(NH)-$ 이다.
- [0162] 특정의 구체예에서,  $Y^2$ 는  $-NR^5-$ ;  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께 임의로 치환된 페닐을 형성하고, A는 이속사졸, 피라졸 및 트리아졸이 아니고;  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께 임의로 치환된 피리딜을 형성하고, A는 트리아졸이 아니고; 또는  $X^1$  및  $X^2$ 는 임의로 치환된 피리미딜이고, A는 피라졸 및 트리아졸이 아니다.
- [0163] 특정의 구체예에서, 카보닐 모이어티 및 L은 링 A 상에서 1,3- 외에서 치환된다.
- [0164] 특정의 구체예에서, 식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;
- [0165] 여기서
- [0166]  $Y^1$ 은 O 또는  $NR^2$ ;
- [0167]  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소 및 또는
- [0168]  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $Y^1$ 는  $NR^2$ 이면, 그러면  $R^2$  및  $R^1$ 는 자신이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고, 또는
- [0169]  $X^1$  및  $R^1$ 는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링

을 형성하고,  $X^2$ 는  $-\text{CH}_2-$ ;

[0170]  $Y^2$ 는  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})-$ ,  $-\text{NR}^5-$  또는  $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ;

[0171]  $\text{R}^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬;

[0172] 각각의  $\text{R}^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는 두 개의  $\text{R}^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0173]  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0174] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0175] L는 부재,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{NR}^7-$  또는  $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ ;

[0176]  $\text{R}^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬;

[0177] 각각의  $\text{R}^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는 두 개의  $\text{R}^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고

[0178]  $\text{R}^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;

[0179] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:

[0180] (1)  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0181] (2) L는 부재 또는  $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ 이고, 각각의  $\text{R}^8$ 는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬 또는 할로, 또는 두 개의  $\text{R}^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

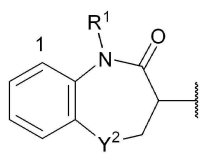
[0182] (3)  $Y^1$ 는  $\text{NR}^2$ ;

[0183] (4)  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고, 함께 5 원 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0184] (5)  $X^1$  및  $\text{R}^1$ 는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께, 5 또는 6 원 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고; 그리고  $X^2$ 는  $-\text{CH}_2-$ ;

[0185] (6)  $Y^2$ 는  $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ 이고; 한  $\text{R}^6$ 는 수소, 할로, 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 다른  $\text{R}^6$ 는 할로 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬; 또는 두 개의  $\text{R}^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

- [0186] (7)  $Y^2$ 는 -O-이고; A는 할로 또는 시아노로 치환되고; 또는 A는 티아졸릴 또는 3- 또는 4-원 링;
- [0187] (8)  $Y^2$ 는 -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>-이고; A는 이속사졸 및 페닐이 아니고 또는  $Y^2$ 는
- [0188] -S(O)(NH)-;
- [0189] (9)  $Y^2$ 는 -NR<sup>5</sup>-;  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께 임의로 치환된 페닐을 형성하고, A는 이속사졸, 피라졸 및 트리아졸이 아니고;  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께 임의로 치환된 피리딜을 형성하고, A는 트리아졸이 아니고; 또는  $X^1$  및  $X^2$ 는 임의로 치환된 피리미딜이고, A는 피라졸 및 트리아졸이 아니고;
- [0190] (10) 카보닐 모이어티 및 L은 링 A 상에서 1,3- 외에서 치환되고;
- [0191] (11)  $Y^2$ 는 -O-;  $X^1$  및  $X^2$ 는 함께 임의로 치환된 피리딜을 형성하고, A는 이속사졸이 아니고;
- [0192] (12) R<sup>1</sup>는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는



- [0193] (13)  $X^1$  및  $X^2$ 이 모이어티 4 내에서와 같이 임의로 치환된 페닐 링을 형성할 때, 적어도 하나의 치환체는 1 또는 4 위치에 있고 (a) 1 위치에서 플루오로, 클로로 또는 메틸이 아니고, 및/또는 (b) 4 위치에 대해 플루오로 또는 메틸이 아니고;

[0194] 그리고 추가로 단 상기 화합물은 다음이 아니다: 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드; 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드; 2-(4-브로모벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드; 2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드; 4-(1,4-디히드로-2-옥소-3(2H)-퀴나졸리닐)-N-[2,3,4,5-테트라히드로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페리딘카복사미드; 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드; 또는 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-1-메틸-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드.

[0195] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 5-(디플루오로페닐메틸)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-5-메틸-4-옥소-1,5-벤조사제핀-3-일]-3-이속사졸카복사미드 또는 5-(디플루오로페닐메틸)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-4-옥소-1,5-벤조사제핀-3-일]-3-이속사졸카복사미드가 아니다.

[0196] 또한 여기서 제공된 것은 수용체-상호작용 단백질 키나제 1의 저해제로서 유용한 화합물이다. 특정의 구체예에서, 식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고 여기서

[0197] R<sup>1</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0198] (a)  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고, 함께 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고; 또는

[0199] (b)  $X^1$  및 R<sup>1</sup>는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고; 그리고  $X^2$ 는 -CH<sub>2</sub>-;

[0200] Y<sup>1</sup>은 O 또는 NR<sup>2</sup>, 여기서 R<sup>2</sup> 및 R<sup>1</sup>는 자신이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고;

[0201]  $Y^2$ 는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NH)-, -NR<sup>5</sup>- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;



- [0202]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0203] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0204]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0205] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0206] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;
- [0207]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0208] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고
- [0209]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;
- [0210] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:
- [0211] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0212] (2) L는 부재 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-이고, 각각의  $R^8$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는 할로 단 상기 화합물은 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드가 아니고  
또는  
5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드가 아니고 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0213] (3)  $Y^1$ 는 NR<sup>2</sup>;
- [0214] (4)  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고, 함께 5 원 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고;
- [0215] (5)  $X^1$  및  $R^1$ 는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께, 5 또는 6 원 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고; 그리고  $X^2$ 는 -CH<sub>2</sub>-;
- [0216] (6)  $Y^2$ 는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-이고; 한  $R^6$ 는 수소, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고, 다른  $R^6$ 는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬; 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0217] (7)  $Y^2$ 는 -O-이고; A는 할로 또는 시아노로 치환되고; 또는 A는 티아졸릴 또는 3- 또는 4-원 링; 단 상기 화합물은 2-(4-브로모벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사



미드 또는 2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드가 아니고;

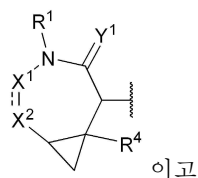
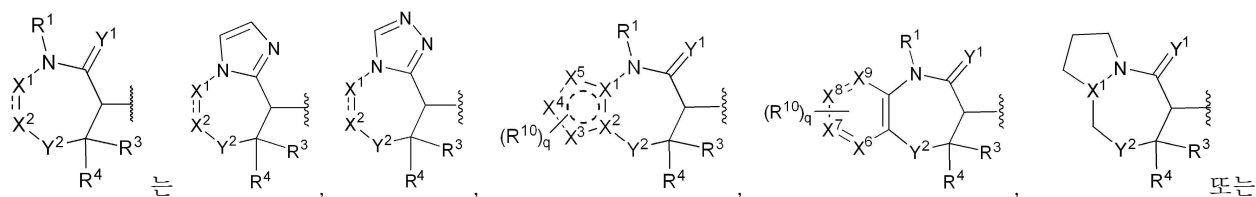
(8)  $Y^2$ 는 -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>-이고; A는 1,3-이속사졸이 아니고 또는  $Y^2$ 는 -S(O)N(H)-;

(9)  $Y^2$ 는 -NR<sup>5</sup>-; X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 함께 임의로 치환된 페닐을 형성하고, A는 이속사졸, 피라졸 및 트리아졸이 아니고; X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 함께 임의로 치환된 피리딜을 형성하고, A는 트리아졸이 아니고; 또는 X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 임의로 치환된 피리미딜이고, A는 피라졸 및 트리아졸이 아니고; 또는

(10) 카보닐 모이어티 및 L은 링 A 상에서 1,3- 외에서 치환된다.

특정의 구체예에서, R<sup>1</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 특정의 구체예에서, R<sup>1</sup>는 메틸이다.

특정의 구체예에서, 모이어티:



여기서

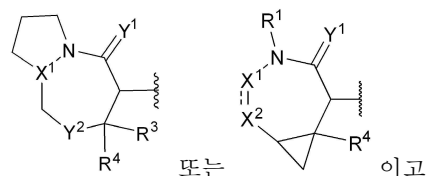
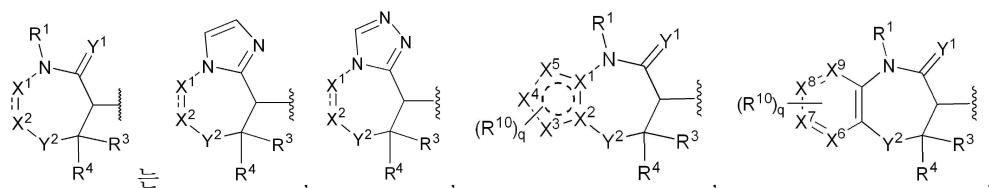
X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 각각 S, O, N, NH, 또는 CH;

X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> 및 X<sup>9</sup>는 각각 N 또는 CH;

q는 0, 1 또는 2;

각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

특정의 구체예에서, 모이어티:



여기서

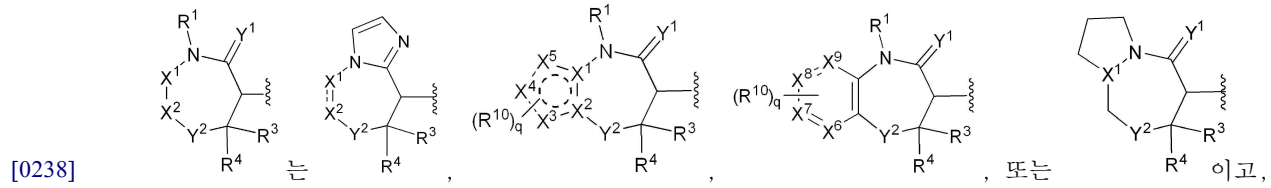
X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 각각 S, O, N, NH, 또는 CH;

X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> 및 X<sup>9</sup>는 각각 N 또는 CH;

[0235]  $q$ 는 0, 1 또는 2;

[0236] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

[0237] 특정의 구체예에서, 모이어티:



[0239] 여기서

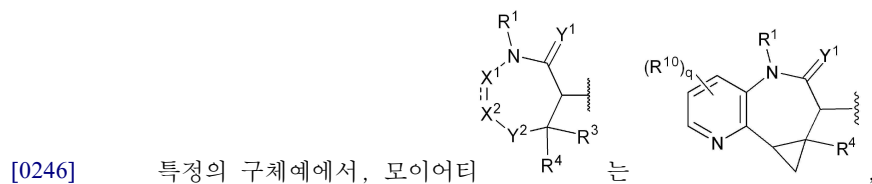
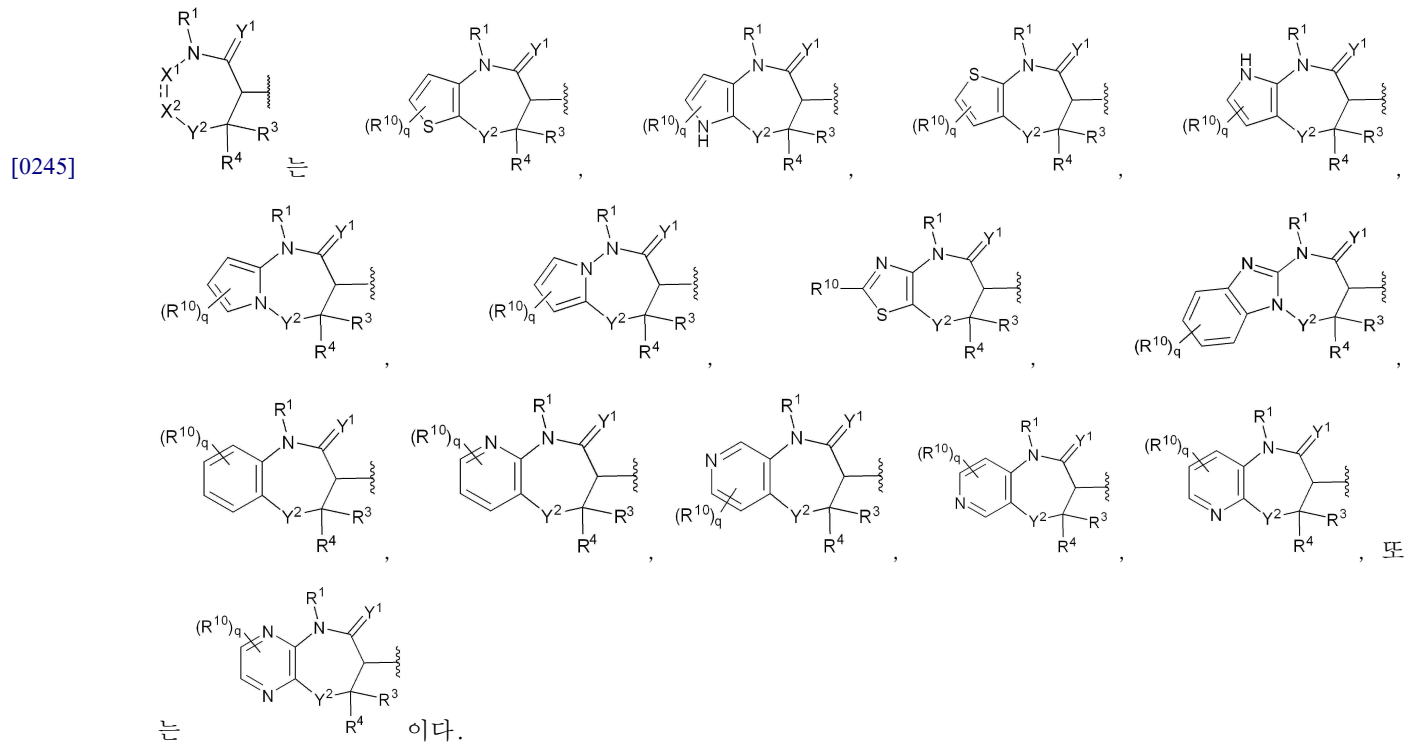
[0240]  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는 각각 S, O, N, NH, 또는 CH;

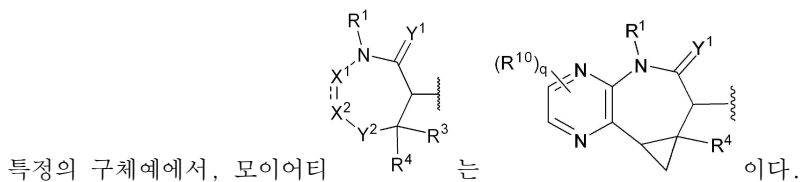
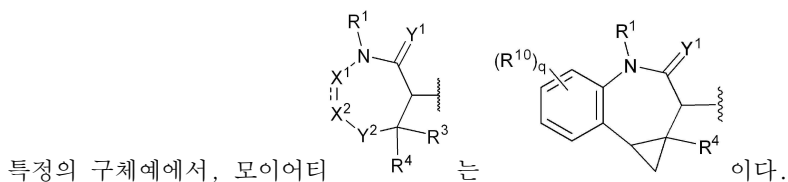
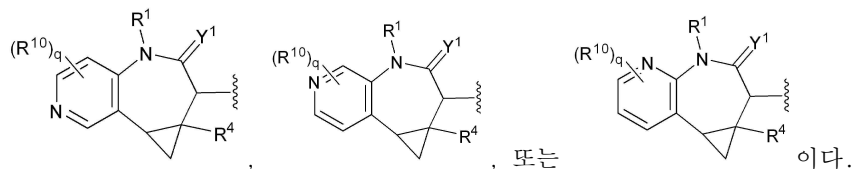
[0241]  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  및  $X^9$ 는 각각 N 또는 CH;

[0242]  $q$ 는 0, 1 또는 2;

[0243] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

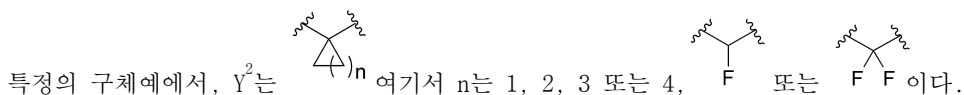
[0244] 특정의 구체예에서, 모이어티:





[0250] 특정의 구체예에서, Y<sup>1</sup>은 0이다.

[0251] 특정의 구체예에서, R<sup>1</sup>는 메틸이다. 특정의 구체예에서, R<sup>1</sup>는 에틸이다.



[0253] 특정의 구체예에서, Y<sup>2</sup>는 -O-이고; A는 할로 또는 시아노로 치환되고; 또는 A는 티아졸릴 또는 3- 또는 4-원 시클로알킬 또는 3- 또는 4-원 헤테로시클로알킬 링이다.

[0254] 특정의 구체예에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 둘 다는 플루오로, 또는 R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup>가 플루오로이고 나머지는 수소, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 시클로프로필을 형성하거나 또는 R<sup>3</sup>는 R<sup>6</sup>와 결합하여 시클로프로필을 형성한다. 특정의 구체예에서, R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup>는 메틸이다.

[0255] 특정의 구체예에서, A는 페닐, 페닐벤조[d]티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 시클로부틸, 시클로프로필, 또는 아제티디닐이다.

[0256] 특정의 구체예에서, A는 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 시클로부틸, 시클로프로필, 또는 아제티디닐이다.

[0257] 특정의 구체예에서, A는 페닐이다.

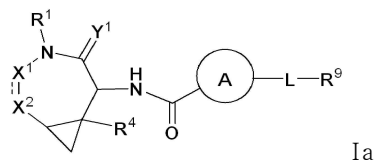
[0258] 특정의 구체예에서, L는 부재, -S(O)<sub>2</sub>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-이다.

[0259] 특정의 구체예에서, 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.

[0260] 특정의 구체예에서, R<sup>9</sup>는 페닐 또는 2,3-디히드로-1H-인데닐이다. 특정의 구체예에서, R<sup>9</sup>는 페닐이다. 특정의 구체예에서, R<sup>9</sup>는 2-F-페닐이다. 특정의 구체예에서, R<sup>9</sup>는 피리딜이다. 특정의 구체예에서, R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 피리딜, 페닐 또는 2,3-디히드로-1H-인데닐이다.

[0261] 특정의 구체예에서, q는 0이다. 특정의 구체예에서, q는 1이다. 특정의 구체예에서, R<sup>10</sup>는 메틸이다.

[0262] 한 양상에서, 식 Ia의 화합물:



[0264] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;

[0265] 여기서

[0266] Y¹은 O 또는 NR²;

[0267] X¹ 및 X²는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소 및 또는

[0268] X¹ 및 X²는 함께 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하고 R¹는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 Y¹는 NR²이면, 그러면 R² 및 R¹는 자신이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고, 또는

[0269] X¹ 및 R¹는 자신이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링을 형성하고, X²는 -CH₂-;

[0270] Y²는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)-, -NR⁵- 또는 -C(R⁶)₂-;

[0271] R⁵는 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬;

[0272] 각각의 R⁶는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 두 개의 R⁶는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C₁-C₆ 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0273] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 R³ 및 R⁴는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R³ 및 R⁶는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0274] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

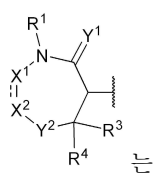
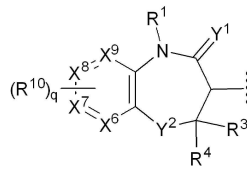
[0275] L는 부제, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR⁷- 또는 -C(R⁸)₂-;

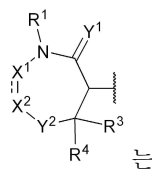
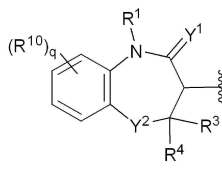
[0276] R⁷는 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬;

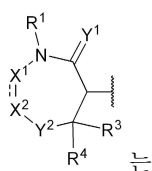
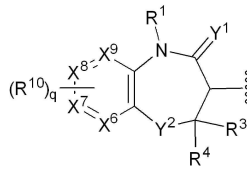
[0277] 각각의 R⁸는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 두 개의 R⁸는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고

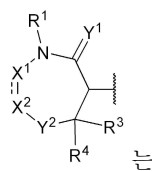
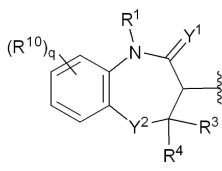
[0278] R⁹는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0279]

특정의 구체예에서, 모이어티  는  이다. 특정의 구체예에서, 모이어티

 는  , q는 0 또는 R<sup>10</sup>는 할로 또는 알킬, 및 L는 부재이면, 그러면 링 A은 3-, 4-

또는 5-원 모노시클릭 링이다. 특정의 구체예에서, 모이어티  는  , 및 모이어티

 는  ,

[0280]

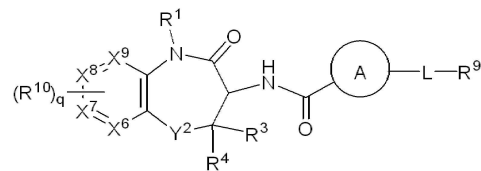
q는 0 또는 R<sup>10</sup>는 할로 또는 알킬, 및 L는 부재이면, 그러면 링 A은 3-, 4- 또는 5-원 모노시클릭 링이다.

[0281]

특정의 구체예에서, 여기서 개시된 임의의 식에서, R<sup>9</sup>는 적어도 하나의 시아노로 치환된다.

[0282]

특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 II:



II

[0283]

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

[0285]

여기서

[0286]

q는 0, 1, 또는 2;

[0287]

X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> 및 X<sup>9</sup>는 각각 N 또는 CH;

[0288]

R<sup>1</sup>는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0289]

Y<sup>2</sup>는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NH)-, -NR<sup>5</sup>- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;

[0290]

R<sup>5</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0291]

각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0292]

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

- [0293] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0294] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

[0295] R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0296] 각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0297] R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0298] 각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬;

[0299] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:

[0300] (1) R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0301] (2) L는 부재 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-이고, 각각의 R<sup>8</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 할로, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0302] (3) Y<sup>2</sup>는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-이고; 한 R<sup>6</sup>는 수소, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 다른 R<sup>6</sup>는 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

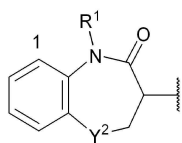
[0303] (4) Y<sup>2</sup>는 -O-이고; A는 할로 또는 시아노로 치환되고; 또는 A는 티아졸릴 또는 3- 또는 4-원 링;

[0304] (5) Y<sup>2</sup>는 -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>-이고; A는 이속사졸이 아니고 또는 Y<sup>2</sup>는 -S(O)(NH)-;

[0305] (6) Y<sup>2</sup>는 -NR<sup>5</sup>-; X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> 및 X<sup>9</sup>는 함께 임의로 치환된 페닐을 형성하고, A는 이속사졸, 피라졸 및 트리아졸이 아니고; X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> 및 X<sup>9</sup>는 함께 임의로 치환된 피리딜을 형성하고, A는 트리아졸이 아니고; 또는 X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> 및 X<sup>9</sup>는 임의로 치환된 피리미딜이고, A는 피라졸 및 트리아졸이 아니고; 또는

[0306] (7) Y<sup>2</sup>는 -O-; X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 함께 임의로 치환된 피리딜을 형성하고, A는 이속사졸이 아니고;

[0307] (8) R<sup>1</sup>는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는



- [0308] (9)  $X^1$  및  $X^2$ 이 모이어티 4 내에서와 같이 임의로 치환된 페닐 링을 형성할 때, 적어도 하나의 치환체는 1 또는 4 위치에 있고 (a) 1 위치에서 플루오로, 클로로 또는 메틸이 아니고, 및/또는 (b) 4 위치에 대해 플루오로 또는 메틸이 아니고;
- [0309] 그리고 추가로 단 상기 화합물은 다음이 아니다: 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤

조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사줄-3-카복사미드; 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사줄-3-카복사미드; 2-(4-브로모벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아줄-4-카복사미드; 2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아줄-4-카복사미드; 4-(1,4-디히드로-2-옥소-3(2H)-퀴나졸리닐)-N-[2,3,4,5-테트라히드로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페리딘카복사미드; 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드; 또는 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-1-메틸-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드.

[0310] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 II, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고 여기서

[0311] q는 0, 1, 또는 2;

[0312]  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  및  $X^9$ 는 각각 N 또는 CH;

[0313]  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0314]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0315]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0316] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0317]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0318] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0319] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0320]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0321] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0322]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0323] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 알킬;

[0324] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:

[0325] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0326] (2) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 각각의  $R^8$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는 할로 단 상기 화합물은 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사줄-3-카복사미드가 아니고 또는이 아니고

5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드가 아니고 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0327] (3)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 한  $R^6$ 는 수소, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고, 다른  $R^6$ 는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬; 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0328] (4)  $Y^2$ 는  $-O-$ 이고; A는 할로 또는 시아노로 치환되고; 또는 A는 티아졸릴 또는 3- 또는 4-원 링; 단 상기 화합물은 2-(4-브로모벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드 또는 2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드가 아니고;

[0329] (5)  $Y^2$ 는  $-S-$ ,  $-S(O)-$ , 또는  $-S(O)_2-$ 이고; A는 1,3-이속사졸이 아니고 또는  $Y^2$ 는  $-S(O)N(H)-$ ;

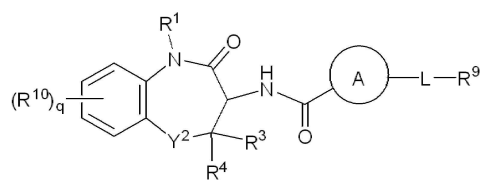
[0330] (6)  $Y^2$ 는  $-NR^5-$ ;  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  및  $X^9$ 는 함께 임의로 치환된 페닐을 형성하고, A는 이속사졸, 피라졸 및 트리아졸이 아니고;  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  및  $X^9$ 는 함께 임의로 치환된 피리딜을 형성하고, A는 트리아졸이 아니고; 또는  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  및  $X^9$ 는 임의로 치환된 피리미딜이고, A는 피라졸 및 트리아졸이 아니다.

[0331] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 II이고 L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.

[0332] 식 II (또는 그의 하위식)의 구체예 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 구체예 중 어느 하나에 있어서,  $R^1$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0333] 식 II (또는 그의 하위식)의 구체예 중 어느 하나에 있어서, q는 0, 1 또는 2이고 존재할 때, 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 구체예 중 어느 하나에 있어서, q는 0, 1 또는 2이고 존재할 때, 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 구체예 중 어느 하나에 있어서, 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 할로이다. 특정의 구체예에서, 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 플루오로이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 구체예 중 어느 하나에 있어서, q는 0이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 구체예 중 어느 하나에 있어서, q는 1이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 구체예 중 어느 하나에 있어서, q는 2이다.

[0334] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa:



[0335] IIa

[0336] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

[0337] 여기서

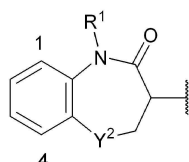
[0338] q는 0, 1 또는 2;

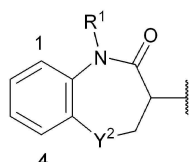
[0339]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0340]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;



- [0341]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0342] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0343]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0344] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0345] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0346]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0347] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0348]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0349] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬;
- [0350] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:
- [0351] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0352] (2) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0353] (3)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0354] (4)  $R^1$ 는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알킬; 또는



- [0355] (5)  $X^1$  및  $X^2$ 이 모이어티  내에서와 같이 임의로 치환된 페닐 링을 형성할 때, 적어도 하나의 치환체는 1 또는 4 위치에 있고 (a) 1 위치에서 플루오로, 클로로 또는 메틸이 아니고, 및/또는 (b) 4 위치에 대해 플루오로 또는 메틸이 아니고;
- [0356] 그리고 추가로 단 상기 화합물은 다음이 아니다: 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드; 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드; 2-(4-브로모벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드; 2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조

[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-4-카복사미드; 4-(1,4-디히드로-2-옥소-3(2H)-퀴나졸리닐)-N-[2,3,4,5-테트라히드로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페리딘카복사미드; 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드; 또는 4-(2-아미노-7-클로로-4-퀴놀리닐)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-1-메틸-2-옥소-1H-1-벤즈아제핀-3-일]-1-피페라진카복사미드.

[0357] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고 여기서

[0358]  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0359]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0360]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0361] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0362]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0363] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0364] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0365]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0366] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고

[0367]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;

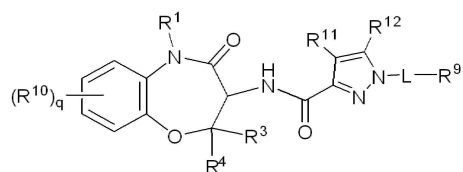
[0368] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:

[0369] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0370] (2) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는

[0371] (3)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.

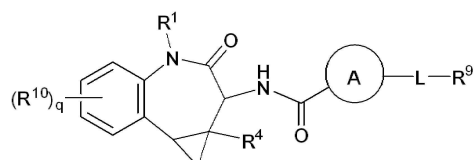
[0372] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa-1이고:



IIa-1

여기서  $R^{11}$  또는  $R^{12}$  중 하나는 할로이고 다른 하나는  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  시클로알킬이고 남은 변수는 문서 전체를 통해 정의된 바와 같다.

특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa-2:



IIa-2

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

여기서

$q$ 는 0, 1 또는 2;

$R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

$R^4$ 는 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

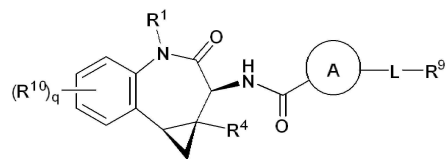
$R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고;

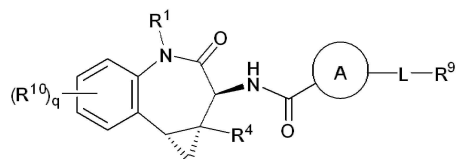
$R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

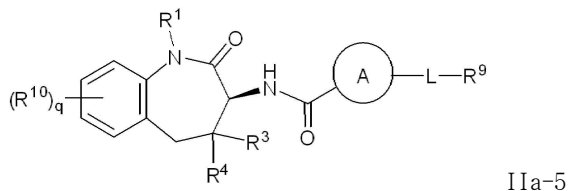
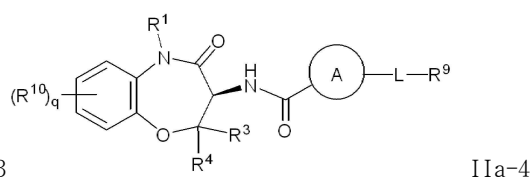
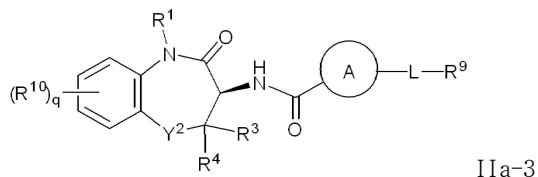
특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa-2a이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa-2b이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa-3이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa-4이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIa-5이다.



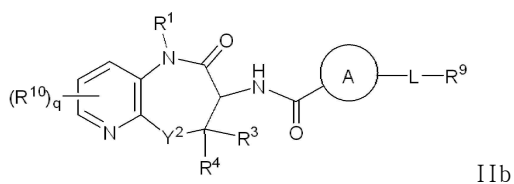
IIa-2a



IIa-2b



특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIb:



또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

여기서

q는 0, 1 또는 2;

R<sup>1</sup>는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

Y<sup>2</sup>는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NH)-, -NR<sup>5</sup>- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬;

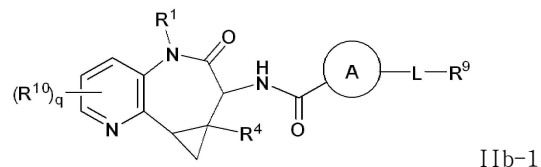
- [0408] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:
- [0409] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0410] (2) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0411] (3)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는
- [0412] (4) 상기 화합물은 5-(페닐메틸)-N-[(3S)-1,2,3,4-테트라히드로-7-메틸-2-옥소피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-3-일]-3-이속사졸카복사미드; N-[(3S)-8-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로-1-메틸-2-옥소-1H-피리도[2,3-b][1,4]디아제핀-3-일]-3-(페닐메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드; 5-(페닐메틸)-N-[(3S)-1,2,3,4-테트라히드로-7-메틸-2-옥소피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-3-일]-3-이속사졸카복사미드; 또는 N-[(3S)-8-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로-1-메틸-2-옥소-1H-피리도[2,3-b][1,4]디아제핀-3-일]-3-(페닐메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드가 아니다.
- [0413] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIb 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고 여기서
- [0414]  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0415]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0416]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0417] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0418]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0419] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0420] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0421]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0422] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고
- [0423]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;
- [0424] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:
- [0425] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는

탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0426] (2) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는

[0427] (3)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.

[0428] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIb-1:



[0430] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

[0431] 여기서

[0432] q는 0, 1 또는 2;

[0433]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0434]  $R^4$ 는 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0435] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0436] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

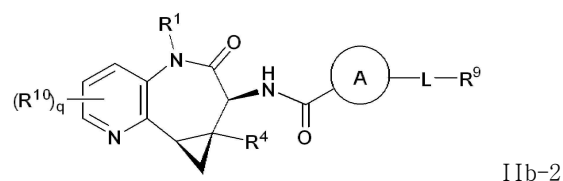
[0437]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0438] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고;

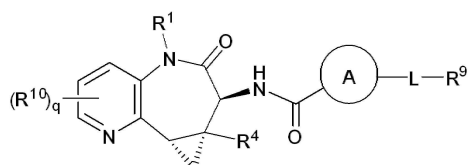
[0439]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0440] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

[0441] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIb-2이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIb-3이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIb-4이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIb-5이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIb-6이다.

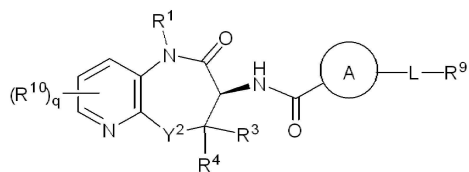


[0442]



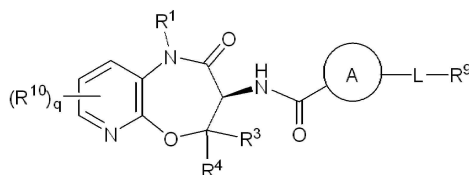
[0443]

IIb-3



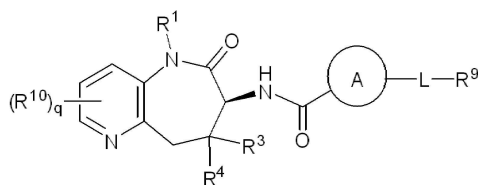
[0444]

IIb-4



[0445]

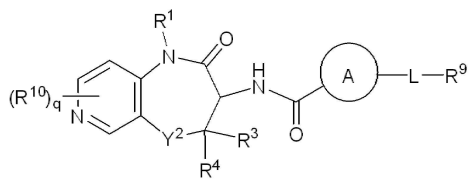
IIb-5



[0446]

IIb-6

[0447] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIc:



[0448]

IIc

[0449] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물;

[0450] 여기서

[0451] q는 0, 1 또는 2;

[0452] R<sup>1</sup>는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0453] Y<sup>2</sup>는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NH)-, -NR<sup>5</sup>- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;

[0454] R<sup>5</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0455] 각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0456] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0457] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

- [0458] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;
- [0459] R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;
- [0460] 각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0461] R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0462] 각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.
- [0463] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIc 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고 여기서
- [0464] R<sup>1</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;
- [0465] Y<sup>2</sup>는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NH)-, -NR<sup>5</sup>- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;
- [0466] R<sup>5</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;
- [0467] 각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0468] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0469] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0470] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;
- [0471] R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;
- [0472] 각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고
- [0473] R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;
- [0474] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:
- [0475] (1) R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0476] (2) L는 부재 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-이고, 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는
- [0477] (3) Y<sup>2</sup>는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-이고; 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치



환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.

[0478] 특정의 구체예에서, 식 IIc의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;

[0479] 여기서

[0480] q는 0, 1 또는 2;

[0481]  $R^1$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬;

[0482]  $Y^2$ 는  $-O-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0483] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0484]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0485] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

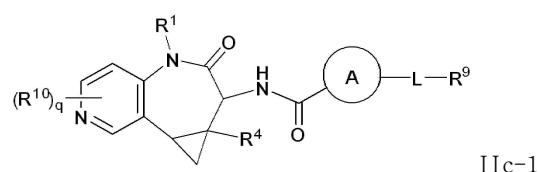
[0486] L는 부재,  $-O-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0487] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0488]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0489] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다.

[0490] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIc-1:



[0491] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

[0492] 여기서

[0493] q는 0, 1 또는 2;

[0494]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0495]  $R^4$ 는 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0496] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0497] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0498] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

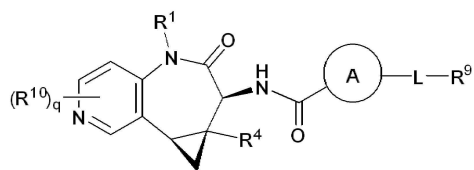
[0499]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0500] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고;

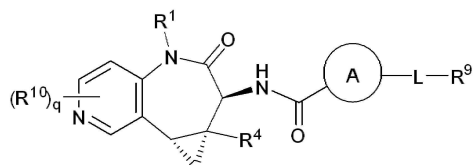
[0501]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0502] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

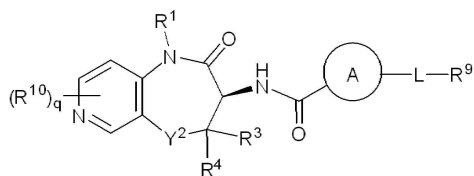
[0503] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIc-2이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIc-3이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIc-4이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIc-5이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIc-6이다.



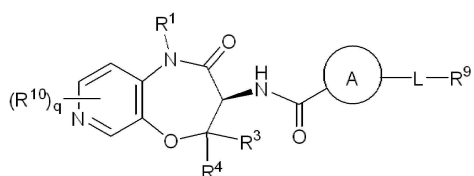
IIc-2



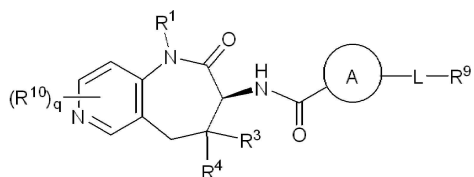
IIc-3



IIc-4

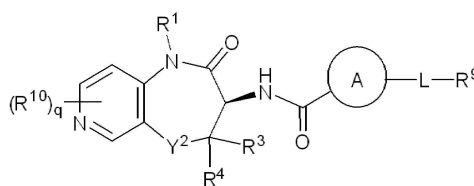


IIc-5



IIc-6

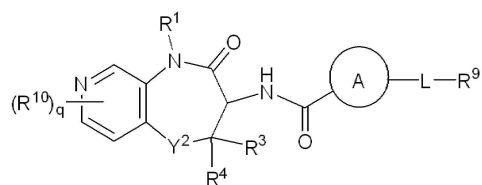
[0509] 특정의 구체예에서, 식 IIc-4의 화합물:



IIc-4

[0511] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;

- [0512] 여기서
- [0513] q는 0, 1 또는 2;
- [0514]  $R^1$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬;
- [0515]  $Y^2$ 는 -O- 또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0516] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0517]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0518] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0519] L는 부재, -O- 또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0520] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0521]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0522] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다.
- [0523] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIId:



- [0524] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;
- [0526] 여기서
- [0527] q는 0, 1 또는 2;
- [0528]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0529]  $Y^2$ 는 -O-, -S-,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0530]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0531] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0532]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이

부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0533] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0534] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0535]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0536] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0537]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0538] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬;

[0539] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:

[0540] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0541] (2) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0542] (3)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는

[0543] (4) 상기 화합물은 5-(페닐메틸)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-4-옥소피리도[4,3-b][1,4]옥사제핀-3-일]-3-이속사졸카복사미드; 또는

[0544] 5-(페닐메틸)-N-[(3S)-2,3,4,5-테트라히드로-4-옥소피리도[4,3-b][1,4]옥사제핀-3-일]-3-이속사졸카복사미드가 아니다.

[0545] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIId 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고 여기서

[0546]  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0547]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0548]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0549] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0550]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0551] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0552] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

[0553] R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0554] 각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고

[0555] R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;

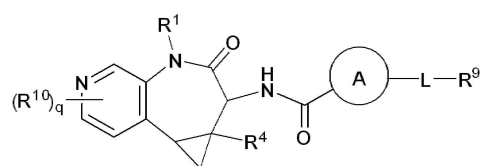
[0556] 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:

[0557] (1) R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0558] (2) L는 부재 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-이고, 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는

[0559] (3) Y<sup>2</sup>는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-이고; 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.

[0560] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIId-1:



IIId-1

[0561]

[0562] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

[0563] 여기서

[0564] q는 0, 1 또는 2;

[0565] R<sup>1</sup>는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0566] R<sup>4</sup>는 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0567] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0568] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

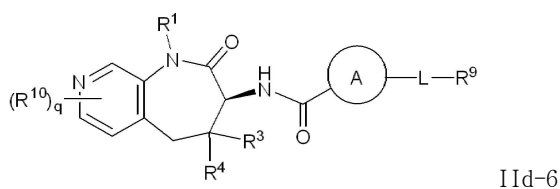
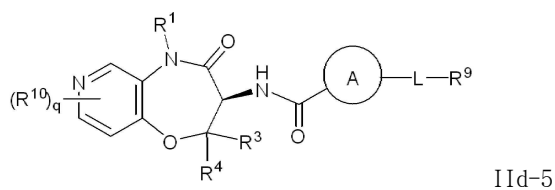
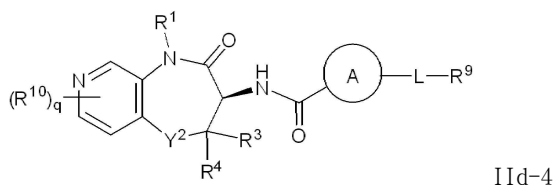
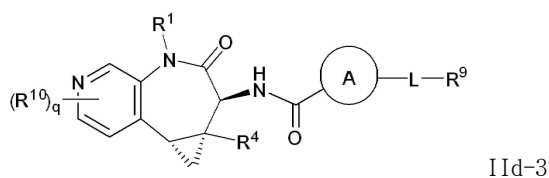
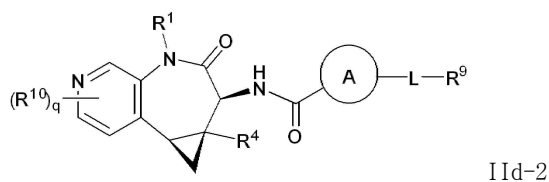
[0569] R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0570] 각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고;

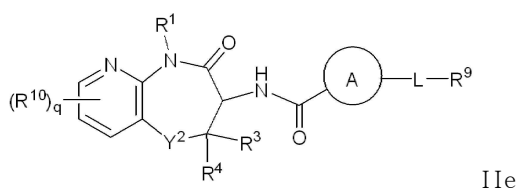
[0571] R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0572] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

[0573] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIId-2이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIId-3이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIId-4이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIId-5이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIId-6이다.



[0579] 특정의 구체예에서, 식 IIe의 화합물:



[0581] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;

[0582] 여기서

[0583] q는 0, 1 또는 2;

[0584]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0585]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

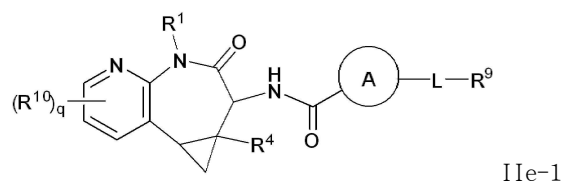
[0586]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

- [0587] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0588]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0589] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0590] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0591]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0592] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0593]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0594] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다.
- [0595] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIe 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;
- [0596] 여기서
- [0597] q는 0, 1 또는 2;
- [0598]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0599]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0600]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0601] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0602]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0603] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0604] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0605]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0606] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

- [0607]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0608] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.
- [0609] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIe 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고 여기서
- [0610]  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0611]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0612]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0613] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0614]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0615] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0616] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0617]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0618] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고
- [0619]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:
- [0620] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0621] (2) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는
- [0622] (3)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.
- [0623] 특정의 구체예에서, 식 IIe의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;
- [0624] 여기서
- [0625] q는 0, 1 또는 2;
- [0626]  $R^1$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬;

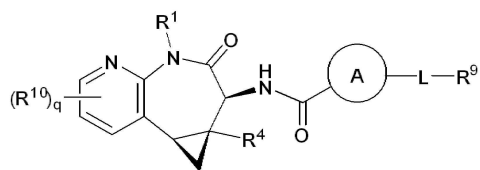


- [0627]  $Y^2$ 는 -O- 또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0628] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0629]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0630] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0631] L는 부재, -O- 또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0632] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0633]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0634] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다.
- [0635] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIe-1 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고:

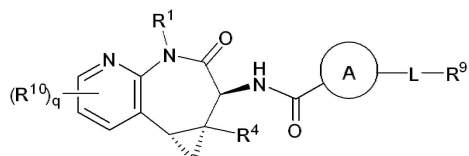


- [0636] 여기서
- [0637] q는 0, 1 또는 2;
- [0639]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0640]  $R^4$ 는 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0641] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0642] L는 부재, -O-, -S-,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0643]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0644] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0645]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0646] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

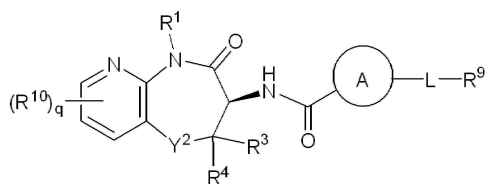
[0647] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIe-2이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIe-3이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIe-4이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIe-5이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIe-6이다.



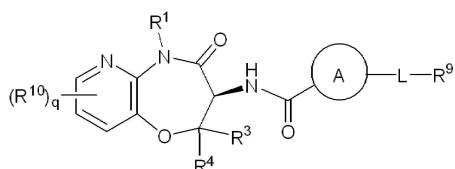
[0648] IIe-2



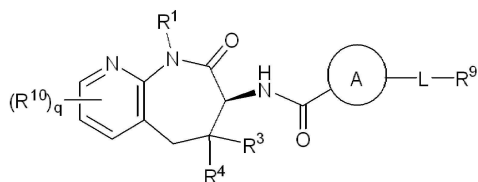
[0649] IIe-3



[0650] IIe-4



[0651] IIe-5



[0652] IIe-6

[0653] 특정의 구체예에서, 식 II e-4의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;

[0654] 여기서

[0655] q는 0, 1 또는 2;

[0656] R<sup>1</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0657] Y<sup>2</sup>는 -O- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;

[0658] 각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0659] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0660] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

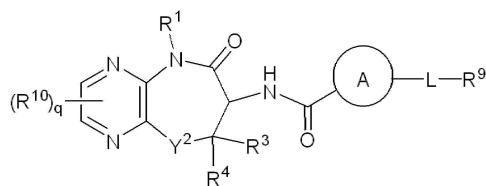
[0661] L는 부재, -O- 또는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0662] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0663]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0664] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다.

[0665] 특정의 구체예에서, 식 II f의 화합물:



II f

[0667] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;

[0668] 여기서

[0669] q는 0, 1 또는 2;

[0670]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0671]  $Y^2$ 는 -O-, -S-,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0672]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0673] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0674]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0675] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0676] L는 부재, -O-, -S-,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0677]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0678] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

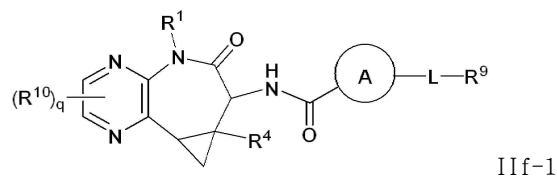
[0679]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0680] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다.

- [0681] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIIf 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;
- [0682] 여기서
- [0683]  $q$ 는 0, 1 또는 2;
- [0684]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0685]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0686]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0687] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0688]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0689] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0690] L는 부제,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0691]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0692] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0693]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0694] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.
- [0695] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIIf, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고 여기서
- [0696]  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0697]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0698]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0699] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0700]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0701] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

- [0702] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;
- [0703] R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;
- [0704] 각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고
- [0705] R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 단 다음 중 적어도 하나가 발생한다:
- [0706] (1) R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0707] (2) L는 부재 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-이고, 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는
- [0708] (3) Y<sup>2</sup>는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-이고; 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.
- [0709] 특정의 구체예에서, 식 II f의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;
- [0710] 여기서
- [0711] q는 0, 1 또는 2;
- [0712] R<sup>1</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;
- [0713] Y<sup>2</sup>는 -O- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;
- [0714] 각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0715] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0716] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0717] L는 부재, -O- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;
- [0718] 각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0719] R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0720] 각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0721] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIf-1 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고:



[0722]

[0723] 여기서;

[0724] q는 0, 1 또는 2;

[0725] R<sup>1</sup>는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0726] R<sup>4</sup>는 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0727] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0728] L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

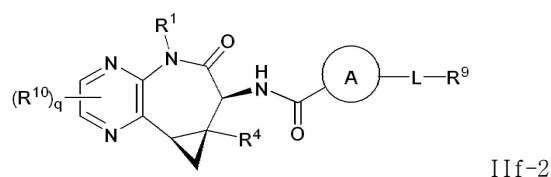
[0729] R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

[0730] 각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 링을 형성하고;

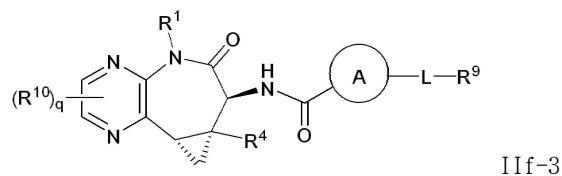
[0731] R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

[0732] 각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

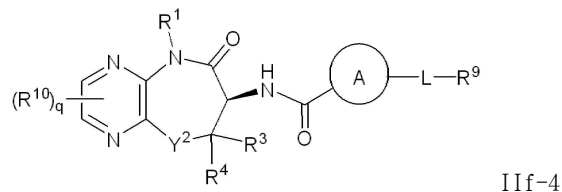
[0733] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 II f-2이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 II f-3이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 II f-4이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 II f-5이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 II f-6이다.



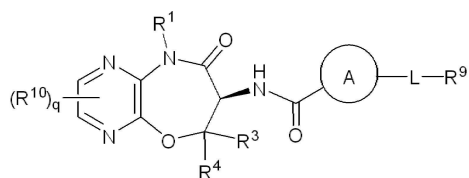
[0734]



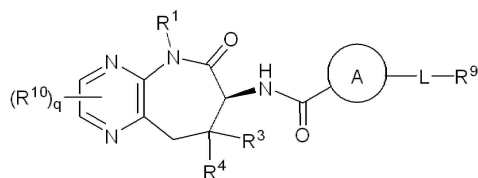
[0735]



[0736]



II f-5



II f-6

특정의 구체예에서, 식 II f-4의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고;

여기서

q는 0, 1 또는 2;

R¹는 H 또는 C₁-C₆ 알킬;

Y²는 -O- 또는 -C(R⁶)₂-;

각각의 R⁶는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 두 개의 R⁶는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C₁-C₆ 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 R³ 및 R⁴는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R³ 및 R⁶는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

L는 부재, -O- 또는 -C(R⁸)₂-;

각각의 R⁸는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 두 개의 R⁸는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R⁹는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

각각의 R¹⁰는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 -S(O)₂-C₁-C₆ 알킬이다.

식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, R³는 H이다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, R³는 H이고 R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, R³는 H이고 R⁴는 메틸이다.

식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, R³는 H이고 R⁴는 H이다.

식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, R³는 H이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의

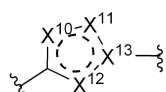
특정의 구체예에서,  $R^4$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^3$ 는 H이고  $R^4$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^3$ 는 H이고  $R^4$ 는 메틸이다.

[0754] 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIe 및 IIf (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^3$ 는 H이고  $R^4$ 는 H이다. 식 IIe-4 및 IIe-5의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^3$ 는 H이고  $R^4$ 는 H이다.

[0755] 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 임의로 치환된 헤테로아릴 링이다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 비치환된 헤테로아릴 링이다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 피라졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 또는 트리아졸릴이다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 옥사디아졸릴. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 트리아졸릴이다.

[0756] 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 임의로 치환된 헤테로아릴 링이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 비치환된 헤테로아릴 링이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 링이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 비치환된 5-원 헤테로아릴 링이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴 링이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 적어도 하나의 할로로 치환된 헤테로아릴 링이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 적어도 하나의 할로로 치환된 5-원 헤테로아릴 링이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 피라졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 또는 트리아졸릴이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 옥사디아졸릴이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 트리아졸릴이다.

[0757] 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 다음 식을 갖고:



[0758]

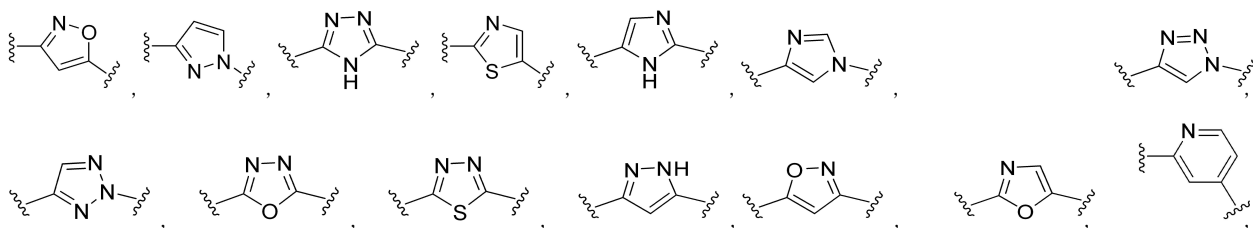
[0759] 여기서

[0760]  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  및  $X^{12}$ 는 각각 S, O, N,  $CR^{13}$  또는  $NR^{13}$ , 및  $X^{13}$ 는 C 또는 N; 그리고

[0761] 각각의  $R^{13}$ 는 독립적으로 H, 할로, 시아노 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다.

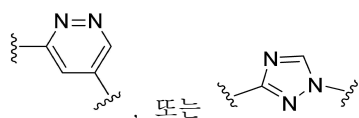
[0762] 특정의 구체예에서,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  및  $X^{12}$  중 적어도 하나는  $CR^{13}$  또는  $NR^{13}$  이고 적어도 하나의  $R^{13}$ 는 할로, 시아노 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다. 특정의 구체예에서,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  및  $X^{12}$  중 적어도 하나는  $CR^{13}$  또는  $NR^{13}$  이고 적어도 하나의  $R^{13}$ 는 할로이다. 특정의 구체예에서, 각각의  $R^{13}$ 는 독립적으로 H, 플루오로, 클로로, 시아노 또는 메틸이다.

[0763] 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, A 링은 다음 중 1이고:



[0764]

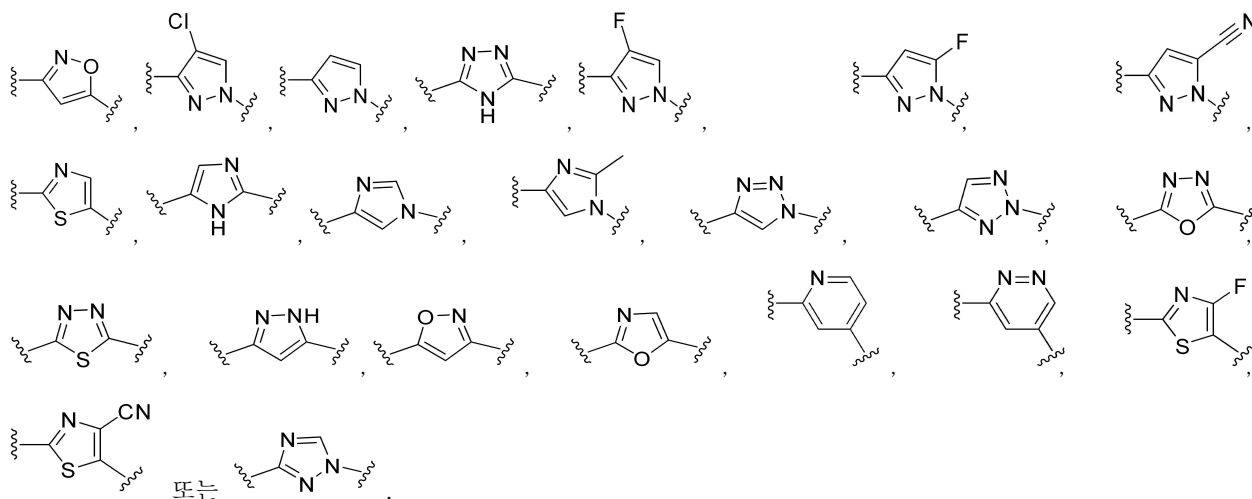




[0765] 여기서 각각의 링은 하나 이상의 할로, 시아노 또는  $C_1-C_6$  알킬로 임의로 치환될 수 있다.

[0766] 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, A 링은 다음 중 하나이다:

[0767]



[0768] 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는 부재,  $-O-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;이고 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬을 형성한다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는  $-C(R^8)_2-$ 이고 각각의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필을 형성한다.

[0769] 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는 부재,

[0770]  $-O-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;이고 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는 부재,  $-O-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;이고 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬을 형성한다.

[0771] 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는 부재이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는  $-O-$ 이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는  $-C(R^8)_2-$ 이고 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는

[0772]  $-C(R^8)_2-$ 이고 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬을 형성한다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, L는  $-C(R^8)_2-$ 이고 각각의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필을 형성한다.

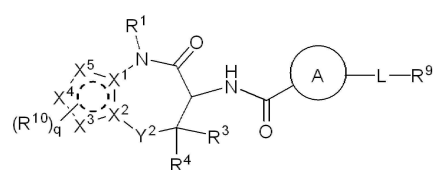
[0773] 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서,  $R^9$ 는 임의로 치환된 아릴이다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서,  $R^9$ 는 하나 이상의 할로, 시아노 또는 할로로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 임

의로 치환된 페닐이다. 식 I (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서,  $R^9$ 는 페닐이다.

[0774] 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서,  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서,  $R^9$ 는 페닐, 디히드로인데닐, 피리딜, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 또는 5-플루오로피리딘-3-일이다.

[0775] 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, q는 0이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, q는 1 또는 2;이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다. 식 II (또는 그의 하위식)의 화합물의 특징의 구체예에서, q는 1 또는 2;이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 메틸, 또는  $-S(O)_2$ -메틸이다.

[0776] 특징의 구체예에서, 상기 화합물은 식 III:



III

[0777] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

[0779] 여기서

[0780] q는 0, 1 또는 2;

[0781]  $R^1$ 는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0782]  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 N 또는 CH;

[0783]  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는 각각 S, O, N, NH, 또는 CH

[0784]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0785]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0786] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0787]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

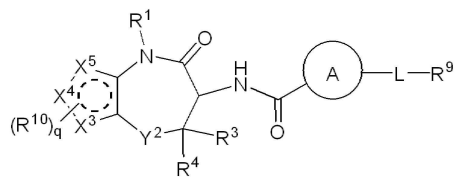
[0788] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

[0789] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;

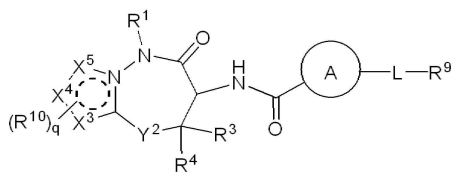
[0790]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0791] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

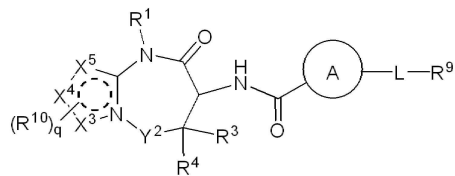
- [0792]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고
- [0793] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.
- [0794] 특정의 구체예에서, 다음 중 적어도 하나가 발생한다:
- [0795] (1)  $R^3$  및  $R^4$  중 적어도 하나는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0796] (2) L는 부재 또는  $-C(R^8)_2-$ 이고, 각각의  $R^8$ 는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는 할로 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 또는
- [0797] (3)  $Y^2$ 는  $-C(R^6)_2-$ 이고; 한  $R^6$ 는 수소, 할로, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이고, 다른  $R^6$ 는 할로 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬; 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성한다.
- [0798] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 III 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고 여기서
- [0799]  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 N 또는 CH;
- [0800]  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는 각각 S, O, N, NH, 또는 CH
- [0801]  $Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(NH)-$ ,  $-NR^5-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0802]  $R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0803] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께,  $C_1-C_6$  알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0804]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^3$  및  $R^4$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0805] A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 링 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;
- [0806] L는 부재,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR^7-$  또는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0807]  $R^7$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0808] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고; 그리고
- [0809]  $R^9$ 는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0810] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIIa, IIIb, 또는 IIIc:



IIIa



IIIb



IIIc

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

여기서

q는 0, 1 또는 2;

R<sup>1</sup>는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 각각 S, O, N, NH, 또는 CH

Y<sup>2</sup>는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NH)-, -NR<sup>5</sup>- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

R<sup>5</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알켄-1-일, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

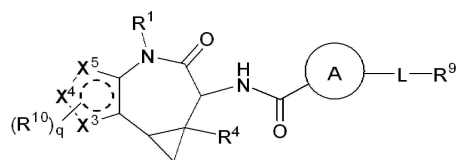
R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

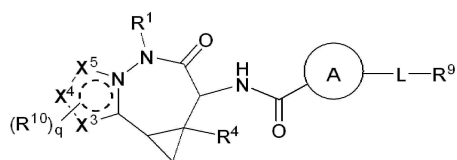
R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

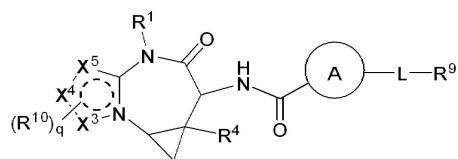
특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIIa-1, IIIb-1, 또는 IIIc-1:



IIIa-1



IIIb-1



IIIc-1

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

여기서

q는 0, 1 또는 2;

R<sup>1</sup>는 H 또는 할로, 히드록시 또는 시아노로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 X<sup>5</sup>는 각각 S, O, N, NH, 또는 CH;

R<sup>1</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

R<sup>4</sup>는 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

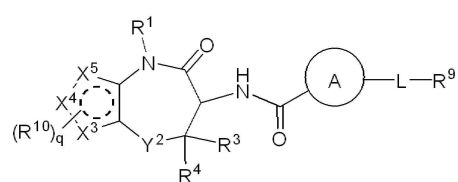
R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

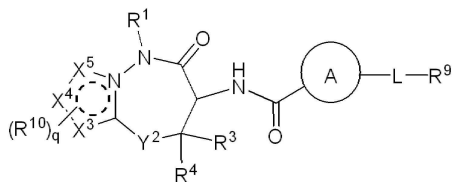
R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다.

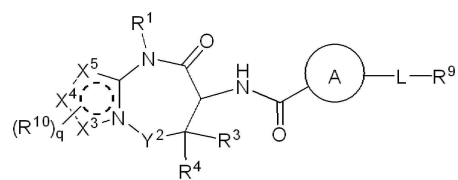
특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IIIa, IIIb, 또는 IIIc 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고:



IIIa

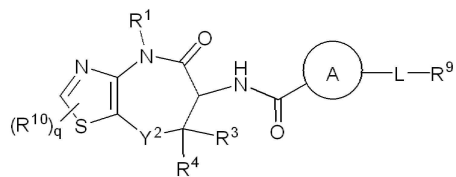


IIIb



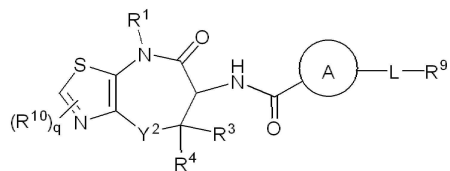
IIIc





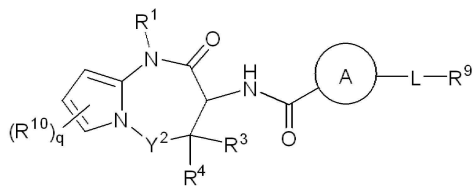
[0864]

IIIa-5



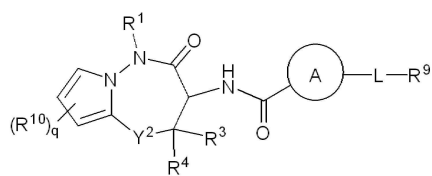
[0865]

IIIa-6



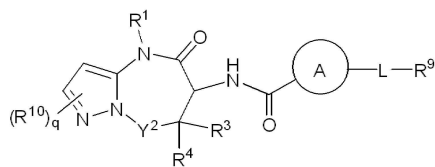
[0866]

IIIa-7



[0867]

IIIa-8 또는



[0868]

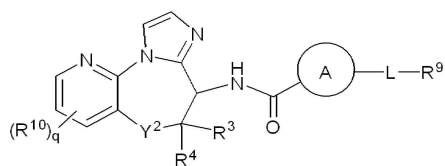
IIIa-9

[0869]

여기서 식 IIIa-1 내지 IIIa-9의 변수는 명세서 전체를 통해 정의되어 있다.

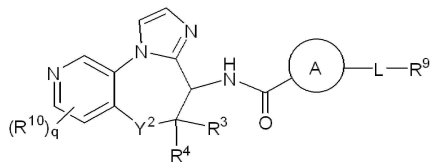
[0870]

특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf 또는 IVg:



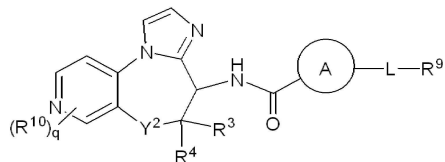
[0871]

IVa



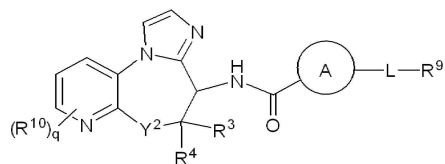
[0872]

IVb



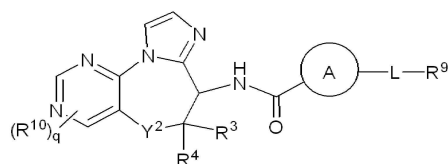
[0873]

IVc

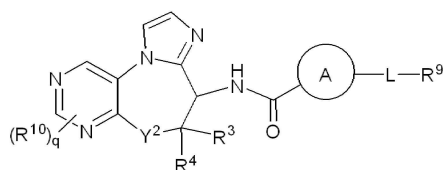


[0874]

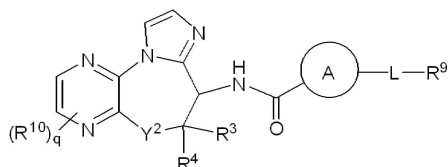
IVd



IVe



IVf 또는



IVg

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고;

여기서

q는 0, 1 또는 2;

R<sup>4</sup>는 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

A는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 링;

L는 부재, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>- 또는 -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-;

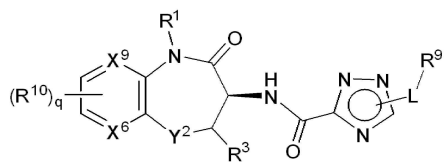
R<sup>7</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;

각각의 R<sup>8</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 두 개의 R<sup>8</sup>는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R<sup>9</sup>는 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴; 그리고

각각의 R<sup>10</sup>는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

특정의 구체예에서, 식 V의 화합물:



V

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고, 여기서

q는 0, 1, 또는 2;

X<sup>6</sup> 및 X<sup>9</sup>는 독립적으로 N 또는 CR<sup>14</sup>;

R<sup>1</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬;



- [0894]  $Y^2$ 는  $-O-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;
- [0895] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;
- [0896]  $R^3$ 는 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0897] L는  $-C(R^8)_2-$ ;
- [0898] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;
- [0899]  $R^9$ 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;
- [0900] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬; 그리고
- [0901] 각각의  $R^{14}$ 는 독립적으로 수소, 시아노, 할로, 할로로 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬, 또는 할로로 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시;
- [0902] 단  $X^6$  및  $X^9$ 의 둘 다가  $CR^{14}$  일 때, (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v) 중 하나 이상은 참(true)이다: (i)  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고, (ii) L는  $-C(R^8)_2-$ 이고 각각의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필을 형성하고, (iii)  $R^9$ 는 적어도 하나의 시아노로 치환되고, (iv)  $X^9$ 는 C-H, C-F, C-Cl 또는 C-CH<sub>3</sub>가 아니고/또는 (v)  $X^6$ 는 C-H, C-F 또는 C-CH<sub>3</sub>가 아니다.
- [0903] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $X^9$ 는 N이다. 특정의 구체예에서  $X^9$ 는 N 및  $X^6$ 는  $CR^{14}$ 이다. 특정의 구체예에서  $X^9$  및  $X^6$ 는 N이다.
- [0904] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $Y^2$ 은 O이다. 특정의 구체예에서  $R^3$ 는 H이다. 특정의 구체예에서  $R^3$ 는 메틸이다. 특정의 구체예에서  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬을 형성한다. 특정의 구체예에서  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로프로필 링을 형성한다.
- [0905] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $X^6$  및  $X^9$ 는  $CR^{14}$ 이고  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬을 형성한다. 특정의 구체예에서  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로프로필 링을 형성한다. 특정의 구체예에서  $X^9$ 는 CH이다. 특정의 구체예에서  $X^9$ 는 CF이다.
- [0906] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $X^6$  및  $X^9$ 는  $CR^{14}$  이고 L는  $-C(R^8)_2-$ 이고 각각의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필을 형성한다.
- [0907] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $X^6$  및  $X^9$ 가  $CR^{14}$ , L는  $-C(R^8)_2-$ 이고 각각의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필을 형성하고  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자

와 함께 임의로 치환된 시클로프로필 링을 형성한다.

[0908] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 또는  $-S(O)_2-$   $C_1-C_6$  알킬이다. 특정의 구체예에서, q는 1 또는 2이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다. 특정의 구체예에서, q는 2이고  $R^{10}$ 는 둘 다 할로이다. 특정의 구체예에서, q는 2이고  $R^{10}$ 는 둘 다 플루오로이다. 특정의 구체예에서, q는 2이고 적어도 하나의  $R^{10}$ 는 플루오로이다.

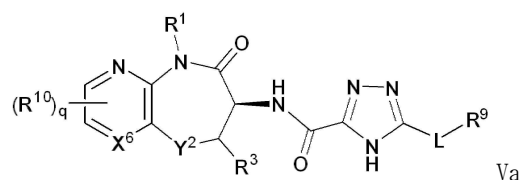
[0909] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^1$ 는 H 또는 메틸이다. 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^1$ 는 H이다.

[0910] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^1$ 는 메틸이다.

[0911] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서, L는  $CH_2$  또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬 링을 형성한다. 특정의 구체예에서 L는  $CH_2$ 이다. 특정의 구체예에서  $R^9$ 는 임의로 치환된 페닐이다. 특정의 구체예에서  $R^9$ 는 페닐이다. 특정의 구체예에서  $R^9$ 는 시아노 및 할로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2 치환체에 의해 치환된 페닐이다. 특정의 구체예에서  $R^9$ 는 시아노에 의해 치환된 페닐이다.

[0912] 식 V (또는 그의 하위식)의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소, 할로 또는 1-3 플루오로로 임의로 치환된 메틸이다. 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소 또는 할로이다. 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소이다. 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 할로이다. 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 플루오로이다.

[0913] 특정의 구체예에서, 식 Va의 화합물:



[0914] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이 제공되고, 여기서

[0916] q는 0, 1, 또는 2;

[0917]  $X^6$ 는 N 또는  $CR^{14}$ ;

[0918]  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0919]  $Y^2$ 는  $-O-$  또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0920] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0921]  $R^3$ 는 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0922] L는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0923] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원

자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0924]  $R^9$ 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴;

[0925] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬; 그리고

[0926]  $R^{14}$ 는 수소, 시아노, 할로, 할로 또는 옥소로 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬, 또는 할로 또는 옥소로 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시이다.

[0927] 식 Va의 화합물의 특정의 구체예에서,  $X^6$ 는  $CR^{14}$ 이다. 특정의 구체예에서  $X^6$ 는 N이다.

[0928] 식 Va의 화합물의 특정의 구체예에서, 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 또는  $-S(O)_2-C_1-C_6$  알킬이다. 특정의 구체예에서, q는 적어도 1이고 적어도 하나의  $R^{10}$ 는 할로이다. 특정의 구체예에서, q는 적어도 1이고 적어도 하나의  $R^{10}$ 는 플루오로이다. 특정의 구체예에서, q는 적어도 1이고 적어도 하나의  $R^{10}$ 는 시아노이다.

[0929] 식 Va의 화합물의 특정의 구체예에서, q는 0이다.

[0930] 식 Va의 화합물의 특정의 구체예에서,  $Y^2$ 은 0이다. 특정의 구체예에서  $R^3$ 는 H이다. 특정의 구체예에서  $R^3$ 는 메틸이다. 특정의 구체예에서  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬을 형성한다. 특정의 구체예에서  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로프로필 링을 형성한다.

[0931] 식 Va의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^1$ 는 H 또는 메틸이다.

[0932] 식 Va의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^1$ 는 메틸이다.

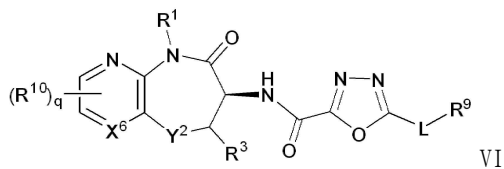
[0933] 식 Va의 화합물의 특정의 구체예에서, L는  $CH_2$  또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬 링을 형성한다. 특정의 구체예에서 L는  $CH_2$ 이다.

[0934] 식 Va의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^9$ 는 임의로 치환된 페닐이다. 특정의 구체예에서  $R^9$ 는 페닐이다. 특정의 구체예에서  $R^9$ 는 시아노 및 할로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2 치환체에 의해 치환된 페닐이다. 특정의 구체예에서  $R^9$ 는 시아노에 의해 치환된 페닐이다.

[0935] 식 Va의 화합물 (또는 그의 하위식)의 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소, 시아노, 할로 또는 1-3 플루오로 또는 옥소로 임의로 치환된 메틸이다. 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소 또는 할로이다. 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소이다. 특정의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 시아노이다.

[0936] 특정의 구체예에서 식 V 및 Va의 화합물은 혈액 뇌 장벽을 쉽게 통과하지 않는다. 특정의 구체예에서 식 V 및 Va의 화합물은 2.5 초과의 MDCKII-MDR1 유출 비율을 가진다. 특정의 구체예에서  $X^6$  및  $X^9$  중 적어도 하나가 N인 식 II, Va 및 V의 화합물은 아래에 기술된 인간 간 안정성 어세이에 따라서 시험된 때5, 4, 3, 2, 또는 1 mL/min/kg 미만의 간 클리어런스를 가진다.

[0937] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 VI:



[0938]

[0939] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물이고, 여기서

[0940] q는 0, 1, 또는 2;

[0941]  $X^6$ 는 N 또는  $CR^{14}$ ;

[0942]  $R^1$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0943]  $Y^2$ 는 -O- 또는  $-C(R^6)_2-$ ;

[0944] 각각의  $R^6$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬;

[0945]  $R^3$ 는 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0946] L는  $-C(R^8)_2-$ ;

[0947] 각각의  $R^8$ 는 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0948]  $R^9$ 는 임의로 치환된 아릴;

[0949] 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 할로, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시; 그리고

[0950]  $R^{14}$ 는 수소, 시아노, 할로, 할로 또는 옥소로 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬, 또는 할로 또는 옥소로 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시이다.

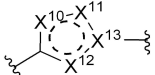
[0951] 식 VI의 화합물의 특정의 구체예에서,  $X^6$ 는  $CR^{14}$ 이다. 특정의 구체예에서  $X^6$ 는 N이다.

[0952] 식 VI의 화합물의 특정의 구체예에서, 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 할로이다. 특정의 구체예에서, q는 1이고  $R^{10}$ 는 플루오로이다.

[0953] 식 VI의 화합물의 특정의 구체예에서,  $Y^2$ 는 O이다. 특정의 구체예에서  $R^3$ 는 H이다. 특정의 구체예에서  $R^3$ 는 메틸이다. 특정의 구체예에서  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알킬을 형성한다. 특정의 구체예에서  $R^3$  및  $R^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로프로필 링을 형성한다.

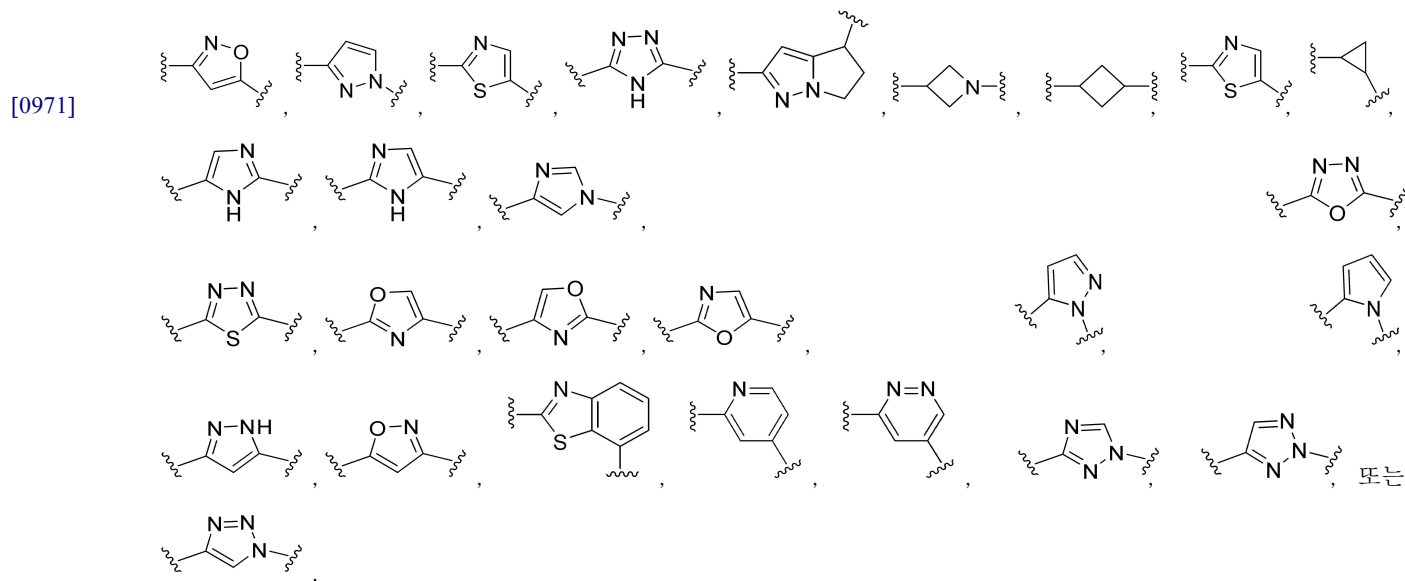
[0954] 식 VI의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^1$ 는 H 또는 메틸이다. 식 VI의 화합물의 특정의 구체예에서,  $R^1$ 는 메틸이다.

[0955] 식 VI의 화합물의 특정의 구체예에서, L는  $CH_2$  또는 두 개의  $R^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬 링을 형성한다. 특정의 구체예에서 L는  $CH_2$ 이다.

- [0956] 식 VI의 화합물의 특징의 구체예에서,  $R^9$ 는 페닐이다. 특징의 구체예에서  $R^9$ 는 임의로 치환된 페닐이다. 특징의 구체예에서  $R^9$ 는 1개 내지 2개의 할로에 의해 치환된 페닐이다.
- [0957] 식 VI의 화합물의 특징의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소, 할로 또는 1-3 플루오로 또는 옥소로 임의로 치환된 메틸이다. 특징의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소 또는 할로이다. 특징의 구체예에서,  $R^{14}$ 는 수소이다.
- [0958] 특징의 구체예에서 식 VI의 화합물은 혈액 뇌 장벽을 쉽게 통과한다. 특징의 구체예에서 식 VI의 화합물은 2.5 이하의 MDCKII-MDR1 유출 비율을 가진다. 특징의 구체예에서 식 VI의 화합물은 아래에 기술된 인간 간 안정성 어세이에 따라서 시험된 때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{kg}$  미만의 간 클리어런스를 가진다.
- [0959] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서,  $q$ 는 0, 1 또는 2;이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로 또는 임의로 치환된 알킬이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서,  $q$ 는 0, 1 또는 2;이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 또는 1-3 할로 또는 옥소로 임의로 치환된 알킬이다.
- [0960] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서,  $q$ 는 0, 1 또는 2;이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서,  $q$ 는 1 또는 2;이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서,  $q$ 는 0, 1 또는 2;이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 트리플루오로메틸, 또는  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-메틸}$ 이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서,  $q$ 는 1 또는 2;이고 각각의  $R^{10}$ 는 독립적으로 시아노, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 트리플루오로메틸, 또는  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-메틸}$ 이다.
- [0961] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 임의로 치환된 헤테로아릴 링이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 비치환된 헤테로아릴 링이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 링이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 비치환된 5-원 헤테로아릴 링이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴 링이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 적어도 하나의 할로로 치환된 헤테로아릴 링이다. 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 적어도 하나의 할로로 치환된 5-원 헤테로아릴 링이다.
- [0962] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 임의로 치환된 이속사졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 트리아졸릴; 그리고 L는  $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{-}$ 이고 각각의  $\text{R}^8$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여 시클로프로필을 형성한다.
- [0963] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 임의로 치환된 이속사졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 트리아졸릴; 그리고  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^6$ 는 자신이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로프로필 링을 형성한다.
- [0964] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 다음 식을 갖고:
- [0965] 
- [0966] 여기서
- [0967]  $\text{X}^{10}$ ,  $\text{X}^{11}$  및  $\text{X}^{12}$ 는 각각 S, O, N,  $\text{CR}^{13}$  또는  $\text{NR}^{13}$ , 및  $\text{X}^{13}$ 는 C 또는 N; 그리고
- [0968] 각각의  $\text{R}^{13}$ 는 독립적으로 H, 할로, 시아노 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다.
- [0969] 특징의 구체예에서,  $\text{X}^{10}$ ,  $\text{X}^{11}$  및  $\text{X}^{12}$  중 적어도 하나는  $\text{CR}^{13}$  또는  $\text{NR}^{13}$  이고 적어도 하나의  $\text{R}^{13}$ 는 할로, 시아노 또는

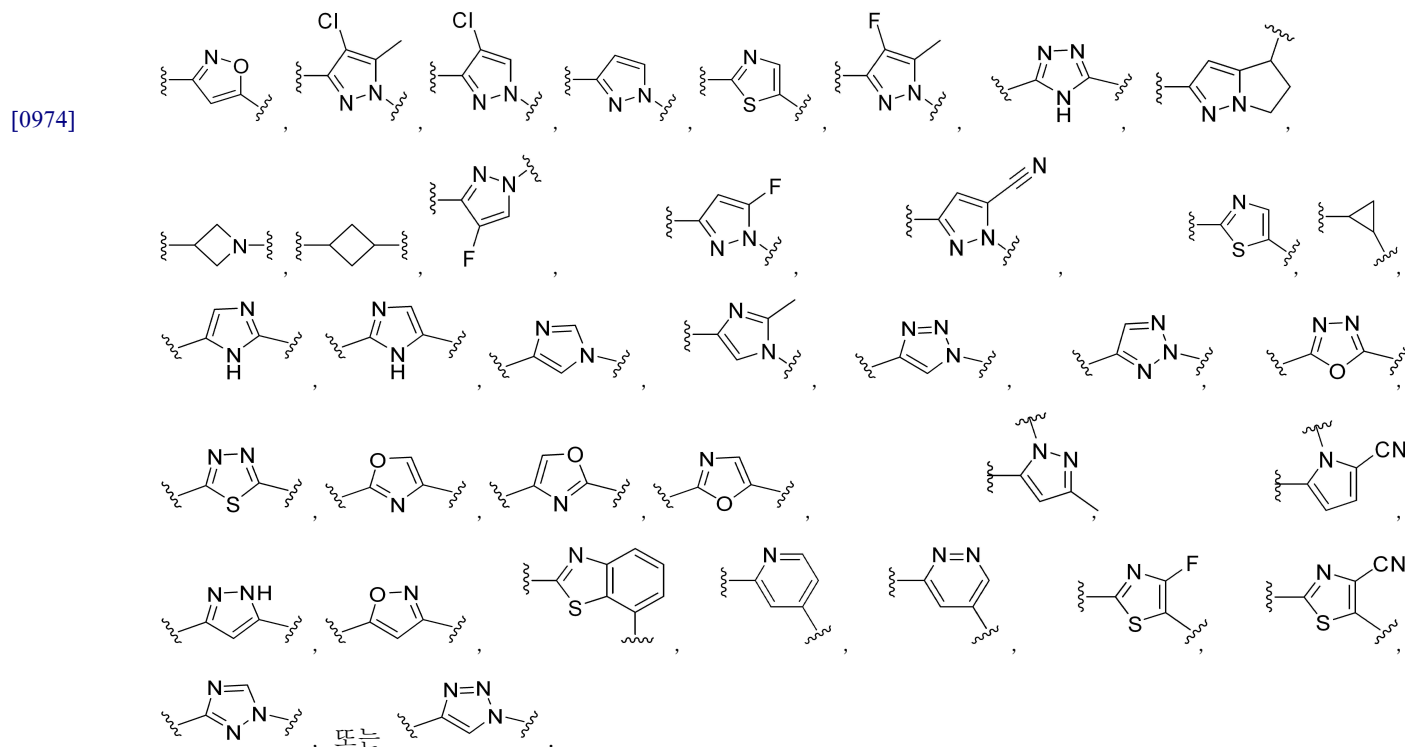
임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 특정의 구체예에서, X<sup>10</sup>, X<sup>11</sup> 및 X<sup>12</sup> 중 적어도 하나는 CR<sup>13</sup> 또는 NR<sup>13</sup> 이고 적어도 하나의 R<sup>13</sup>는 할로이다.

[0970] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 다음 중 하나이고:

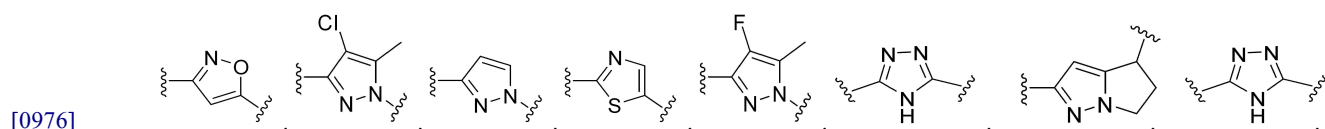


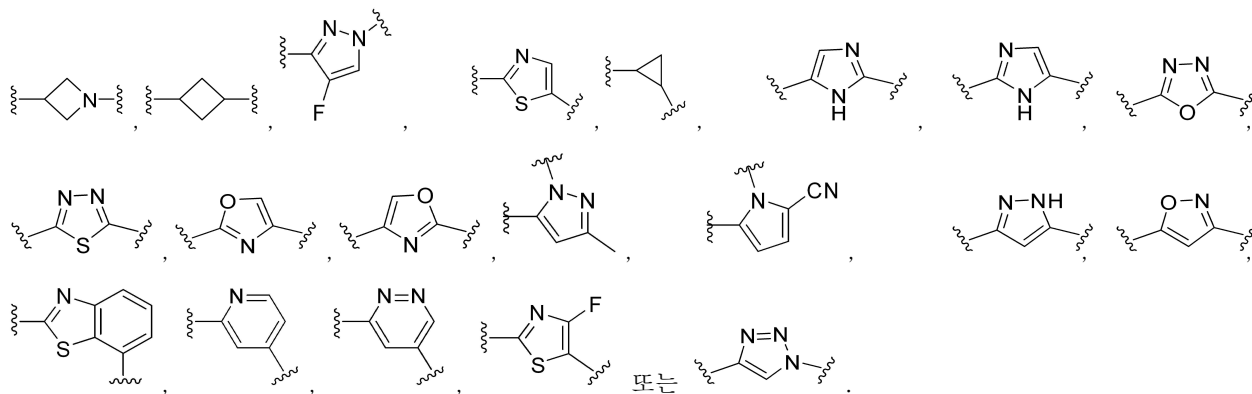
[0972] 여기서 각각의 링은 임의로 치환될 수 있다.

[0973] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 다음 중 하나이다:

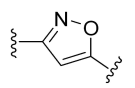


[0975] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 다음 중 하나이다:

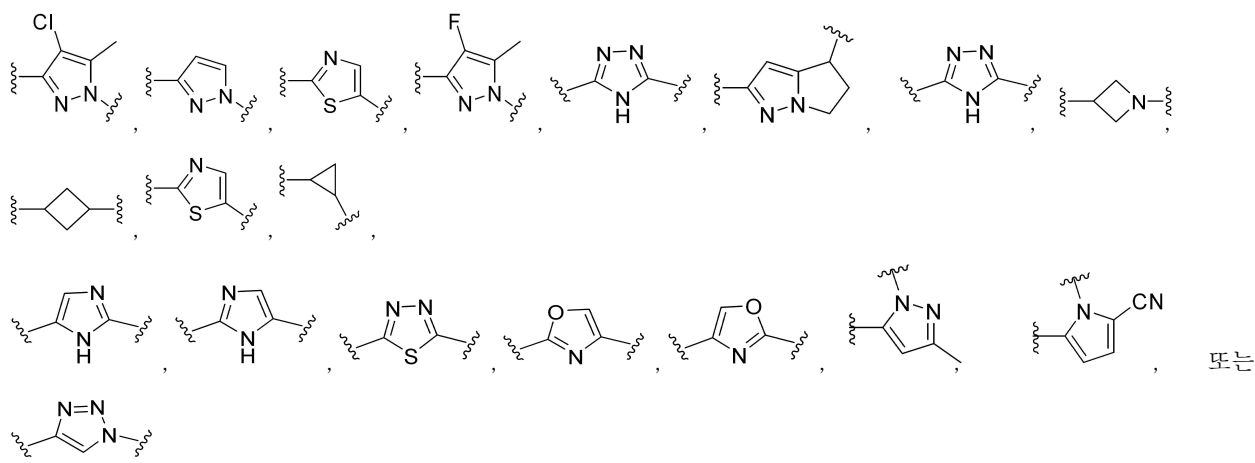




[0977] 명세서 전체를 통해 기술된 구체예 중 어느 하나에 있어서, A 링은 다음 중 하나이다:



[0978]



[0979] 별도의 구체예의 문맥에서 설명을 위해 기술된, 여기서 기술된 특징의 특징은 단일 구체예에서 조합으로 또한 제공될 수 있다는 것이 이해된다. 반대로, 단일 구체예의 문맥에서 간결화를 위해 기술된, 여기서 기술된 다양한 특징은 별도로 또는 임의의 적절한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다. 식 I (및 여기서 기술된 모든 다른 식) 내에 포함된 변수에 의해 나타내어지는 화학적 기에 관한 구체예의 모든 조합은, 마치 그러한 조합이 안정한 화합물 (즉, 분리, 특성화 및 생물학적 활성에 대해 시험될 수 있는 화합물)을 유발하는 화합물을 포함할 정도로, 각각 및 모든 조합이 개별적으로 및 명시적으로 언급된 것과 같이 특히 여기서 포함된다. 또한, 그러한 변수를 기술하는 구체예에서 나열된 화학적 기의 모든 하위조합, 그리고 여기서 기술된 용도 및 의학적 적응증, 가령 수용체-상호작용 단백질 키나제 1에 의해 매개된 병태 또는 장애의 모든 하위조합은, 마치 화학적 기의 각각 및 모든 하위조합 및 용도 및 의학적 적응증의 하위조합이 여기서 개별적으로 및 명시적으로 언급된 것과 같이 또한 특히 여기서 포함된다. 또한, 일부 구체예는 마치 각각 및 모든 조합이 개별적으로 및 명시적으로 언급된 것과 같이 여기서 개시된 하나 이상의 부가적 물질의 모든 조합을 포함한다.

[0980] 특정의 구체예에서, 본 화합물은 표 1, 2, 3 또는 4 내 화합물로부터 선택될 수 있다. 또한 그의 입체이성질체 및 입체이성질체의 혼합물도 본 개시물 내에 포함된다. 또한 표 1, 2, 3 또는 4로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염도 본 개시물 내에 포함된다.



[0981] 표 1

번호	구조
1	
1A	
1B	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
7A	

[0982]

번호	구조
7B	
8	
9	
10	
11	
11A	
11B	
12	
12A	



번호	구조
12B	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

번호	구조
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

[0983]

번호	구조
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

번호	구조
38A	
38B	
39	
40	
41	
42	
43	
43A	
44	

[0984]

번호	구조
45	
46	
46A	
46B	
47	
48	
49	
50	

번호	구조
50A	
제 1 용리 이성질체	
50B	
제 2 용리 이성질체	
51	
52	
53	
54A	
부분입체이성질체 1	
54B	
부분입체이성질체 2	
55	

번호	구조
56	
57	
58	
59	
60	
60A	
60B	
61	
62	
63	

번호	구조
64	
65	
66	
67A	
67B	
68A	
68B	
69A	
69B	

[0986]

번호	구조
70A	
70B	
71A	
71B	
72	
73	
74	
75A	
75B	

번호	구조
76	
77	
78	
79	
80A	
80B	
81A	
81B	
82A	

[0987]

번호	구조
82B	
83A	
83B	
84	
85	
86	
87	
88	
89A	

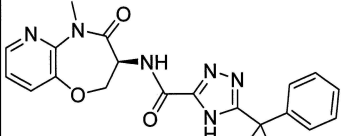
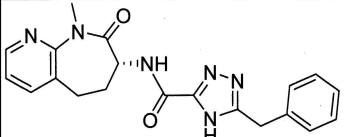
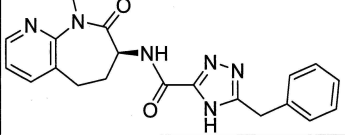
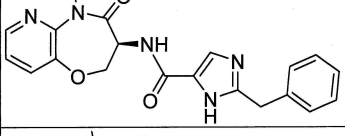
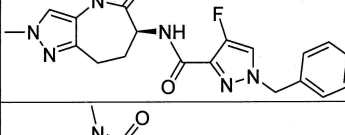
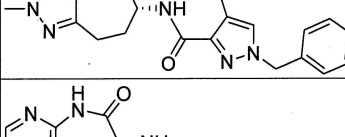
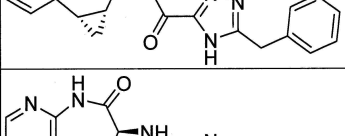
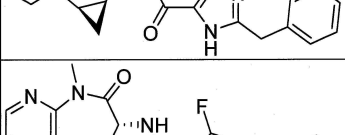
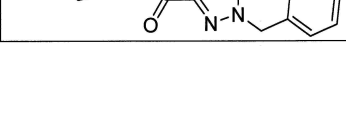
번호	구조
89B	
90A	
90B	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

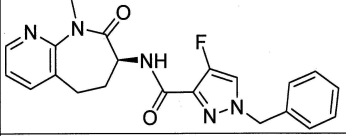
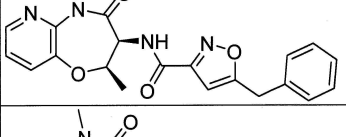
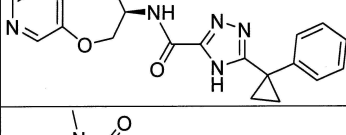
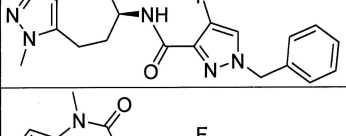
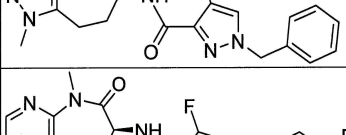
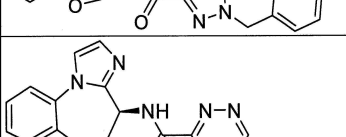
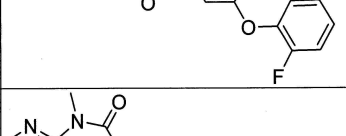
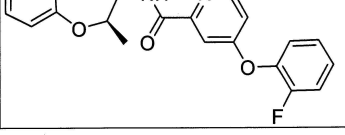
[0988]

번호	구조
97	
98A	
98B	
99	
100A	
100B	
101A	
101B	

번호	구조
102A	
제 1 용리 이성질체	
102B	
제 2 용리 이성질체	
103A	
103B	
104A	
104B	
105A	
105B	

[0989]

번호	구조
106	
107A	
107B	
108	
109A	
109B	
110A	
110B	
111A	

번호	구조
111B	
112	
113	
114A	
114B	
115	
116	
117	

[0990]



번호	구조
118A	
118B	
119A	
119B	
120A	
120B	
121A	
121B	
122	

번호	구조
123	
124	
125A	
125B	
126	
127	
128	
129A	
129B	

[0991]

번호	구조
130	
131A	
131B	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

번호	구조
138	
139	
140	
141A	
141B	
142	
143	
144	
145A	

[0992]

번호	구조
145B	
146	
147	
148A	
148B	
149	
150	
151	
152A	

번호	구조
152B	
153	
154A	
154B	
155	
156A	
156B	
157A	
157B	

[0993]

번호	구조
158	
159	
160A	
160B	
161	
162	
163	
164	
165	

번호	구조
166	
167	
168	
169	
170A	
170B	
171	
172	

[0994]

번호	구조
173	
174	
175	
176	
177A	
177B	
178A	
178B	

번호	구조
179A	
179B	
180A	
180B	
181A	
181B	
182A	
182B	

[0995]

번호	구조
183A	
183B	
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	

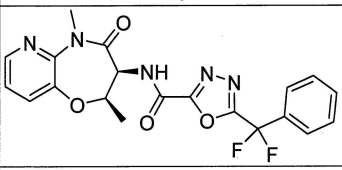
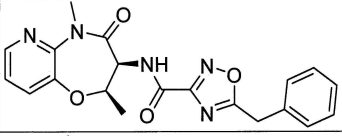
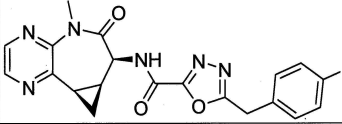
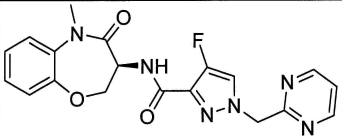
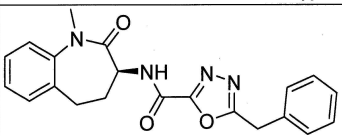
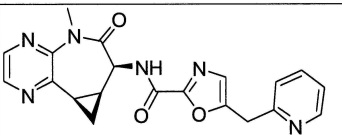
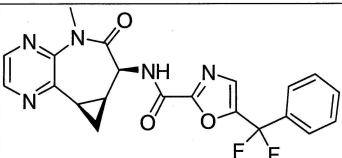
번호	구조
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

[0996]

번호	구조
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

번호	구조
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	

[0997]

번호	구조
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

[0998]



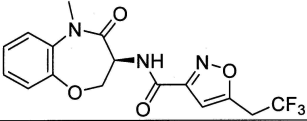
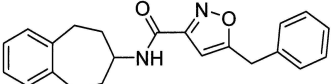
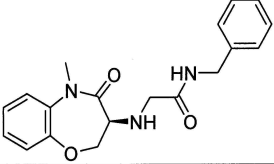
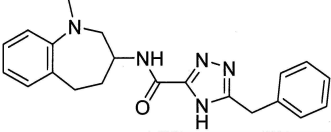
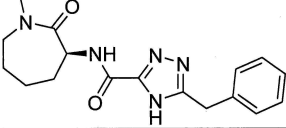
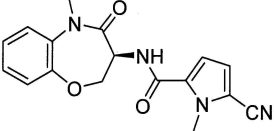
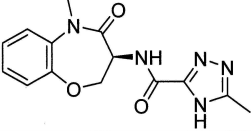
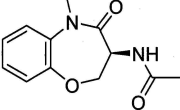
[0999] 표 2

번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

번호	구조
10	
11	
12	
13	
14	
19	
20	
23	

[1000]

[1001] 표 3

번호	구조
14	
15	
18	
20	
23	
24	
25	
26	

[1002]

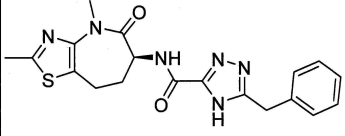
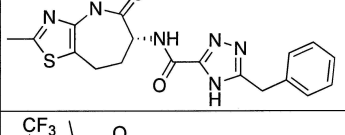
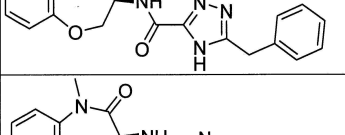
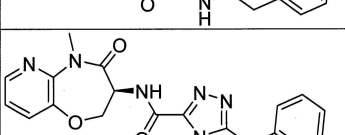
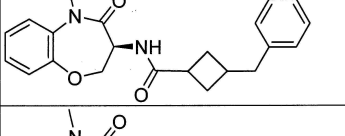
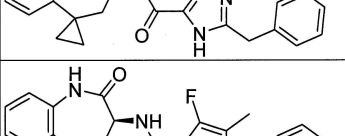
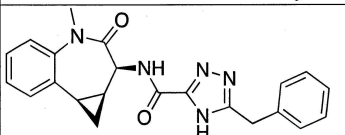


[1003]

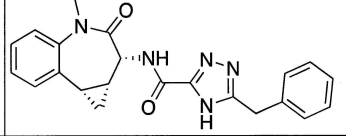
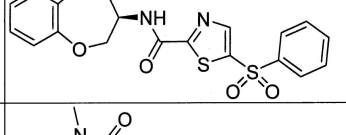
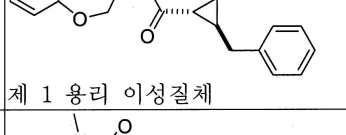
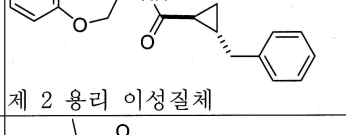
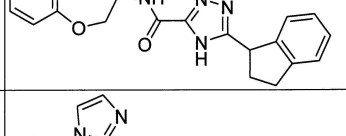
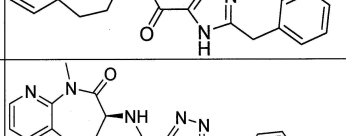
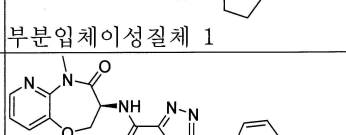
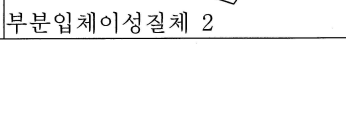
표 4

번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

[1004]

번호	구조
10	
11	
12	
13	
19	
30	
32	
35	

번호	구조
38A	
38B	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46A	

번호	구조
46B	
49	
50A	 제 1 용리 이성질체
50B	 제 2 용리 이성질체
51	
52	
54A	 부분입체이성질체 1
54B	 부분입체이성질체 2

[1005]

번호	구조
55	
56	
57	
58	
59	
60A	
60B	
61	
62	
63	

64	
66	
67A	
67B	
68A	
68B	
69A	
69B	
70A	

[1006]

번호	구조
70B	
71A	
71B	
72	
73	
74	
75A	
75B	
76	

번호	구조
77	
78	
79	
80A	
80B	
81A	
81B	
82A	
82B	

[1007]

번호	구조
83A	
83B	
84	
85	
86	
87	
88	
89A	
89B	

번호	구조
90A	
90B	
91	
92	
93	
94	
96	
97	
98B	

[1008]

번호	구조
100A	
100B	
101B	
102B	
	제 2 용리 이성질체
103B	
104B	
105A	
106	

번호	구조
107B	
108	
109A	
110B	
111B	
112	
113	
114A	
115	

[1009]



번호	구조
116	
117	
119B	
120A	
121B	
122	
123	
124	

번호	구조
125B	
126	
127	
128	
129A	
130	
131A	
132	
133	

[1010]

번호	구조
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141B	
142	

번호	구조
143	
144	
145A	
146	
147	
148A	
148B	
149	
150	
151	

[1011]

번호	구조
152B	
153	
154B	
155	
156B	
157B	
158	
159	
160A	

번호	구조
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

번호	구조
170A	
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177A	

번호	구조
178A	
179A	
180A	
181B	
182B	
183B	
184	
188	
190	

[1013]

번호	구조
192	
193	
194	
195	
197	
198	
200	
201	
203	
204	

번호	구조
205	
206	
207	
208	
209	
213	
214	
215	
216	

[1014]

번호	구조
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
226	

번호	구조
227	

#### 4. 치료 방법 및 용도

“치료” 또는 “치료하는”은 임상적 결과를 포함하는 유용한 또는 소정의 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유용한 또는 소정의 임상적 결과는 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다 : a) 상기 질환 또는 병태를 저해 (예를 들어, 상기 질환 또는 병태로 인한 하나 이상의 증상을 감소, 및/또는 상기 질환 또는 병태의 정도를 완화); b) 상기 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 임상적 증상의 발병을 지연 또는 중단 (예를 들어, 상기 질환 또는 병태의 안정화, 상기 질환 또는 병태의 악화 또는 진행을 예방 또는 지연, 및/또는 상기 질환 또는 병태의 확산의 예방 또는 지연 (예를 들어, 전이)); 그리고/또는 c) 상기 질환의 완화, 임상적 증상의 퇴행 유발 (예를 들어, 상기 질환 상태의 완화, 상기 질환 또는 병태의 부분적 또는 완전 차도 제공 다른 약제의 효과 증가, 상기 질환의 진행 지연, 삶의 질 증가, 및/또는 생존율 연장.

“예방” 또는 “예방하는”은 상기 질환 또는 병태의 임상적 증상이 발병하지 않도록 하는 질환 또는 병태의 임의의 처치를 의미한다. 일부 구체예에서 화합물은 상기 질환 또는 병태의 위험 또는 가족력이 있는 개체 (사람을 포함하는) 에게 투여될 수 있다.

“개체”는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었거나 대상이 될 동물, 가령 포유동물 (사람을 포함하는)을 지칭한다. 여기서 기술된 방법은 인간 요법 및/또는 동물 적용에서 유용할 수 있다. 일부 구체예에서, 개체는 포유동물이다. 하나의 구체예에서, 개체는 사람이다.

- [1020] 여기서 기술된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 프로드럭, 또는 중수소화된 유사체의 “치료적으로 유효한 양” 또는 “유효한 양”이라는 용어는 개체에게 투여된 때 치료를 수행하고, 치료적 장점 가령 증상 완화 또는 질환 진행의 지연을 제공하기에 충분한 양을 의미한다. 예를 들어, 치료적으로 유효한 양은 여기서 기술된 질환 또는 병태의 증상을 감소시키기에 충분한 양일 수 있다. 치료적으로 유효한 양은 개체, 및 치료될 질환 또는 병태, 개체의 체중 및 연령, 질환 또는 병태의 경중도, 및 투여 방식에 따라 다양할 수 있고, 이는 본 업계에서의 통상의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [1021] 여기서 사용된 바와 같은 용어 “트라우마”는 폭력, 사고, 골절 등에 의해 유발된 몸에 대한 물리적 손상을 지칭한다. 용어 “국소빈혈”은 조직 내 저산소증을 유발하는 동맥 혈액 공급 중단 또는 불충분한 혈류로 인한 저산소 상태를 특징으로 하는 심혈관 장애를 지칭한다. 용어 “뇌졸중”은 뇌 내 혈전 또는 출혈, 더욱 흔하게는 혈전이 혈관을 막으면서 뇌내 혈류 중단에 의해 유발된 심혈관 장애를 지칭하고 본 개시물의 특정의 구체예에서 용어 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중을 지칭한다. 용어 “심근 경색”은 혈액 공급 중단으로 인한 국소화 괴사를 특징으로 하는 심혈관 장애를 지칭한다.
- [1022] 여기서 기술된 방법은 *생체내* 또는 *생체외* 세포 집단에 적용될 수 있다. “*생체내*”는 동물 또는 사람 내와 같이, 살아 있는 개체 내를 의미한다. 이 문맥에서, 여기서 기술된 방법은 개체 내에서 치료적으로 사용될 수 있다. “*생체외*”는 살아 있는 개체의 외부를 의미한다. *생체외* 세포 집단의 예시는 시험관 내 세포 배양물 및 개체로부터 얻어진 유체 또는 조직 샘플을 포함하는 생물학적 샘플을 포함한다. 그러한 샘플은 본 업계에서 널리 공지되어 있는 방법에 의해 얻어질 수 있다. 예시적 생물학적 유체 샘플은 혈액, 뇌척수 유체, 뇨, 및 침을 포함한다. 이 문맥에서, 여기서 기술된 화합물 및 조성물은, 치료적 및 실험적 목적을 포함하는 다양한 목적에 대해 사용될 수 있다. 예를 들어, 여기서 기술된 화합물 및 조성물은 주어진 적응증, 세포 타입, 개체, 및 다른 파라미터에 대해 본 개시물의 화합물의 투여의 최적 계획 및/또는 투여량을 결정하기 위해 *생체외*에서 사용될 수 있다. 그러한 사용으로부터 모은 정보는 실험 목적으로 또는 *생체내* 치료를 위한 프로토콜을 설정하기 위해 병원에서 사용될 수 있다. 여기서 기술된 화합물 및 조성물이 적합화될 수 다른 *생체외*의 사용은 아래에 기술되거나 또는 본 업계에서의 숙련가에게 명백할 것이다. 선택된 화합물은 인간 또는 비-인간 개체에서 안전성 또는 내약 투여량을 검사하기 위해 추가로 특성화될 수 있다. 그러한 특성은 본 업계에서의 숙련가에게 흔히 공지된 방법을 사용하여 검사될 수 있다.
- [1023] 녹아웃 동물 모델 및 네크로스타틴 1, 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제를 사용한 실험은 염증성 장 질환 (예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론 질환), 건선, 망막-박리-유도 광수용체 괴사, 색소성 망막염, 세룰레인-유도 급성 췌장염, 및 패혈증/전신성 염증성 반응 증후군 (SIRS)으로부터의 조직 보호, 및 허혈성 뇌 손상, 망막 국소빈혈/재관류 손상, 헌팅턴병, 신장 국소빈혈 재관류 손상, 시스플라틴 유도 신장 손상, 트라우마성 뇌 손상, 혈액학 및 고형 조직 악성종양, 박테리아 감염 및 바이러스 감염 (예를 들어, 결핵 및 독감) 및 리소좀 저장 질환의 완화에서 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해의 유효성을 입증하였다.
- [1024] 따라서 본 개시물의 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는, 비제한적으로 염증성 질환 또는 장애, 괴저성 세포 질환, 신경퇴행성 질환, 중추신경계 (CNS) 질환, 안 질환, 감염, 및 악성종양을 포함하는 수용체-상호작용 단백질 키나제 1에 의해 매개된 질환 및 병태를 치료하기에 유용하다. 특정의 구체예에서, 여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 상기한 질환 또는 병태 중 어느 것을 겪는 환자에서 염증을 저해하고, 손상 또는 원하지 않는 세포 사멸 (예를 들어, 괴사 또는 아포토시스)로부터 조직 또는 세포를 보호하고, 증상을 완화하고, 면역 반응 또는 신경성 기능을 개선할 수 있다. 또한, 상기 화합물은 면역-매개된 질환, 가령 비제한적으로, 알레르기성 질환, 자가면역성 질환의 치료, 및 이식 거부 예방에 적절할 수 있다.
- [1025] 여기서 제공된 것은 약제에서의 사용을 위한 화합물 및 조성물이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물 및 조성물은 수용체-상호작용 단백질 키나제 1-매개된 질환 또는 장애의 치료에서의 사용을 위한 것이다. 또한 치료적으로 유효한 양의 여기서 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 수용체-상호작용 단백질 키나제 1-매개된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 A20 SNPs와 관련된 염증성 질환이다.
- [1026] 다양한 특정의 질환 및 장애는 아래에 기술되어 있다. 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 괴사성 전장염, 결절성경화증, 탄지예르 병, 윌만 증후군, 염증성 장 질환, 크론 질환, 궤양성 대장염, 건선, 망막 박리, 색소성 망막염, 시력 감퇴, 췌장염 (예를 들어, 급성 췌장염), 아토피성 피부염, 류마티스성 관절염, 척추관절염, 통풍, SoJIA, 전신성 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 전신성 경피증, 항-인지질 증후군, 맥관염, 골관절염, 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역성 간염 자가면역성 간담즙성 질환, 원발성 경화성 담관염, 신염,



소아 지방변증, 자가면역성 ITP, 이식 거부, 고체 장기의 국소빈혈 재관류 손상, 패혈증, 전신성 염증성 반응 증후군, 뇌혈관 사고, 심근 경색, 헌팅턴병, 알츠하이머 질환, 파킨슨병, 알레르기성 질환, 천식, 아토피성 피부염, 다발성 경화증, 타입 I 당뇨병, 베게너 육아종증, 폐사르코이드증, 베체트병, 인터루킨-1 전환 효소 관련 열 증후군, 만성 폐색성 폐 질환, 중앙 괴사 인자 수용체-관련 주기적 증후군, 치주염, 박테리아 감염, 스타필로코커스 감염, 마이코박테리아 감염, 색소성 망막염, 독감, 이식 거부, 화상 또는 저산소증이다. 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 트라우마, 국소빈혈, 뇌졸중, 심장경색, 감염, 리소좀 저장 질환, 니이먼-픽씨병, 고세병, 크라베병, 패혈증, 파킨슨병, 알츠하이머 질환, 근위축성 측색경화 (ALS/루게릭 병), 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 뇌병증, 망막 퇴행성 질환, 녹내장, 노화-관련 시력 감퇴, 류마티스성 관절염, 건선, 건선 관절염 또는 염증성 장 질환이다. 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 알츠하이머 질환, ALS, 프리드리히 운동실조, 헌팅턴병, 노인성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 당뇨병신병, 폴리글루타민 (폴리Q) 질환, 뇌졸중, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 뇌성국소빈혈, 리소좀 저장 질환 또는 프리온 장애이다. 특정의 구체예에서, 상기 질환은 ALS이다. 특정의 구체예에서, 상기 질환은 알츠하이머 질환이다. 특정의 구체예에서, 상기 질환은 리소좀 저장 질환이다. 특정의 구체예에서, 상기 질환은 파킨슨병이다. 특정의 구체예에서 상기 장애는 비제한적으로 뇌, 심장, 신장 및 간을 포함하는 장기의 허혈성 질환이다. 일부 상이한 구체예에서, 상기 장애는 안 장애 가령 망막 퇴행성 질환, 녹내장 또는 노화-관련 시력 감퇴이다. 일부 상이한 구체예에서, 상기 장애는 중추신경계 (CNS) 장애이다.

[1027] 특정의 구체예에서, 상기 화합물 및 조성물은 건선을 치료하기 위해 유용하다.

[1028] 특정의 구체예에서, 상기 장애는 장의 염증성 질환 가령 크론 질환 또는 궤양성 대장염 (둘 다 함께 염증성 장 질환으로서 일반적으로 공지된)이다. 특정의 구체예에서, 포유동물은 영장류, 개 또는 고양이 개체이다. 특정의 구체예에서, 포유동물은 인간 개체이다. 이론에 속박되기를 원하지 않으면서, 현재 개시된 화합물에 의한 수용체 상호작용 단백질 키나제 1의 저해는, 적어도 부분적으로, 그의 항-염증성 활성의 원인이라고 생각된다. 따라서, 본 개시물의 구체예는 또한, 시험관 내 또는 이를 필요로 하는 개체에서 수용체 상호작용 단백질 키나제 1을 저해하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 수용체 상호작용 단백질 키나제 1를 여기서 개시된 화합물과 접촉시킴을 포함한다. 이들 구체예 중 일부에서, 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해는 염증성 매개자 가령 TNF 및/또는 IL6의 방출을 차단(부분적으로 또는 완전히)하기에 유효하다.

[1029] 특정의 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 여기서 제공된 화합물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염, 전신성 온셋 소아 특발성 관절염 (SoJIA), 척추관절염, 골관절염, 건선, 크론병, 궤양성 대장염, 및 다발성 경화증로 구성된 그룹으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정의 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 여기서 제공된 화합물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 자가면역성 간염, 아테롬성 동맥 경화증, 호중구성 피부병, 또는 A20, NEMO, 및/또는 LUBAC 돌연변이에 의해 야기되는 희귀 질환으로 구성된 그룹으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 I (또는 여기서 기술된 임의의 식 또는 그의 호변체)이고, 여기서 A는 트리아졸이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 V 또는 Va이다. 특정의 구체예에서, 상기 방법은 화합물 42 또는 그의 호변체를 투여하는 것을 포함한다.

[1030] **염증성 질환 또는 장애**

[1031] 여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 염증성 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 염증성 질환 및 장애는 전형적으로 결합 조직에서의 높은 수준의 염증, 또는 이들 조직의 퇴행을 나타낸다.

[1032] 염증성 질환 및 장애의 비-제한적의 예시는 알츠하이머병, 강직성 척추염, 관절염을 포함하는 골관절염, 류마티스성 관절염 (RA), 건선, 천식, 아테롬성 동맥 경화증, 크론 질환, 대장염, 피부염, 게실염, 섬유근통, 간염, 파킨슨 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD), 전신성 홍반성 루프스 (SLE), 신염, 파킨슨병, 및 궤양성 대장염을 포함한다.

[1033] 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 류마티스성 관절염 (RA)를 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 궤양성 대장염을 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 건선을 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 건선 또는 건선 관절염을 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 상기 질환은 척추관절염이다.

[1034] **피저성 세포 질환**

[1035] 여기서 기술된 화합물은 괴사에 의해 유발된 또는 이와 관련된 질환/장애의 치료를 위해 사용될 수 있다. 용어



“괴저성 세포 질환”은 세포 괴사와 관련된 또는 이에 의해 유발된 질환, 예를 들어 트라우마, 국소빈혈, 뇌졸중, 심장경색, 감염, 고세병, 크라베병, 패혈증, 파킨슨병, 알츠하이머 질환, 근위축성 측색경화, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 망막 퇴행성 질환, 녹내장, 노화-관련 시력 감퇴, 류마티스성 관절염, 건선, 건선 관절염 또는 염증성 장 질환을 지칭한다.

[1036] 괴저성 세포 질환은 급성 질환 가령 트라우마, 국소빈혈, 뇌졸중, 심장경색, 탄저병 치사독 유도 패혈쇼크, 패혈증, LPS 유도 세포 사멸, 및 면역결핍을 유도하는 HIV 유도 T-세포 사멸일 수 있다. 괴저성 세포 질환은 또한 만성 신경퇴행성 질환, 가령 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화, 알츠하이머 질환, 감염성 뇌증, 및 치매 가령 HIV 관련 치매를 포함한다.

# [1037] 신경퇴행성 및 CNS 질환

[1038] 여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 또한 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 신경퇴행성 질환은 많은 체내 활동, 가령 균형, 이동, 말하기, 호흡, 및 심장 기능에 영향을 미칠 수 있다. 신경퇴행성 질환은 유전적 또는 의학적 병태 가령 알콜중독, 종양, 뇌졸중, 독신, 화학물질, 및 바이러스에 의해 유발될 수 있다.

[1039] 신경퇴행성 질환의 비-제한적 예시는 알츠하이머 질환, 근위축성 측색경화 (ALS), 프리드라이히 운동실조, 헌팅턴병, 노인성 치매, 파킨슨병, 및 척수성근위축을 포함한다. 특정의 구체예에서, 신경퇴행성 질환 및 CNS 질환은 니만-픽 질환, 타입 C1 (NPC1), 알츠하이머 질환, 근위축성 측색경화 (ALS), 프리드라이히 운동실조, 헌팅턴병, 노인성 치매, 파킨슨병, 및 척수성근위축을 포함한다.

[1040] 특정의 구체예에서, 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 신경성 손실을 유발하는 네크로토시스 저해를 통해 NPC1를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 알츠하이머 질환을 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 파킨슨병을 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 근위축성 측색경화 (ALS)를 치료하기 위해 유용하다.

[1041] 더욱 일반적으로, 여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 뉴런 생존율을 보존하고 중추신경계 (CNS) 내 액손 성장 및 신경 기능을 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 상기 화합물은 뉴런 생존율을 보존하고/또는 액손 재생성 및/또는 신경 기능을 촉진함에 의해 CNS 질환 또는 장애와 관련된 인지, 운동, 및 감각 기능의 손실을 감소시키고 또는 심지어 역전시키기 위해 사용될 수 있다.

[1042] 여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 CNS 뉴런, 가령 CNS 감각 뉴런, 운동 뉴런, 피질 뉴런, 소뇌 뉴런, 해마 뉴런, 및 중뇌 뉴런에서의 액손 재생성을 촉진하기 위한 방법에서 사용될 수 있다. 여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 신경 기능을 촉진하고 또는 CNS 뉴런에 대한 손상 이후의 생존율을 보존하기 위한 방법에서 사용될 수 있다. 다른 구체예에서, 이들 화합물은 CNS 질환 또는 장애에서 퇴화된 CNS 뉴런에서 액손 재생성을 촉진하기 위해 사용될 수 있다. RIP 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 임의의 종래의 수단으로, 가령 국소적으로 뉴런에 투여되거나 또는 제-이식 이전 생체의 적용될 수 있다.

[1043] 따라서, 하나의 양상에서, 본 개시물은 이를 필요로 하는 개체에서 CNS 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 CNS 장애의 증상은 액손 퇴행 또는 CNS 뉴런 내 손상이다. 상기 방법은 개체에게 유효한 양의 여기서 개시된 화합물 또는 조성물을 투여하고 이에 의해 CNS 장애에 의해 영향을 받은 CNS 뉴런 내 액손 재생성을 촉진하는 것을 포함한다. 투여 후, 신경 기능은, 예를 들어, 액손 재생성의 표시로서 측정될 수 있다. 또한 상기 화합물 또는 조성물의 투여 후, CNS 뉴런의 뉴런 기능은 투여 이전 뉴런 기능에 비해 보존 또는 향상된다고 생각된다.

[1044] CNS 질환 또는 장애의 비-제한적 예시는 뇌 손상, 척수 손상, 치매, 뇌졸중, 알츠하이머 질환, 근위축성 측색경화 (ALS/루게릭 병), 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 당뇨병성 신경병, 폴리글루타민 (폴리Q) 질환, 뇌졸중, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 뇌성국소빈혈, 및 프리온 장애를 포함한다.

[1045] 예시적 구체예에서, CNS 장애는 뇌 손상 또는 척수 손상이다.

[1046] 또한 여기서 제공된 것은 CNS 내 뉴런 생존 및 액손 재생성을 촉진하기 위한 방법이다. 손상된 또는 중단된 액손 성장 또는 액손 퇴행을 특징으로 하는 CNS 장애는 CNS 뉴런 손상 (예를 들어, 뇌 또는 척수에 대한 트라우마, 수술, 신경 압축, 신경 좌상, 신경 절단, 신경독성 또는 다른 물리적 손상) 또는 신경퇴행성 CNS 질환으로부터 발생할 수 있고, 여기서 상기 장애의 증상은 액손 퇴행 (예를 들어, 알츠하이머병, 근위축성 측색경화 (ALS/루게릭 병), 파킨슨병, 다발성 경화증, 당뇨병성 신경병, 폴리글루타민 (폴리Q) 질환, 뇌졸중, 파르병, 멘케

병, 윌슨병, 뇌성국소빈혈, 프리온 장애 (예를 들어, 크로이츠펔트 야곱병)이다. 특정의 구체예에서, CNS 장애는 뇌 손상 (예를 들어, 트라우마성 뇌 손상) 또는 척수 손상 (예를 들어, 만성, 급성 또는 트라우마성 척수 손상)이다. 특정의 구체예에서, CNS 장애는 개체의 기본적인 필수 생존 기능 가령 호흡, 심장 박동 및 혈압, 예를 들어, 뇌간에 대한 손상 또는 동맥류에 영향을 미친다.

[1047] 특정의 구체예에서, CNS 질환 또는 장애는 개체의 인지 능력에 영향을 미친다. 특정의 구체예에서, CNS 질환 또는 장애는 개체의 이동 및/또는 강도에 영향을 미친다. 특정의 구체예에서, CNS 질환 또는 장애는 개체의 조정력에 영향을 미친다.

[1048] 특정의 구체예에서, CNS 장애, 가령, 뇌성피질에 대한 뇌 손상 또는 신경퇴행성 CNS 장애, 가령, 알츠하이머병, 전측두엽 치매, 노인성 치매, 피질기저핵변성, 진행성핵상(성)마비 및 프리온 장애는 개체의 인지 능력에 영향을 미친다.

[1049] 특정의 구체예에서, CNS 장애, 가령 뇌 또는 척수에 대한 손상 또는 신경퇴행성 CNS 장애 가령 파킨슨병, 전측두엽 치매, 노인성 치매, 피질기저핵변성, 진행성핵상(성)마비, 헌팅턴병, 다발성 시스템 위축, 근위축성 측색경화 및 유전적 뇌성마비는 개체의 이동 및/또는 강도에 영향을 미친다.

[1050] 특정의 구체예에서, CNS 장애, 가령 소뇌에 대한 뇌 손상 또는 신경퇴행성 CNS 장애 가령 척수소뇌실조증, 프리드라이히운동실조 및 프리온 장애는 개체의 조정력에 영향을 미친다.

[1051] 상기 각각의 방법에서, CNS 장애는, 비제한적으로, 뇌 손상, 척수 손상, 알츠하이머병, 근위축성 측색경화 (ALS/루게릭 병), 파킨슨병, 다발성 경화증, 당뇨병, 폴리글루타민 (폴리Q) 질환, 뇌졸중, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 뇌성국소빈혈, 프리온 장애 (예를 들어, 크로이츠펔트 야곱병), 치매 (예를 들어, 전측두엽 치매, 노인성 치매), 피질기저핵변성, 진행성핵상(성)마비, 다발성 시스템 위축, 유전적 강직성 대부분마비 및 척수소뇌실조증을 포함한다.

[1052] 신경퇴행성 질환의 비-제한적 예시는 알츠하이머 질환, 리소좀 저장 질환, 근위축성 측색경화 (ALS), 프리드라이히 운동실조, 헌팅턴병, 노인성 치매, 파킨슨병, 및 척수성근위축을 포함한다.

[1053] 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 알츠하이머 질환을 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 파킨슨병을 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 근위축성 측색경화 (ALS)를 치료하기 위해 유용하다. 특정의 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 리소좀 저장 질환을 치료하기 위해 유용하다.

[1054] 특정의 구체예에서, 상기 장애는 뇌 장애, 가령, 비제한적으로, 알츠하이머 질환, ALS, 전측두엽 치매, 혈관성 치매, 헌팅턴병, 파킨슨병, 노인성 치매, 진행성핵상(성)마비, 다발성 경화증, 시속척수염, 허혈성 뇌 손상 (뇌졸중), 저산소 뇌 손상, 트라우마성 뇌 손상, 척수 손상, 패혈증-유도 뇌 손상, CNS 감염, CNS 습종, 다형(성) (신경)교아종, 간질, 신경성 동통, 주요우울증, 양극성 우울증, 조현병, 자폐증, 니이먼-픽씨병, 신경-베체트병이다.

[1055] 특정의 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 여기서 제공된 화합물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 CNS 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정의 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 알츠하이머 질환 또는 근위축성 측색경화 (ALS)이다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 I (또는 여기서 기술된 임의의 식)이고, 여기서 A는 트리아졸이 아니다. 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 식 VI이다.

## [1056] 안 병태

[1057] 여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 또한 안 병태를 치료하기 위해, 예를 들어 광수용체 및/또는 망막 안료 상피 세포 생존율의 손실을 감소 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[1058] 특정의 구체예에서, 본 개시물은 안 병태를 갖는 개체의 눈의 시각 기능을 보존하는 방법을 제공하고, 여기서 안 병태의 증상은 상기 병태를 갖는 눈의 망막 내 광수용체 세포 생존율의 손실이다. 상기 방법은 유효한 양의 여기서 기술된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 이에 의해 눈의 망막 내에 배치된 광수용체 세포의 생존율을 보존한다. 투여 이후, 눈의 시각 기능 (예를 들어, 시력)은 투여 이전의 눈의 시각 기능에 비해 보존 또는 향상될 수 있다.

[1059] 안 병태는 노화-관련 시력 감퇴 (AMD), 색소성 망막증 (RP), 황반 부종, 당뇨병 망막증, 중심원형맥락막이상증, BEST 질환, 성인 난황형 질환, 패턴 변성증, 근위 퇴행, 중심장액 망막증, 스타르카르트병, 콘-로드 변성증, 노

쓰 캐롤라이나 변성증, 감염성 망막염, 염증성 망막염, 포도막염, 독성 망막염 및 광-유도 독성으로 구성된 그룹으로부터 선택된 병태일 수 있다. AMD는 신생혈관성 또는 AMD의 건조 형태일 수 있다. 망막 박리는 과열성, 장액, 및 견인성 망막 박리일 수 있다. 특정의 구체예에서, 안 병태는 지리적 위축, 녹내장, 및 다른 허혈성 눈 질환으로 구성된 그룹으로부터 선택된 병태일 수 있다.

[1060] 특정의 구체예에서, 본 개시물은 본 개시물의 화합물의 투여로, 안 병태를 갖는 개체의 망막 내 망막 안료 상피 (RPE) 세포의 생존율을 보존하는 방법을 제공한다. 처리되는 개체는 안 병태를 갖는 눈의 망막 내 망막 안료 상피 세포의 손실을 가질 수 있고 안 병태는 노화-관련 시력 감퇴 (AMD), BEST 질환, 근위 퇴행, 스타르카르트병, 포도막염, 성인 황반 변성증, 노란점 안저, 다발성 소실성 백반증후군, 사행성 막락막병, 급성 후부 다발성 관상색소 상피증 (AMPPE), 및 다른 포도막염 장애로 구성된 그룹에서 선택될 수 있다. 특정의 구체예에서, 상기 방법은 유효한 양의 여기서 기술된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 이에 의해 망막 안료 상피 세포의 생존율을 보존한다.

[1061] 또다른 구체예에서 제공된 것은 노화-관련 시력 감퇴 (AMD), 색소성 망막증 (RP), 황반 부종, 당뇨병성 망막증, 중심원형맥락막이상증, BEST 질환, 성인 난황형 질환, 패턴 변성증, 근위 퇴행, 중심장액 망막증, 스타르카르트병, 콘-로드 변성증, 노쓰 캐롤라이나 변성증, 감염성 망막염, 염증성 망막염, 포도막염, 독성 망막염 및 광-유도 독성으로 구성된 그룹으로부터 선택된 안 병태를 갖는 개체의 망막 내에 배치된 광수용체 세포의 생존율을 보존하는 방법이다. 따라서, 특정의 구체예에서, 상기 방법은 유효한 양의 여기서 기술된 화합물 또는 조성물을 눈에 투여하는 것을 포함하고, 이에 의해 병태를 갖는 개체의 망막 내에 배치된 광수용체 세포의 생존율을 보존한다.

[1062] 또다른 구체예에서 제공된 것은 망막 박리 이후 포유동물 눈의 망막 내에 배치된 광수용체 세포의 생존율을 보존하는 방법이다. 망막 박리는 과열성 망막 박리, 견인성 망막 박리, 또는 장액 망막 박리일 수 있다. 다른 구체예에서, 망막 박리는 망막 과열, 망막아종, 흑색종 또는 다른 암, 당뇨병성 망막증, 포도막염, 맥락막 신생혈관 생성, 망막 국소빈혈, 병적 근시, 또는 트라우마의 결과로서 발생할 수 있다. 특정의 구체예에서, 상기 방법은 여기서 기술된 화합물 또는 조성물을 망막 영역이 박리된 눈에, 박리 망막 영역 내에 배치된 광수용체 세포의 생존율을 보존하기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[1063] 또다른 구체예에서 제공된 것은 노화-관련 시력 감퇴 (AMD), 색소성 망막증 (RP), 황반 부종, 중심원형맥락막이상증, 망막 박리, 당뇨병성 망막증, BEST 질환, 성인 난황형 질환, 패턴 변성증, 근위 퇴행, 중심장액 망막증, 스타르카르트병, 콘-로드 변성증, 노쓰 캐롤라이나 변성증, 감염성 망막염, 염증성 망막염, 포도막염, 독성 망막염 및 광-유도 독성으로 구성된 그룹으로부터 선택된 안 병태를 갖는 개체의 눈의 시각 기능을 보존하는 방법이고, 여기서 안 병태의 증상은 눈의 망막 내 광수용체 세포 생존율의 손실이고, 여기서 상기 방법은 개체에게 여기서 기술된 화합물 또는 조성물로 개체를 치료하는 것을 포함한다.

[1064] 또다른 양상에서, 본 개시물은 안 병태를 갖는 개체의 눈의 시각 기능을 보존하는 방법을 제공하고, 여기서 안 병태의 증상은 눈의 망막 내 광수용체 세포 생존율 및/또는 RPE 생존율의 손실이고 여기서 상기 방법은 개체에게 여기서 기술된 화합물 또는 조성물로 개체를 치료하는 것을 포함한다.

[1065] 특정의 구체예에서, 제공된 것은 안 병태를 갖는 개체의 눈의 시각 기능을 보존하는 방법이고, 여기서 안 병태의 증상은 망막 병태를 갖는 눈의 망막 내 신경절 세포 생존율의 손실이다. 상기 방법은 개체의 눈에 유효한 양의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 이에 의해 눈의 망막 내에 배치된 망막 신경절 세포의 생존율을 보존한다. 상기 화합물 또는 조성물의 투여 이후, 눈의 시각 기능은 투여 이전의 눈의 시각 기능에 비해 보존 또는 향상될 수 있다. 추가로, 투여 이후, 보존된 망막 신경절 세포는 액손 재생성을 지지할 수 있다.

[1066] 안 병태와 관련된 증상의 비-제한적 예시는 눈의 망막 내 망막 신경절 세포 생존율의 손실, 녹내장, 안과 신경 손상, 안과 신경염, 안과 신경증, 당뇨병성 망막증, 중추 망막 동맥 폐색, 및 중추 망막 정맥 폐색을 포함한다.

[1067] 여기서 기술된 화합물은 또한 안과 신경증 가령 허혈성 안과 신경증 (예를 들어, 동맥 또는 비-동맥 전방 허혈성 신경증 및 후방 허혈성 안과 신경증), 압박성 안과 신경증, 침윤성 안과 신경증, 트라우마성 안과 신경증, 미토콘드리아 안과 신경증 (예를 들어, 레버 안과 신경증), 영양성 안과 신경증, 독성 안과 신경증, 및 유전성 안과 신경증 (예를 들어, 레버 안과 신경증, 우세한 안과 위축, 베어 증후군)의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[1068] 또한 개시된 것은 녹내장, 안과 신경 손상, 안과 신경증, 당뇨병성 망막증, 중추 망막 동맥 폐색 및 중추 망막 정맥 폐색으로 구성된 그룹으로부터 선택된 안 병태를 갖는 개체의 눈의 시각 기능을 보존하는 방법이다. 상기 방법은 유효한 양의 여기서 기술된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 이에 의해 눈의 망막 내에 배

치된 망막 신경절 세포의 생존을 및 눈의 시각 기능을 보존한다.

[1069] 또다른 양상에서, 여기서 개시된 것은 예를 들어, 녹내장, 안과 신경 손상, 안과 신경염, 안과 신경증, 당뇨병 망막증, 중추 망막 동맥 폐색 및 중추 망막 정맥 폐색에 걸린 포유동물 눈의 망막 내에 배치된 망막 신경절 세포의 생존을 보존하는 방법이다. 상기 방법은 여기서 기술된 화합물 또는 조성물을 망막 영역이 병에 걸린 눈에, 병에 걸린 망막 영역 내에 배치된 망막 신경절 세포의 생존을 보존하기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 보존 망막 신경절 세포는 액손 재생성을 지지할 수 있다.

[1070] 또한 개시된 것은 안 병태를 갖는 개체의 눈 내 액손 재생성을 촉진하기 위한 방법이고, 여기서 안 병태의 증상은 병태를 갖는 눈의 망막 내 망막 신경절 세포 생존율의 손실이다. 상기 방법은 유효한 양의 여기서 기술된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 이에 의해 눈의 망막 내 망막 신경절 세포의 액손 재생성을 촉진한다.

[1071] 상기 구체예 각각에서, 여기서 기술된 방법 및 조성물은, 녹내장, 안과 신경 손상, 안과 신경염, 안과 신경증, 당뇨병 망막증, 중추 망막 동맥 폐색 및 중추 망막 정맥 폐색을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기저 병태 치료 동안 망막 신경절 세포의 생존을 보존 및/또는 액손 재생성을 촉진하기 위해 사용될 수 있다고 이해된다.

#### [1072] 조직 손상 또는 피해

[1073] 염증 및 세포 사멸을 저해하는 여기서 기술된 화합물의 능력은 이들이 조직 손상 또는 피해 완화에 적절하도록 한다. 조직 손상 또는 피해는 위에서 기술된 질환 또는 병태 중 어느 것의 결과일 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 뇌 조직 손상 또는 허혈성 뇌 손상 또는 트라우마성 뇌 손상 이후의 손상의 완화, 또는 심장 조직 손상 또는 다음 심근 경색 이후의 손상의 완화, 또는 뇌 조직 손상 또는 헌팅턴병, 알츠하이머 질환 또는 파킨슨병과 관련된 손상의 완화, 또는 간 조직 손상 또는 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역성 간염 자가면역성 간담즙성 질환, 또는 원발성 경화성 담관염과 관련된 손상의 완화, 또는 간 조직 손상 또는 아세트아미노펜의 과투여량과 관련된 손상의 완화, 또는 신장 조직 손상 또는 다음 신장 이식 또는 신장독성 약물 또는 물질 투여 이후의 손상의 완화를 위해 사용될 수 있다. 특정의 구체예에서, 예를 들어, 상기 화합물은 뇌 조직 손상 또는 폐 손상 또는 피해 이후의 손상의 완화를 위해 사용될 수 있다

[1074] 뇌 손상 또는 피해의 비-제한적 예시는 뇌졸중 (예를 들어, 출혈성 및 비-출혈성), 트라우마성 뇌 손상 (TBI), 뇌성출혈, 지주막하 출혈, 두개강내 출혈 2차 뇌성동맥 기형, 뇌성경색, 주산기 뇌 손상, 비-트라우마성 뇌 손상, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 근위축성 측색경화, 뇌 출혈, 뇌 감염, 뇌 종양, 무증상 뇌 손상, 척수 손상, 무산소-허혈성 뇌 손상, 집중 뇌성국소빈혈, 종합적 뇌성국소빈혈, 및 저산소 저산소증을 포함한다.

[1075] 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 복막 조직 손상을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 복막 조직 손상의 비-제한적 예시는 복막 열화, 복막 경화증, 및 복막 암을 포함한다. 예를 들어, 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 복막 투석 유체 (PDF) 및 PD-관련 부작용에 의해 유발된 복막 손상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

#### [1076] 간 손상 및 질환

[1077] 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 간 손상 및 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 간 손상 또는 피해의 비-제한적 예시는 특정의 인자에 의해 유발된 손상으로부터 발생하는 간 유조직 세포의 퇴행 또는 괴사 뿐만 아니라, 손상에 대한 생물학적 반응에 의해 유발된 바람직하지 않은 현상, 가령 이동화, 침윤, 쿠퍼 세포, 백혈구 등의 활성화, 간 조직의 섬유화, 등을 포함하고, 이들 반응은 단독으로 또는 조합으로 발생한다. 특정의 구체예에서, 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 간세포 및 간 발암의 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 활성-의존성 아포토시스의 저해를 통해 지방간염 및 간세포 암종을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 구체예에서, 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 알콜성 간염, 자가면역성 간염, 전격성 간 부전, 급성 담즙 분비 중지 및 간 손상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

#### [1078] 신장 손상 및 질환

[1079] 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 신장 손상 및 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 신장 질환의 비-제한적 예시는 만성 신장 질환 (CKD) (예를 들어, 사구체 질환, 요세관사이질 질환, 폐색, 다낭성 신장 질환), 급성 신장 손상 (AKI), 당뇨병 신증, 섬유화, 사구체신염, 집중 사구체경화증, 면역 복합체 신증, 결정성 신증, 또는 낭창 신염. 신장 질환될 수 있다에 의해 유발된 약물-유도 신장 손상 또는 신장 이식 거부율 포



함한다. 신장 질환은 신장 증후군 또는 신장 부전으로서 특성화될 수 있다. 구체예에서, 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 신장 질환에서의 세포 사멸 경로의 저해를 통해 신장 질환 (예를 들어, AKI)를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 구체예에서, 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 수용체 상호작용 단백질 키나제 3-MLKL-매개된 네크로토시스의 저해를 통해 신장 결석을 갖는 환자를 치료하고 결정-유도 세포독성 및 급성 신장 손상을 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[1080] **피부 질환**

[1081] 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 비제한적으로, 염증성 피부 질환 또는 호중구성 피부염을 포함하는 피부 (또는 피부) 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1082] **악성종양**

[1083] 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 악성종양/암 가령 암종, 육종, 흑색종, 림프종 또는 백혈병을 치료하기 위해 유용하다. 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제에 의해 적절히 치료되는 악성종양의 비-제한적 예시는 폐암 (예를 들어 비-소 세포 폐암, 소-세포 폐암), 간세포 암, 흑색종, 췌장암, 비뇨기암, 방광암, 대장결장암, 대장암, 유방암, 전립선암, 신장 암, 갑상선암, 담낭암, 복막 암, 난소암, 경부암, 위암, 자궁내막암, 인후암, 두경부암, 신경내분비암, CNS 암, 뇌 종양 (예를 들어, 신경교종, 악성 회돌기교세포 신경교종, 성인 다형(성)(신경)교아종, 및 성인 악성 성상세포종), 골암, 연조직 육종, 망막아종, 신경모세포종, 복막 유출, 악성 늑막 유출, 중피종, 빌름스 종양, 영양모아세포성종양, 혈관주위세포종, 카포시 육종, 점액성 암종, 원형 세포 암종, 편평 세포 암종, 인후편평 세포 암종, 구강 암종, 음문암, 부신 피질 암, ACTH 생성 종양, 림프종, 및 백혈병을 포함한다.

[1084] **감염성 질환**

[1085] 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은, 병원성 바이러스, 병원성 박테리아, 진균류, 원생동물, 다세포 기생충 및 프리온으로서 공지된 이상형 단백질을 포함하는 병원성 물질의 존재로 인한 감염성 질환을 치료하기 위해 유용하다. 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제에 의해 적절히 치료되는 감염성 질환의 비-제한적 예시는 바이러스 감염성 질환 및 박테리아 감염성 질환을 포함한다. 바이러스 감염성 질환은 특히 제한되지 않고, 예를 들어, 호흡기 감염성 바이러스 (예를 들어, 독감 바이러스, 리노 바이러스, 코로나 바이러스, 파라독감 바이러스, RS 바이러스, 아데노 바이러스, 레오 바이러스 등 같은 호흡기 감염성 바이러스로 인한 감염성 질환)로 인한 감염성 질환, *스테필로코커스 아우레우스(Staphylococcus aureus)* (MRSA) 폐렴, 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*) 출혈성 폐렴, 헤르페스 바이러스에 의해 유발된 헤르페스 조스터, 로타 바이러스에 의해 유발된 설사, 바이러스 간염, AIDS 등을 포함한다. 박테리아 감염성 질환은 특히 제한되지 않고, 예를 들어, 감염성 질환에 의해 유발된 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 장출혈성 대장균(*Enterohemorrhagic Escherichia coli*), 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), MRSA, 살모넬라(*Salmonella*), 보툴리누스(*Botulinus*), 칸디다(*Candida*) 등을 포함한다.

[1086] **골질환**

[1087] 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 골형성과 골재흡수 사이의 균형이 무너진 골 리모델링 장애로부터 발생할 수 있는 골질환을 치료하기 위해 유용하다. 골 리모델링 장애의 비-제한적 예시는 골다공증, Paget 병, 골관절염, 류마티스성 관절염, 연골 형성 부전, 골연골염, 부갑상선 기능 항진, 골형성부전, 선천적 저인산증, 섬유종성 병소, 섬유성 이형성증, 다발성 골수종, 비정상 골회전율, 골분해 골질환 및 치주 질환을 포함한다. 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제에 의해 적절히 치료되는 골질환의 부가적 예시는 골절, 골트라우마, 또는 골부실 병태와 관련된 후-트라우마성 골수술, 후-보철 관절 수술, 후-성형 골수술, 후-치아 수술, 골화학요법 치료 또는 골방사선요법 치료를 포함한다. 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제에 의해 적절히 치료되는 골 또는 골관절에 영향을 미치는 질환의 부가적 예시는 전이성 골암, 류마티스성 질환 가령 류마티스성 관절염, 골관절염 및 다른 염증성 관절증을 포함한다. 구체예에서, 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 골세포 네크로토시스 및 섬유주 열화의 저해를 통해 폐경후 골다공증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1088] **심혈관 질환**

[1089] 구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 부서지기 쉬운 플라그 장애, 폐색성 장애 및 협착의 심혈관 장애에 관한 것일 수 있는 심혈관 질환을 치료하기 위해 유용하다. 비-제한적 심혈관 질환은, 특히, 아테롬성 동맥

경화증, 동맥 폐색, 동맥류 형성, 혈전증, 후-트라우마성 동맥류 형성, 재협착, 및 후-수술 이식 폐색을 포함하는 경 동맥 장애 및 말초 동맥 장애를 포함한다. 아테롬성 동맥 경화증은 주로 마크로파지에 의해 유발된 부적응 염증으로부터 발생한다고 생각된다. 따라서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 마크로파지 네크로토시스의 저해를 통해 아테롬성 동맥 경화증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

## 이식

구체예에서, 본 개시물의 화합물 및 조성물은 이식 환자를 치료하기 위해 유용하다. 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제에 의해 적절히 치료되는 이식 환자의 비-제한적 예시는 고체 및 비-고형 조직 및 조직 이식 및 이식, 가령 간, 심장, 신장, 및 이종 및 자가 골수이식/이식을 갖는 환자를 포함한다. 전형적으로, 고형 조직 이식의 수령자에서의 이식 거부를 회피하기 위해 면역 요법이 사용된다. 골수이식의 수령자는 통상 광범위 조사 및 화학요법 이전 이식으로 처리한다. 죽어가는 세포에서의 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 및 NF- $\kappa$ B 신호전달은 CD8<sup>+</sup> T 세포 크로스-프라이밍을 결정한다고 생각된다. 따라서, 여기서 기술된 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 저해제는 CD8<sup>+</sup> T 세포의 크로스-프라이밍을 조절함에 의해 이식 환자를 치료하고 이식 거부를 회피하기 위해 사용될 수 있다.

## 다른 질환 및 병태

여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제에 의해 적절히 치료되는 질환 및 장애의 부가적 예시는 췌장염, 아토피성 피부염, 척추관절염, 통풍, 전신성 온셋 소아 특발성 관절염 (SoJIA), 전신성 홍반성 낭창 (SLE), 쇼그렌 증후군, 전신성 경피증, 항-인지질 증후군 (APS), 맥관염, 원발성 경화성 담관염 (PSC), 아세트아미노펜 독성, 신장 손상/손상 (신염, 신장 이식, 수술, 신장독성 약물 예를 들어 시스플라틴의 투여, 급성 신장 손상(AKI)), 소아 지방변증, 자가면역성 특발성 혈소판감소성 자반병 (자가면역성 ITP), 뇌혈관 사고 (CVA, 뇌졸중), 심근 경색 (MI), 알레르기성 질환 (천식을 포함하는), 당뇨병, 베게너 육아종증, 폐사르코이드증, 베체트병, 인터루킨-1 전환 효소 (ICE/카스파제-1) 관련 열 증후군, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 종양 괴사 인자 수용체-관련 주기적 증후군 (TRAPS), 치근막염, NEMO-결핍 증후군 (F-카파-B 필수 조절자 유전자 (또한 IKK 감마 또는 IKKG로서 공지된) 결핍 증후군), HOIL-1 결핍 ((또한 RBCK1로서 공지된) 헴-산화된 IRP2 유비퀴틴 리가제-1 결핍), 선형 유비퀴틴 사슬 조립 복합체 (LUBAC) 결핍 증후군, 혈액학 및 고형 조직 악성종양, 박테리아 감염 및 바이러스 감염 (예를 들어, 결핵 및 독감), 및 리소좀 저장 질환을 포함한다. 여기서 기술된 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 저해제에 의해 적절히 치료되는 질환 및 장애의 부가적 예시는 고세병 또는 조직 부전을 포함한다.

리소좀 저장 질환의 비-제한적 예시는 고세병, GM2 갱글리오사이드 축적증, 알파-만노시도시스, 아스파르틸글루코사민노, 콜레스테릴 에스테르 저장 질환, 만성 핵소스아미니다제 A 결핍, 시스틴증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알리도시스, GM1 갱글리오사이드 축적증, 점액지질증, 유아 유리 시알산 저장 질환, 소아 핵소스아미니다제 A 결핍, 크라베병, 리소좀 산 리파제 결핍, 이염색백색질장애, 점액다당류증 장애, 다중 슬파타아제결손, 니이먼-픽씨병, 신경성 세로이드 리포푸스신증, 폼페병, 피크노디스토시스, 샌드호프병, 원들러병, 시알산 저장 질환, 테이색스병 및 월만병을 포함한다.

## 5. 키트

여기서 제공된 것은 또한 본 개시물의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 프로드럭, 또는 중수소화된 유사체, 및 적절한 포장을 포함하는 키트이다. 특정의 구체예에서, 키트는 사용 설명서를 추가로 포함한다. 한 양상에서, 키트는 본 개시물의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 프로드럭, 또는 중수소화된 유사체, 및 라벨 및/또는 여기서 기술된 질환 또는 병태를 포함하는 적응증의 치료에서의 화합물의 사용 설명서를 포함한다.

여기서 제공된 것은 또한 적절한 용기 내에 여기서 기술된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 프로드럭, 또는 중수소화된 유사체를 포함하는 제조 물품이다. 용기는 바이알, 병, 앰플, 미리 충전한 시린지 및 정맥내 백일 수 있다.

## 6. 약제학적 조성물 및 투여 모드

여기서 제공된 화합물은 통상 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 여기서 제공된 것은 또한 여기서 기술된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 프로드럭, 또는 중수소화된 유사체 중 하나 이상 및 담체, 보조제 및 부형제로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용

가능한 비히클을 함유하는 약제학적 조성물이다. 적절한 약제학적으로 허용가능한 비히클은, 예를 들어, 불활성 고체 희석제 및 충전제, 무균 수성 용액 및 다양한 유기 용매를 포함하는 희석제, 투과 증가제, 가용화제 및 보조제를 포함할 수 있다. 그러한 조성물은 약제학적 기술에서 널리 공지된 방식으로 제조된다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.) 참조.

[1100] 약제학적 조성물은 단일 또는 복수의 투여량으로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 직장, 구강, 비강 및 경피 경로를 포함하는 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 특정의 구체예에서, 약제학적 조성물은 동맥 내 주사제, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 외용 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[1101] 투여 모드 중 하나는, 예를 들어, 주사에 의한 비경구이다. 여기서 기술된 약제학적 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 흡입될 수 있는 형태는, 예를 들어, 수성 또는 오일 현탁액, 또는 참기름, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유를 사용한 에멀전, 그리고 엘릭서, 만니톨, 텍스트로스, 또는 무균 수성 용액, 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

[1102] 경구 투여는 여기서 기술된 화합물의 투여를 위한 또다른 경로일 수 있다. 투여는, 예를 들어, 캡셀 또는 장용 코팅된 정제를 통해 할 수 있다. 적어도 하나의 여기서 기술된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 프로드럭, 또는 중수소화된 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 통상 부형제에 의해 희석되거나 및/또는 캡셀, 사세, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 포함된다. 부형제가 희석제로서 작용할 때, 이는 고체, 반-고체, 또는 액체 물질 형태일 수 있고, 활성 성분에 대해 비히클, 담체 또는 배지로서 작용한다. 따라서, 상기 조성물은 예를 들어, 최고 10 중량%의 활성인 화합물, 연질 및 경질 젤라틴 캡셀, 무균 주사가능 용액, 및 무균 포장된 분말을 함유하는 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사세, 카세, 엘릭서, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체 또는 액체 배지로서), 연고의 형태일 수 있다.

[1103] 적절한 부형제의 일부 예시는 락토스, 텍스트로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이이트, 미결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 무균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 상기 제제는 윤활제 가령 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 미네랄 오일; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제 가령 메틸 및 프로필히드록시-벤조에이트; 감미제; 그리고 풍미제를 부가적으로 포함할 수 있다.

[1104] 적어도 하나의 여기서 기술된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 프로드럭, 또는 중수소화된 유사체를 포함하는 상기 조성물은 본 업계에서 공지되어 있는 절차를 사용함에 의해 개체에게 투여 이후 활성 성분의 신속, 서방출 또는 지연방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 경구 투여용 제어 방출 약물 송달 시스템은 삼투압 펌프 시스템 및 중합체-코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 용출 시스템을 포함한다. 여기서 개시된 방법에서의 사용을 위한 또다른 제제는 경피 송달 장치 ("패치")를 사용한다. 그러한 경피 패치는 제어된 양으로 여기서 기술된 화합물의 연속 또는 불연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있고 약제학적 물질의 연속, 주기적 또는 필요시 송달용으로 제조될 수 있다.

[1105] 고체 조성물 가령 정제를 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 약제학적 부형제와 혼합되어 여기서 기술된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 프로드럭, 또는 중수소화된 유사체의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제 조성물을 형성할 수 있다. 이들 예비제 조성물을 균질이라고 언급할 때, 활성 성분은 명세서 상기 조성물 전체를 통해 균일하게 분산될 수 있어서 상기 조성물은 동등하게 유효한 단위 투여 형태 가령 정제, 환제 및 캡셀로 쉽게 재분할될 수 있다.

[1106] 여기서 기술된 화합물의 정제 또는 환제는 연장된 작용의 이점을 얻는 투여 형태를 제공하기 위해, 또는 위로부터의 산 조건으로부터 보호하기 위해, 코팅 또는 혼합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분과 외부 투여 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자 위의 피막의 형태이다. 위내 봉해에 저항하고 내부 성분이 손상없이 십이지장 내로 통과되도록 하거나 서방출되도록하는 역할을 하는 장용층에 의해 두 성분이 분리될 수 있다. 다양한 물질이 그러한 장용 층 또는 코팅에 대해 사용될 수 있고, 그러한 물질은 셀락, 세틸 알콜, 및 셀룰로스 아세테이트 같은 물질과 함께 많은 중합체 산 및 중합체 산의 혼합물을 포함한다.

[1107] 흡입 또는 흡입제용 조성물은 약제학적으로 허용가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 그의 혼합물, 및 분말 내 용액 및 현탁액을 포함할 수 있다. 액체 또는 고체 조성물은 여기서 기술된 적절한 약제학적으로 허용가능한 부

형제를 함유할 수 있다. 특정의 구체예에서, 상기 조성물은 국소 또는 전신성 효과용으로 경구 또는 비강 호흡기 경로에 의해 투여된다. 다른 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 용매 내 조성물은 불활성 가스의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나 또는 분무 장치가 페이스마스크 텐트, 또는 간헐적 양성 압력 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은, 적절한 방식으로 상기 제제를 송달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[1108] **7. 병용 요법**

[1109] 특정의 구체예에서, 여기서 기술된 화합물은 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질과의 조합으로 투여될 수 있다. 두 개의 이상의 물질이 공투여, 공-제제화, 또는 별도로 투여될 수 있다. 특정의 구체예에서, 다른 치료적으로 활성인 물질은 혈전용해제, 조직 플라스미노겐 활성화제, 혈액응고 방지제, 혈소판 응집 저해제, 항미생물제 (항생제, 광-스펙트럼 항생제, 락탐, 항마이코박테리아제, 살균 항생제, 항-MRSA 요법), 지효성 베타 작용제, 흡입 코르티코스테로이드 및 지효성 베타 작용제의 조합, 속효성 베타 작용제, 루코트리엔 개질제, 항-IgE, 메틸잔틴 기관지확장제, 비만 세포 저해제, 단백질 티로신 키나제 저해제, CRTH2/D프로스타노이드 수용체 길항제, 에피네프린 흡입 에어로졸, 포스포디에스테라제 저해제, 포스포디에스테라제-3 저해제 및 포스포디에스테라제-4 저해제의 조합, 지효성 흡입 항콜린성, 무스카린성 길항제, 지효성 무스카린성 길항제, 저 투여량 스테로이드, 흡입 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 국소 코르티코스테로이드, 항-흉선 세포 글루불린, 탈리도마이드, 클로람부실, 칼슘 채널 블로커, 국소 연화제, ACE 저해제, 세로토닌 재흡수 저해제, 엔도텔린-1 수용체 저해제, 항-섬유증제, 프로톤-펌프 저해제, 낭포성 섬유화 막관통 전도도 조절제 강화제, 점액용해제, 폐장효소, 기관지확장제, 안과용 유리체내 주사제, 항-혈관성 내피 성장 인자 저해제, 섬모체 신경영양 성장 인자 물질, 3가 (IIV3) 불활성화 독감 백신, 4가 (IIV4) 불활성화 독감 백신, 3가 재조합 독감 백신, 4가 생약화 독감 백신, 항바이러스제, 불활성화 독감 백신, 섬모체 신경영양 성장 인자, 유전자 전이제, 국소 면역조절자, 칼시뉴린 저해제, 인터페론 감마, 항히스타민, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항-T-세포 항체, 항-흉선 세포 감마 글루불린-말 항체, 항흉선 세포 글루불린 - 토기 항체, 항-CD40 길항제, JAK 저해제, 및 항-TCR 쥐 mAb로부터 선택된다.

[1110] 예시적 다른 치료적으로 활성인 물질은 헤파린, 쿠마딘, 클로피드로겔, 디피리다몰, 티클로피딘 HCL, 엡티비바티드, 아스피린, 바코마이신, 세페프라이미, 피페라실린 및 타조박탐의 조합, 이미페넴, 메로페넴, 도리페넴, 시프로플록사신, 레보플록사신, 오픈록사신, 목시플록사신, 히드로코티손, 베돌리주맵, 알리카포센, 레메스텔셀-L, 익세키주맵, 틸다키주맵, 세쿠키누맵, 클로르헥시딘, 독시사이클린, 미노사이클린, 플루티카손 (플루티카손 프로피리오네이트, 플루티카손 푸로에이트), 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 트림시놀론 아세토니드, 플루니솔리드, 모메타손 푸오레이트, 시클레소니드, 아르포모테롤 타르트레이트, 포모테롤 푸마레이트, 살메테롤 시나포에이트, 알부테롤 (알부테롤 설페이트), 레브알부테롤 타르트레이트, 이프라트로피움 브로마이드, 몬테루카스트 소듐, 자피르루카스트, 지루톤, 오말리주맵, 테오필린, 크로몰린 소듐, 네도크로밀 소듐, 마시티닙, AMG 853, 인다카테롤, E004, 레슬리주맵, 살부타몰, 티오토로피움 브로마이드, VR506, 레브리키주맵, RPL554, 아피버셉트, 우메클리디늄, 인다테롤 말레에이트, 아클리디늄 브로마이드, 로플루밀라스트, SCH527123, 글리코피로늄 브로마이드, 올로다테롤, 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤 빌란테롤의 조합, 플루티카손 프로피오네이트 및 살메테롤의 조합, 플루티카손 푸로에이트 및 플루티카손 프로피리오네이트의 조합, 플루티카손 프로피오네이트 및 에포모테롤 푸마레이트 2수화물의 조합, 포모테롤 및 부데소니드의 조합, 베클로메타손 디프로피오네이트 및 포모테롤의 조합, 모메타손 푸로에이트 및 포모테롤 푸마레이트 2수화물의 조합, 우메클리디늄 및 빌란테롤의 조합, 이프라트로피움 브로마이드 및 알부테롤 설페이트의 조합, 글리코피로늄 브로마이드 및 인다카테롤 말레에이트의 조합, 글리코피르올레이트 및 포모테롤 푸마레이트의 조합, 아클리디늄 및 포모테롤의 조합, 이소니아지드, 에함부톨, 리팜핀, 피라진아미드, 리바부틴, 리파펜틴, 카프레오마이신, 레보플록사신, 목시플록사신, 오픈록사신, 에히온아미드, 시클로세린, 카나마이신, 스트렙토마이신, 바이오마이신, 베다퀼린 푸마레이트, PNU-100480, 텔라마니드, 이마티닙, ARG201, 토실리주맵, 무로모넵-CD3, 바실릭시맵, 다클리주맵, 리톡시맵, 프로드니솔론, 항-흉선 세포 글루불린, FK506 (타크롤리무스), 메토티렉세이트, 시클로스포린, 시클리무스, 에베로리무스, 마이코펜올레이트 소듐, 마이코펜올레이트 모페틸, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 탈리도마이드, 클로람부실, 니페디핀, 니카르디핀, 니트로글리세린, 리시노프릴, 디타이젠, 플루옥세틴, 보센탄, 에포프로스테놀, 콜키신, para-아미노벤조산, 디메틸 설펝사이드, D-페니실아민, 인터페론 알파, 인터페론 감마 (INF-g), 오메프라졸, 메토글로프라미드, 란소프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 이마티닙, 벨리무맵, ARG201, 토실리주맵, 이바카프터, 도르나제 알파, 판크레리파제, 토브라마이신, 아스트레오남, 콜리스트티메테이트 소듐, 세파드록실 모노수화물, 세파졸린, 세파렉신, 세파졸린, 목시플록사신, 레보플록사신, 제미플록사신, 아지트로마이신, 젠타미신, 세프트라지덤, 트리메토프림 및 설파메톡사졸의 조합, 클로르암페니콜, 이바카



프터 및 루마카프터의 조합, 아탈루렌, NT-501-CNTF, 유전자 전이제 암호화 마이오신 VIIA (MY07A), 라니비주맙, 폐갑타넵 소듐, NT501, 인간화 스피곤고맙, 베바시주맙, 오셀타미비르, 잔아미비르, 리만타딘, 아만타딘, 나프실린, 설파메톡사졸렘, 트리메토프림, 설파살라진, 아세틸 설프이속사졸, 반코마이신, 무로모넵-CD3, ASKP- 1240, ASP015K, TOL101, 피메크로리무스, 히드로코티존, 베타메타손, 플루란드레놀리드, 트리암시놀론, 플루오시노니드, 클로베타솔, 히드로코티손, 메틸프로드니솔론, 프로드니솔론, 재조합 합성 타입 I 인터페론, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 히드록시진, 디펜히드라민, 플루클록사실린, 디클록사실린, 및 에리쓰로마 이신을 포함한다.

[1111] 여기서 기술된 화합물은, 경구 또는 국소 코르티코스테로이드, 항-TNF 물질, 5-아미노살리시클릭 산 및 메살라민 제제, 히드록시클로로퀸, 티오푸린, 메토티렉세이트, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 칼시뉴린 저해제, 마이코페놀산, mTOR 저해제, JAK 저해제, Syk 저해제, 항-IL6 생물제, 항-IL1 물질, 항-IL1 7 생물제, 항-CD22, 항-인테그린 물질, 항-IFN $\alpha$ , 항-CD20 또는 CD4 생물제를 포함하는 항 - 염증성 생물학적 물질, 및 T-세포 또는 B-세포 수용체에 대한 다른 시토킨 저해제 또는 생물제 또는 인터루킨을 포함하는, 상기 적응증 중 어느 것에 대한 다른 항-염증성 물질과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1112] ALS의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 릴루졸과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1113] 파킨슨병의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 레보도파, 카보도파 또는 조합 그의, 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 셀레길린, 라사길린, 엔타카폰, 톨카폰, 벤즈트로핀, 트리헥시페니딜, 또는 아만타딘과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1114] 알츠하이머 질환의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 도나페질, 갈란타민, 메만틴, 리바스트그민, 아두카누맙, 크레네주맙, 솔라네주맙, 및 잔테네루맙을 포함하는 항-A베타 (아밀로이드 베타) 요법, 베루베세스타트, AZD3293 (LY3314814), 엘렌베세스타트 (E2609), LY2886721, PF-05297909, JNJ-54861911, TAK-070, VTP-37948, HPP854, CTS-21166를 포함하는 BACE1 소 분자 저해제, 또는 항-tau 요법 가령 LMTM (루코-메틸티오니움-비스 (히드로메탄설포네이트))과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1115] 류마티스성 관절염의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 이부프로펜, 나프록센, 프레드니손, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 히드록시클로로퀸, 설파살라진, 아바타셉트, 아달리무맙, 아나킨라, 서톨리주맙, 에타너셉트, 골리무맙, 인플시맙, 리툽시맙, 토실리주맙 또는 토파시티닙과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1116] CVA의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 혈전용해제 (가령 조직 플라스미노겐 활성화제 (TPA®), Activase®, Lanoteplase®, Reteplase®, Staphylokinase®, Streptokinase®, Tenecteplase®, Urokinase®), 혈액응고 방지제 (가령 헤파린, 쿠마딘, 클로피드로겔 (Plavix®)), 및 혈소판 응집 저해제 (가령 디피리다몰 (Persantine®), 티클로피딘 HCL (Ticlid®), 엡티비바티드 (Integrillin®), 및/또는 아스피린)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1117] SIRS의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 광-스펙트럼 항생제 (가령 바코마이신) 또는 다른 항-MRSA 요법 (세페프라이임 (Maxipime®), 피페라실린/타조박탐 (Zosyn®), 카바페넴 (이미페넴, 메로페넴, 도리페넴), 퀴놀론 (시프로플록사신, 레보플록사신, 오픈플록사신, 목시플록사신, 등), 및 저 투여량 스테로이드 가령 히드로코티손과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1118] 염증성 장 질환 (특히, 크론 질환 및/또는 궤양성 대장염)의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은, 베티리주맙 (Entyvio®), 알리카포센, 또는 레메스탐셀-L (Prochymal®)과의 조합으로 투여될 수 있다. 특히, 염증성 장 질환 (특히, 크론 질환 및/또는 궤양성 대장염)의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 알리카포센, 또는 레메스탐셀-L (Prochymal®)과의 조합으로 투여될 수 있다. 건선의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 익세키주맙, 틸다키주맙 (MK-3222), 또는 세쿠키누맙 (AIN457)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1119] 특히, 건선의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 익세키주맙, 또는 틸다키주맙 (MK-3222)과의 조합으로 투여될 수 있다. 치주염의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 항미생물제, (가령 클로르헥시딘 (Peridex®, PerioChip®, PerioGard®, 등)) 또는 항생제 (가령 독시사이클린 (Vibrox®, Periostat®, Monodox®, Oracea®, Doryx®, 등) 또는 미노사이클린 (Dynacin®, Minocin®, Arestin®, Dynacin®, 등))과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1120] 천식의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 흡입 코르티코스테로이드 ((ICS) 가령 플루티카손 프로프리오네이트 (Flovent®), 베클로메타손 디프로피오네이트 (QVAR®), 부데소니드 (Pulmicort), 트리암시놀론 아세토니드 (Azmecort®), 플루니솔리드 (Aerobid®), 모메타손 푸오레이트 (Asmanex® Twisthaler®), 또

는 시클레소니드 (Alvesco®), 지효성 베타 작동제 ((LABA) 가령 포모테롤 푸마레이트 (Foradil®), 살메테롤 시나포에이트 (Serevent®), ICS 및 LABA의 조합 (가령 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤 (Breo Ellipta®), 포모테롤/부테소니드 흡입 (Symbicort®), 베클로메타손 디프로피오네이트/포모테롤 (Inuvair®), 및 플루티카손 프로피오네이트/살메테롤 (Advair®), 속효성 베타 작동제 ((SABA) 가령 알부테롤 셀페이트 (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, AccuNeb® 흡입 용액), 레브알부테롤 타르트레이트 (Xopenex® HFA), 이프라트로피움 브로마이드/알부테롤 (Combivent® Respimat®), 이프라트로피움 브로마이드 (Atrovent® HFA), 루코트리엔 개질제 (가령 몬테루카스트 소듐 (Singulair®), 자피르루카스트 (Accolate®), 또는 지루톤 (Zyflo®), 및 항-IgE (가령 오말리주맵 (Xolair®)), 메틸잔틴 기관지확장제 (가령 테오필린 (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophyllate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyll®), 비만 세포 저해제 (가령 크로몰린 소듐 (Nasal crom®) 및 네도크로밀 소듐 (Tilade®)), 지효성 무스카린성 길항제 ((LAMA) 가령 모메타손 푸로에이트/ 포모테롤 푸마레이트 2수화물 (Dulera®))과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1121] 천식의 치료에 있어서의 병용 요법에서의 사용을 위해 적절할 수 있는 다른 물질은 단백질 티로신 키나제 저해제 (마시티닙), CRTH2/D-프로스타노이드 수용체길항제 (AMG 853), 인다카테롤 (Arcapta® Neohaler®), 에피네프린 흡입 에어로졸 (E004), 플루티카손 푸로에이트/플루티카손 프로프리오네이트, 빌란테롤 흡입/플루티카손 푸로에이트 분말 (Relovair™ 플루티카손 프로피오네이트/에포모테롤 푸마레이트 2수화물 (Flutiform®), 레슬리주맵, 살부타몰 건조-분말 흡입, 티오토트로피움 브로마이드 (Spiriva®HandiHaler®), 포모테롤/부테소니드 (Symbicort®SMART®), 플루티카손 푸로에이트 (Veramyst®), Vectura의 VR506, 레브리키주맵 (RG3637), 조합 포스포디에스테라제 (PDE)-3 및 (PDE)-4 저해제 (RPL554)을 포함한다.

[1122] COPD의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은, LABA (가령 살메테롤 시나포에이트 (Serevent), 우메클리디늄/빌란테롤 (Anuro Ellipta®), 우메클리디늄 (Incruse Ellipta®), 아르포모테롤 타르트레이트 (Brovana®), 포모테롤 푸마레이트 흡입 분말 (Foradil®), 인다테롤 말레이트 (Arcapta® Neohaler®), 또는 플루티카손 프로피오네이트/에포모테롤 푸마레이트 탈수화물 (Flutiform®)), 지효성 흡입 항콜린성 (또는 무스카린성 길항제, 가령 티오토트로피움 브로마이드 (Spiriva®), 및 아클리디늄 브로마이드 (Tudorza® Pressair®), 포스포디에스테라제 (PDE-r) 저해제 (가령 로플루밀라스트, Daliresp®), ICS/LABA 조합 (가령 플루티카손 푸로에이트 및 빌란테롤 (Breo Ellipta®), 플루티카손 프로피오네이트/살메테롤 (Advair®), 부테소니드/포모테롤 (Symbicort®), 모메타손/포모테롤 (Dulera®), 이프라트로피움 브로마이드/알부테롤 셀페이트 (Duoneb®, Atrovent®), 알부테롤/이프라트로피움 (Combivent Respimat®)), SABA (가령 이프라트로피움 브로마이드 (Atrovent®), 및 알부테롤 셀페이트 (ProAir®, Proventil®)), 및 ICS (가령 부테소니드 (Pulmicort®) 및 플루티카손 프로피오네이트 (Flovent®), 베클로메타손 디프로피오네이트 (QVAR®))과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1123] COPD의 치료에 있어서의 병용 요법에서의 사용을 위해 적절할 수 있는 다른 물질은 SCH527123 (CXCR2 길항제), 글리코프로늄 브로마이드 ((NVA237) Seebri® Breezhaler®), 글리코피로늄 브로마이드 및 인다카테롤 말레이트 ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®), 글리코피르올레이트 및 포모테롤 푸마레이트 (PT003), 인다카테롤 말레이트 (QVA149), 올로다테롤 (Striverdi® Respimat®), 티오토트로피움 (Spiriva®)/올로다테롤 (Striverdi® Respimat®), 및 아클리디늄/포모테롤 흡입제를 포함한다.

[1124] 마이코박테리아 감염 (결핵)의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 항마이코박테리아제 (가령 이소니아지드 (INH), 에함부톨 (Myambutol®), 리팜핀 (Rifadin®), 및 피라진아미드 (PZA)) 살균 항생제 (가령 리바부틴 (Mycobutin®) 또는 리파펜틴 (Priftin®)), 아미노글리코시드 (카프레오마이신), 플루오퀴놀론 (레보플록사신, 목시플록사신, 오픈록사신), 티오아미드 (에히온아미드), 시클로스포린 (Sandimmune®), para-아미노살리시클릭 산 (Paser®), 시클로세린 (Seromycin®), 카나마이신 (Kantrex®), 스트렙토마이신, 바이오마이신, 카프레오마이신 (Capastat®)), 메다퀼린 푸마레이트 (Sirturo®), 옥사졸리디논 (Sutezolid®), 또는 텔라마니드 (OPC-67683)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1125] 특히, 마이코박테리아 감염 (결핵)의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 항마이코박테리아제 (가령 이소니아지드 (INH), 에함부톨 (Myambutol®), 리팜핀 (Rifadin®), 및 피라진아미드 (PZA)) 살균 항생제 (가령 리바부틴 (Mycobutin®) 또는 리파펜틴 (Priftin®)), 아미노글리코시드 (Capreomycin®), 플루오퀴놀론 (레보플록사신, 목시플록사신, 오픈록사신), 티오아미드 (에히온아미드), 시클로세린 (Seromycin®), 카나마이신

(Kantrex®), 스트렙토마이신, 바이오마이신, 카프레오마이신 (Capastat®)), 베다퀼린 푸마레이트 (Sirturo®), 옥사졸리디논 (Sutezolid®), 또는 델라마니드 (OPC-67683)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1126] 전신성 경피증의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 경구 코르티코스테로이드 (가령 프로드니솔론 (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), 면역억제제 (가령 메토트렉세이트 (Rhuematrex®, Trexall®), 시클로스포린 (Sandimmune®), 항 - 흉선 세포 글루불린 (Atgam®), 마이코펜올레이트 모페틸 (CellCept®), 시클로포스파미드 (Cytoxan®), FK506 (타크롤리무스), 탈리도마이드 (Thalomid®), 클로람부실 (Leukeran®), 아자티오프린 (Imuran®, Azasan®)), 칼슘 채널 블로커 (가령 니페디핀 (Procardia®, Adalat®) 또는 니카르디핀 (Cardene®), 국소 연화제 (니트로글리세린 연고), ACE 저해제 (가령 리시노프릴 (Zestril®, Prinivil®), 디타이젠펜 (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), 세로토닌 재흡수 저해제 (가령 플루옥세틴 (Prozac®)), 엔도텔린-1 수용체 저해제 (가령 보센트(Tracleer®) 또는 에포프로스테놀 (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)) 항-섬유증제 (가령 콜키신 (Colcrys®), para-아미노벤조산 (PABA), 디메틸 설폭사이드 (KMSO), 및 D-페니실아민 (Cuprimine®, Depen®), 인터페론 알파 및 인터페론 감마 (INF-g)), 프로톤-펌프 저해제 (가령 오메프라졸 (Prilosec®), 메토글로프라미드 (Reglan®), 란소프라졸 (Prevacid®), 에소메프라졸 (Nexium®), 판토프라졸 (Protonix®), 라베프라졸 (Aciphex®)) 또는 이마티닙 (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), 벨리무맙 (Benlysta®), 토실리주맙 (Actema®)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1127] 특히, 전신성 경피증의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 경구 코르티코스테로이드 (가령 프로드니솔론 (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), 항 - 흉선 세포 글루불린 (Atgam®), FK506 (타크롤리무스), 탈리도마이드 (Thalomid®), 클로람부실 (Leukeran®), 칼슘 채널 블로커 (가령 니페디핀 (Procardia®, Adalat®) 또는 니카르디핀 (Cardene®), 국소 연화제 (니트로글리세린 연고), ACE 저해제 (가령 리시노프릴 (Zestril®, Prinivil®), 디타이젠펜 (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), 세로토닌 재흡수 저해제 (가령 플루옥세틴 (Prozac®)), 엔도텔린-1 수용체 저해제 (가령 보센트(Tracleer®) 또는 에포프로스테놀 (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)) 항-섬유증제 (가령 콜키신 (Colcrys®), para-아미노벤조산 (PABA), 디메틸 설폭사이드 (KMSO), 및 D-페니실아민 (Cuprimine®, Depen®), 인터페론 알파 및 인터페론 감마 (INF-g)), 프로톤-펌프 저해제 (가령 오메프라졸 (Prilosec®), 메토글로프라미드 (Reglan®), 란소프라졸 (Prevacid®), 에소메프라졸 (Nexium®), 판토프라졸 (Protonix®), 라베프라졸 (Aciphex®)) 또는 이마티닙 (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), 또는 토실리주맙 (Actema®)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1128] 낭포성 섬유화의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 표준 요법에 대한 부가물로서 낭포성 섬유화 막관통 전도도 조절제 (CFTR) 강화제 (이바카프터 (Kalydeco®)) 점액용해제 (가령 도르나제 알파 (Pulmozyme®)), 췌장효소 (가령 판크레리파제 (Creon®, Pancreaze®, Ultresa®, Zenpep®)), 기관지확장제 (가령 알부테롤 (AccuNeb®, ProAir®, Proventil HFA®, VoSpire ER®, Ventolin HFA®)), 항생제 (흡입, 경구 또는 비경구를 포함, 가령 흡입용 토브라마이신 용액 (TOBI®, Bethkis®, TOBI Podhaler®), 아즈트레오남 흡입제 (Azactam®, Cayston®), 콜리스티메테이트 소듐 (Coly - Mycin®), 세팔로스포린 (세파드록실 모노수화물 (Duricef®), 세파졸린 (Kefzol®), 세파렉신 (Keflex®), 세파졸린 (Ancef®, 등), 플루오로퀴놀론 (목시플록사신, 레보플록사신, 제미플록사신, 등), 아지트로마이신 (Zithromax®), 젠타미신(Garamycin®), 피페라실린/타조바캄 (Zosyn®), 세파렉신 (Keflex), 세프트아지딘 (Fortaz, Tazicef), 시프로플록신(Cipro XR, Proquin XR), 트리메토프림/설파메톡사졸 (Bactrim DS, Septra DS), 클로르암페니콜)), 또는 이바카프터 (Kalydeco®)/루마카프터 (VX-809), 아탈루렌 (Translarna®), 또는 티오프로피움 브로마이드 (Spiriva® Handihaler®)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1129] 색소성 망막염의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 섬모체 신경영양 성장 인자 (NT-501-CNTF) 또는 유전자 전이제, UshStat®과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1130] 시력 감퇴의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은, 안과용 유리체내 주사제 (아피버셉트 (Eylea®)) 또는 항-혈관성 내피 성장 인자 (VEGF) 저해제 (가령 라니비주맙 (Lucentis®) 또는 폐감타닙 소듐 (Macugen®)), 섬모체 신경영양 성장 인자 물질 (NT501), iSONEP®, 또는 베바시주맙 (Avastin®)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1131] 독감의 치료에 있어서, 여기서 기술된 화합물은 3가 (IIV3) 불활성화 독감 백신 (가령 Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), 4가 (IIV4) 불활성화 독감 백신 (가령 Fluarix®

Quadrivalent, Flulaval® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent), 3가 재조합 독감 백신 (가령 FluBlok®), 4가 생 약화 독감 백신 (가령 FluMist® Quadrivalent), 항바이러스제 (가령 오셀타미비르 (Tamiflu®), 자나미비르 (Relenza®), 리만타딘 (Flumadine®), 또는 아만타딘 (Symmetrel®)), 또는 Fluad®, Fludase, FluNhanse®, Preflucel, 또는 VaxiGrip®과의 조합으로 투여될 수 있다

[1132] 스타필로코커스 감염의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 항생제 (가령 a-락탐 세팔로스포린 (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, 등), 나프실린 (Unipen®), 설펜아미드 (셀파메톡사졸 및 트리메토프림 (Bacrim®, Septra®), 셀파살라진 (Azulfidine®), 아세틸 설펜이속사졸 (Gantrisin®), 등), 또는 반코마이신 (Vancocin®))과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1133] 이식 거부 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 고-투여량 코르티코스테로이드 (가령 프레드니손 (Deltasone®), 메틸프로드니솔론 (SoluMedrol®) 등) 칼시뉴린 저해제 (가령 시클로스포린 (Sandimmune®, Neoral®, Gengraf®), 타크롤리무스 (Prograf®, Astragraf XL®)), mTor 저해제 (가령 시롤리무스 (Rapamune®) 또는 에베로리무스 (Afinitor®)), 항-증식제 (가령 아자티오프린 (Imuran®, Azasan®), 마이코펜올레이트 모페틸 (CellCept®), 또는 마이코펜올레이트 소듐 (Myfortic®)), 모노클로날 항체 (가령 무로모넵-CD3 (Orthoclone OKT3®)), 인터루킨-2 수용체 길항제 ((Basiliximab®, Simulect®), 다클리주맙 (Zenapax®), 또는 리투시맙 (Rituxan®)), 폴리클로날 항-T-세포 항체 (가령 항-흉선 세포 감마 글루불린-말 (Atgam®), 또는 항흉선 세포 글루불린-토끼 (Thymoglobulin®)) 항-CD40 길항제 (ASKP-1240), JAK 저해제 (ASP015K), 또는 항-TCR 쥐 mAb (TOL101)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1134] 특히, 이식 거부 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 모노클로날 항체 (가령 무로모넵-CD3 (Orthoclone OKT3®)), 폴리클로날 항-T-세포 항체 (가령 항-흉선 세포 감마 글루불린-말 (Atgam®), 또는 항흉선 세포 글루불린-토끼 (Thymoglobulin®)) 항-CD40 길항제 (ASKP-1240), JAK 저해제 (ASP015K), 또는 항-TCR 쥐 mAb (TOL101)과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1135] 아토피성 피부염의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 국소 면역조절자 또는 칼시뉴린 저해제 (가령 피메크로리무스 (Elidel®) 또는 타크롤리무스 연고 (Protopic®)), 국소 코르티코스테로이드 (가령 히드로코티존 (Synacort®, Westcort®), 베타메타손 (Diprolene®), 플루란드레놀리드 (Cordan®), 플루티카손 (Cultivate®), 트리암시놀론 (Kenalog®), 플루오시노니드 (Lidex®), 및 클로베타솔 (Temovate®)), 경구 코르티코스테로이드 (가령 히드로코티손 (Cortef®), 메틸프로드니솔론 (Medrol®), 또는 프로드니솔론 (Pediapred®, Prelone®)), 면역억제제 (가령 시클로스포린 (Neoral®) 또는 인터페론 감마 (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), 항히스타민 (가려움에 대해 가령 Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), 항생제 (가령 페니실린 유도체 플루클록사실린 (Floxapen®) 또는 디클록사실린 (Dynapen®), 에리쓰로마이신 (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm®, 등)), 비-스테로이드성 면역억제제 (가령 아자티오프린 (Imuran®, Azasan®), 메토티렉세이트 (Rheumatrex®, Trexall®), 시클로스포린 (Sandimmune®), 또는 마이코펜올레이트 모페틸 (CellCept®))과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1136] 특히, 아토피성 피부염의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 국소 면역조절자 또는 칼시뉴린 저해제 (가령 피메크로리무스 (Elidel®) 또는 타크롤리무스 연고 (Protopic®)), 국소 코르티코스테로이드 (가령 히드로코티존 (Synacort®, Westcort®), 베타메타손 (Diprolene®), 플루란드레놀리드 (Cordan®), 플루티카손 (Cultivate®), 트리암시놀론 (Kenalog®), 플루오시노니드 (Lidex®), 및 클로베타솔 (Temovate®)), 경구 코르티코스테로이드 (가령 히드로코티손 (Cortef®), 메틸프로드니솔론 (Medrol®), 또는 프로드니솔론 (Pediapred®, Prelone®)), 인터페론 감마 (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), 항히스타민 (가려움용 가령 Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), 또는 항생제 (가령 페니실린 유도체 플루클록사실린 (Floxapen®) 또는 디클록사실린 (Dynapen®), 에리쓰로마이신 (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm®, 등))과의 조합으로 투여될 수 있다.

[1137] 화상, 예를 들어 화상 손상 또는 화상 쇼크의 치료에 있어서, 여기서 기술된 임의의 식의 화합물은 단독으로, 또는 항미생물제, 전형적으로 국소 항생제 (마페니드 아세테이트 크림, 은 설파디아진 크림) 및/또는 진통제 (마약류 진통제, 예를 들어, 몰핀, 옥시코돈)과의 조합으로 투여될 수 있다. 화상의 치료를 위해 유용할 수 있는 다른 치료적 물질은 레티노이드 및 피르페니돈을 포함한다.

[1138] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 혈전용해제, 조직 플라스미노겐 활성화제, 혈액응고 방지제, 및 혈소판 응집 저해제으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 헤파린, 쿠마딘, 클로피도그렐, 디피리다몰, 티클로피딘 HCL, 엡티비바티드, 및 아스피린으로



부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 키나제-매개된 질환 또는 장애는 뇌혈관 사고이다.

- [1139] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 광-스펙트럼 항생제, 항-MRSA 요법 및 저 투여량 스테로이드로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 바코마이신, 세페프라이미, 피페라실린 및 타조박탐의 조합, 이미페넴, 메로페넴, 도리페넴, 시프로플록사신, 레보플록사신, 오픈플록사신, 목시플록사신, 및 히드로코티손로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 전신성 염증성 반응 증후군이다.
- [1140] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 알리카포센 또는 레메스텔셀-L이다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 크론 질환 또는 궤양성 대장염이다.
- [1141] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 익세키주맙, 또는 틸다키주맙이다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 키나제-매개된 질환 또는 장애는 건선이다.
- [1142] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 항미생물제 또는 항생제이다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 클로르헥시딘, 독시사이클린 및 미노사이클린으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 치주염이다.
- [1143] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 흡입 코르티코스테로이드, 지효성 베타 작동제, 흡입 코르티코스테로이드 및 지효성 베타 작동제의 조합, 속효성 베타 작동제, 루코트리엔 개질제, 항-IgE, 메틸잔틴 기관지확장제, 비만 세포 저해제, 및 지효성 무스카린성 길항제로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부테소니드, 트림시놀론 아세토니드, 플루니솔리드, 모메타손 푸오레이트, 또는 시클레소니드, 포모테롤 푸마레이트, 살메테롤 시나포에이트, 플루티카손 푸오에이트 및 빌란테롤의 조합, 포모테롤 및 부테소니드 흡입의 조합, 베클로메타손 디프로피오네이트 및 포모테롤의 조합, 플루티카손 프로피오네이트 및 살메테롤의 조합, 알부테롤 설페이트, 레브알부테롤 타르트레이트, 이프라트로피움 브로마이드 및 알부테롤의 조합, 이프라트로피움 브로마이드, 몬테루카스트 소듐, 자피르루카스트, 지루톤, 오말리주맙 테오필린, 크로몰린 소듐, 네도크로밀 소듐, 및 모메타손 푸오에이트 및 포모테롤 푸마레이트 2수화물의 조합으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 단백질 티로신 키나제 저해제, CRTH2/D-프로스타노이드 수용체 길항제, 에피네프린 흡입 에어로졸, 및 포스포디에스테라제-3 저해제 및 포스포디에스테라제-4 저해제의 조합으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 마시티닙, AMG 853, 인다카테롤, E004, 플루티카손 푸오에이트 및 플루티카손 프로피오네이트의 조합, 비란테롤 플루티카손 푸오에이트의 조합, 플루티카손 프로피오네이트 및 에포모테롤 푸마레이트 2수화물의 조합, 레슬리주맙, 살부타몰, 티오토로피움 브로마이드, 포모테롤 및 부테소니드의 조합, 플루티카손 푸오에이트, VR506, 레브리키주맙, 및 RPL554로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 키나제-매개된 질환 또는 장애는 천식이다.
- [1144] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 지효성 베타 작동제, 지효성 흡입 항콜린성 또는 무스카린성 길항제, 포스포디에스테라제 저해제, 조합 흡입 코르티코스테로이드 지효성 베타 작동제, 속효성 베타 작동제, 및 흡입 코르티코스테로이드로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 살메테롤 시나포에이트, 우메클리디늄 및 빌란테롤의 조합, 우메클리디늄, 아르포모테롤 타르트레이트, 포모테롤 푸마레이트, 인다테롤 말레에이트, 플루티카손 프로피오네이트 및 에포모테롤 푸마레이트 2수화물의 조합, 티오토로피움 브로마이드, 아클리디늄 브로마이드, 로플루밀라스트, 플루티카손 푸오에이트 및 빌란테롤의 조합, 플루티카손 프로피오네이트 및 살메테롤의 조합, 부테소니드 및 포모테롤의 조합, 모메타손 및 포모테롤의 조합, 이프라트로피움 브로마이드 및 알부테롤 설페이트의 조합, 알부테롤 및 이프라트로피움의 조합, 이프라트로피움 브로마이드, 알부테롤 설페이트, 부테소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 및 베클로메타손 디프로피오네이트로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 SCH527123, 글리코피로늄 브로마이드, 글리코피로늄 브로마이드 및 인다카테롤 말레에이트의 조합, 글리코피르올레이트 및 포모테롤 푸마레이트의 조합, 인다카테롤 말레에이트, 올로다테롤, 티오토로피움, 올로다테롤, 및 아클리디늄 및 포모테롤의 조합으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 COPD이다.
- [1145] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 항마이코박테리아제 또는 살균 항생제이다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 이소니아지드, 에함부톨, 리팜핀, 피라진아미드, 리바부틴, 리파펜틴, 카프레오마이신, 레보플록사신, 목시플록사신, 오픈플록사신, 에히온아미드, 시클로세린, 카나마이신, 스트렙토마이신, 바이오마이신, 베다퀼린 푸마레이트, PNU-100480, 및 텔라마니드로부터 선택

된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 키나제-매개된 질환 또는 장애는 마이코박테리아 감염이다.

[1146] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 경구 코르티코스테로이드, 항-흉선 세포 글루불린, 탈리도마이드, 클로람부실, 칼슘 채널 블로커, 국소 연화제, ACE 저해제, 세로토닌 재흡수 저해제, 엔도텔린-1 수용체 저해제, 항-섬유증제, 프로톤-펌프 저해제 또는 이마티닙, ARG201, 및 토실리주맙으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 활성인 물질은 프로드니솔론, 항-흉선 세포 글루불린, FK506 (타크롤리무스), 탈리도마이드, 클로람부실, 니페디핀, 니카르디핀, 니트로글리세린 연고, 리시노프릴, 디타이젠, 플루옥세틴, 보센탄, 에포프로스테놀, 콜키신, para - 아미노벤조산, 디메틸 설폭사이드, D-페니실아민, 인터페론 알파, 인터페론 감마 (INF-g), 오메프라졸, 메토글로프라미드, 란소프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 이마티닙, ARG201, 및 토실리주맙으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 전신성 경피증이다.

[1147] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 낭포성 섬유화 막관통 전도도 조절제 강화제, 점액용해제, 체장효소, 기관지확장제, 항생제, 또는 이바카프터/루마카프터, 아탈루렌, 및 티오프로피움 브로마이드로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 이바카프터, 도르나제 알파, 판크레리파제, 알부테롤, 토브라마이신, 아스트레오남, 콜리스티메테이트 소듐, 세파드록실 모노수화물, 세파졸린, 세파렉신, 세파졸린, 목시플록사신, 레보플록사신, 제미플록사신, 아지트로마이신, 젠타미신, 피페라실린/타조바람, 세프트라지딤, 시프로플록신, 트리메토프림/설파메톡사졸, 클로르암페니콜, 또는 이바카프터/루마카프터, 아탈루렌, 및 티오프로피움 브로마이드로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 낭포성 섬유화이다.

[1148] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 섬모체 신경영양 성장 인자 또는 유전자 전이제이다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 NT-501-CNTF 또는 유전자 전이제 암호화 마이오신 VIIA (MYO7A)이다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 색소성 망막염이다.

[1149] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 안과용 유리체내 주사제, 항-혈관성 내피 성장 인자 저해제, 및 섬모체 신경영양 성장 인자 물질로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 아피버셉트, 라니비주맙, 폐갑타닙 소듐, NT501, 인간화 스핀고맙, 및 베바시주맙으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 시력 감퇴이다.

[1150] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 3가 (IIV3) 불활성화 독감 백신, 4가 (IIV4) 불활성화 독감 백신, 3가 재조합 독감 백신, 4가 생 약화 독감 백신, 항바이러스제, 또는 불활성화 독감 백신으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 오셀타미비르, 잔아미비르, 리만타딘, 또는 아만타딘으로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 키나제-매개된 질환 또는 장애는 독감이다.

[1151] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 베타-락탐, 나프실린, 설파메톡사졸렘, 트리메토프림, 설파살라진, 아세틸 설프이속사졸, 및 반코마이신로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 스타필로코커스 감염이다.

[1152] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 모노클로날 항체, 폴리클로날 항-T-세포 항체, 항-흉선 세포 감마 글루불린-말 항체, 항흉선 세포 글루불린-토끼 항체, 항-CD40 길항제, JAK 저해제, 및 항-TCR 쥐 mAb로부터 선택된다.

[1153] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 무로모넵 - CD3, ASKP-1240, ASP015K, 및 TOL101로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 이식 거부이다.

[1154] 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 국소 면역조절자 또는 칼시뉴린 저해제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 코르티코스테로이드, 인터페론 감마, 항히스타민, 또는 항생제로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 피메크로리무스, 타크롤리무스, 히드로코티존, 베타메타손, 플루란드레놀리드, 플루티카손, 트리암시놀론, 플루오시노니드, 클로베타솔, 히드로코티손, 메틸프로드니솔론, 프로드니솔론, 인터페론 알파 단백질, 재조합 합성 타입 I 인터페론, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 히드록시진, 디펜히드라민, 플루클록사실린, 디클록사실린, 및 에리쓰로마이신로부터 선택된다. 특정의 구체예에서, 이들 물질로 치료되는 질환 또는 장애는 아토피성 피부염이다.

[1155]

## 8. 투여

[1156]

임의의 특성의 개체에 대한 본출원의 화합물의 특성의 투여량 수준은 진행중인 요법 하의 개체 내 사용된 특성의 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도, 약물 조합 및 특성의 질환의 경중도를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다. 예를 들어, 투여량은 개체의 체중의 킬로그램 당 여기서 기술된 화합물의 밀리그램의 수로서 표현될 수 있다 (mg/kg). 약 0.1 및 150 mg/kg 사이의 투여량이 적절할 수 있다. 특성의 구체예에서, 약 0.1 및 100 mg/kg이 적절할 수 있다. 다른 구체예에서 0.5 및 60 mg/kg 사이의 투여량이 적절할 수 있다. 개체의 체중에 따른 정상화는, 가령 약물을 어린이와 성인 사람 둘 다에서 사용하는 때 또는 비-인간 개체 가령 개에서의 유효한 투여량을 인간 개체에 적절한 투여량으로 전환하는 때 발생하는 것과 같이, 넓은 이질적 크기의 개체 사이에서 투여량을 조정할 때 특히 유용하다.

[1157]

일일 투여량은 투여당 또는 일일 투여되는 여기서 개시된 화합물의 총량으로서 또한 기술될 수 있다. 여기서 개시된 화합물의 일일 투여량은 약 1 mg 및 4,000 mg 사이, 약 2,000 내지 4,000 mg/일 사이, 약 1 내지 2,000 mg/일 사이, 약 1 내지 1,000 mg/일 사이, 약 10 내지 500 mg/일, 사이 약 20 내지 500 mg/일 사이, 약 50 내지 300 mg/일 사이, 약 75 내지 200 mg/일 사이, 또는 약 15 내지 150 mg/일 사이일 수 있다.

[1158]

경구로 투여된 때, 인간 개체에 대한 총 일일 투여량은 1 mg 및 1,000 mg 사이, 약 1,000-2,000 mg/일 사이, 약 10-500 mg/일 사이, 약 50-300 mg/일 사이, 약 75-200 mg/일 사이, 또는 약 100-150 mg/일 사이일 수 있다.

[1159]

본 출원 의 화합물 또는 그의 조성물은 위에서 기술된 임의의 적절한 모드를 사용하여 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물을 사용한 투여 또는 치료는 수일 동안 계속될 수 있다; 예를 들어, 흔히 치료는 하나의 치료 사이클에 대해 적어도 7 일, 14 일, 또는 28 일 계속한다. 치료 사이클은 암 화학요법에서 널리 공지되어 있고, 흔히 사이클 사이에서 약 1 내지 28 일, 흔히 약 7 일 또는 약 14 일의 휴식기를 가지면서 교대된다. 다른 구체예에서, 치료 사이클은 또한 계속적일 수 있다.

[1160]

특성의 구체예에서, 상기 방법은 여기서 기술된 화합물의 약 1 내지 800 mg의 초기 매일 투여량을 개체에게 투여하고 임상적 효능이 달성될 때까지 투여량을 증가시키는 것을 포함한다. 투여량을 증가시키기 위해 약 5, 10, 25, 50, 또는 100 mg의 증가가 사용될 수 있다. 투여는 매일, 2일마다, 주당 2회 또는 주당 1회 증가될 수 있다.

[1161]

## 9. 화합물의 합성

[1162]

상기 화합물은 여기서 개시된 방법 및 그의 일상적 변형법을 사용하여 제조될 수 있고, 이는 본 개시물과 본 업계에서 널리 공지되어 있는 방법으로 명백하다. 여기서의 교시에 부가하여, 종래의 널리-공지된 합성 방법이 사용될 수 있다. 전형적인 여기서 기술된 화합물의 합성은 다음 예시에서 기술된 바와 같이 달성될 수 있다. 이용가능하다면, 시약은 상업적으로, 예를 들어, Sigma Aldrich 또는 다른 화학적 공급자로부터 구입될 수 있다.

[1163]

본 개시물의 화합물은 여기서 개시된 방법 및 그의 일상적 변형법을 사용하여 제조될 수 있고, 이는 본 개시물과 본 업계에서 널리 공지되어 있는 방법으로 명백하다. 여기서의 교시에 부가하여, 종래의 널리-공지된 합성 방법이 사용될 수 있다. 전형적인 여기서 기술된 화합물의 합성은 다음 예시에서 기술된 바와 같이 달성될 수 있다. 이용가능하다면, 시약은 상업적으로, 예를 들어, Sigma Aldrich 또는 다른 화학적 공급자로부터 구입될 수 있다.

[1164]

이 개시물의 화합물은, 예를 들어, 다음 일반적 방법 및 절차를 사용하여 쉽게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적 또는 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물 몰비, 용매, 압력, 등)이 주어진 경우, 다르게 언급되지 않는다면 다른 공정 조건도 또한 사용될 수 있음이 이해된다. 최적 반응 조건은 사용된 특성의 반응물 또는 용매에서 다양할 수 있지만, 그러한 조건은 일상적 최적화 절차에 의해 본 업계에서의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[1165]

부가적으로, 본 업계에서의 숙련가에게 명백한 바와 같이, 특성의 기능적 기가 원하지 않는 반응을 겪는 것을 예방하기 위해 종래의 보호 기가 필요할 수 있다. 다양한 기능적 기에 대한 적절한 보호 기 그리고 보호 및 탈보호 특성의 기능적 기에 대한 적절한 조건은 본 업계에서 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 많은 보호 기가 Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience 및 거기에 언급된 참고문헌에서 기술되어 있다.

[1166]

추가로, 이 개시물의 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심을 함유할 수 있다. 따라서, 필요시, 그러한 화합물은 순수한 입체이성질체, 즉, 개별적 거울상체 또는 부분입체이성질체로서 또는 입체이성질체-농축된 혼합물로서 제

조 또는 분리될 수 있다. 모든 그러한 입체이성질체 (및 농축 혼합물)는, 다르게 나타내지 않는다면 이 개시물의 범위 내에 포함된다. 순수한 입체이성질체 (또는 농축된 혼합물)은, 예를 들어, 널리-본 업계에서 공지되어 있는 광학적으로 활성인 출발 물질 또는 입체선택적 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 그러한 화합물의 라세미 혼합물, 예를 들어, 카이랄 칼럼 크로마토그래피, 카이랄 분해 물질 등을 사용하여 분리될 수 있다.

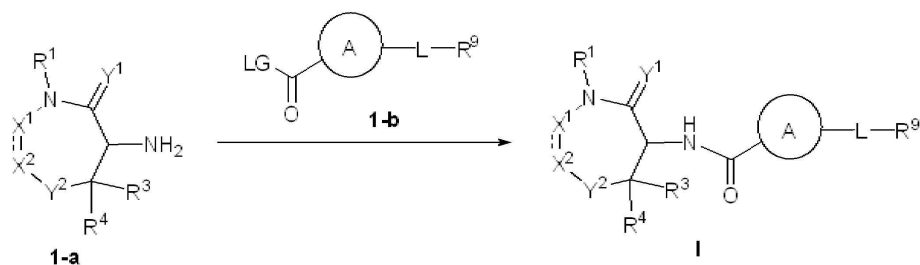
[1167] 다음 반응에 대한 출발 물질은 일반적으로 공지된 화합물이거나 또는 공지된 절차 또는 명백한 그의 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 많은 출발 물질은 상업적 공급자 가령 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemce 또는 Sigma (St. Louis, Missouri, USA)로부터 이용가능하다. 다른 것은, 표준 참고 문헌 가령 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5<sup>th</sup> Edition, 2001), 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)에서 기술된 절차 또는 명백한 그의 변형에 의해 제조될 수 있다.

[1168] 용어 “용매,” “불활성 유기 용매” 또는 “불활성 용매”는 그에 관련하여 기술된 반응 조건 하에서 불활성인 용매를 지칭한다 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 (“THF”), 디메틸포름아미드 (“DMF”), 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 (또는 디클로로메탄), 디에틸 에테르, 메탄올, 피리딘 등을 포함). 반대로 기재되지 않는다면, 본 개시물의 반응에서 사용된 용매는 불활성 유기 용매이고, 반응은 불활성 가스, 바람직하게는 질소 하에서 수행된다.

[1169] 용어 “q.s.”는 언급된 기능을 달성하기에, 예를 들어, 용액을 소정의 부피 (즉, 100%)로 만들기 위해 충분한 양을 부가함을 의미한다.

[1170] 반응식 1은 식 I의 화합물의 합성을 나타내고, 여기서 LG은 이탈 기이고  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ , A, L,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^9$ 은 여기서 정의된 바와 같다.

[1171] 반응식 1



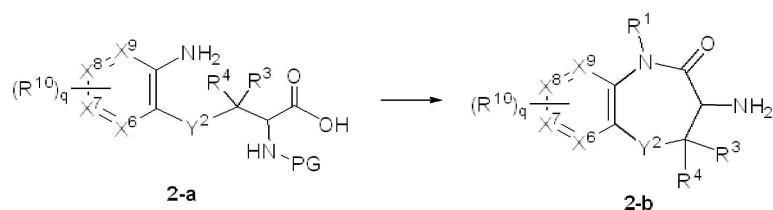
[1172] 반응식 1에서 도시된 바와 같이, 식 I의 화합물은 표준 아마이드 결합을 형성하는 반응 조건 하에서 적절히 치환된 **1-a**를 화합물 **1-b**와 접촉시킴에 의해 제조될 수 있다. 펩티드 커플링 반응에서 전형적인 바와 같이, 반응을 촉진하기 위해 활성화제가 사용될 수 있다. 적절한 커플링제 (또는 활성화제)는 본 업계에서 공지되어 있고 예를 들어, 카보디이미드 (예를 들어, N,N'-디시클로헥실카보디이미드 (DCC), N,N'-디시클로헥틸카보디이미드, N,N'-디이소프로필카보디이미드 (DIC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDC), N-t-부틸-N-메틸카보디이미드 (BMC), N-t-부틸-N-에틸카보디이미드 (BEC), 1,3-비스(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일메틸)카보디이미드 (BDDC), 등), 무수물 (예를 들어, 대칭, 혼합, 또는 시클릭 무수물), 활성화된 에스테르 (예를 들어, 페닐 활성화된 에스테르 유도체, p-히드록삼산 활성화된 에스테르, 헥사플루오로아세트 (HFA), 등), 아실아졸 (CDI를 사용하는 아실이미다졸, 아실벤조트리아졸, 등), 아실 아지드, 산 할라이드, 포스포늄 염 (HOBt, PyBOP, HOAt, 등), 아마이드/우로늄 염 (예를 들어, 테트라메틸 아마이드 염, 비스피롤리디노 아마이드 염, 비스피롤리디노 아마이드 염, 이미다졸륨 우로늄 염, 피리미디늄 우로늄 염, 우로늄 염로부터 유래된 N,N,N'-트리메틸-N'-페닐우레아, 모르폴리노-계 아마이드/우로늄 커플링 시약, 안티모니에이트 우로늄 염, 등), 유기인 시약 (예를 들어, 포스핀산 및 인산 유도체), 유기황 시약 (예를 들어, 술폰산 유도체), 트리아진 커플링 시약 (예를 들어, 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진, 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4 메틸모르폴리늄 클로라이드, 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4 메틸모르폴리늄 테트라플루오로보레이트, 등), 피리디늄 커플링 시약



(예를 들어, Mukaiyama 시약, 피리디늄 테트라플루오로보레이트 커플링 시약, 등), 중합체-지지된 시약 (예를 들어, 중합체-결합된 카보다이미드, 중합체-결합된 TBTU, 중합체-결합된 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진, 중합체-결합된 HOBt, 중합체-결합된 HOSu, 중합체-결합된 IIDQ, 중합체-결합된 EEDQ, 등), 등 (참조, 예를 들어, El-Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557-6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467)를 포함한다. 반응식 1에서의 사용을 위한 식 1-a 및 1-b의 화합물은 여기서 제공된 반응식 및 실시예에서 기술된 바와 같이 또는 적절한 출발 물질을 사용하여 본 업계에서 공지되어 있는 종래의 합성 방법으로부터 얻어질 수 있다.

[1174] 반응식 2은 6,7- 융합된 링을 함유하고 여기서  $Y^1$ 은 0인 화합물에 대한 예시적 합성을 나타낸다. 반응식 2에서, PG은 보호 기 (예를 들어, Boc) 및  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $Y^2$ , q,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^{10}$ 은 여기서 정의된 바와 같다.

[1175] 반응식 2

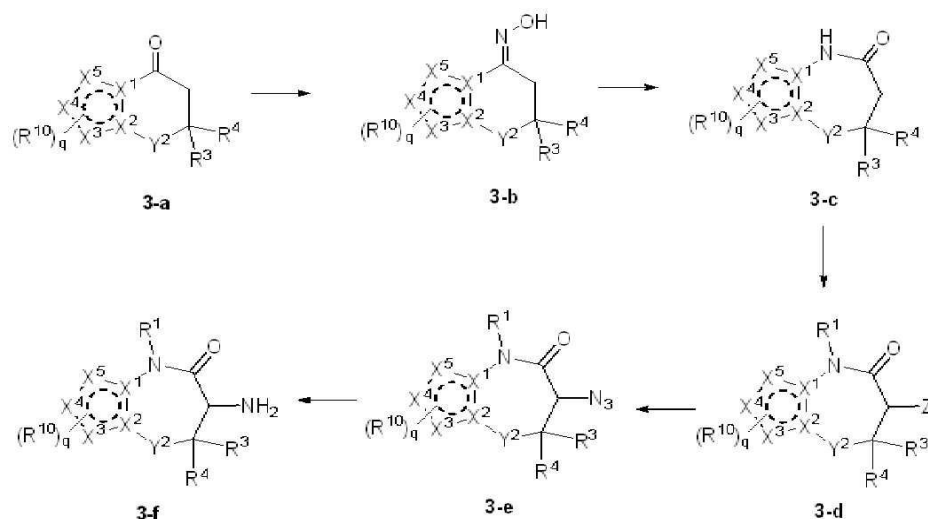


[1176]

[1177] 반응식 2에서, 적절히 치환된 2-a는 표준 아마이드 결합을 형성하는 반응 조건 (예를 들어, 위에서 기술된 바와 같이) 하에서 환화될 수 있다. 식 2-a의 화합물은 상업적 공급원으로부터 얻어질 수 있거나, 또는 여기서 제공된 실시예에서 기술된 바와 같이 또는 적절한 출발 물질을 사용하여 본 업계에서 공지되어 있는 종래의 합성 방법으로부터 제조될 수 있다. 추가로,  $Y^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^{10}$ 에서 소정의 기능적 기가 본 업계에서 공지되어 있는 종래의 합성 방법 (예를 들어, 할로겐화, 환원, 산화, 올레핀화, 알킬화, 등)를 사용함에 의해 환화 이전, 또는 이후 설치될 수 있다.

[1178] 반응식 3은 5,7- 융합된 링을 함유하고 여기서  $Y^1$ 은 0인 화합물에 대한 예시적 합성을 나타낸다. 반응식 3에서, Z는 할로이오  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $Y^2$ , q,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^{10}$ 은 여기서 정의된 바와 같다.

[1179] 반응식 3

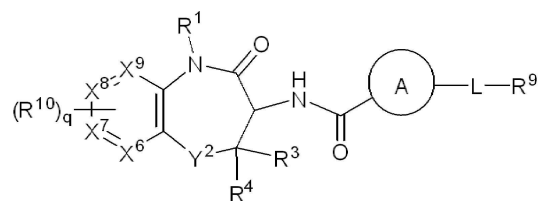


[1180]

[1181] 반응식 3에서, 적절히 치환된 3-a는 3-b를 제공하기에 충분한 반응 조건 하에서 히드록실아민 염산과 접촉될 수 있다. 락탐 3-c를 제공하는 3-b의 링 확장은 인 펜톡사이드와 옥심 3-b를 접촉시킴에 의해 수행될 수 있다. 대안적으로, 락탐 3-c는 황산의 존재 하에서 소듐 아지드와 3-a를 접촉시킴에 의해 제공될 수 있다. 적절한 시약 (예를 들어, NBS, 아이오도트리메틸실란, 등)를 사용하는 3-c의  $\alpha$ -할로겐화 및 LG은 적절한 이탈 기 (예를 들어, 할로)인 식  $R^1$ -LG의 화합물을 사용한 아자파논 질소의 임의의 N-알킬화에 의해 3-d를 제공한다. 소듐 아지드와 3-d를 접촉시킴에 의해 3-e를 얻는다. 3-e 내 아지드의 환원 (예를 들어, 수소화, 트리페닐포스핀, 등)

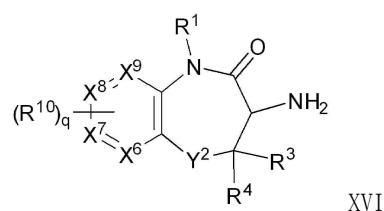
에 의해 3-f를 제공한다. 식 3-a의 화합물은 상업적 공급원로부터 얻어질 수 있거나, 또는 여기서 제공된 실시예에서 기술된 바와 같이 또는 적절한 출발 물질을 사용하여 본 업계에서 공지되어 있는 종래의 합성 방법으로부터 제조될 수 있다. 추가로, 대안적 기능적 기는 본 업계에서 공지되어 있는 종래의 합성 방법 (예를 들어, 할로겐화, 환원, 산화, 올레핀화, 알킬화, 등)를 사용함에 의해, 반응식 3에서 나타낸 단계 이전, 동안, 또는 이후, 어느 지점에서 설치될 수 있다.

[1182] 또한 식 II의 화합물:



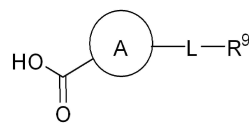
[1183] II

[1184] 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제조하기 위한 공정이 제공되고, 이 공정은 식 XVI의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 접촉시킴:



[1185] XVI

[1186] 및 식 XVI의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을, 식 XVII의 화합물과:



[1187] XVII

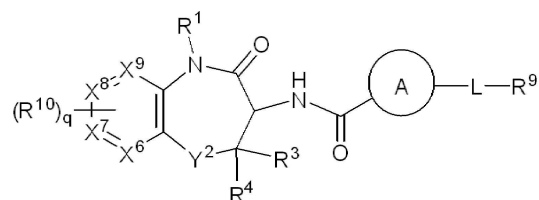
[1188] 식 II의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공하기에 충분한 반응 조건 하에서 접촉시킴을 포함하고, 여기서

[1189] Y<sup>2</sup>는 -O-, -S-, 또는 -NR<sup>5</sup>-;

[1190] R<sup>5</sup>는 H 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 그리고

[1191] L, 링 A, q, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> 및 X<sup>9</sup>은 여기서 정의된 바와 같다.

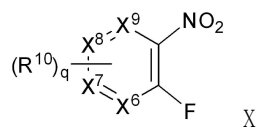
[1192] 특정의 구체예에서, 식 II의 화합물:



[1193] II

[1194] 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제조하기 위한 공정이 제공되고, 이 공정은 다음을 포함하고:

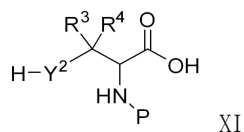
[1195] (a) 식 X의 화합물:



[1196]

[1197]

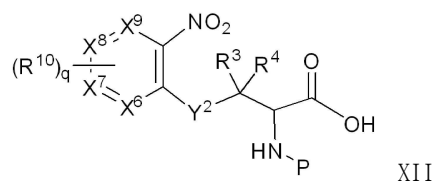
또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을, 식 XI의 화합물과:



[1198]

[1199]

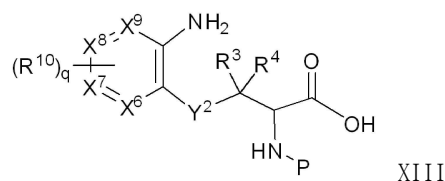
식 XII의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공하기에 충분한 반응 조건 하에서 접촉시킴:



[1200]

[1201]

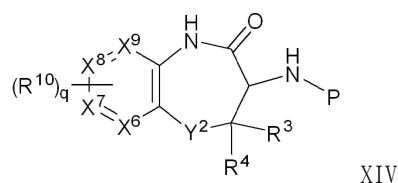
(b) 식 XII의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을, 식 (XIII)의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공하기에 충분한 반응 조건 하에서 접촉시킴:



[1202]

[1203]

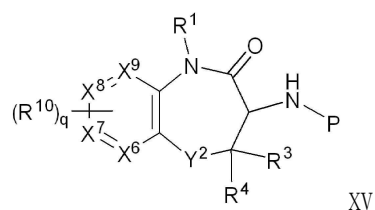
(c) 식 XIII의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을, 식 XIV의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공하기에 충분한 반응 조건 하에서 접촉시킴:



[1204]

[1205]

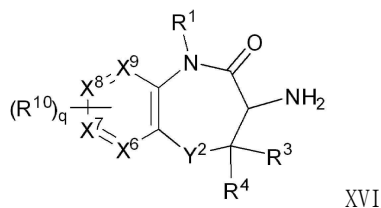
(d) 임의로 식 XIV의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을, 식 XV의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공하기에 충분한 반응 조건 하에서 알킬화제와 접촉시킴:



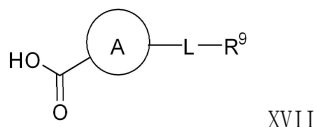
[1206]

[1207]

(e) 식 XV의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을, 식 XVI의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공하기에 충분한 반응 조건 하에서 탈보호:



및 식 XVI의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을, 식 XVII의 화합물과:



식 II의 화합물 또는 그의 염, 호변체, 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공하기에 충분한 반응 조건 하에서 접촉시킴, 여기서

P은 보호 기;

$Y^2$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ , 또는  $-NR^5-$ ;

$R^5$ 는 H 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬; 그리고

L, 링 A, q,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  및  $X^9$ 은 여기서 정의된 바와 같다.

위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서,  $X^7$  또는  $X^9$  중 적어도 하나는 N이다. 위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서,  $X^7$ 는 N 및  $X^6$ ,  $X^8$  및  $X^9$ 는 CH이다. 위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서,  $X^9$ 는 N 및  $X^6$ ,  $X^7$  및  $X^8$ 는 CH이다. 위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서,  $R^1$ 는 메틸이다. 위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서,  $Y^2$ 는  $-O-$ 이다.

위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서, P는 tert-부톡시카보닐이다. 위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서, 단계 (b)의 반응 조건은 수소 가스를 포함한다. 위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서, 단계 (c)의 반응 조건은 펩티드 커플링제를 포함한다. 위에서 기술된 공정의 특정의 구체예에서, 단계 (d)의 알킬화제는 메틸아이오다이드이다.

상기 반응식의 각각에서, 임의의 치환체의 부가는 많은 이성질체 생성물 (거울상체 또는 하나 이상의 부분입체 이성질체를 포함하지만 이에 제한되지 않는) 생산을 유발할 수 있고 이들 중 어느 것 또는 모두는 종래의 기술을 사용하여 분리 및 정제될 수 있음이 또한 이해된다. 거울상체적으로 순수한 또는 농축된 화합물이 요망될 때, 카이랄 크로마토그래피 및/또는 거울상체적으로 순수한 또는 농축된 출발 물질이 본 업계에서 종래 사용된 바와 같이 또는 실시예에서 기술된 바와 같이 사용될 수 있다.

## 실시예

다음 실시예는 본 개시물의 특정의 구체예를 예시하기 위해 포함된다. 다음 실시예에서 개시된 기술은 본 개시물의 실행에서 우수하게 작동하는 기술이고, 따라서 그 실행을 위한 특정의 모드를 구성한다고 고려될 수 있음이 본 업계에서의 숙련가에 의해 이해되어야 한다. 그러나, 본 업계에서의 숙련가는 본 개시물에 비추어, 본 개시물의 사상 및 범위를 벗어남 없이 개시된 특정의 구체예에서 많은 변화가 행해질 수 있고 비슷한 또는 유사한 결과가 얻어짐을 이해해야만 한다.

## 일반적 절차

**액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 A:** 피크와 관련된 MS 및 UV와 함께 총 이온 흐름 (TIC) 및 DAD UV 크로마토그래피 트레이스를 PDA 검출기를 구비하고 교대하는 양성 및 음성 전자분무 이온화 모드로 작동하는 Waters 단일 4극자 질량 분광계에 커플링된 UPLC/MS Acuity™ 시스템 상에서 행하였다. [LC/MS-ES (+/-):Acuity UPLC™ CSH, C18 칼럼 ( $50 \times 2.1\text{mm}$ ,  $1.7 \mu\text{m}$  입자 크기), 칼럼 온도  $40^\circ\text{C}$ , 이동 상: A-물 + 0.1% HCOOH/ B-

CH<sub>3</sub>CN + 0.1% HCOOH, 흐름 속도: 1.0 mL/min, 런 타임 = 2.0 min, 구배: t=0 min 3%B, t= 1.5 min 99.9% B, t = 1.9 min 99.9% B, t= 2.0 min 3% B, 스탑 타임 2.0 min를 사용하여 분석을 수행하였다. 양성 ES 100-1000, 음성 ES 100-1000, UV 검출 DAD 210-350 nm.

[1223] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 B:** 피크와 관련된 MS 및 UV와 함께 총 이온 흐름 (TIC) 및 DAD UV 크로마토그래피 트레이스를 PDA 검출기를 구비하고 교대하는 양성 및 음성 전자분무 이온화 모드로 작동하는 Waters 단일 4극자 질량 분광계에 커플링된 UPLC/MS Acquity™ 시스템 상에서 행하였다. [LC/MS-ES (+/-):Acquity UPLC™ BEH, C18 칼럼 (50 × 2.1mm, 1.7 μm 입자 크기), 칼럼 온도 40 °C, 이동 상: A- 0.1% v/v 수성 암모니아 용액 pH 10/ B- CH<sub>3</sub>CN, 흐름 속도: 1.0 mL/min, 런 타임 = 2.0 min, 구배: t=0 min 3%B, t= 1.5 min 99.9% B, t = 1.9 min 99.9% B, t= 2.0 min 3% B, 스탑 타임 2.0 min를 사용하여 분석을 수행하였다. 양성 ES 100-1000, 음성 ES 100-1000, UV 검출 DAD 210-350 nm.

[1224] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 C:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Shim-pack XR-ODS, 2.2 μm, 3.0 × 50 mm였다. 2.6 min의 총 런 타임으로 2.2 min에 걸쳐 95% A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.0 mL/min의 흐름 속도로 40 °C였다.

[1225] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 D:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Shim-pack XR-ODS, 2.2 μm, 3.0 × 50 mm였다. 3.2 min에 걸쳐 3.6 min의 총 런 타임으로 95 % A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.0 mL/min의 흐름 속도로 40 °C였다.

[1226] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 E:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7 μm, 3.0 × 50 mm였다. 1.8 min에 걸쳐 2.0 min의 총 런 타임으로 95 % A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 45 °C였다.

[1227] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 F:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7 μm, 3.0 × 50 mm였다. 2.8 min에 걸쳐 3.0 min의 총 런 타임으로 95 % A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 45 °C였다.

[1228] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 G:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Kinetex EVO, 2.6 μm, 3.0 × 50 mm였다. 1.7 min에 걸쳐 2.0 min의 총 런 타임으로 90% A (A: 물 내 0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)에서 시작하여 95% B (B: MeCN)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.3 mL/min의 흐름 속도로 40 °C였다.

[1229] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 H:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Kinetex EVO, 2.6 μm, 3.0 × 50 mm였다. 2.7 min에 걸쳐 3.0 min의 총 런 타임으로 90% A (A: 물 내 0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)에서 시작하여 95% B (B: MeCN)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.3 mL/min의 흐름 속도로 40 °C였다.



- [1230] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 I:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7  $\mu$ m, 2.1  $\times$  50 mm였다. 1.70 min에 걸쳐 2.0 min의 총 런 타임으로 90 % A (A: 물 내 0.10% 포름산)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.10% 포름산)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.0 mL/min의 흐름 속도로 45  $^{\circ}$ C였다.
- [1231] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 J:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7  $\mu$ m, 2.1  $\times$  50 mm였다. 2.70 min에 걸쳐 3.0 min의 총 런 타임으로 90 % A (A: 물 내 0.10% 포름산)에서 시작하여 95% B (B: MeCN 내 0.10% 포름산)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.0 mL/min의 흐름 속도로 45  $^{\circ}$ C였다.
- [1232] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 K:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7  $\mu$ m, 3.0  $\times$  50 mm였다. 1.6 min에 걸쳐 2.0 min의 총 런 타임으로 95% A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}$ C였다.
- [1233] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 L:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7  $\mu$ m, 3.0  $\times$  50 mm였다. 2.6 min에 걸쳐 3.0 min의 총 런 타임으로 95 % A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}$ C였다.
- [1234] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 M:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Kinetex XB-C18, 2.6  $\mu$ m, 3.0  $\times$  50 mm였다. 2.8 min에 걸쳐 3.0 min의 총 런 타임으로 95 % A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}$ C였다.
- [1235] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 N:** LCMS 분석을 UFLC 20-AD 및 LCMS 2020 MS 검출기로 구성된 SHIMADZU LCMS 상에서 수행하였다. Diode Array Detector를 190-400 nm 스캐닝하였다. 질량 분광계는 양성 또는 음성 모드로 작동하는 전자분무 이온 공급원 (ESI)을 구비하였다. 질량 분광계를 0.5 내지 1.0 s 시간으로 m/z 90-900 스캔 사이에서 스캐닝하였다. 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7  $\mu$ m, 3.0  $\times$  50 mm였다. 1.7 min에 걸쳐 2.0 min의 총 런 타임으로 95 % A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}$ C였다.
- [1236] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 O:** 사용된 칼럼은 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7  $\mu$ m, 3.0  $\times$  50 mm였다. 2.7 min에 걸쳐 3 min의 총 런 타임으로 95% A (A: 물 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 시작하여 95% B (B: MeCN 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 45  $^{\circ}$ C였다.
- [1237] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 P:** 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6  $\times$  50 mm였다. 5.2 min에 걸쳐 5.6 min의 총 런 타임으로 90% A (A: 물 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 시작하여 95% B (B: MeCN 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}$ C였다.
- [1238] **액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 Q:** 사용된 칼럼은 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7  $\mu$ m, 3.0  $\times$  50 mm였다. 4.7 min에 걸쳐 5.0 min의 총 런 타임으로 95% A (A: 물 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 시작하여 95% B (B: MeCN 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}$ C였다.

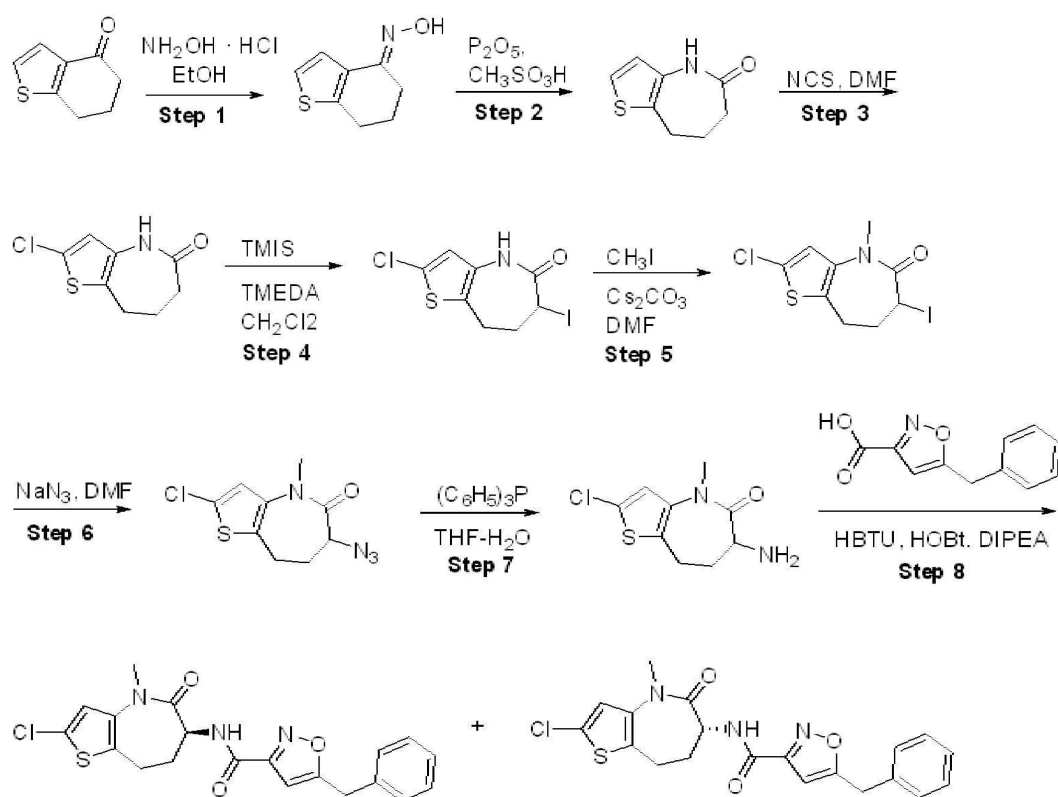
- [1239] 액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 R: 사용된 칼럼은 Agilent Poroshell HPH-C18, 2.7  $\mu\text{m}$ , 3.0  $\times$  50 mm 였다. 1.8 min에 걸쳐 2.0 min의 총 런 타임으로 95% A (A: 물 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 95%에서 시작하여 B (B: MeCN 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}\text{C}$ 였다.
- [1240] 액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 S: 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7  $\mu\text{m}$ , 3.0  $\times$  50 mm였다. 1.8 min에 걸쳐 2.0 min의 총 런 타임으로 95% A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}\text{C}$ 였다.
- [1241] 액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 T: 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7  $\mu\text{m}$ , 3.0  $\times$  50 mm였다. 2.7 min에 걸쳐 3.0 min의 총 런 타임으로 95% A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}\text{C}$ 였다.
- [1242] 액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 U: 사용된 칼럼은 Acquity UPLCTM BEH, C18 칼럼 (50  $\times$  2.1mm, 1.7  $\mu\text{m}$  입자 크기), 칼럼 온도 40  $^{\circ}\text{C}$ , 이동 상: A- 수성 암모니아 용액으로 pH 10로 조정된 10 mM 수성 암모늄 바이 카보네이트 용액 / B-  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 흐름 속도: 1.0 mL/min, run시간 = 2.0 min, 구배: t=0 min 3%B, t= 1.5 min 99.9% B, t = 1.9 min 99.9% B, t= 2.0 min 3% B, 스탑 타임 2.0 min. 양성 ES 100-1000, 음성 ES 100-1000, UV 검출 DAD 210-350 nm 였다.
- [1243] 액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 V: 사용된 칼럼은 Shim-pack XR-ODS, 2.2  $\mu\text{m}$ , 3.0  $\times$  50 mm였다. 4.2 min에 걸쳐 5.3 min의 총 런 타임으로 95% A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.0 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}\text{C}$ 였다.
- [1244] 액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 W: 사용된 칼럼은 Shim-pack XR-ODS, 2.2  $\mu\text{m}$ , 3.0  $\times$  50 mm 였다. 4.2 min에 걸쳐 5.3 min의 총 런 타임으로 95 % A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 100% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.0 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}\text{C}$ 였다.
- [1245] 액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 X: 사용된 칼럼은 Ascentis Express C18, 2.7  $\mu\text{m}$ , 3.0  $\times$  50 mm 였다. 4.1 min에 걸쳐 5.3 min의 총 런 타임으로 95% A (A: 물 내 0.05% TFA)에서 시작하여 95% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 40  $^{\circ}\text{C}$ 였다.
- [1246] 액체 크로마토그래피-질량 분광법 방법 Y: 사용된 칼럼은 Poroshell HPH-C18, 2.7  $\mu\text{m}$ , 3.0  $\times$  50 mm 였다. 1.8 min에 걸쳐 2 min의 총 런 타임으로 95 % A (A: 물 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 시작하여 95% B (B: MeCN 내 0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 1.5 mL/min의 흐름 속도로 45  $^{\circ}\text{C}$ 였다.
- [1247] HPLC 분석을 두 개의 LC20 AD 펌프 및 SPD-M20A Photodiode Array Detector를 갖는 SHIMADZU UFLC 상에서 수행하였다. 사용된 칼럼은 XBridge C18, 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6  $\times$  100 mm 였다. 10 min 15 min에 걸쳐의 총 런 타임으로 90 % A (A: 물 내 0.05% TFA에서 시작하여) 95% B (B: MeCN 내 0.05% TFA)에서 끝나는 선형 구배를 적용하였다. 칼럼 온도는 40  $^{\circ}\text{C}$ 의 흐름 속도로 1.5 mL/min 였다. Diode Array Detector를 200-400 nm 스캐닝 하였다.
- [1248] 박막 크로마토그래피 (TLC)를 Mancherey-Nagel로부터의 Alugram® (실리카 겔 60 F254) 상에서 수행하고 UV를 전형적으로 스팟을 가시화하기 위해 사용하였다. 어떤 경우 부가적 가시화 방법을 또한 사용하였다. 이들 경우 TLC 플레이트를 화합물을 가시화하기 위해 요오드 (10 g 실리카 겔에 대략 1 g의  $\text{I}_2$ 를 부가하고 철저히 혼합 함에 의해 발생된), 닐히드린 (Aldrich로부터 상업적으로 이용가능한), 또는 Magic Stain (450 mL 물 및 50 mL 농축  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 내 25 g  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 5 g  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce(IV)(NO}_3)_6$ 을 철저히 혼합함에 의해 발생된)로 전개시켰다. 플래시 크로마토그래피를 Still, W.C.; Kahn, M.; 그리고 Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923에 개시된 것과 유사한 기술에 따라서 40-63  $\mu\text{m}$  (230-400 메쉬) Silicycle로부터의 실리카 겔을 사용하여 수행하였다. 플래시 크로마토그래피 또는 박막 크로마토그래피에 대해 사용된 전형적 용매는 클로로포름/메탄올, 디클로로메탄/메탄올, 에틸 아세테이트/메탄올 및 헥산/에틸 아세테이트의 혼합물이었다.
- [1249] 분석 방법
- [1250]  $^1\text{H}$  핵자기 공명 (NMR) 분광학을 Bruker Avance III를 구비한 300 MHz에서 작동하는 BBFO 300 MHz 프로브 또는 다음 장비 중 하나를 사용하는 수행하였다: 프로브 DUAL 400MHz S1를 구비한 Bruker Avance 400 장비, 프로브 6 S1 400 MHz 5mm  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ID를 구비한 Bruker Avance 400 장비, 프로브 Broadband BBFO 5 mm 다이렉트를 구비한

나노베이를 갖는 Bruker Avance III 400 장비, Bruker 400 BBO 프로브를 구비한 Bruker 수은 플러스 400 NMR 분광계, 모두 400 MHz에서 작동함. 다르게 언급되지 않는다면 대략 실온에서 언급된 용매 내에서 스펙트럼을 얻었다. 모든 경우, NMR 데이터는 제안된 구조와 일치하였다. 플래시 크로마토그래피를 Still, W.C.; Kahn, M.; 그리고 Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923에 개시된 것과 유사한 기술에 따라서 40-63  $\mu\text{m}$  (230-400 메쉬) Silicycle로부터의 실리카 겔을 사용하여 수행하였다.

[1251] **화합물 제조**

[1252] 출발 물질의 제조가 기술되어 있지 않은 경우, 이들은 상업적으로 이용가능하거나, 문헌에서 공지, 또는 쉽게 표준 절차를 사용하는 본 업계에서의 숙련가에 의해 수득가능하다. 화합물을 이전에 예시 또는 중간체와 유사하게 제조하였다고 언급된 경우, 반응 시간, 시약의 당량수 및 온도는 각각의 특징의 반응에 대해 변형될 수 있고 상이한 마무리 또는 정제 기술을 사용하는 것이 필요하거나 또는 바람직할 수 있음을 숙련가는 이해할 것이다. 반응이 마이크로파 조사를 사용하여 수행되는 경우, 사용된 마이크로파는 Biotage Initiator이다. 공급된 실제 전력은 일정한 온도를 유지하기 위해 반응 경과 동안 달라진다.

[1253] **실시예 1: 5-벤질-N-(2-클로로-4-메틸-5-옥소-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-6-일)-1,2-옥사졸-3-카복사미드**



[1255]

[1256] **단계 1: N-[4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-일리덴]히드록실아민의 제조**

[1257] 5 N 소듐 아세테이트 용액 (120 mL) 내 히드록실아민 염산 (4.56 g, 65.7 mmol)의 용액을 EtOH (200 mL) 내 6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (2.00 g, 13.1 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 100 °C까지 가열하고 2 h 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에서 제거하고 미정제 생성물을 물 내에 용해시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산-EtOAc, 100:0 내지 50:50) 표제 화합물을 얻었다 (1.10 g, 51%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76-7.42 (m, 1H), 7.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.02 (quin, J=6.3 Hz, 2H). LC-MS (방법 A): m/z = 168.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.83 min.

[1258] **단계 2: 4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온의 제조**

[1259] 인 펜톡사이드 (11.3 g, 79.5 mmol)를 메탄술폰산 (10.9 g, 113.6 mmol)에 부가하고 혼합물을 2 h 동안 교반하



였다. N-[4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-일리덴]히드록실아민 (1.10 g, 6.58 mmol)를 이후 미리 100 °C 까지 데워진 상기 교반 용액에 추가하였다. 110 °C에서 4 h 동안 교반 이후, 반응을 냉각시키고 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액을 부가함에 의해 조심스럽게 퀀칭하였다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 조합시킨 유기 부분을 sat. NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산-EtOAc, 80:20 내지 0:100) 소정의 화합물을 얻었다 (450 mg, 41%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-7.69 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.00 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H).

[1260] 단계 3: 2-클로로-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온의 제조

[1261] N-클로로숙신이미드 (356 mg, 2.68 mmol)를 DMF (10 mL) 내 4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온 (450 mg, 2.69 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응을 50 °C까지 데우고 그 온도에서 16 h 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc로 희석하고, sat. NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 2회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산/EtOAc, 100:0 내지 0:100) 표제 화합물을 얻었다 (190 mg, 35%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (br.s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.89 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H). LC-MS (방법 A): *m/z* = 202.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.84 min.

[1262] 단계 4: 2-클로로-6-아이오도-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온의 제조

[1263] 아이오도트리메틸실란 (264 μL, 0.189 mmol)를 미리 -10 °C까지 냉각시킨 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 내 2-클로로-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온 (190 mg, 0.945 mmol) 및 TMEDA (430 μL, 22.8 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응을 -10 °C에서 30 min 동안 교반하였다. 분말화 요오드 (360 mg, 1.42 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 -10 °C에서 1 h 동안 교반하고, 1.5 h에 걸쳐 실온에 도달하도록 방치하고, 추가로 30 min 동안 교반하고 1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 퀀칭하였다. 층을 분리하고 수성 부분을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2회 추출하였다. 조합시킨 유기 부분을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 분쇄하여 표제 화합물을 얻었다 (135 mg, 44%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.03 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J*=17.4, 11.9, 5.5 Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.88 (dddd, *J*=14.9, 11.9, 5.1, 2.0 Hz, 1H).

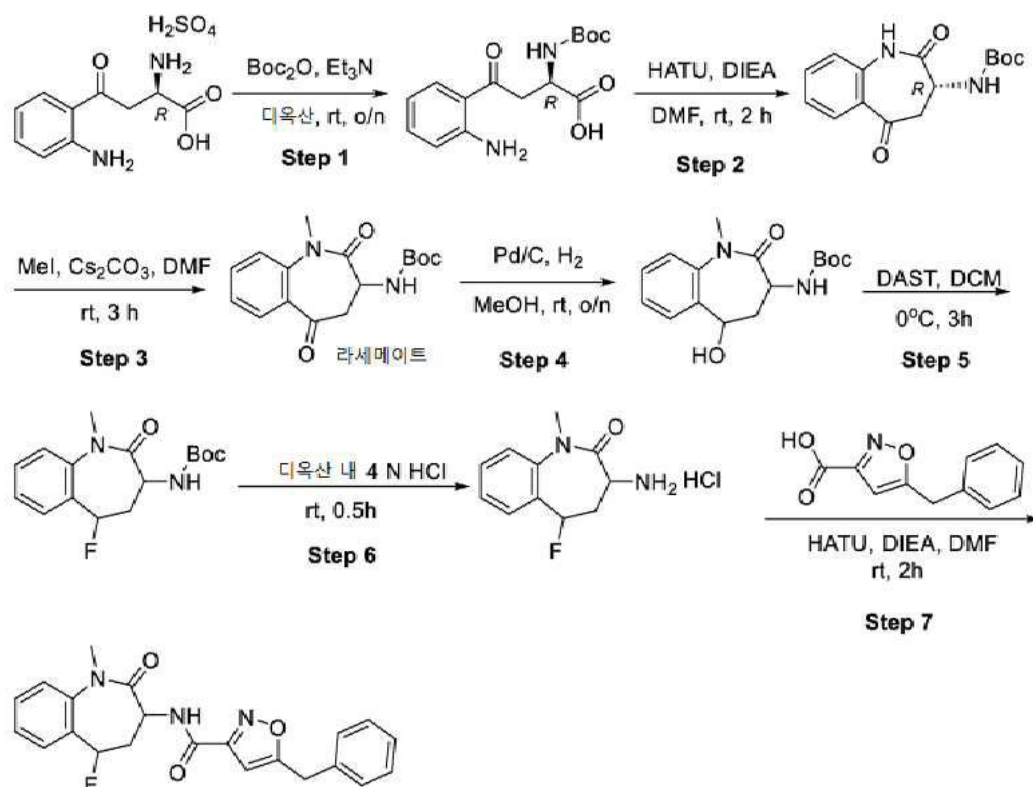
[1264] 단계 5: 2-클로로-6-아이오도-4-메틸-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온의 제조

[1265] 아이오도메탄 (29 μL, 0.460 mmol)를 DMF (6 mL) 내 2-클로로-6-아이오도-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온 (135 mg, 0.418 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (205 mg, 0.627 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 반응을 실온에서 4 h 동안 교반하고, 4 °C까지 냉각시키고 그 온도에서 36 h 동안 교반하였다. 추가로 아이오도메탄 (29 μL, 0.460 mmol)를 부가하고 혼합물을 실온에서 5 h 동안 교반하였다. EtOAc를 부가하고 유기 부분을 0.5 M HCl 용액으로 2회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산/EtOAc, 100:0 내지 50:50) 표제 화합물을 얻었다 (72 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.28 (s, 1H), 4.82 (dd, *J*=9.2, 6.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.90-2.56 (m, 4H). LC-MS (방법 A): *m/z* = 342.0 [M+H]<sup>+</sup>, 1.10 min.

[1266] 단계 6: 6-아지도-2-클로로-4-메틸-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온의 제조

[1267] DMF (2 mL) 내 2-클로로-6-아이오도-4-메틸-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온 (70 mg, 0.205 mmol) 및 NaN<sub>3</sub> (20 mg, 0.307 mmol)의 혼합물을 33 °C에서 2 h 동안 교반하였다. EtOAc를 부가하고 유기 부분을 0.5 M HCl 용액으로 2회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었고 (52 mg), 이를 직접 다음 단계로 넘겼다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.28 (s, 1H), 4.11 (dd, *J*=11.7, 7.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H). LC-MS (방법 A): *m/z* = 257.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.04 min.

- [1268] 단계 7: 6-아미노-2-클로로-4-메틸-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온의 제조
- [1269] 3:1 THF-H<sub>2</sub>O (2 mL) 내 6-아지도-2-클로로-4-메틸-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온 (52 mg) 및 트리페닐포스핀 (60 mg, 0.229 mmol)의 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기 부분을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산/EtOAc, 60:40) 표제 화합물을 얻었다 (37 mg, 85% 순도). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.25 (s, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.66 (br. s, 2H). LC-MS (방법 A): m/z = 231.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.41 min.
- [1270] **아미드 커플링 절차 A**
- [1271] 단계 8: 5-벤질-N-(2-클로로-4-메틸-5-옥소-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-6-일)-1,2-옥사졸-3-카복사미드의 제조 및 분리
- [1272] DMF (3.5 mL) 내 6-아미노-2-클로로-4-메틸-4H,5H,6H,7H,8H-티에노[3,2-b]아제핀-5-온 (27 mg, ~85% 순도), HBTU (39.6 mg, 0.104 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (14 mg, 0.104 mmol), DIPEA (45 μL, 0.261 mmol) 및 5-벤질-1,2-옥사졸-3-카복시산 (19 mg, 0.092 mmol)의 용액을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. EtOAc를 부가하고 유기 부분을 sat. NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 2회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산/EtOAc, 100:0 내지 50:50) 표제 화합물을 거울상체의 혼합물로서 얻었다. 이 혼합물을 n-헥산/(EtOH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 45/45/10+0.1% 이소프로필아민) 20/80% v/v의 이동 상을 사용하는 Welk O-1 (R,R) (25 x 2.0 cm), 10 μm 칼럼 상에서 카이랄 HPLC에 의해 분할하여 분리된 거울상체로서 두 개의 표제 화합물을 얻었다.
- [1273] 제 1 용리 거울상체, 거울상체 1: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.81 (dt, J=11.2, 7.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.02-2.78 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H). LC-MS (방법 A): m/z = 416.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.16 min. Welk O-1 (R,R) (25 x 2.0 cm), n-헥산/(EtOH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 45/45/10+0.1% 이소프로필아민) 20/80% v/v의 이동 상을 사용하는 10 μm 칼럼 상에서 결정된 바와 같은 e.e. >99.5%.
- [1274] 제 2 용리 거울상체, 거울상체 2: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82-7.71 (m, 1H), 7.39-7.23 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.81 (dt, J=11.2, 7.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.00-2.78 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H). LC-MS (방법 A): m/z = 416.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.16 min. n-헥산/(EtOH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 45/45/10+0.1% 이소프로필아민) 20/80% v/v의 이동 상을 사용하는 Welk O-1 (R,R) (25 x 2.0 cm), 10 μm 칼럼 상에서 결정된 바와 같은 e.e.=98.4%.
- [1275] 실시예 2: 5-벤질-N-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드



[1276]

[1277] 단계 1: (2R)-4-(2-아미노페닐)-2-[[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-4-옥소부탄산의 제조

[1278]

di-tert-부틸 디카보네이트 (7.19 g, 32.9 mmol)를 디옥산 (50 mL) 내 (2R)-2-아미노-4-(2-아미노페닐)-4-옥소부탄산 (9.18 g, 29.9 mmol) 및 트리에틸아민 (12.1 g, 119.6 mmol)의 설페이트의 용액에 질소 분위기 하에서 교반과 함께 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (9.18 g 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 309.1 [M+H]^+$ , 1.307 min.

[1279]

단계 2: (R)-tert-부틸 (2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1280]

2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트 (13.6 g, 35.9 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (11.6 g, 89.7 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 내 (2R)-4-(2-아미노페닐)-2-[[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-4-옥소부탄산 (9.21 g, 29.8 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 40 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥스 에테르, 1/6) 표제 화합물을 얻었다 (2.2 g, 25%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 291.1 [M+H]^+$ , 1.298 min.

[1281]

단계 3: tert-부틸 (1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1282]

아이오도메탄 (1.08 g, 7.60 mmol)를 교반과 함께 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 (R)-tert-부틸 (2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트 (2.01 g, 6.89 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2.47 g, 7.58 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 퀀칭하기 위해 물 (10 mL)를 부가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥스 에테르, 1/10) 표제 화합물을 얻었다 (1.20 g, 57%). LC-MS (방법 G):  $m/z = 305.0 [M+H]^+$ , 1.004 min.

[1283]

단계 4: tert-부틸 (5-히드록시-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1284]

메탄올 (20 mL) 내 tert-부틸 (1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트 (506.0 mg, 1.66 mmol)를 수소 분위기 (2-3 기압) 하에서 탄소 상 10% 팔라듐 (50.0 mg)의 존재 하에서 수소화시켰다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서

증발시켜 표제 화합물을 얻었다 (0.5 g 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 307.2 [M+H]^+$ , 1.273 min.

[1285] 단계 5: *tert*-부틸 *N*-[5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-1-벤즈아제핀-3-일]카바메이트의 제조

[1286] 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (40.3 mg, 0.25 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL) 내 *tert*-부틸 (5-히드록시-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트 (30.6 mg, 0.10 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 3 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 반응을 포화 수성 소듐 바이카보네이트 (2 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 5 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사 에테르, 1/4) 표제 화합물을 얻었다 (25 mg, 81%). LC-MS (방법 K):  $m/z = 208.9 [M-Boc+H]^+$ , 0.946 min.

[1287] 단계 6: 3-아미노-5-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-1-벤즈아제핀-2-온 염산의 제조

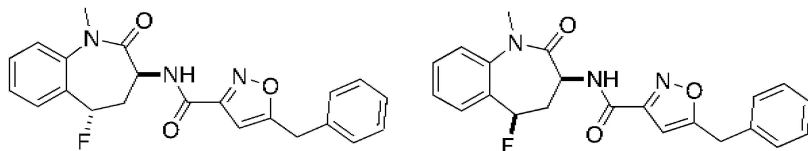
[1288] 디옥산 (2 mL) 내 4 N 수소 클로라이드 내 *tert*-부틸 *N*-[5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-1-벤즈아제핀-3-일]카바메이트 (25.0 mg, 0.08 mmol)의 용액을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (20 mg 미정제). LC-MS (방법 K):  $m/z = 208.9 [M+H]^+$ , 0.555 min

[1289] 단계 7: 5-벤질-*N*-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-벤조[b]아제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1290] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 5-벤질-1,2-옥사졸-3-카복시산 (16.0 mg, 0.08 mmol)의 용액을 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (45.6 mg, 0.12 mmol), 에틸디이소프로필아민 (38.7 mg, 0.30 mmol), 3-아미노-5-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-1-벤즈아제핀-2-온 염산 (20.0 mg, 0.08 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하고 이후 물로 희석하였다 (10 mL). 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 Xbridge 페닐 OBD 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.26 (m, 7H), 6.54 (s, 1H), 5.76 (dd,  $J = 4.4, 48.8$  Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H). LC-MS (방법 L):  $m/z = 394.1 [M+H]^+$ , 1.482 min.

[1291] 아미드 커플링 절차 B

[1292] 단계 8: 5-벤질-*N*-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-벤조[b]아제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체, 실시예 2A) 및 5-벤질-*N*-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-벤조[b]아제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조 (제 2 용리 이성질체 실시예 2B)



[1293]

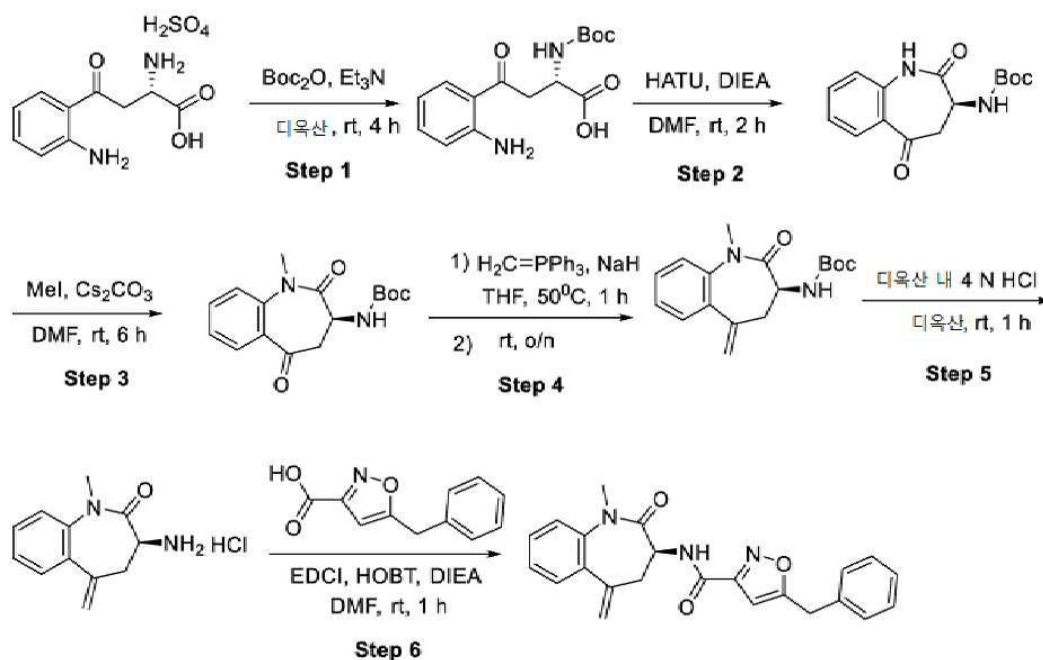
[1294] 3-아미노-5-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-1-벤즈아제핀-2-온 (30 mg, 0.140 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 5-벤질-1,2-옥사졸-3-카복시산 (32.3 mg, 0.159 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (65.7 mg, 0.173 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (55.7 mg, 0.432 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (0.05% TFA) 및 ACN (45.0% ACN 내

지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254/220 nm 표제 화합물을 얻었다:

[1295] 실시예 2A, 제 1 용리 이성질체:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.40-7.14 (m, 7H), 6.36 (s, 1H), 5.79-5.28 (m, 1H), 4.73-4.48 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.64-2.40 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 394.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.075 min.

[1296] 실시예 2B, 제 2 용리 이성질체:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 5.98-5.28 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 394.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.164 min.

[1297] 실시예 3: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-5-메틸렌-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드



[1298]

[1299] 단계 1: (2S)-4-(2-아미노페닐)-2-[[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-4-옥소부탄산의 제조

[1300] 디-tert-부틸 디카보네이트 (0.96 g, 4.39 mmol)를 질소 분위기 하에서 교반과 함께 디옥산 (10 mL) 내 (2S)-2-아미노-4-(2-아미노페닐)-4-옥소부탄산 (1.22 g, 4.00 mmol)의 설페이트 및 트리에틸아민 (1.21 g, 11.98 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (1.22 g 미정제). LC-MS (방법 K):  $m/z$  = 309.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.549 min.

[1301] 단계 2: tert-부틸 N-[(3S)-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-3-일]카바메이트의 제조

[1302] 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.82 g, 4.80 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (1.55 g, 11.99 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 (2S)-4-(2-아미노페닐)-2-[[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-4-옥소부탄산 (1.23 g, 4.00 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 부분을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (850 mg). LC-MS (방법 K):  $m/z$  = 291.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.850 min.

[1303] 단계 3: tert-부틸 N-[(3S)-1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-3-일]카바메이트의 제조

[1304] 아이오도메탄 (118 mg, 0.83 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 tert-부틸 N-[(3S)-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-3-일]카바메이트 (220.0 mg, 0.76 mmol) 및 세슘 카보네이트 (272 mg, 0.83 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을, 반응을 퀀칭하기 위해 물(10 mL)



을 부가하기 전에 6 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 제공하였다 (130 mg, 56%). LC-MS (방법 K):  $m/z = 305.0$   $[M+H]^+$ , 0.907 min.

[1305] 단계 4: *tert*-부틸 N-[(3S)-1-메틸-5-메틸리덴-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤조아제핀-3-일]카바메이트의 제조

[1306] 테트라히드로푸란 (2 mL) 내 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (382 mg, 1.07 mmol) 및 소듐 하이드라이드 (20.0 mg, 0.83 mmol)의 현탁액을 1 h 동안 50 °C에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 이후 테트라히드로푸란 (2 mL) 내 *tert*-부틸 N-[(3S)-1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤조아제핀-3-일]카바메이트 (101.0 mg, 0.33 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 교반과 함께 한방울씩 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 이후 포화 수성 암모늄 클로라이드 (5 mL)의 부가에 의해 퀀칭하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고 유기 층을 조합시키고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/10) 표제 화합물을 제공하였다 (75 mg, 75%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 303.2$   $[M+H]^+$ , 1.531 min.

[1307] 단계 5: (S)-3-아미노-1-메틸-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 염산의 제조

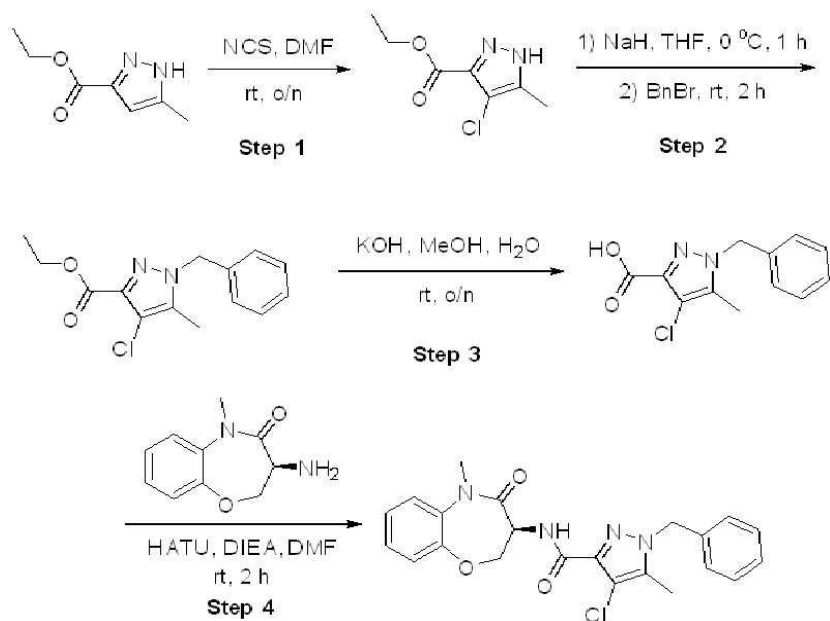
[1308] 디옥산 내 수소 클로라이드 내 *tert*-부틸 N-[(3S)-1-메틸-5-메틸리덴-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤조아제핀-3-일]카바메이트 (40.0 mg, 0.13 mmol)의 용액 (4 N, 6 mL)를 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (25.2 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 203.2$   $[M+H]^+$ , 0.635 min.

[1309] **아미드 커플링 절차 C**

[1310] 단계 6: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-5-메틸렌-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1311] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 (S)-3-아미노-1-메틸-5-메틸렌-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 염산 (25.4 mg, 0.10 mmol)의 용액을 N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 내 5-벤질-1,2-옥사졸-3-카복시산 (20 mg, 0.10 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (16 mg, 0.12 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 (23 mg, 0.12 mmol), 에틸디이소프로필아민 (39 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 (5 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 Xbridge 페닐 OBD 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (17.8 mg, 44%). 이 화합물을 n-헥산/(2-프로판올/MeOH 1/1+0.1 % 이소프로필아민) 60/40 % v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralpak AS-H (25 x 2.0 cm), 5  $\mu$ m 칼럼 상에서 카이랄 HPLC에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.44-7.22 (m, 8H), 7.18 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.91 (td,  $J=6.9, 12.1$  Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.55 (tdd,  $J=2.9, 6.5, 15.7$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.84 (dd,  $J=12.0, 15.6$  Hz, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z = 388.1$   $[M+H]^+$ , 1.21 min. n-헥산/(2-프로판올/MeOH 1/1+0.1 % 이소프로필아민) 60/40 % v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralpak AS-H (25 x 0.46 cm), 5  $\mu$ m 칼럼 상에서 결정된 바와 같이 e.e. >99.5%.

[1312] 실시예 4: (S)-1-벤질-4-클로로-5-메틸-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1313]

[1314] 단계 1: 에틸 4-클로로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[1315] N-클로로숙신이미드 (0.81 g, 5.99 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 에틸 5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (1.01 g, 6.49 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 얻었다 (0.81 g, 65%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 230.1$   $[M+CH_3CN+H]^+$ , 1.240 min.

[1316] 단계 2: 에틸 1-벤질-4-클로로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[1317] 소듐 하이드라이드 (108 mg, 4.50 mmol)를 테트라히드로푸란 (3 mL) 내 에틸 4-클로로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (600 mg, 3.18 mmol)의 용액에 부가하였다. 0 °C에서 1 h 동안 교반 이후, 벤질 브로마이드 (550 mg, 3.22 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 이후 물로 퀀칭하고 (3 mL), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 3 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 얻었다 (500 mg, 56%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 278.9$   $[M+H]^+$ , 0.986 min.

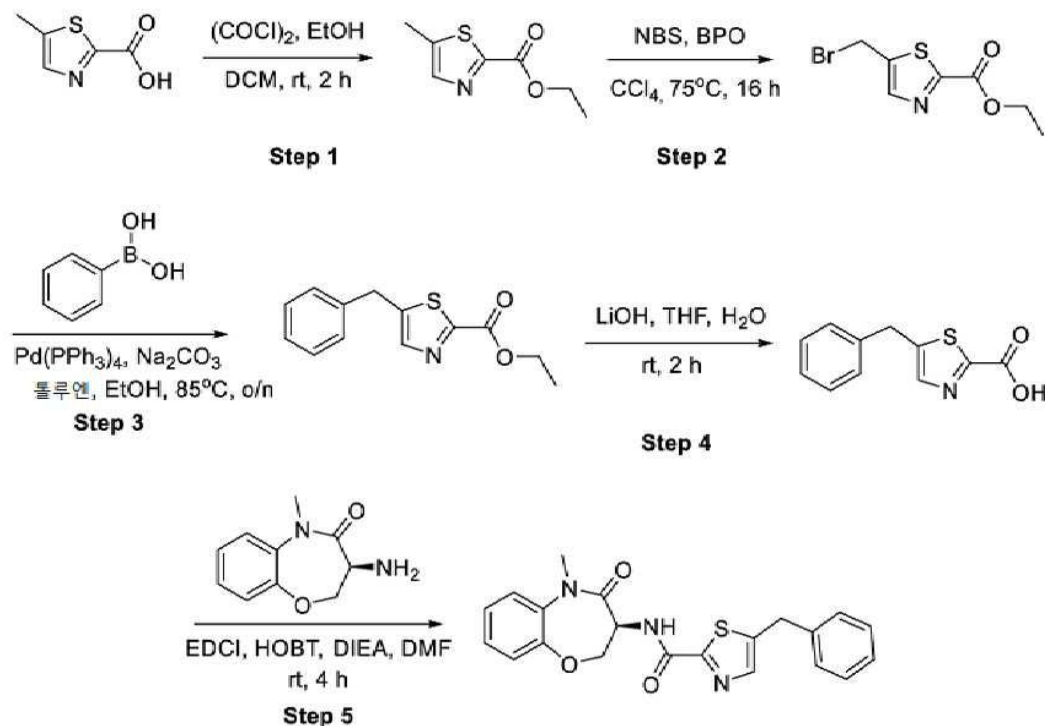
[1318] 단계 3: 1-벤질-4-클로로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

[1319] 포타슘 히드록사이드 (80 mg, 1.43 mmol)를 메탄올 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 내 에틸 1-벤질-4-클로로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (120 mg, 0.43 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하고 물로 희석하였다 (5 mL). 3 N 염산을 부가하여 pH를 3로 조정하였다. 결과로서 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 얻었다 (110 mg). LC-MS (방법 F):  $m/z = 251.0$   $[M+H]^+$ , 1.323 min.

[1320] 단계 4: (S)-1-벤질-4-클로로-5-메틸-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[1321] 아마이드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 물질을 Xbridge Prep C18 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동 상: 상 A: 수성 암모늄 바이카보네이트 (0.05%); 상 B: 아세트오니트릴; (20% 내지 80% 12 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J=7.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.43 - 7.14 (m, 8H), 5.46 (s, 2H), 4.83 (dt,  $J=11.5, 7.8$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J=11.5, 9.8$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J=9.8, 7.7$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LC-MS (방법 E):  $m/z = 425.0$   $[M+H]^+$ , 1.488 min.

[1322] 실시예 5: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드



[1323]

[1324] 단계 1: 에틸 5-메틸티아졸-2-카복실레이트의 제조

[1325] 옥살릴 클로라이드 (5 mL, 50.0 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL) 내 5-메틸티아졸-2-카복시산 (1.43 g, 10.0 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 에탄올 (50 mL)의 부가에 의해 웅칭하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (20 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.6 g, 90%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 172 [M+H]^+$ , 0.607 min.

[1326] 단계 2: 에틸 5-(브로모메틸)티아졸-2-카복실레이트의 제조

[1327] N-브로모숙신이미드 (900 mg, 5.0 mmol)를 사염화탄소 (20 mL) 내 에틸 5-메틸티아졸-2-카복실레이트 (850 mg, 5.0 mmol)의 용액에 부가하였다. 벤조일 퍼옥사이드 (1 mg) 반응을 에 의해 개시하고 이후 75 °C에서 가열하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C까지 냉각시키고 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 물로 희석하고 (20 mL) 및 이후 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 포화 수성 소듐 카보네이트 및 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 1/20) 표제 화합물을 얻었다 (1.0 g, 80%). LC-MS (방법 F):  $m/z = 250, 252 [M+H]^+$ , 1.490 min.

[1328] 단계 3: 에틸 5-벤질티아졸-2-카복실레이트의 제조

[1329] 50-mL 둥근-바닥 플라스크를 에틸 5-(브로모메틸)티아졸-2-카복실레이트 (300 mg, 1.38 mmol), 톨루엔 (10 mL), 에탄올 (5 mL), 페닐보론산 (100 mg, 2.00 mmol) 및 소듐 카보네이트 (372 mg, 5.52 mmol)로 충전하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 배치하고 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (147 mg, 0.13 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 85 °C에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하고 이후 물 (20 mL)의 부가에 의해 웅칭하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 포화 수성 소듐 카보네이트 및 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 1/15) 표제 화합물을 얻었다 (250 mg, 56%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 248 [M+H]^+$ , 1.971min.

[1330] 단계 4: 5-벤질티아졸-2-카복시산의 제조

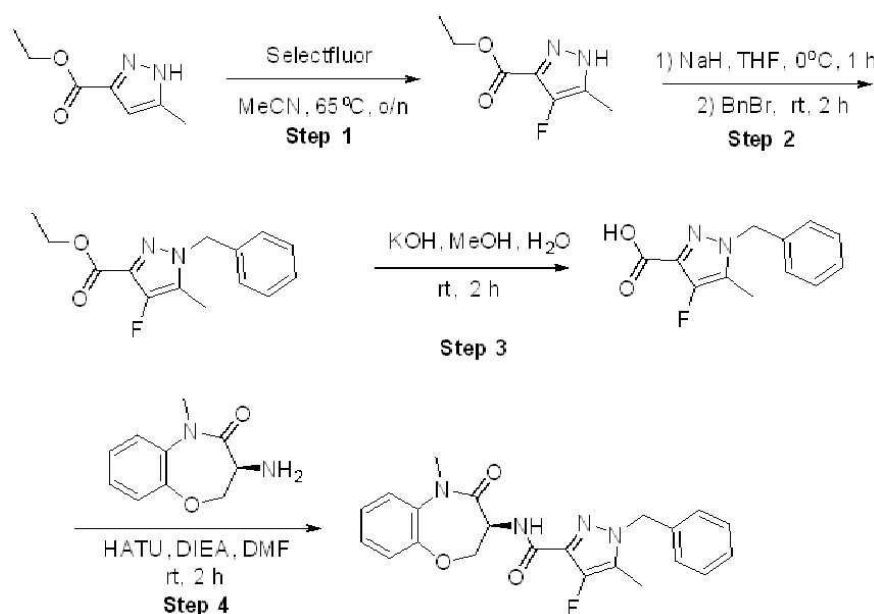


[1331] 물 (3 mL) 내 리튬 히드록사이드 (5.4 mg, 2.02 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (9 mL) 내 에틸 5-벤질티아졸-2-카복실레이트 (100 mg, 0.405 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하고 물 (10 mL)로 희석하였다. 상기 용액의 pH 값을 1N 수성 수소 클로라이드로 3-4로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 (3 x 20 mL) 및 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (80 mg, 76%). LC-MS (방법 F):  $m/z$  = 220  $[M+H]^+$ , 0.790 min.

[1332] 단계 5: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드의 제조

[1333] 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 물질 아미드를 Xbridge Prep C18 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동 상: 상 A: 수성 암모늄 바이카보네이트 (0.05%); 상 B: 아세토니트릴; (20% 내지 80% 12 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41-7.16 (m, 9H), 5.12-4.95 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.37-4.21 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.46 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 394  $[M+H]^+$ , 2.232 min.

[1334] 실시예 6: (S)-1-벤질-4-플루오로-5-메틸-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1335] 단계 1: 에틸 4-플루오로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[1336] Selectfluor (3.5 g, 9.9 mmol)를 아세토니트릴 (10 mL) 내 에틸 5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (1.01 g, 6.49 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 65 °C에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 얻었다 (660 mg, 59%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 172.9  $[M+H]^+$ , 0.607 min.

[1338] 단계 2: 에틸 1-벤질-4-플루오로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[1339] 소듐 하이드라이드 (118 mg, 4.92 mmol)를 테트라히드로푸란 (3 mL) 내 에틸 4-플루오로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (600 mg, 3.49 mmol)의 용액에 부가하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 교반 후, 벤질 브로마이드 (595 mg, 3.48 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 물로 퀀칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 얻었다 (240 mg, 26%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 263.1  $[M+H]^+$ , 1.490

min.

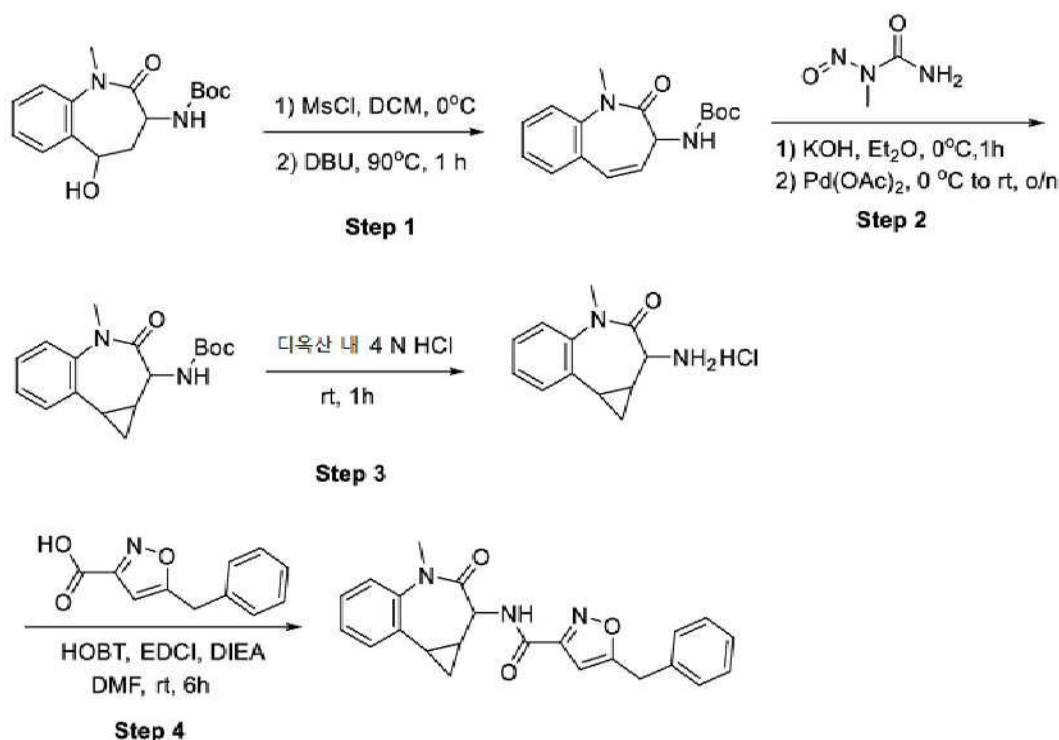
[1340] 단계 3: 1-벤질-4-플루오로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

[1341] 포타슘 히드록사이드 (80 mg, 1.43 mmol)를 메탄올 (1.5 mL), 및 물 (0.5 mL) 내 에틸 1-벤질-4-플루오로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트 (113 mg, 0.43 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 2 시간 실온에서 교반하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하고 잔사를 물로 희석하였다 (1.5 mL). 염산 (3N)를 부가하여 pH를 3으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 얻었다 (110 mg). LC-MS (방법 E):  $m/z = 235.1 [M+H]^+$ , 1.257 min.

[1342] 단계 4: (S)-1-벤질-4-플루오로-5-메틸-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[1343] 아마이드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 물질을 Xbridge Prep C18 5  $\mu$ m 19 x 150 mm 칼럼; 이동 상: 상 A: 수성 암모늄 바이카보네이트 (0.05%); 상 B: 아세토니트릴; (20% 내지 80% 12 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.43 - 7.20 (m, 6H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.83 (dt,  $J = 11.4, 7.8$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 11.5, 9.8$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 9.8, 7.7$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.16 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H). LC-MS (방법 F):  $m/z = 409.1 [M+H]^+$ , 1.412 min.

[1344] 실시예 7: 5-벤질-N-((2S)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)이속사졸-3-카복사미드



[1345]

[1346] 단계 1: (Z)-tert-부틸 (1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1347] 디클로로메탄 (20 mL) 내 tert-부틸 (5-히드록시-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라하드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트 (918.0 mg, 3.00 mmol) 및 트리에틸아민 (909.0 mg, 9.00 mmol)의 용액에 0 °C에서 디클로로메탄 (2 mL) 내 메탄설폰일 클로라이드 (687 mg, 6.00 mmol)의 용액을 한방울씩 부가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)의 부가에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하였다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔를 교반과 함께 미정제 고체에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 90 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)를 반응을 퀀칭하기 위해 부가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다

(0.3 g 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 289.0$   $[M+H]^+$ , 1.494 min.

[1348] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-[7-메틸-6-옥소-7-아자트리시클로[6.4.0.0-[2,4]]도데카-1(8),9,11-트리엔-5-일]카바메이트의 제조

[1349] 에테르 (10 mL) 내 1-메틸-1-니트로소우레아 (1.073 g, 10.41 mmol)의 용액을 물 (1.75 mL) 내 포타슘 히드록사이드 (1.166 g, 20.78 mmol)의 용액에 한방울씩 교반과 함께 0 °C에서 부가하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 교반 후, 유기 상을 분리하여 디아조메탄 (10 mL)의 용액을 제공하였다. 테트라히드로푸란 (4 mL) 내 (*Z*)-*tert*-부틸 (1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트 (300.0 mg, 1.04 mmol)의 용액에 디아조메탄 (10 mL)의 용액을 교반과 함께 0 °C에서 부가하였다. 이 혼합물에 테트라히드로푸란 (1 mL) 내 팔라듐 디아세테이트 (23.3 mg, 0.10 mmol)의 용액을 한방울씩 교반과 함께 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/5) 표제 화합물을 얻었다 (50 mg, 16%). LC-MS (방법 N):  $m/z = 303.1$   $[M+H]^+$ , 1.043 min.

[1350] 단계 3: 5-아미노-7-메틸-7-아자트리시클로[6.4.0.0-[2, 4]]도데카-1(8),9,11-트리엔-6-온 염산의 제조

[1351] *tert*-부틸 *N*-[7-메틸-6-옥소-7-아자트리시클로[6.4.0.0-[2,4]]도데카-1(8),9,11-트리엔-5-일]카바메이트 (151.0 mg, 0.50 mmol)의 용액을 디옥산 내 4N 수소 클로라이드 (10 mL)로 1 시간 동안 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 제공하였다 (50 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 203.1$   $[M+H]^+$ , 1.043 min.

[1352] 단계 4: 5-벤질-*N*-((2*S*)-4-메틸-3-옥소-1,1*a*,2,3,4,8*b*-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조

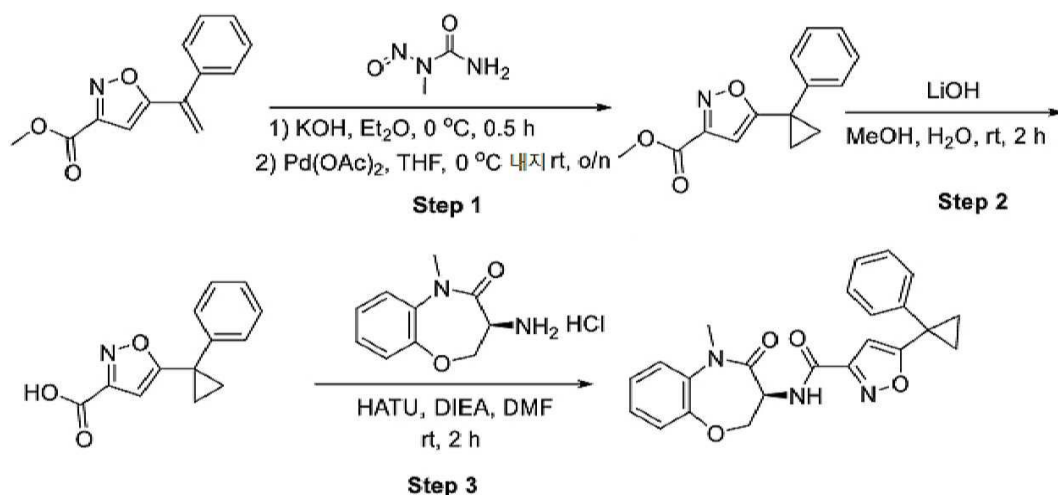
[1353] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 Xbridge 페닐 OBD 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 8H), 6.60 (s, 1H), 4.45 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 2H). LC-MS (방법 H):  $m/z = 388.1$   $[M+H]^+$ , 1.700 min.

[1354] 이 혼합물을 18 mL/min의 흐름 속도로 *n*-헥산/(에탄올/메탄올/디클로로메탄 45/45/10 + 0.1% 이소프로필아민) 60/40% v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralpak IB (25 x 2.0 cm), 5  $\mu$ m 칼럼 상에서 카이랄 HPLC에 의해 분할하여 두 개의 분리된 거울상체를 얻었다.

[1355] 제 1 용리 거울상체 (6.3 min), 거울상체 1:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.40-7.16 (m, 8H), 7.10 (dd,  $J=7.8$ , 1.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.76 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.02 (td,  $J=8.7$ , 4.9 Hz, 1H), 1.22 (q,  $J=5.3$  Hz, 1H), 1.05 (td,  $J=8.5$ , 6.5 Hz, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z = 388.3$   $[M+H]^+$ , 1.17 min. 1 mL/min의 흐름 속도로 *n*-헥산/(에탄올/메탄올/디클로로메탄 45/45/10 + 0.1% 이소프로필아민) 60/40% v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralpak IB (25 x 0.46 cm), 5  $\mu$ m 칼럼 상에서 결정된 바와 같이 e.e.>99.9%.

[1356] 제 2 용리 거울상체 (7.9 min), 거울상체 2:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.41-7.17 (m, 8H), 7.12 (dd,  $J=7.7$ , 1.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.78 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.14 (td,  $J=9.2$ , 5.4 Hz, 1H), 2.03 (td,  $J=8.7$ , 5.0 Hz, 1H), 1.23 (q,  $J=5.3$  Hz, 1H), 1.07 (td,  $J=8.5$ , 6.3 Hz, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z = 388.3$   $[M+H]^+$ , 1.17 min. 1 mL/min의 흐름 속도로 *n*-헥산/(에탄올/메탄올/디클로로메탄 45/45/10 + 0.1% 이소프로필아민) 60/40% v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralpak IB (25 x 0.46 cm), 5  $\mu$ m 칼럼 상에서 결정된 바와 같이 e.e.>99.9%.

[1357] 실시예 8: (S)-*N*-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)이속사졸-3-카복사미드



[1358]

[1359] 단계 1: 메틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1,2-옥사졸-3-카복실레이트의 제조

[1360] 에테르 (10 mL) 내 1-메틸-1-니트로소우레아 (449.8 mg, 4.36 mmol)의 용액을 물 (0.54 mL) 내 포타슘 히드록사이드 (359.1 mg, 6.40 mmol)의 용액에 교반과 함께 0 °C에서 한방울씩 추가하였다. 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반 이후, 유기 상을 분리하여 디아조메탄 (10 mL)의 용액을 제공하였다. 테트라히드로푸란 (3 mL) 내 에틸 5-(1-페닐에테닐)-1,2-옥사졸-3-카복실레이트 (50.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 디아조메탄 (10 mL)의 용액을 교반과 함께 0 °C에서 추가하고 이후 테트라히드로푸란 (1 mL) 내 팔라듐 디아세테이트 (4.7 mg, 0.02 mmol)의 용액을 한방울씩 교반과 함께 0 °C에서 추가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (30 mg, 57%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 244.0  $[M+H]^+$ , 1.519 min.

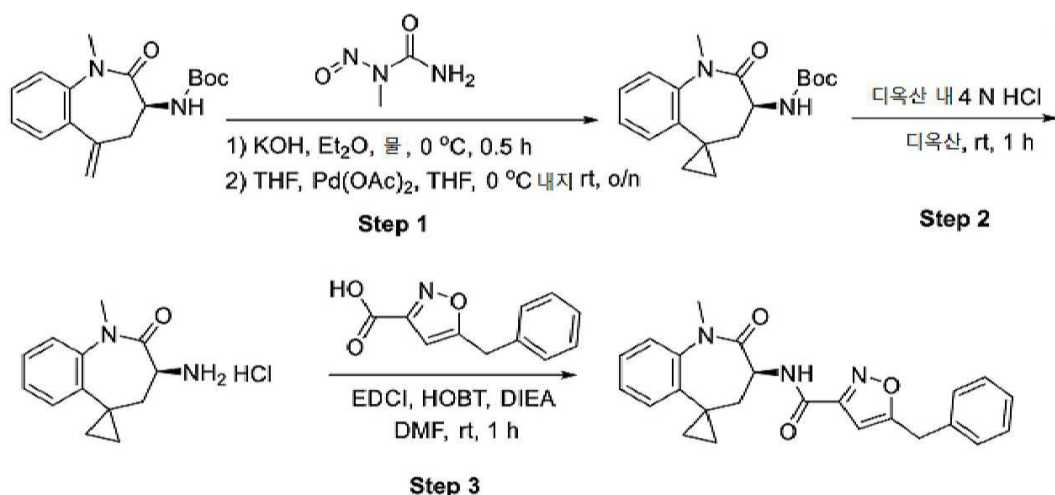
[1361] 단계 2: 5-(1-페닐시클로프로필)-1,2-옥사졸-3-카복시산의 제조

[1362] 메탄올/물 = 3/1 (2 mL) 내 메틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1,2-옥사졸-3-카복실레이트 (25.0 mg, 0.10 mmol) 및 리튬 히드록사이드 (4.8 mg, 0.20 mmol)의 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액의 pH 값을 1N 염산으로 6-7로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (20 mg 미정제). LC-MS (방법 G):  $m/z$  = 230  $[M+H]^+$ , 0.700 min.

[1363] 단계 3: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1364] 아미드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 Xbridge 페닐 OBD 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 7H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.55 (dd,  $J$  = 9.9, 11.7 Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J$  = 8.1, 9.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 2H). LC-MS (방법 H):  $m/z$  = 404.2  $[M+H]^+$ , 1.766 min.

[1365] 실시예 9: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)이속사졸-3-카복사미드



[1366]

[1367]

단계 1: *tert*-부틸 N-[(3*S*)-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[1-벤즈아제핀-5,1-시클로프로판]-3-일]카바메이트의 제조

[1368]

에테르 (10 mL) 내 1-메틸-1-니트로소우레아 (255.8 mg, 2.48 mmol)의 용액을 물 (0.4 mL) 내 포타슘 히드록사이드 (278 mg, 4.96 mmol)의 용액에 교반과 함께 0 °C에서 한방울씩 부가하였다. 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반 이후, 유기 상을 분리하여 디아조메탄 (10 mL)의 용액을 제공하였다. 테트라히드로푸란 (1.5 mL) 내 *tert*-부틸 N-[(3*R*)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-1-벤즈아제핀-3-일]카바메이트 (75.0 mg, 0.25 mmol)의 용액에 디아조메탄 (10 mL)의 용액을 한방울씩 부가하고 이후 테트라히드로푸란 (0.5 mL) 내 팔라듐 디아세테이트 (5.5 mg, 0.02 mmol)의 용액을 한방울씩 교반과 함께 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 얻었다 (55 mg, 70%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 317.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.531 min.

[1369]

단계 2: (3*S*)-3-아미노-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로스피로[1-벤즈아제핀-5,1-시클로프로판]-2-온 염산의 제조

[1370]

*tert*-부틸 N-[(3*S*)-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[1-벤즈아제핀-5,1-시클로프로판]-3-일]카바메이트 (40.0 mg, 0.13 mmol)를 다옥산 내 4N 수소 클로라이드 (6 mL)로 1 시간 동안 실온에서 처리하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (25.2 mg). LC-MS (방법 K):  $m/z$  = 217.2 [M+H]<sup>+</sup>, 0.635 min.

[1371]

단계 3: (5*S*)-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[*b*]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조

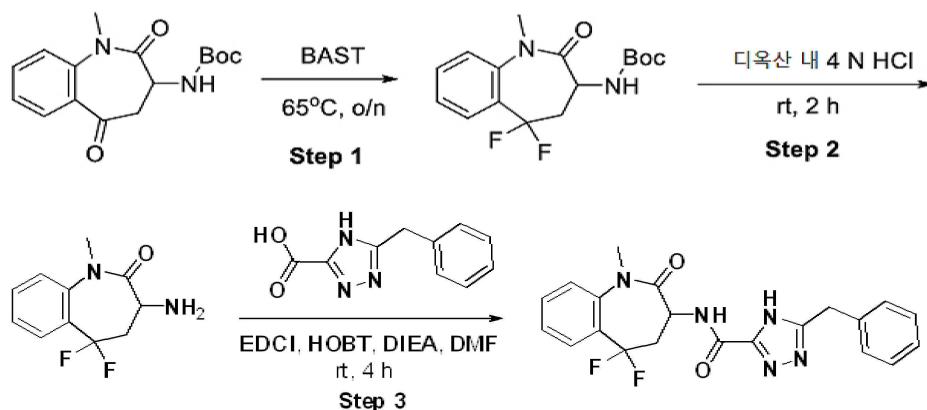
[1372]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 Xbridge 페닐 OBD 5 μm, 19 x 150 mm 칼럼; 이동상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 ACN (50% 내지 70% 7 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (17.8 mg, 44%). 이 화합물을 *n*-헥산/(2-프로판올/MeOH 1/1+0.1 % 이소프로필아민) 60/40 % v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralpak AS-H (25 x 2.0 cm), 5 μm 칼럼 상에서 카이랄 HPLC 로에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.39-7.19 (m, 9H), 6.31 (s, 1H), 4.69 (td, *J*=7.6, 10.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.13 (dd, *J*=12.3, 8.3 Hz, 1H), 1.33 (dd, *J*=12.5, 11.0 Hz, 1H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.88 (ddd, *J*=9.3, 5.5, 4.3 Hz, 1H), 0.71 (td, *J*=5.5, 9.3 Hz, 1H), 0.51-0.42 (m, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z$  = 402.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.21 min. *n*-헥산/(2-프로판올/MeOH 1/1+0.1 % 이소프로필아민) 60/40 % v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralpak AS-H (25 x 0.46 cm), 5 μm 칼럼 상에서 결정된 바와 같이 e.e. >99.5%.

[1373]

실시예 10: 5-벤질-N-(5,5-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-벤조[*b*]아제핀-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드





**단계 1:** *tert*-부틸 (5,5-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤조아제핀-3-일)카바메이트의 제조

비스(2-메톡시에틸)아미노설파 트리플루오라이드 (6 mL) 내 *tert*-부틸 (1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트 (200 mg, 0.658 mmol)의 용액을 65 °C까지 가열하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도까지 냉각하도록 방치하고, 물로 키텅하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 40 mL). 조합시킨 유기 층을 포화 수성 소듐 카보네이트 및 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 1/20) 표제 화합물을 얻었다 (60 mg, 30%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 327$   $[M+H]^+$ , 1.035 min.

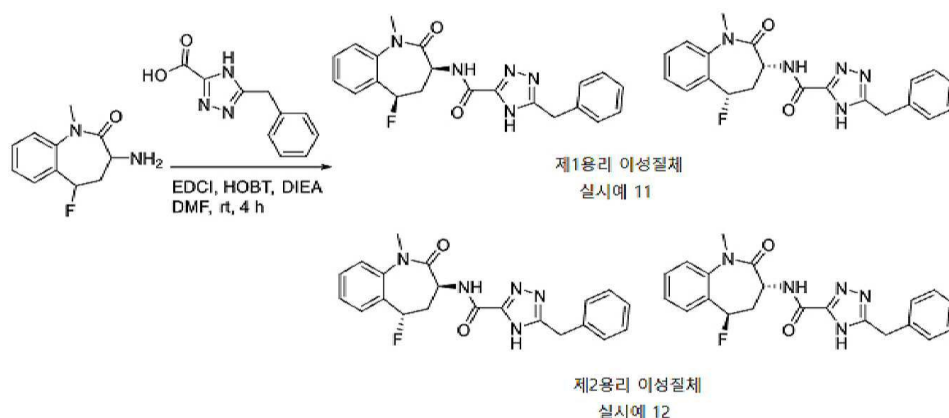
**단계 2:** 3-아미노-5,5-디플루오로-1-메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온의 제조

*tert*-부틸 (5,5-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트 (40 mg, 0.184 mmol)를 1,4-디옥산 (30 mL) 내 (4N) 수소 클로라이드의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 2 h 동안 주변 온도에서 교반하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (50 mg 미정제). LC-MS (방법 N):  $m/z = 227$   $[M+H]^+$ , 0.995 min.

**단계 3:** 5-벤질-N-(5,5-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 Xbridge Prep C18 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동상: 상 A: 수성 암모늄 바이카보네이트 (0.05%); 상 B: 아세트오니트릴; (20% 내지 80% 12 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (m 3H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 5H), 4.52 (dt,  $J = 11.8, 7.8$  Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.15 - 2.81 (m, 2H). LC-MS (방법 L):  $m/z = 412.1$   $[M+H]^+$ , 1.309 min.

**실시예 11 및 12:** 5-벤질-N-((3S,5R)-5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-벤질-N-((3R,5S)-5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 11) 및 5-벤질-N-((3S,5S)-5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-벤질-N-((3R,5R)-5-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 12)



[1383]

[1384]

아미드 커플링 절차 A를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 Xbridge 페닐 OBD 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (25.0% 내지 55.0% 7 min 내)를 사용하는 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다:

[1385]

실시예 11, 제 1 용리 이성질체:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.41 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.45 (dt,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 6H), 5.76 (dd,  $J$  = 47.0, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (dt,  $J$  = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.94 - 2.56 (m, 2H). LC-MS (방법 F):  $m/z$  = 394.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.085 min.

[1386]

실시예 12, 제 2 용리 이성질체:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.37 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.20 (m, 5H), 5.92 (ddd,  $J$  = 46.6, 10.5, 8.1 Hz, 1H), 4.30 (dt,  $J$  = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H). LC-MS (방법 F):  $m/z$  = 394.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.156 min.

[1387]

#### 실시예 11: 카이랄 분리

[1388]

이 혼합물을 18 mL/min의 흐름 속도로 n-헥산/(에탄올 + 0.1% 이소프로필아민) 30/70% v/v의 이동 상을 사용하는 Whelk O-1 (R,R) (25 x 2.0 cm), 10  $\mu$ m 칼럼 상에서 카이랄 HPLC에 의해 분할하여 두 개의 분리된 거울상체를 얻었다.

[1389]

제 1 용리 거울상체 (6.8 min), 거울상체 1:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J$ =6.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 9H), 5.51 (m, 1H), 4.74 (dt,  $J$ =11.0, 7.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.44 (m, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z$  = 394.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.87 min. 1 mL/min의 흐름 속도로 n-헥산/(에탄올 + 0.1% 이소프로필아민) 30/70% v/v의 이동 상을 사용하는 Whelk O-1 (R,R) (25 x 0.46 cm), 5  $\mu$ m 칼럼상에서 결정된 바와 같은 e.e.>99.9%.

[1390]

제 2 용리 거울상체 (8.9 min), 거울상체 2:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J$ =6.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 9H), 5.51 (m, 1H), 4.74 (dt,  $J$ =11.0, 7.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.44 (m, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z$  = 394.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.86 min. 1 mL/min의 흐름 속도로 n-헥산/(에탄올 + 0.1% 이소프로필아민) 30/70% v/v의 이동 상을 사용하는 Whelk O-1 (R,R) (25 x 0.46 cm), 5  $\mu$ m 칼럼상에서 결정된 바와 같은 e.e.>99.9%.

[1391]

#### 실시예 12: 카이랄 분리

[1392]

이 혼합물을 18 mL/min의 흐름 속도로 n-헥산/(에탄올/메탄올 1/1 + 0.1% 이소프로필아민) 30/70% v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralcel OJ-H (25 x 2.0 cm), 5  $\mu$ m 칼럼상에서 카이랄 HPLC에 의해 분할하여 두 개의 분리된 거울상체를 얻었다.

[1393]

제 1 용리 거울상체 (4.8 min), 거울상체 1:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$ =6.1 Hz, 1H), 7.62-7.14

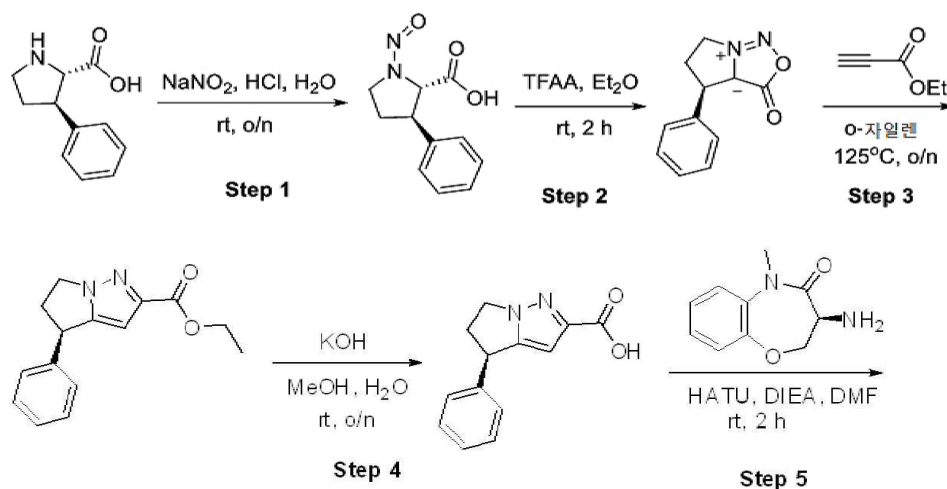
(m, 9H), 5.87-5.64 (m, 1H), 4.67-4.54 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.03-2.85 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H). LC-MS (방법 U):  $m/z = 394.2$   $[M+H]^+$ , 0.75 min. 1 mL/min의 흐름 속도로 n-헥산/(에탄올/메탄올 1/1 + 0.1% 이소프로필아민) 50/50% v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralcel OJ-H (25 x 0.46 cm), 5  $\mu$ m 칼럼 상에서 결정된 바와 같이 e.e.>99.9%.

[1394]

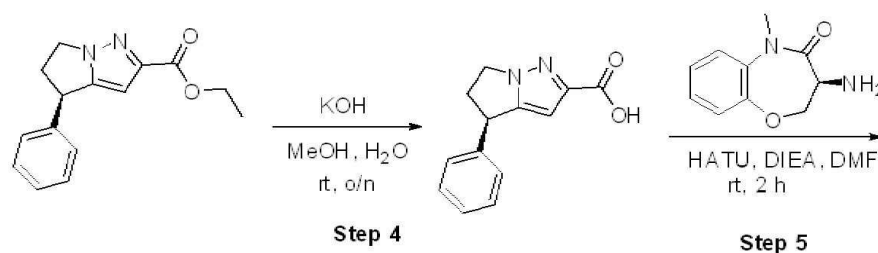
제 2 용리 거울상체 (7.0 min), 거울상체 2:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 7.62-7.15 (m, 10H), 5.86-5.63 (m, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H). LC-MS (방법 U):  $m/z = 394.2$   $[M+H]^+$ , 0.74 min. 1 mL/min의 흐름 속도로 n-헥산/(에탄올/메탄올 1/1 + 0.1% 이소프로필아민) 50/50% v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralcel OJ-H (25 x 0.46 cm), 5  $\mu$ m 칼럼 상에서 결정된 바와 같이 e.e.>99.9%.

[1395]

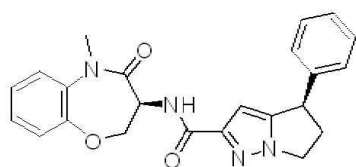
실시예 13: (R)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-페닐-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카복사미드



[1396]



[1397]



[1398]

단계 1: (2S,3R)-1-니트로소-3-페닐피롤리딘-2-카복시산의 제조

[1399]

(2S,3R)-3-페닐피롤리딘-2-카복시산 (1.01 g, 5.23 mmol)를 물 (5 mL) 내 소듐 니트라이트 (800 mg, 11.59 mmol)의 용액에 부가하였다. 농축 염산 (5 mL)를 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (700 mg 미정제). LC-MS (방법 I):  $m/z = 220.95$   $[M+H]^+$ , 0.741 min.

[1400]

단계 2: (R)-3-옥소-4-페닐-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[1,2c][1,2,3]옥사디아졸-7-이움-3a-이드의 제조

[1401]

0 °C에서 에테르 (7 mL) 내 (2S,3R)-1-니트로소-3-페닐피롤리딘-2-카복시산 (700 mg, 3.18 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (1.01 g, 4.76 mmol)를 한방울씩 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하고 물 (50 mL)로 희석하였다. 상기 용액의 pH 값을 포타슘 카보네이트 (0.5 M)로 8로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1:1) 표제 화합물을 얻었다 (380 mg, 59%) d. LC-MS (방법 I):  $m/z = 202.9$   $[M+H]^+$ , 0.725 min.

[1402]

단계 3: 에틸 (4R)-4-페닐-4H,5H,6H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-카복실레이트의 제조



[1403] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지된, o-자일렌 (6 mL) 내 (R)-3-옥소-4-페닐-3,4,5,6-테트라히드로피콜로 [1,2-c][1,2,3]옥사디아졸-7-이움-3a-이드 (380 mg, 1.88 mmol)의 용액에, 에틸 프로프-2-이노에이트 (240 mg, 2.45 mmol)를 한방울씩 추가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 125 °C에서 오일 배쓰 내에서 교반하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1:1) 표제 화합물을 얻었다 (100 mg, 21%). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 257.1  $[M+H]^+$ , 1.367 min.

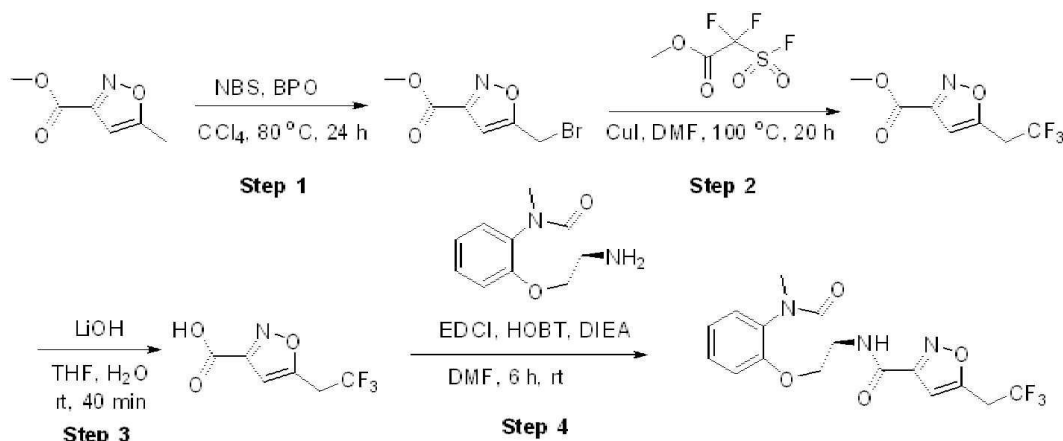
[1404] 단계 4: (4R)-4-페닐-4H,5H,6H-피콜로[1,2-b]피라졸-2-카복시산의 제조

[1405] 메탄올 (2.1 mL) 및 물 (0.7 mL) 내 에틸 (4R)-4-페닐-4H,5H,6H-피콜로[1,2-b]피라졸-2-카복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol)의 용액에 포타슘 히드록사이드 (67 mg, 1.19 mmol)를 추가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하고, 진공 하에서 농축하고 결과로서 얻어진 잔사를 물로 희석하였다. 상기 용액의 pH 값을 3N 염산으로 3으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 얻었다 (80 mg, 90%). LC-MS (방법 I):  $m/z$  = 228.9  $[M+H]^+$ , 0.804 min.

[1406] 단계 5: (R)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-페닐-5,6-디히드로-4H-피콜로[1,2-b]피라졸-2-카복사미드의 제조

[1407] 아마이드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 Xbridge 페닐 OBD 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm 칼럼; 이동상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (25.0% 내지 55.0% 7 min 내)를 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J=7.5$ , 1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 8H), 6.32 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H), 4.84 (dt,  $J=11.5$ , 7.9 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 4.22 (dt,  $J=11.0$ , 7.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.09 (dtd,  $J=12.7$ , 8.3, 4.2 Hz, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 403.2  $[M+H]^+$ , 1.499 min.

[1408] 실시예 14: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)이속사졸-3-카복사미드



[1409]

[1410] 단계 1: 메틸 5-(브로모메틸)이속사졸-3-카복실레이트의 제조

[1411] 사염화탄소 (250 mL) 내 메틸 5-메틸이속사졸-3-카복실레이트 (4.65 g, 30 mmol) 및 N-브로모숙신이미드의 용액에 벤조일 퍼옥사이드 (2 mg, 0.1 mol%)를 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 환류시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 1/5) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.6 g, 23%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 221.7  $[M+H]^+$ , 0.746 min.

[1412] 단계 2: 메틸 5-(2,2,2-트리플루오로에틸)이속사졸-3-카복실레이트의 제조

[1413] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 메틸 5-(브로모메틸)이속사졸-3-카복실레이트 (350 mg, 1.59 mmol) 및 큐프러스 아이오다이드 (570 mg, 3.00 mmol)의 혼합물에 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트 (1.44 g, 7.50 mmol)를 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 100 °C에서 20 시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (25 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 25 mL). 조합시킨 유기 상을 소듐 설

페이지 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 1/5) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (125 mg, 37%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 209.9  $[M+H]^+$ , 0.788 min.

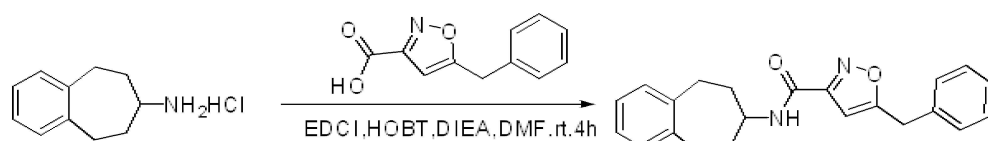
[1414] 단계 3: 5-(2,2,2-트리플루오로에틸)이속사졸-3-카복시산의 제조

[1415] 4:1 THF:H<sub>2</sub>O (2.5 mL) 내 메틸 5-(2,2,2-트리플루오로에틸)이속사졸-3-카복실레이트 (90 mg, 0.43 mmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 (72 mg, 3 mmol)를 추가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 40 min 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 이후 용매를 감압 하에서 증발시키고 결과로서 얻어진 잔사에 물을 추가하였다 (25 mL). 이 용액을 에틸 아세테이트로 세척하였다 (3 x 50 mL). 수성 층을 1N 염산으로 pH-3-4로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 이 추출물로부터의 조합시킨 유기 상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었고 (43 mg 미정제), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 196.9  $[M+H]^+$ , 0.290 min.

[1416] 단계 4: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1417] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 결정화에 의해 정제하여 (에탄올/*n*-헥산) 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 5.04 (dt, *J* = 11.1, 7.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 11.1, 9.7 Hz, 1H), 3.69 (q, *J* = 9.7 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 370.2  $[M+H]^+$ , 2.462 min.

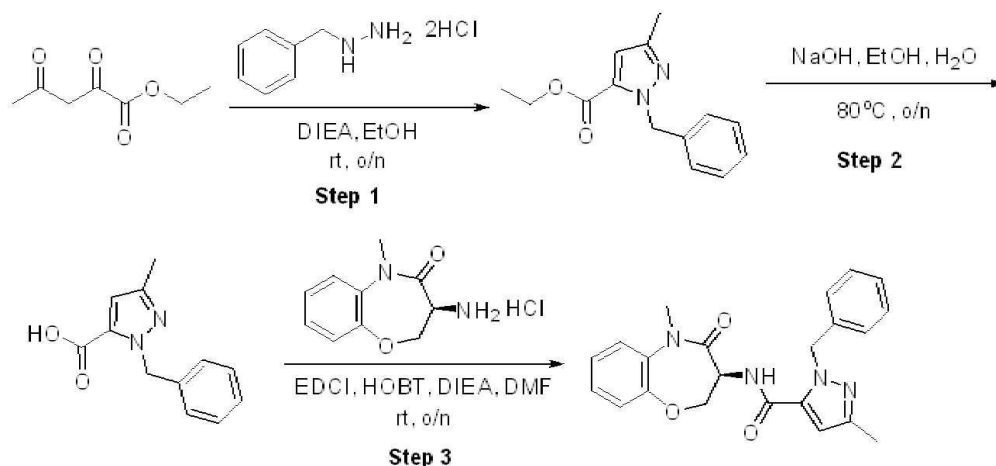
[1418] 실시예 15: 5-벤질-N-(6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일)이속사졸-3-카복사미드



[1419]

[1420] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5 μm, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 5H), 7.15-7.07 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.17-4.04 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 4H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 2H). LC-MS (방법 F):  $m/z$  = 347.1  $[M+H]^+$ , 1.652 min.

[1421] 실시예 16: (S)-1-벤질-3-메틸-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-5-카복사미드



[1422]

[1423] 단계 1: 에틸 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트의 제조

[1424] 에탄올 (10 mL) 내 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트 (0.5 g, 3.20 mmol) 및 벤질히드라진 염산 (0.75 g, 3.84 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.2 g, 9.60 mmol)를 추가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.5 g, 65%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 245.2 [M+H]^+$ , 1.070 min.

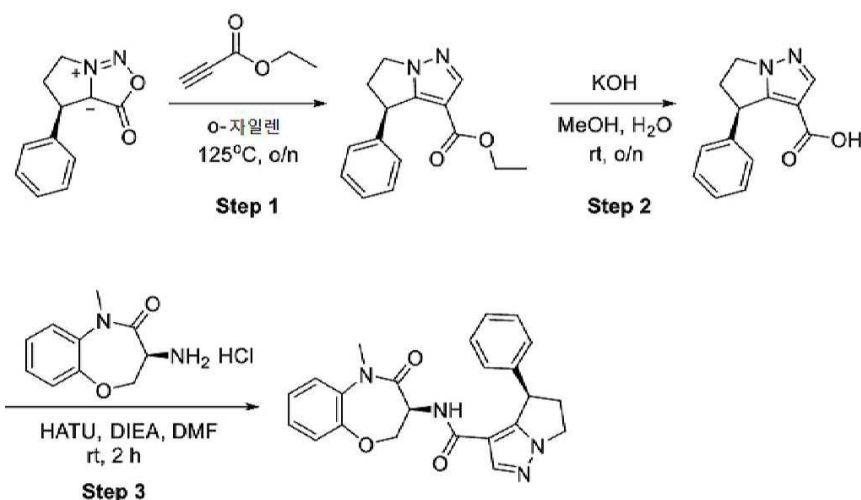
[1425] 단계 2: 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복시산의 제조

[1426] 물 (1 mL) 내 소듐 히드록사이드 (0.25 g, 6.02 mmol)의 용액을 에탄올 (2 mL) 내 에틸 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트 (0.5 g, 2.01 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 수성 염산 (1 N, 20 mL)으로 pH=3-4로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었고 (0.4 g, 90%), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 C):  $m/z = 217.2 [M+H]^+$ , 1.219 min.

[1427] 단계 3: (S)-1-벤질-3-메틸-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-5-카복사미드의 제조

[1428] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 6H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.64-5.51 (m, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LC-MS (방법 L):  $m/z = 391.1 [M+H]^+$ , 1.437 min.

[1429] 실시예 17: (R)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-페닐-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-카복사미드



[1430]

[1431] 단계 1: 에틸 (4R)-4-페닐-4H,5H,6H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-카복실레이트의 제조

[1432] 질소 분위기 하에서 o-자일렌 (6 mL) 내 (R)-3-옥소-4-페닐-3,4,5,6-테트라히드로피롤로[1,2-c][1,2,3]옥사디아졸-7-이움-3a-이드 (380 mg, 1.88 mmol)의 교반 용액에 에틸 프로프-2-이노에이트 (240 mg, 2.45 mmol)를 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 125 °C까지 가열하고 밤새 오일 배스 내에서 교반하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 감압 하에서 농축하고 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (120 mg, 25%). LC-MS (방법 J):  $m/z$

= 257.0 [M+H]<sup>+</sup>, 1.323 min.

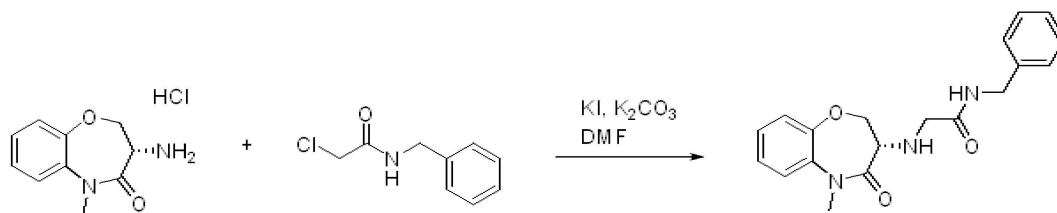
[1433] 단계 2: (4R)-4-페닐-4H,5H,6H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-카복시산의 제조

[1434] 물 (7 mL) 내 포타슘 히드록사이드 (67 mg, 1.19 mmol)의 용액을 메탄올 (2.1 mL) 내 에틸 (4R)-4-페닐-4H,5H,6H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-카복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol)의 용액에 부가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 물로 희석하였다. 상기 용액의 pH 값을 염산 (3 N, 20 mL)으로 3으로 조정하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (50 mg, 47%). LC-MS (방법 1): m/z = 228.9 [M+H]<sup>+</sup>, 0.738 min.

[1435] 단계 3: (R)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-페닐-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-카복사미드의 제조

[1436] 아미드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 분취용 HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5 µm, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 ACN (25.0% ACN 내지 55.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.14 (m, 6H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.77-4.58 (m, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.39 (dq, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H). LC-MS (방법 0): m/z = 403.0 [M+H]<sup>+</sup>, 1.334 min.

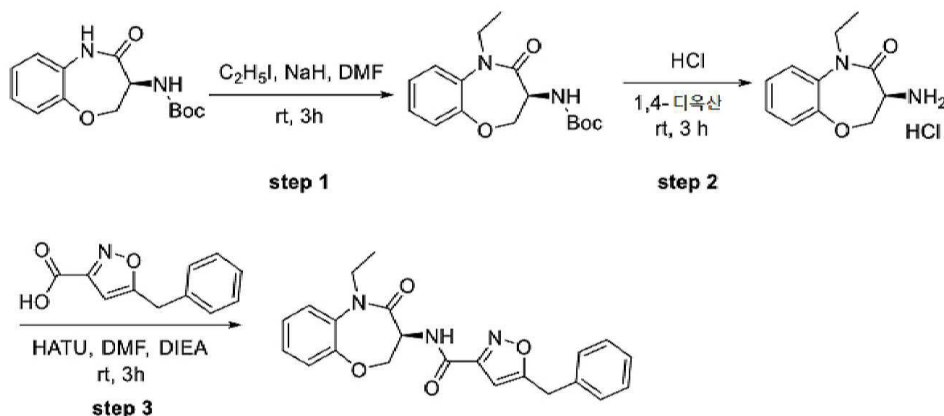
[1437] 실시예 18: (S)-N-벤질-2-((5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)아미노)아세트아미드



[1438]

[1439] DMF (3 mL) 내 (3S)-3-아미노-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조옥사제핀-4-온 염산 (40 mg, 0.175 mmol, e.e.=90%), N-벤질-2-클로로아세트아미드 (18 mg, 0.097 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 mg, 0.195 mmol), 및 KI (32 mg, 0.195 mmol)의 혼합물을 30 °C에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 sat. NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 2회 세척하였다. 수성 부분을 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기 부분을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산-EtOAc, 80:20 내지 0:100) 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.08 (m, 10H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.33 (dd, J=10.2, 7.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.61-3.43 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H). LC-MS (방법 A): m/z = 340.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.70 min. n-헥산/(에탄올+0.1% 이소프로필아민) 35/65% v/v의 이동 상을 사용하는 Chiralcel OD-H (25 x 0.46 cm), 5 µm 칼럼 상에서 결정된 바와 같이 e.e. = 88%.

[1440] 실시예 19: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드



[1441]

[1442]

[1443]

단계 1: *tert*-부틸 *N*-((3*S*)-5-에틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-3-일)카바메이트의 제조

소듐 하이드라이드 (8.64 mg, 0.22 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 *tert*-부틸 *N*-((3*S*)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-3-일)카바메이트 (50 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 아이오도에탄 (33.7 mg, 0.21 mmol)을 한방울씩 추가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 킨칭하고 (10 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (40 mg, 73%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 307.2$   $[M+H]^+$ , 1.021 min.

[1444]

단계 2: (3*S*)-3-아미노-5-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-4-온 염산의 제조

[1445]

*tert*-부틸 *N*-((3*S*)-5-에틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-3-일)카바메이트 (40 mg, 0.13 mmol)를 디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 10 mL)의 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었고 (30 mg), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 D):  $m/z = 207.1$   $[M+H]^+$ , 0.930 min.

[1446]

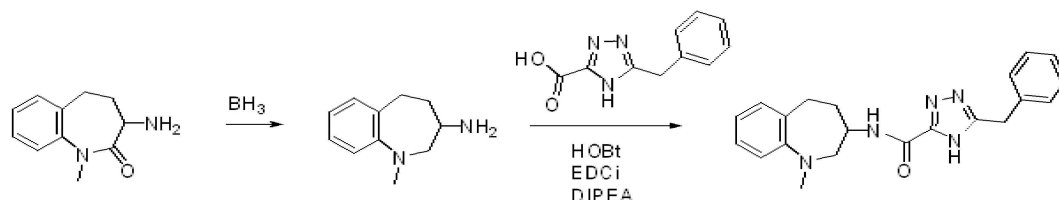
단계 3: (3*S*)-5-벤질-*N*-(5-에틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1447]

아미드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (0.05%TFA) 및 ACN (45.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.38-7.21 (m, 8H), 6.54 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.56 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 392.2$   $[M+H]^+$ , 2.181 min.

[1448]

실시예 20: 5-벤질-*N*-(1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-벤조[*b*]아제핀-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1449]

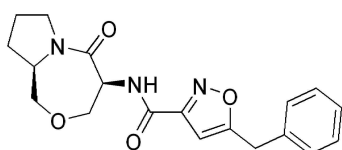
[1450]

보란 테트라히드로푸란 복합체 (THF 내 1M 용액, 570  $\mu$ L, 0.570 mmol)를 미리 0  $^{\circ}$ C까지 냉각시킨 THF (1 mL) 내 3-아미노-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-1-벤조아제핀-2-온 (50 mg, 0.26 mmol)의 용액에 한방울씩 추가하였다. 반응을 점차 실온까지 데워지도록 방치하고 1M HCl 용액으로 킨칭 이전 18 h 동안 교반하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에서 제거하였다. 미정제 생성물을 SCX 카트리지 (MeOH 이후 MeOH 내 7M  $NH_3$ ) 상 이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.14-7.02 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.84-2.68 (m, 4H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.33-1.06 (m, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z$  = 177.2  $[M+H]^+$ , 0.40 min.

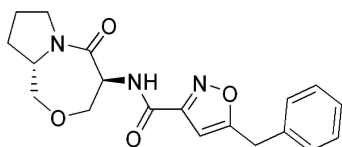
[1451] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 ( $CH_2Cl_2$ -MeOH, 95:5 내지 80:20) 및 이후 역상 크로마토그래피에 의해 (물- $CH_3CN$ , 100:0 내지 50:50) 정제하여 거울상체의 혼합물로서 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.61-14.37 (m, 1H), 8.37-8.25 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 7H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.85 (td,  $J=7.3, 1.1$  Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z$  = 362.4  $[M+H]^+$ , 1.02 min.

[1452] 실시예 21: 5-벤질-N-((4S,9aR)-5-옥소헥사히드로-1H,3H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드



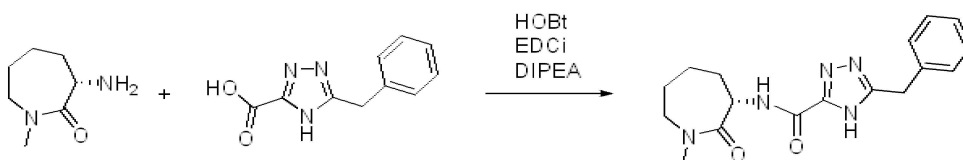
[1453]

[1454] 실시예 22: 5-벤질-N-((4S,9aS)-5-옥소헥사히드로-1H,3H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드



[1455]

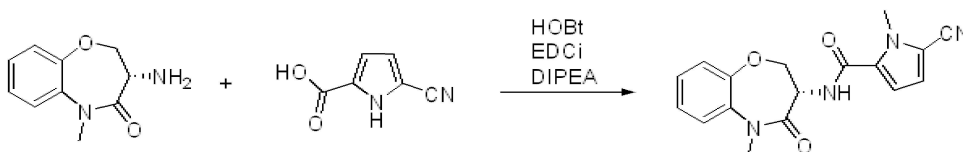
[1456] 실시예 23: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1457]

[1458] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 ( $CH_2Cl_2$ /MeOH 9:1), 이후 KP-NH 변형 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피에 의해 (EtOAc/MeOH 9:1) 및 이후 역상 크로마토그래피에 의해 (물- $CH_3CN$ , 70:30) 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.44 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=6.2$  Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 5H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.68 (dd,  $J=15.4, 11.4$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J=15.3, 5.2$  Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 2H). LC-MS (방법 A):  $m/z$  = 328.3  $[M+H]^+$ , 0.74 min.

[1459] 실시예 24: (S)-5-시아노-1-메틸-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피롤-2-카복사미드



[1460]

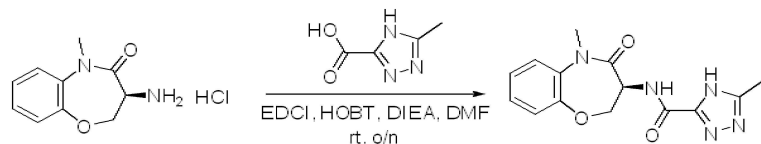
[1461] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산-EtOAc, 100:0 내지 70:30) 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.32-7.19 (m, 4H), 7.11 (d,



$J=6.6$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 5.00 (dt,  $J=11.2$ , 6.9 Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J=9.7$ , 7.4 Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J=11.1$ , 9.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (s, 3H). LC-MS (방법 A):  $m/z = 325.0$   $[M+H]^+$ , 0.93 min.

[1462]

**실시예 25: (S)-5-메틸-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드**



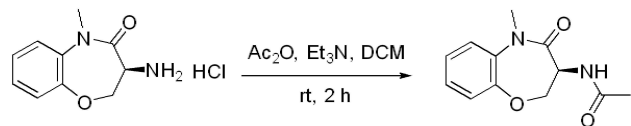
[1463]

[1464]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  14.2 (br. s, 1H), 8.43 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.58 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.39 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). LC-MS (방법 L):  $m/z = 302.0$   $[M+H]^+$ , 0.885 min.

[1465]

**실시예 26: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)아세트아미드**



[1466]

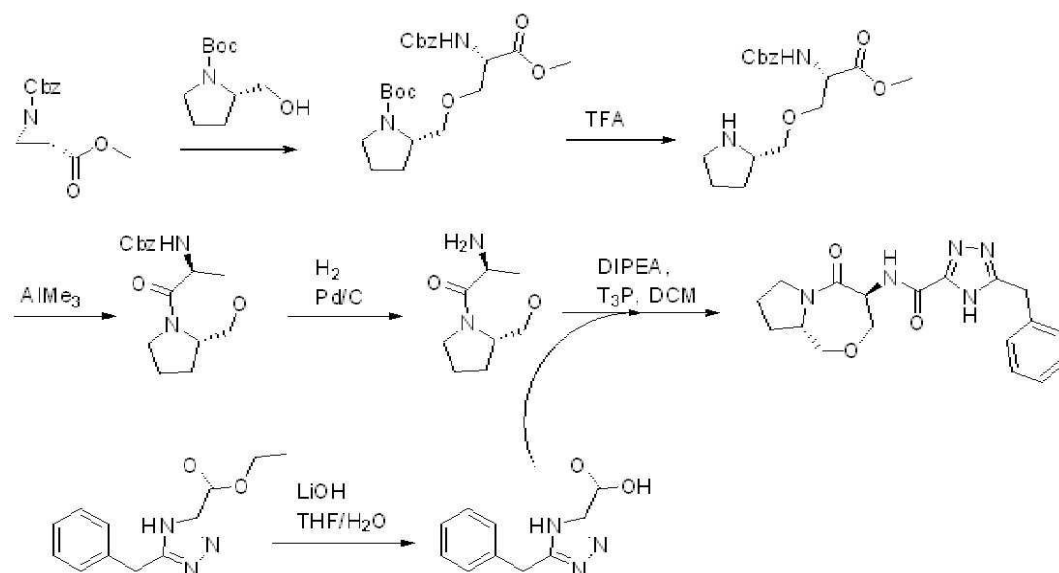
[1467]

아세트산 무수물 (20.5 mg, 0.20 mmol)를 디클로로메탄 (5 mL) 내 (3S)-3-아미노-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조옥사제핀-4-온 염산 (45.6 mg, 0.20 mmol) 및 트리에틸아민 (40 mg, 0.40 mmol)의 용액에 추가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (5 mL), 및 디클로로메탄 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.36-7.15 (m, 3H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.38-4.15 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 235.1$   $[M+H]^+$ , 1.340 min.

[1468]

**실시예 27: 5-벤질-N-((4S,9aS)-5-옥소헥사히드로-1H,3H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드**





[1469]

[1470]

단계 1: tert-부틸 (2S)-2-[[[(2S)-2-[(벤질옥시)카보닐]아미노]-3-메톡시-3-옥소프로폭시]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

[1471]

붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (0.52 mL, 4.25 mmol)를 -30 °C에서 질소 분위기 하에서 건조 CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 내 1-벤질 2-메틸 (2S)-아지리딘-1,2-디카복실레이트 (2.00 g, 8.50 mmol) 및 N-Boc-L-프롤리놀 (6.85 g, 34.03 mmol)의 용액에 추가하였다. 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하도록 방치하고, 이후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고 (20 mL) 및 역-추출과 함께 물 (3 x 10 mL)로 세척하였다. 조합시킨 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산-디에틸 에테르, 50:50) 표제 생성물을 무색 오일로서 얻었다 (3.30 g, 89%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.30 (m, 5H), 5.97-5.50 (m, 1H), 5.23-5.08 (m, 2H), 4.49 (br. s., 1H), 4.07-3.21 (m, 10H), 1.97-1.73 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 9H). LC-MS (방법 A): m/z = 437.5 [M+H]<sup>+</sup>, 1.18 min.

[1472]

단계 2: 메틸 (2S)-2-[[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-3-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]프로파노에이트의 제조

[1473]

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 및 TFA (5 mL) 내 tert-부틸 (2S)-2-[[[(2S)-2-[(벤질옥시)카보닐]메틸]아미노]-3-메톡시-3-옥소프로폭시]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트 (450 mg, 1.03 mmol)의 용액을 0 °C에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 미정제 생성물을 KP-NH 변형 실리카 상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시클로헥산-EtOAc, 80:20 내지 60:40 이후 순수 MeOH) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (313 mg, 90%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.29 (m, 5H), 6.23 (br. s., 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.50 (br. s., 1H), 3.96 (dd, J=9.9, 3.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dd, J=9.8, 3.3 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.25 (dq, J=4.5, 7.0 Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 1.87-1.63 (m, 3H), 1.44-1.32 (m, 1H). LC-MS (방법 A): m/z = 337.3 [M+H]<sup>+</sup>, 0.49 min.

[1474]

단계 3: 벤질 N-[(4S,9aS)-5-옥소-옥타하이드로피롤로[2,1-c][1,4]옥사제핀-4-일]카바메이트의 제조

[1475]

트리메틸알루미늄 용액 (헵탄 내 2M, 0.56 mL, 1.12 mmol)를 -30 °C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 내 메틸 (2S)-2-[[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-3-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]프로파노에이트 (313 mg, 0.93 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 추가하였다. 상기 용액을 실온까지 데워지도록 방치하고 실온에서 1h 동안 교반하도록 방치하였다. 반응을 0 °C까지 냉각시키고 1N HCl 수성 용액 (4.63 mL, 4.63 mmol) 및 물 (5 mL)을 추가하였다. 상을 분리하고 수성 분획을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2회 추출하고, 소수성 프릿 (상 분리기)을 통해 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 95:5) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (217 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.29 (m, 5H), 5.73 (br. s., 1H), 5.14 (br. s., 2H), 4.41 (br. s., 1H), 4.18-3.89 (m, 3H), 3.82-3.58 (m, 2H), 3.54-3.19 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H),

1.81-1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.39 (m, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z = 305.3$   $[M+H]^+$ , 0.74 min.

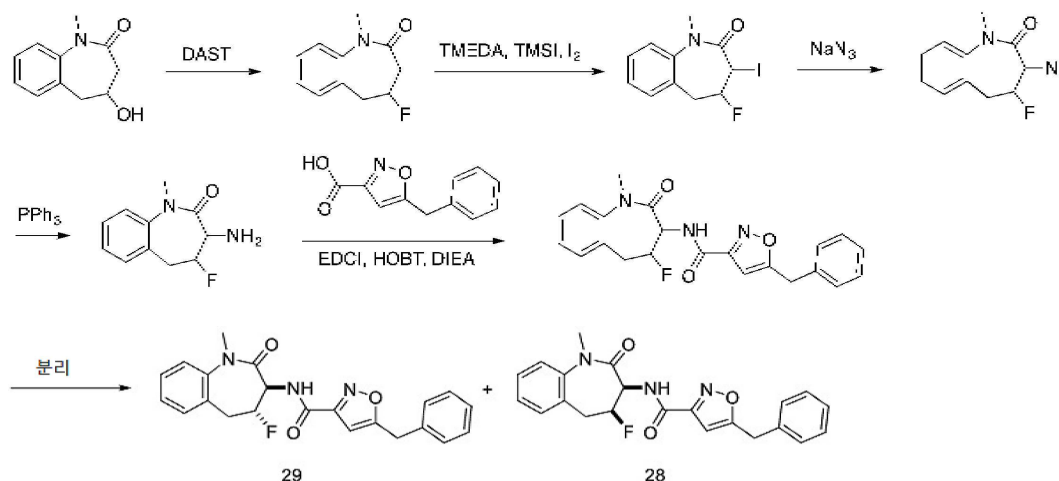
[1476] 단계 4: (4S,9aS)-4-아미노-옥타히드로피콜로[2,1-c][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[1477] 탄소 상 팔라듐 (10%, 75 mg)를 질소 분위기 하에서 MeOH (5 mL) 내 벤질 N-[(4S,9aS)-5-옥소-옥타히드로피콜로[2,1-c][1,4]옥사제핀-4-일]카바메이트 (215 mg, 0.71 mmol)의 용액에 부가하였다. 질소의 분위기를 수소의 분위기로 대체하고 반응을 15 h 동안 교반하였다. 셀라이트 플러그를 통한 여과에 의해 반응을 퀀칭하고, 풍부한 MeOH로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었고 (116 mg, 96%) 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.23-4.11 (m, 1H), 4.02 (dd,  $J=12.5, 1.3$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J=12.8, 4.5$  Hz, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.64 (dd,  $J=4.4, 0.9$  Hz, 1H), 3.41 (ddd,  $J=11.9, 10.4, 6.8$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J=12.7, 9.4$  Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 1H). LC-MS (방법 B):  $m/z = 171.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.35 min.

[1478] 단계 5: 5-벤질-N-((4S,9aS)-5-옥소헥사하이드로-1H,3H-피롤로[2,1-c][1,4]옥사제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사마이드의 제조

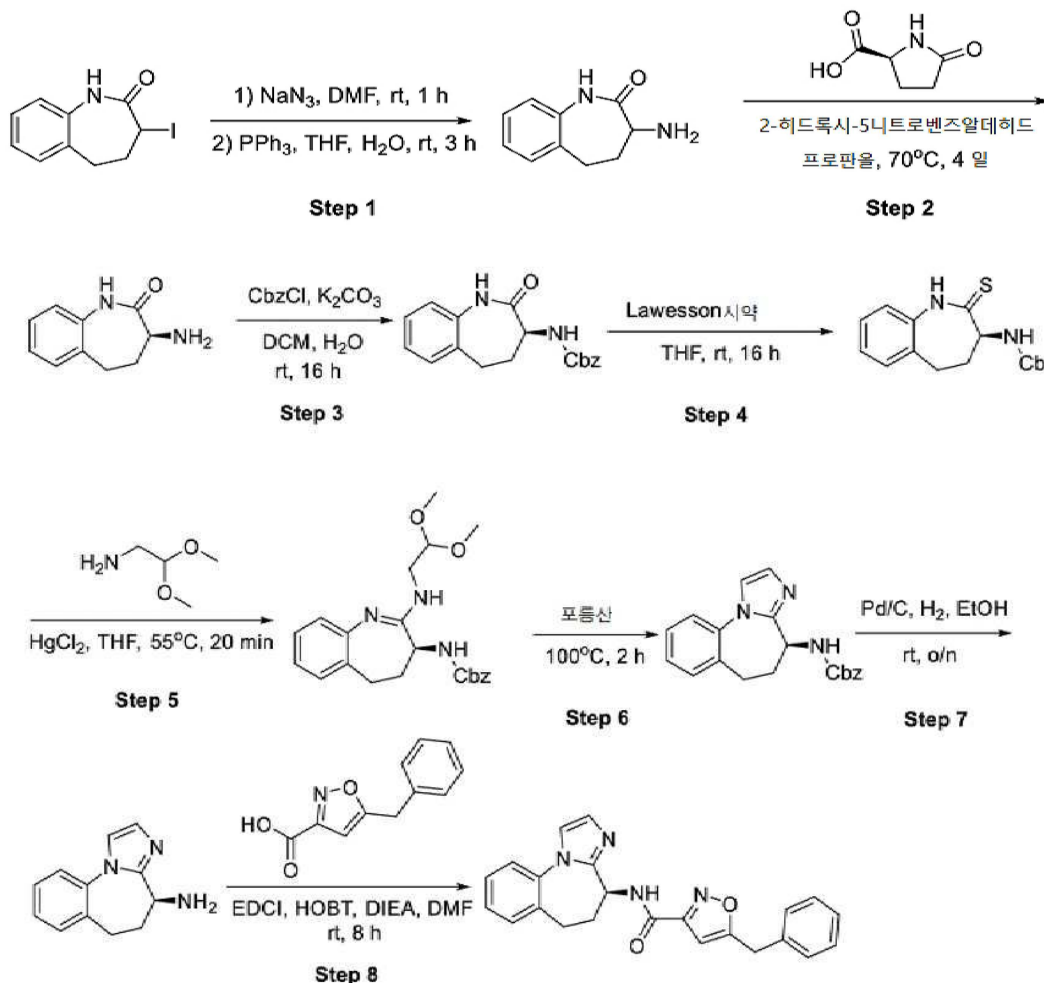
[1479]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 내 5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산 (50 mg, 0.246 mmol) 및 (4S,9aS)-4-아미노-옥타히드로 피롤로[2,1-c][1,4]옥사제핀-5-온 (42 mg, 0.246 mmol)의 현탁액에, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.107 mL, 0.49 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 이후 T3P 용액 (EtOAc 내 50 wt%, 0.22 mL, 0.37 mmol)를 부가하였다. 40 분 후 반응 혼합물을 물을 부가함에 의해 퀀칭하고, 두 개의 상을 분리하였다. 유기 상을 0.5 N HCl 용액, sat.  $\text{NaHCO}_3$  용액, 및 식염수로 세척하고, 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 90:10 내지 70:30) 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 5H), 4.72 (dd,  $J=6.9, 4.9$  Hz, 1H), 4.33-4.03 (m, 5H), 3.84 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.43 (dt,  $J=6.8, 11.2$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J=12.8, 9.5$  Hz, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z$  = 356.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.67 min.

[1480] 실시예 28 및 29: 5-벤질-N-((3R,4S)-4-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)이속사줄-3-카복사미드 및 5-벤질-N-((3S,4R)-4-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)이속사줄-3-카복사미드 (28); 그리고 5-벤질-N-((3R,4R)-4-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)이속사줄-3-카복사미드 및 5-벤질-N-((3S,4S)-4-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)이속사줄-3-카복사미드 (29)



[1482]

[1483] 실시예 30: (S)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f]이미다조[1,2-a]아제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드



[1485]

[1486] 단계 1: 3-아미노-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-2-온의 제조

[1487] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 3-아이오도-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-2-온 (4.50 g, 15.7 mmol)의 용액에 소듐 아지드 (1.23 g, 18.8 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 침전물이 30 분 후 형성되었다. 반응 혼합물을 물로 희석하였다 (300 mL). 더 많은 고체가 침전되고 혼합물을 부가적 10 분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (20 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하였다. 미정제 생성물을 테트라히드로푸란 (30 mL) 및 물 (0.5 mL) 내에 용해시켰다. 트리페닐포스핀 (4.50 g, 17.2 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (2.00 g, 72%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 177.0$   $[M+H]^+$ , 0.413 min.

[1488] 단계 2: (3S)-3-아미노-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-2-온의 제조

[1489] 70 °C에서 이소프로판올 (200 mL) 내 3-아미노-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-2-온 (1.85 g, 11.0 mmol)의 용액에 L-피로글루탐 산 (1.42 g, 11.0 mmol) 이후 2-히드록시-5-니트로벤즈알데히드 (0.06 g, 0.33 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 4 일 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 이소프로판올로 행구고 여액을 암모늄 히드록사이드 (28%, 10 mL)로 염기성화하였다. 결과로서 얻어진 용액을 디클로로메탄 (4 x 100 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.91 g, 49%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 177.0$   $[M+H]^+$ , 0.421 min.

[1490] 단계 3: 벤질 N-((3S)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1491] 물 (4 mL) 내 포타슘 카보네이트 (2.00 g, 15 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (30 mL) 내 (3S)-3-아미노-

2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-2-온 (0.5 g, 3 mmol)의 용액에 부가하고 이후 벤질 클로로포르메이트 (0.77 g, 4.5 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.87 g, 99%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 311.0$   $[M+H]^+$ , 0.838 min.

[1492] 단계 4: 벤질 N-((3S)-2-설파닐리덴-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1493] Lawesson 시약 (1.05 g, 2.6 mmol)를 테트라히드로푸란 (40 mL) 내 벤질 N-((3S)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-3-일)카바메이트 (0.80 g, 2.6 mmol)의 용액에 부가하고 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.82 g, 98%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 349.1$   $[M+Na]^+$ , 0.946 min.

[1494] 단계 5: 벤질 N-((3S)-2-((2,2-디메톡시에틸)아미노)-4,5-디히드로-3H-1-벤즈아제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1495] 2,2-디메톡시에탄아민 (1.06 g, 10.1 mmol)를 테트라히드로푸란 (25 mL) 내 벤질 N-((3S)-2-설파닐리덴-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-3-일)카바메이트 (0.81 g, 2.5 mmol) 및 수은 디클로라이드 (0.89 g, 3.3 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 20 분 동안 55 °C에서 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 물로 희석하고 (20 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (0.89 g, 90%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 398.2$   $[M+H]^+$ , 1.182 min.

[1496] 단계 6: (S)-벤질 (5,6-디히드로-4H-벤조[f]이미다조[1,2-a]아제핀-4-일)카바메이트의 제조

[1497] 포름산 (8 mL, 96%) 내 벤질 N-((3S)-2-((2,2-디메톡시에틸)아미노)-4,5-디히드로-3H-1-벤즈아제핀-3-일)카바메이트 (0.85 g, 3 mmol)의 용액을 2 시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 흑색 침강물을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 물 (50 mL)로 희석하고, 수성 소듐 히드록사이드 (1 N, 30 mL)로 염기성화하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/3) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.68 g, 95%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 334.0$   $[M+H]^+$ , 0.671 min.

[1498] 단계 7: (S)-5,6-디히드로-4H-벤조[f]이미다조[1,2-a]아제핀-4-아민의 제조

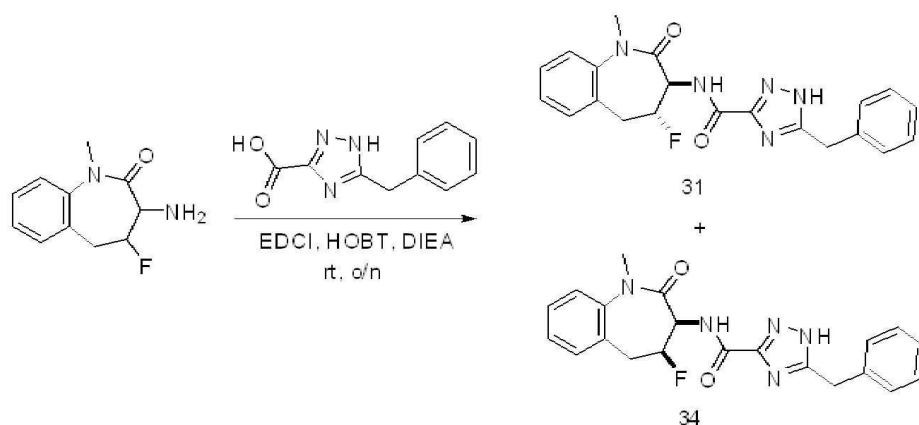
[1499] 에탄올 (20 mL) 내 (S)-벤질 (5,6-디히드로-4H-벤조[f]이미다조[1,2-a]아제핀-4-일)카바메이트 (0.68 g, 2 mmol)의 용액을 밤새 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.5 g)의 존재 수소 분위기 하에서 (2-3 atm) 하에서 에이징하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.40 g, 99%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 200.1$   $[M+H]^+$ , 0.915 min.

[1500] 단계 8: (S)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f]이미다조[1,2-a]아제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1501] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (0.1% 포름산) 및 ACN (45.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254/220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.40-7.21 (m, 6H), 6.96 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.80 (dd,  $J = 10.2, 7.5$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.72 (dd,  $J = 11.7, 6.0$  Hz, 1H), 2.45-2.27(m, 3H). LC-MS (방법 O):  $m/z = 385.0$   $[M+H]^+$ , 1.587 min.

[1502] 실시예 31 및 34: 5-벤질-N-((3R,4R)-4-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-벤질-N-((3S,4S)-4-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (31); 그리고 5-벤질-N-((3R,4S)-4-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-벤질-N-((3S,4R)-

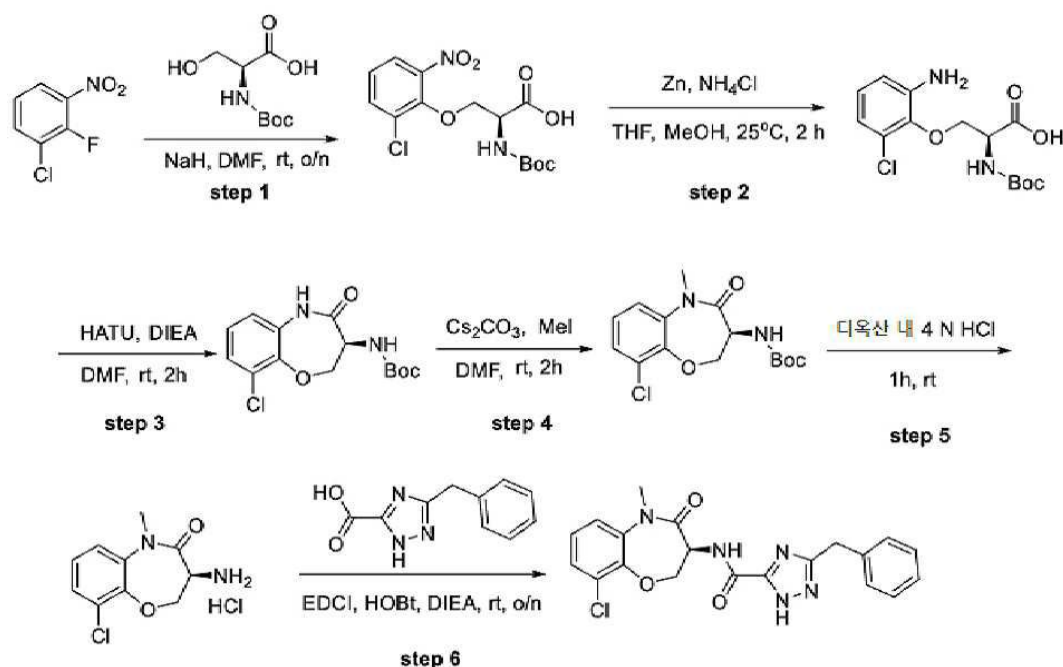
4-플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (34)



[1503]

[1504]

실시예 32: (S)-5-벤질-N-(9-클로로-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1505]

[1506]

단계 1: (2S)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)-3-(2-클로로-6-니트로페녹시)프로판산의 제조

[1507]

소듐 하이드라이드 (60%, 0.39 g, 97.6 mmol)를 질소 분위기 하에서 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 내 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-히드록시프로판산 (10.0 g, 48.8 mmol)의 용액에 추가하였다. 0 °C에서 2 시간 동안 교반 이후, 1-클로로-2-플루오로-3-니트로벤젠 (8.6 g, 48.8 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 염산 (0.5 M, 50 mL)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 RP-C18 칼럼 (아세토니트릴/물, 7/3)을 사용하는 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (5.5 g, 31%). LC-MS (방법 G):  $m/z = 361.0$   $[M+H]^+$ , 0.665 min.

[1508]

단계 2: (2S)-3-(2-아미노-6-클로로페녹시)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)프로판산의 제조

[1509]

아연 (8.13 g, 125 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (6.70 g, 125 mmol)을 메탄올/테트라히드로푸란 (100 mL, 1/1) 내 (2S)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)-3-(2-클로로-6-니트로페녹시)프로판산 (4.5 g, 12.5 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 25 °C에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었고 (4 g 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정



제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 G):  $m/z = 331.0 [M+H]^+$ , 0.704 min.

[1510] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-((3*S*)-9-클로로-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1511] 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.1 g, 2.91 mmol) 및 에틸디소프로필아민 (0.94 g, 7.26 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 (2*S*)-3-(2-아미노-6-클로로페녹시)-2-(((*tert*-부톡시)카보닐)아미노)프로판산 (0.80 g, 2.42 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 40 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/6) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.18 g, 24%). LC-MS (방법 G):  $m/z = 313.0 [M+H]^+$ , 1.006 min.

[1512] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-((3*S*)-9-클로로-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1513] 아이오도메탄 (82 mg, 0.58 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 *tert*-부틸 *N*-((3*S*)-9-클로로-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-3-일)카바메이트 (180 mg, 0.58 mmol) 및 세슘 카보네이트 (188 mg, 0.58 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 부가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/6) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (120 mg, 64%). LC-MS (방법 G):  $m/z = 327.0 [M+H]^+$ , 1.045 min.

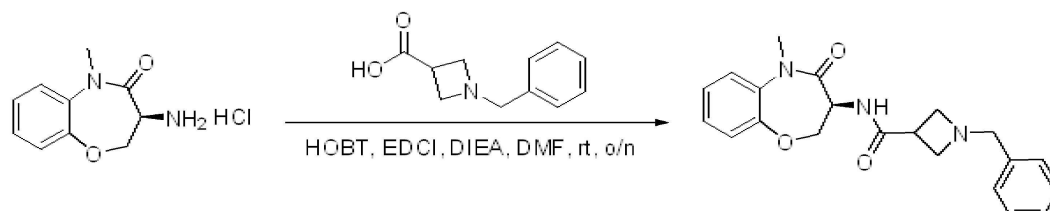
[1514] 단계 5: (3*S*)-3-아미노-9-클로로-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-4-온 염산의 제조

[1515] *tert*-부틸 *N*-((3*S*)-9-클로로-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤족사제핀-3-일)카바메이트 (120 mg, 0.37 mmol)를 디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 10 mL)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (83 mg 미정제). LC-MS (방법 G):  $m/z = 227.0 [M+H]^+$ , 0.772 min.

[1516] 단계 6: (5*S*)-5-벤질-*N*-(9-클로로-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1517] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.44-7.20 (m, 8H), 4.98 (dd,  $J = 15.2, 10.0$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 13.2, 10.0$  Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J = 15.2, 13.2$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.42 (s, 3H). LC-MS (방법 Q):  $m/z = 412.2 [M+H]^+$ , 1.336 min.

[1518] 실시예 33: (5*S*)-1-벤질-*N*-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일)아제티딘-3-카복사미드

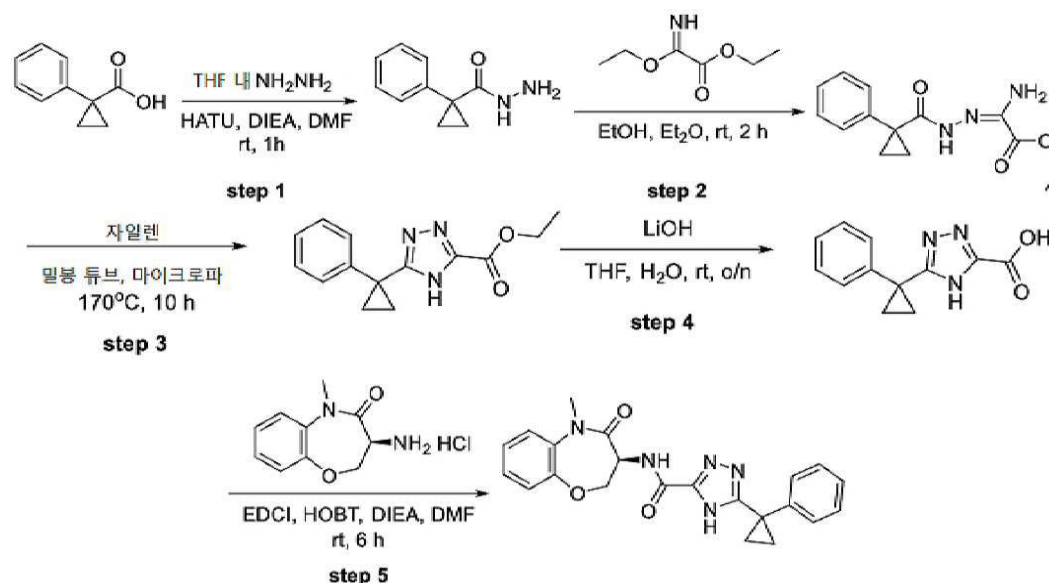


[1519]

[1520] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (30.0% ACN 내지 60.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (s, 4H), 7.19 (m, 4H), 7.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.67 (dd,  $J = 9.6, 7.5$  Hz, 1H), 4.14

(dd,  $J = 11.1, 9.6$  Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 1H).  
LC-MS (방법 O):  $m/z = 365.9$   $[M+H]^+$ , 1.215 min.

[1521] 실시예 35: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1522]

[1523] 단계 1: 1-페닐시클로프로판-1-카보히드라지드의 제조

[1524] 테트라히드로푸란 내 히드라진 (1 M, 30 mL)의 용액을 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 1-페닐시클로프로판-1-카복시산 (0.48 g, 3.00 mmol), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.37 g, 3.60 mmol) 및 에틸디소프로필아민 (1.16 g, 8.98 mmol)의 용액에 부가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/2) 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다 (0.53 g, 98%). LC-MS (방법 R:  $m/z = 177.2$   $[M+H]^+$ , 0.670 min.

[1525] 단계 2: 에틸 2-아미노-2-(((1-페닐시클로프로필)포름아미도)이미노)아세테이트의 제조

[1526] 에틸 2-에톡시-2-이미노아세테이트 (452 mg, 3.11 mmol)를 에탄올/에테르 (12 mL, 1/3) 내 1-페닐시클로프로판-1-카보히드라지드 (528 mg, 3.00 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 황색 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 얻었다 (300 mg, 36%). LC-MS (방법 S:  $m/z = 276.2$   $[M+H]^+$ , 0.663 min.

[1527] 단계 3: 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트의 제조

[1528] 자일렌 (10 mL) 내 에틸 2-아미노-2-(((1-페닐시클로프로필)포름아미도)이미노)아세테이트 (275 mg, 1.00 mmol)의 용액을 10 시간 동안 170 °C에서 마이크로파 조사로 조사하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다 (100 mg, 39%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 258.1$   $[M+H]^+$ , 1.641 min.

[1529] 단계 4: 5-(1-페닐시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산의 제조

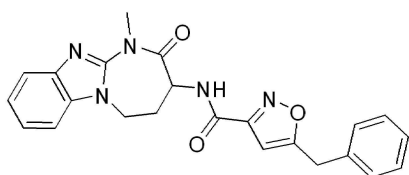
[1530] 물 (1 mL) 내 리튬 히드록사이드 (28 mg, 1.17 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (3 mL) 내 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol)의 용액에 부가하고 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 수성 염산 (1 N, 20 mL)으로 pH를 6-7로 조정 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었고 (90 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 R):  $m/z = 230.2$   $[M+H]^+$ , 0.530 min.



[1531] 단계 5: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

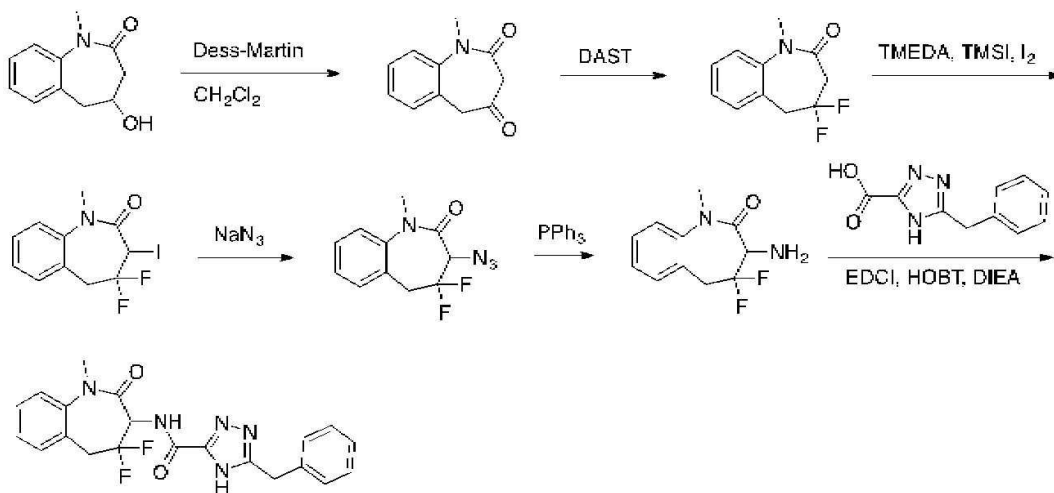
[1532] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.44-7.20 (m, 9H), 4.99 (dd,  $J$  = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J$  = 11.6, 10.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 404.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.966 min.

[1533] 실시예 36: 5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a][1,3]디아제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드



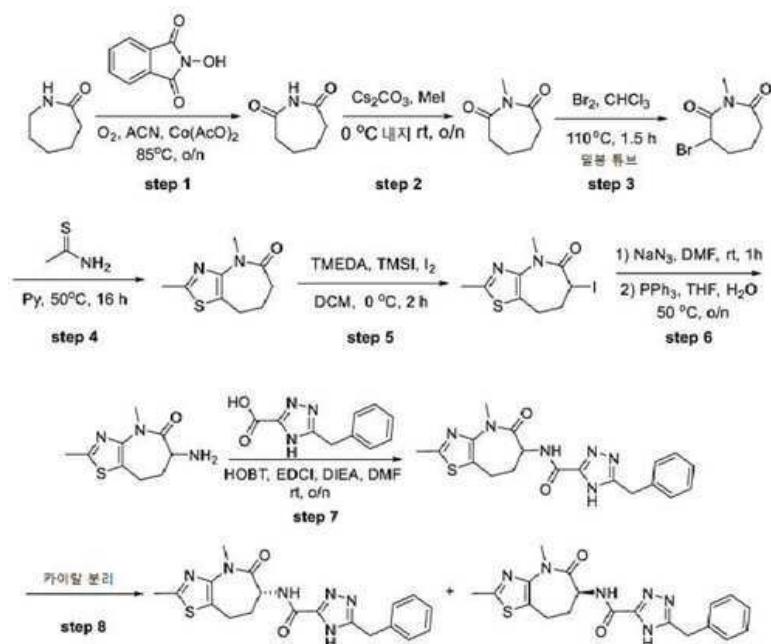
[1534]

[1535] 실시예 37: (R)-5-벤질-N-(4,4-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1536]

[1537] 실시예 38A 및 38B: (S)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (R)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1538]

[1539]

단계 1: 아제판-2,7-디온의 제조

[1540]

아세트니트릴 (100 mL) 내 아제판-2-온 (11.3 g, 100 mmol), 2-히드록시이소인돌린-1,3-디온 (1.63 g, 10 mmol), 및 코발트 아세테이트 (88.5 mg, 0.5 mmol)의 교반 용액을 산소 (풍선)로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 밤새 85 °C에서 산소 분위기 하에서 가열하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사 에테르, 1/3) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (3.70 g, 29.1%). LC-MS (방법 C): m/z = 128.2 [M+H]<sup>+</sup>, 0.683 min.

[1541]

단계 2: 1-메틸아제판-2,7-디온의 제조

[1542]

아이오도메탄 (1.68 g, 11.8 mmol)를 0 °C에서 N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 내 아제판-2,7-디온 (1.50 g, 11.8 mmol) 및 세슘 카보네이트 (3.85 g, 5.0 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사 에테르, 1/4) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.1 g, 66.1%). LC-MS (방법 C): m/z = 142.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.863 min.

[1543]

단계 3: 3-브로모-1-메틸아제판-2,7-디온의 제조

[1544]

브롬 (632 mg, 4.00 mmol)를 클로로포름 (10 mL) 내 1-메틸아제판-2,7-디온 (564 mg, 4.0 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 110 °C에서 1.5 시간 동안 밀봉된 튜브 내에서 교반하였다. 반응 혼합물을 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (600 mg 미정제). LC-MS (방법 C): m/z = 220.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.940 min.

[1545]

단계 4: 2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제판-5(6H)-온의 제조

[1546]

에탄티오아미드 (300 mg, 4.0 mmol)를 피리딘 (10 mL) 내 3-브로모-1-메틸아제판-2,7-디온 (600 mg, 4.0 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사 에테르, 1/4) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (70 mg, 9%). LC-MS (방법 C): m/z = 197.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.981min.

[1547]

단계 5: 6-아이오도-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제판-5(6H)-온의 제조

[1548]

N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-테트라메틸에탄-1,2-디아민 (124 mg, 1.07 mmol)를 0 °C에서 디클로로메탄 (5 mL) 내 2,4-디메틸-

7,8-디히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-5(6H)-온 (70 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 부가하고 이후 아이오도 트리메틸실란 (214 mg, 1.07 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 이후 요오드 (137.2 mg, 0.54 mmol)를 부가하고, 반응 혼합물을 다시 2 시간 동안 0 °C에서 교반하고 수성 소듐 티오설페 이트로 퀀칭하였다 (5%, 15 mL). 결과로서 얻어진 용액을 부가적 15 분 동안 교반하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (61 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 R):  $m/z = 323.2[M+H]^+$ , 0.820 min.

[1549] 단계 6: 6-아미노-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-5(6H)-온의 제조

[1550] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 6-아이오도-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-5(6H)-온 (61 mg, 0.19 mmol)의 용액에 소듐 아지드 (37.1 mg, 0.57 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (3 mL) 및 물 (1 mL) 내에 용해시키고 트리페닐 포스핀 (149.3 mg, 0.57 mmol)를 한꺼번에 부가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (33 mg, 83%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 212.1[M+H]^+$ , 0.735min.

[1551] 단계 7: 5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1552] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X bridge Prep C18, 19 × 150 mm, 5 μm; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ); 상 B: ACN (20% 내지 80% 12 min에 걸쳐); 검출기, UV 220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 R):  $m/z = 397.1[M+H]^+$ , 1.095 min.

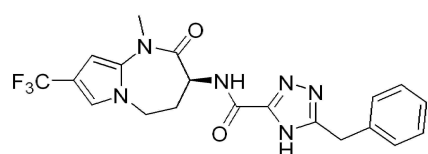
[1553] 단계 8: (R)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 (S)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[1554] 5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (24 mg, 0.06 mmol)의 거울상체를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IA, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 15 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 17.5 min에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; RT 1:10.18 min; RT 2: 15.13 min 표제 화합물을 얻었다:

[1555] 실시예 38B (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) δ 7.36-7.25 (m, 5H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.36-2.27 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 397.1[M+H]^+$ , 1.623 min.

[1556] 실시예 38A (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.06-2.87 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.36-2.27 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 397.1[M+H]^+$ , 1.623 min.

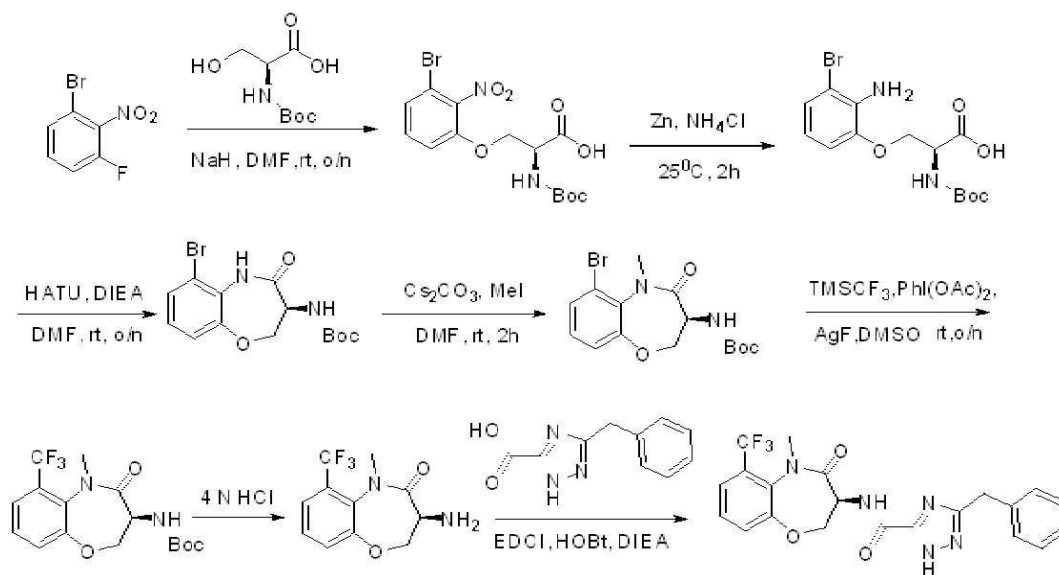
[1557] 실시예 39: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피롤로[1,2-a][1,3]디아제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



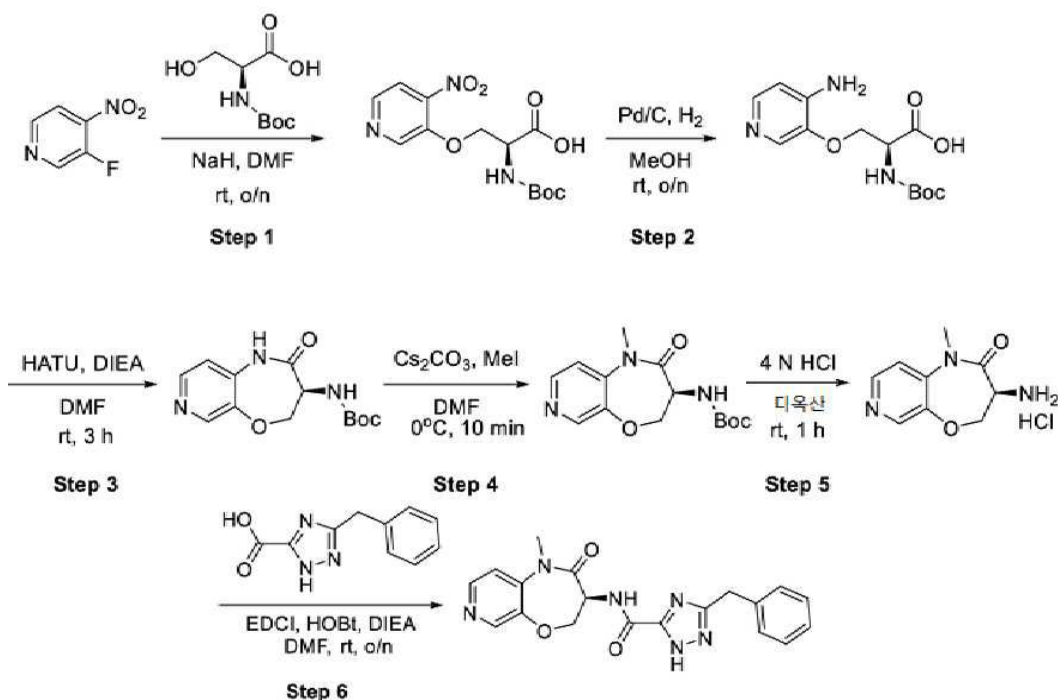
[1558]

[1559] 실시예 40: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-

일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



실시예 41: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



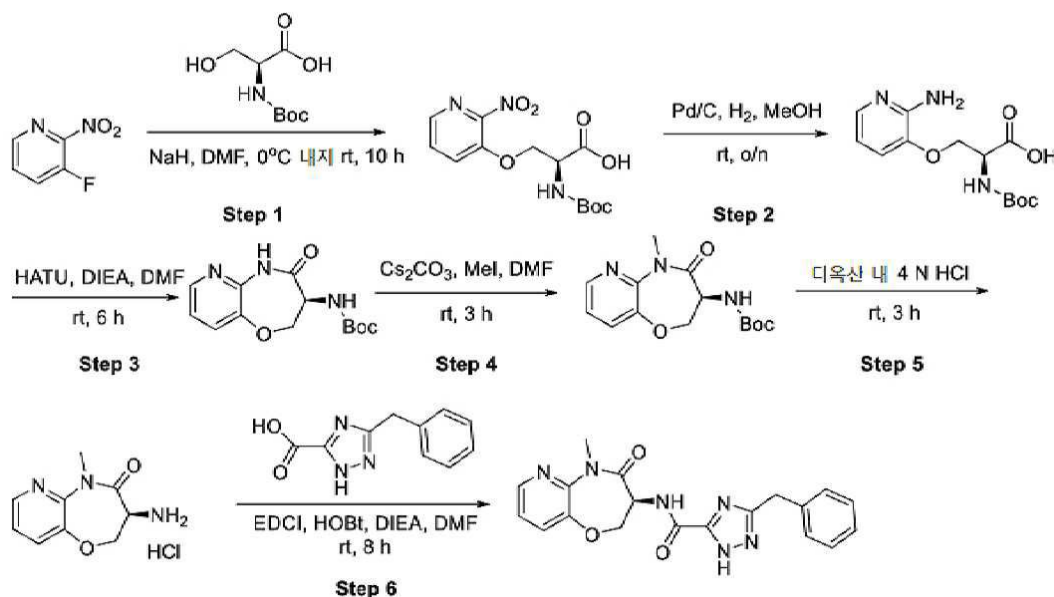
단계 1: (2S)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)-3-((4-니트로피리딘-3-일)옥시)프로판산의 제조

소듐 하이드라이드 (60%, 1.92 g, 80.1 mmol)를 질소 분위기 하에서 0 °C에서 디메틸 포름아미드 (30 mL) 내 (2S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-히드록시프로판산 (8.21 g, 40.0 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 0 °C에서 2 시간 동안 교반 후, 디메틸 포름아미드 (10 mL) 내 3-플루오로-4-니트로피리딘 (5.52 g, 40.0 mmol)의 용액을 한방울씩 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물 (10 mL)의 부가에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 RP-C18 칼럼 (아세트오니트릴/물, 1/4)를 사용하는 역상 CombiFlash에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (2.41 g, 18%). LC-MS (방법 S): m/z = 328.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.829 min.

단계 2: (2S)-3-((4-아미노피리딘-3-일)옥시)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)프로판산의 제조

- [1566] 메탄올 (20 mL) 내 (2S)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)-3-((4-니트로피리딘-3-일)옥시)프로판산 (2.41g, 7.34 mmol)를 밤새 실온에서 탄소 상 팔라듐 (10%, 345 mg)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 에이징하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (1.8 g, 83%), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 S):  $m/z$  = 298.1  $[M+H]^+$ , 0.601 min.
- [1567] 단계 3: tert-부틸 N-((3S)-2-옥소-1H,2H,3H,4H-피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트의 제조
- [1568] 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.5 g, 4.04 mmol) 및 에틸디소프로필아민 (1.30 g, 10.1 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (13 mL) 내 (2S)-3-((4-아미노피리딘-3-일)옥시)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)프로판산 (1.01 g, 3.37 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (15 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 15 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.4 g, 83%). LC-MS (방법 S):  $m/z$  = 280.1  $[M+H]^+$ , 0.604 min.
- [1569] 단계 4: tert-부틸 N-((3S)-1-메틸-2-옥소-1H,2H,3H,4H-피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트의 제조
- [1570] 아이오도메탄 (203 mg, 1.43 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (7 mL) 내 tert-부틸 N-((3S)-2-옥소-1H,2H,3H,4H-피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트 (400 mg, 1.43 mmol) 및 세슘 카보네이트 (467 mg, 1.43 mmol)의 혼합물에 한방울씩 추가하였다. 0 °C에서 10 분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (15 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 15 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (300 mg, 72%). LC-MS (방법 S):  $m/z$  = 294.1  $[M+H]^+$ , 0.650 min.
- [1571] 단계 5: (3S)-3-아미노-1-메틸-1H,2H,3H,4H-피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-2-온 염산의 제조
- [1572] 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드의 용액 (4 M, 5 mL, 20 mmol)를 1,4-디옥산 (7 mL) 내 tert-부틸 N-((3S)-1-메틸-2-옥소-1H,2H,3H,4H-피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트 (300 mg, 1.02 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (215 mg, 92%). LC-MS (방법 S):  $m/z$  = 194.1  $[M+H]^+$ , 0.184 min.
- [1573] 단계 6: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조
- [1574] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 내 (3S)-3-아미노-1-메틸-1H,2H,3H,4H-피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-2-온 염산 (115 mg, 0.50 mmol)의 용액을 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 5-벤질-2H-1,2,4-트리아졸-3-카복사산 (102 mg, 0.50 mmol), 에틸디소프로필아민 (129 mg, 1.00 mmol),  $N^1$ -((에틸이미노)메틸렌)- $N^3,N^3$ -디메틸프로판-1,3-디아민 염산 (115 mg, 0.60 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (92 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 × 150 mm 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 15% B 내지 45% B 10 min에 걸쳐; 254 nm. 수집된 분획을 조합시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.34 (s, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 8.06 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 7.16 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.77 (dd,  $J$  = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J$  = 11.6, 10.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.46 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 379.2  $[M+H]^+$ , 0.888 min.
- [1575] 실시예 42: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드





[1576]

[1577]

[1578]

단계 1: (2S)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)-3-((2-니트로피리딘-3-일)옥시)프로판산의 제조

소듐 하이드라이드 (60%, 2 g, 50 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 내 (2S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-히드록시프로판산 (5 g, 25.0 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 3-플루오로-2-니트로피리딘 (3.6 g, 25.3 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 염산 (3 N, 5 mL)로 퀀칭하기 이전 실온에서 부가적 8 시간 동안 교반하였다. 염산 (3 N, 20 mL)으로 pH를 3-4로 조정 후, 결과로서 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 RP-C18 칼럼 (아세토니트릴/물, 1/2)을 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (3.2 g, 39%) 밝은. LC-MS (방법 C):  $m/z = 272.1 [M+H-(t-BuO)]^+$ , 1.269 min.

[1579]

단계 2: (2S)-3-((2-아미노피리딘-3-일)옥시)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)프로판산의 제조

[1580]

메탄올 (20 mL) 내 (2S)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)-3-((2-니트로피리딘-3-일)옥시)프로판산 (0.45 g, 1.4 mmol)를 밤새 실온에서 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.5 g)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 에이징 하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.32 g, 78%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 298.1 [M+H]^+$ , 0.982 min.

[1581]

단계 3: tert-부틸 N-((3S)-4-옥소-2H,3H,4H,5H-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1582]

N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.73 g, 1.92 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 g, 1.93 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 (2S)-3-((2-아미노피리딘-3-일)옥시)-2-(((tert-부톡시)카보닐)아미노)프로판산 (0.45 g, 1.51 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 실온에서 6 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.11 g, 26%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 280.1 [M+H]^+$ , 1.248 min.

[1583]

단계 4: tert-부틸 N-((3S)-5-메틸-4-옥소-2H,3H,4H,5H-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1584]

아이오도메탄 (50 mg, 0.35 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 tert-부틸 N-((3S)-4-옥소-2H,3H,4H,5H-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트 (100 mg, 0.36 mmol) 및 세슘 카보네이트 (120 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 부가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (90 mg, 86%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 294.1$

$[M+H]^+$ , 1.333 min.

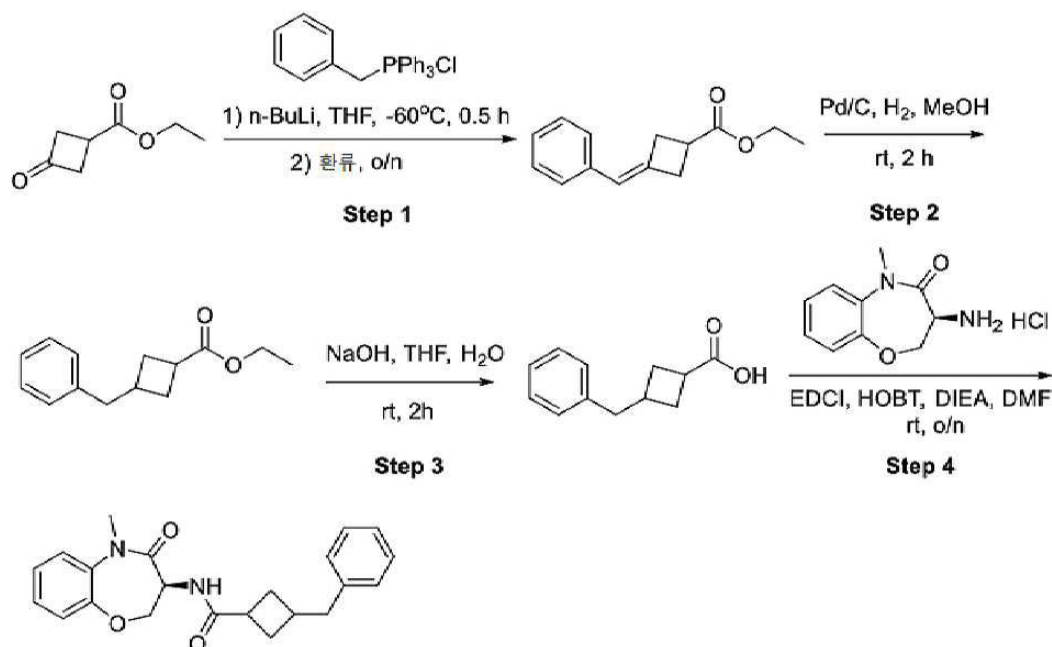
[1585] 단계 5: (3S)-3-아미노-5-메틸-2H,3H,4H,5H-피리도-[3,2-b][1,4]옥사제핀-4-온 염산의 제조

[1586] tert-부틸 N-((3S)-5-메틸-4-옥소-2H,3H,4H,5H-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트 (90 mg, 0.31 mmol)를 디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 10 mL)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었고 (65 mg, 93%), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 194.1  $[M+H]^+$ , 0.847 min.

[1587] 단계 6: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1588] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 내 (3S)-3-아미노-5-메틸-2H,3H,4H,5H-피리도-[3,2-b][1,4]옥사제핀-4-온 염산 (55 mg, 0.24 mmol)의 용액을 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 5-벤질-2H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산 (80 mg, 0.40 mmol), 1-히드록시-벤조트리졸 (70 mg, 0.53 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (100 mg, 0.52 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (160 mg, 1.21 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 실온에서 8 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (0.1% 포름산) 및 ACN (30.0% ACN 내지 60.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.45 (s, 1H), 8.67 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 6H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.73 (dd,  $J$  = 11.4, 9.6 Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J$  = 9.6, 7.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.37 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 379.1  $[M+H]^+$ , 1.611 min.

[1589] 실시예 43: 3-벤질-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)시클로부탄-1-카복사미드



[1590]

[1591] 단계 1: 에틸 3-(페닐메틸리덴)시클로부탄-1-카복실레이트의 제조

[1592] 헥산 내 n-부틸리튬의 용액(2.5 M, 3.4 mL, 8.5 mmol)를 -60 °C에서 무수 테트라히드로푸란 (50 mL) 내 벤질트리페닐포스포늄 클로라이드 (3.3 g, 8.5 mmol)의 현탁액에 한방울씩 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 -60 °C에서 0.5 시간 동안 교반하고 이후 실온까지 데워지도록 방치하였다. 에틸 3-옥소시클로부탄카복실레이트 (1.2 g, 8.5 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 환류에서 가열하고 밤새 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 퀀칭하였고 (50 mL), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세



적하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/20) 표제 화합물을 맑은 황색 오일로서 얻었다 (0.14 g, 8%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 217.2$   $[M+H]^+$ , 1.144 min.

[1593] 단계 2: 에틸 3-벤질시클로부탄-1-카복실레이트의 제조

[1594] 에탄올 (5 mL) 내 에틸 3-(페닐메틸리덴)시클로부탄-1-카복실레이트 (130 mg, 0.6 mmol)를 탄소 상 팔라듐 (10%, 15 mg)의 존재 하에서 수소 분위기 하에서 수소화시켰다. 실온에서 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었고 (100 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 S):  $m/z = 219.3$   $[M+H]^+$ , 1.160 min.

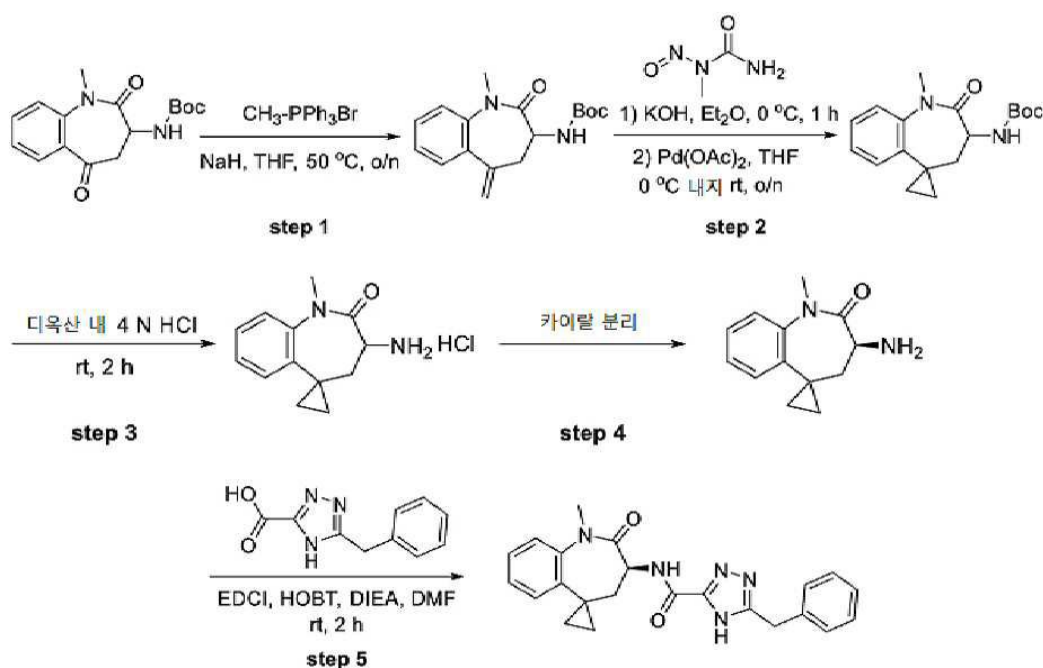
[1595] 단계 3: 3-벤질시클로부탄-1-카복시산의 제조

[1596] 물 (1 mL) 내 소듐 히드록사이드 (60 mg, 1.5 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (3 mL) 내 에틸 3-벤질시클로부탄-1-카복실레이트 (100 mg, 0.5 mmol)의 용액에 부가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 수성 염산 (3 N, 10 mL)으로 pH=3로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (85 mg, 97%). LC-MS (방법 I):  $m/z = 190.9$   $[M+H]^+$ , 0.954 min.

[1597] 단계 4: 3-벤질-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)시클로부탄-1-카복사미드의 제조

[1598] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ), ACN (25% ACN 내지 55% B 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29-7.13 (m, 9H), 6.41 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.69 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.12 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.88-2.69 (m, 3H), 2.48 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 2H). LC-MS (방법 O):  $m/z = 365.0$   $[M+H]^+$ , 1.585 min.

[1599] 실시예 44: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1600]

[1601] 단계 1: tert-부틸 1-메틸-5-메틸렌-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일카바메이트의 제조

[1602] 테트라히드로푸란 (10 mL) 내 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (4.4 g, 12.3 mmol)의 혼합물에 소듐 하이드라

이드 (60%, 0.30 g, 12.3 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 1 시간 동안 50 °C에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 이 혼합물에 테트라히드로푸란 (20 mL) 내 tert-부틸 1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일카바메이트 (1.50 g, 4.93 mmol)의 용액을 한방울씩 50 °C에서 부가하였다. 밤새 50 °C에서 교반 후, 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 40 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (600 mg, 40%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 303.2 [M+H]^+$ , 1.531 min.

[1603] 단계 2: tert-부틸 N-[7-메틸-6-옥소-7-아자트리시클로[6.4.0.0-[2,4]]도데카-1(8),9,11-트리엔-5-일]카바메이트의 제조

[1604] 물 (3.3 mL) 내 포타슘 히드록사이드 (2.23 g, 39.7 mmol)의 용액에 에테르 (100 mL) 내 1-메틸-1-니트로소우레아 (2.05 g, 19.7 mmol)의 용액을 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 이후 유기 상을 분리하고 디아조메탄 (100 mL)의 용액을 얻었다. 테트라히드로푸란 (5 mL) 내 tert-부틸 1-메틸-5-메틸렌-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일카바메이트 (0.6 g, 1.99 mmol)의 용액에 디아조메탄 (100 mL)의 용액을 한방울씩 부가하고, 이후 테트라히드로푸란 (1 mL) 내 팔라듐 디아세테이트 (45 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.15 g, 24%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 317.2 [M+H]^+$ , 1.531 min.

[1605] 단계 3: 3-아미노-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로스피로[1-벤즈아제핀-5,1-시클로프로판]-2-온 염산의 제조

[1606] 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드의 용액 (4 N, 10 mL)를 1,4-디옥산 (2 mL) 내 tert-부틸 N-[7-메틸-6-옥소-7-아자트리시클로[6.4.0.0-[2,4]]도데카-1(8),9,11-트리엔-5-일]카바메이트 (150 mg, 0.60 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (95 mg 미정제). LC-MS (방법 K):  $m/z = 217.2 [M+H]^+$ , 0.635 min.

[1607] 단계 4: (3S)-3-아미노-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로스피로[1-벤즈아제핀-5,1-시클로프로판]-2-온 (제 1 용리 이성질체) 및 (3R)-3-아미노-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로스피로[1-벤즈아제핀-5,1-시클로프로판]-2-온 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[1608] 3-아미노-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로스피로[1-벤즈아제핀-5,1-시클로프로판]-2-온 염산 (90 mg 미정제)을 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Phenomenex Lux Cellulose-4, AXIA Packed, 2.12 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산 (0.1% DEA), 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 35% B 17.5 min에 걸쳐; 220/254 nm; RT1: 11.24 min; RT2: 13.82 min 표제 화합물을 얻었다.

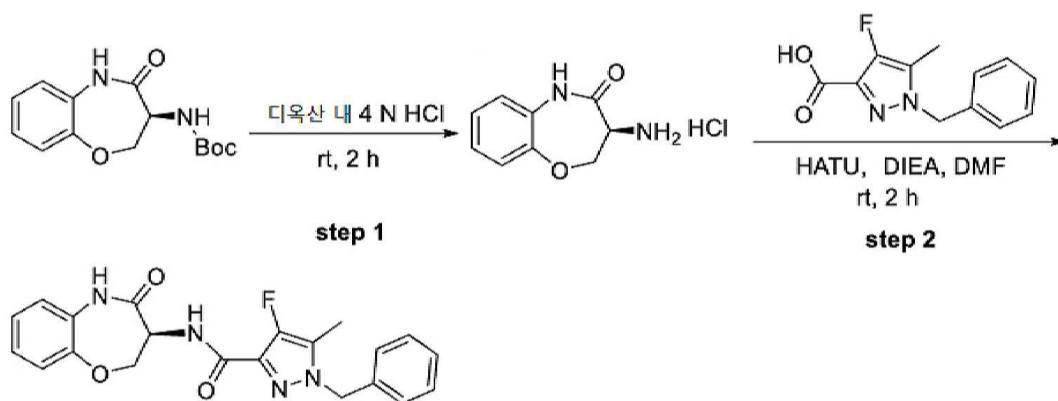
[1609] 제 1 용리 이성질체: (36 mg, 38%) 백색 고체로서. LC-MS (방법 D):  $m/z = 217.2 [M+H]^+$ , 1.096 min.

[1610] 제 2 용리 이성질체: (46 mg, 48%) 백색 고체로서. LC-MS (방법 D):  $m/z = 217.2 [M+H]^+$ , 1.089 min.

[1611] 단계 5: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1612] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min 내); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 7H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.57 (t,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 1.10-1.07 (m, 1H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 402.2 [M+H]^+$ , 1.871 min.

[1613] 실시예 45: (S)-1-벤질-4-플루오로-5-메틸-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



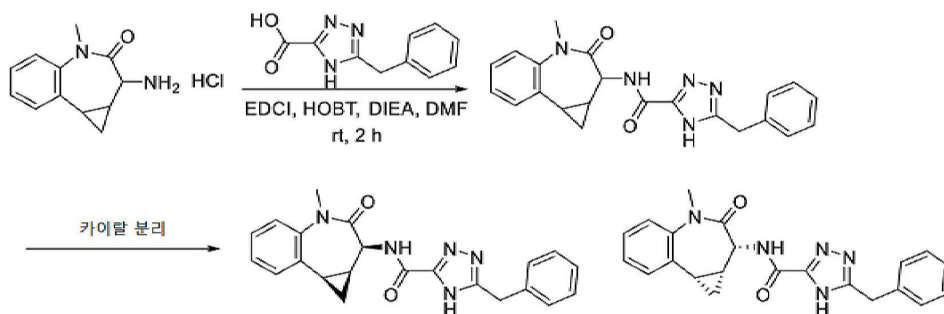
단계 1: (3S)-3-아미노-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조사제핀-4-온 염산의 제조

tert-부틸 N-((3S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조사제핀-3-일)카바메이트 (100 mg, 0.36 mmol)를 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 5 mL)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었고 (100 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 E):  $m/z = 178.9$   $[M+H]^+$ , 0.397 min.

단계 2: (S)-1-벤질-4-플루오로-5-메틸-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

아미드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼  $19 \times 150$  mm  $5 \mu m$ ; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 15% B 내지 45% B 10 min 내; 254 nm. 수집된 분획을 조합시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.15 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 3H), 7.20-7.09 (m, 6H), 5.39 (s, 2H), 4.80 (dt,  $J = 10.0, 7.3$  Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 2.17 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H). LC-MS (방법 F):  $m/z = 395.0$   $[M+H]^+$ , 2.860 min.

실시예 46: 5-벤질-N-((2S)-4-메틸-3-옥소-1,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼,  $5 \mu m$ ,  $19 \times 150$  mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; 254/220 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 J):  $m/z = 388.2$   $[M+H]^+$ , 1.305 min.

5-벤질-N-((7-메틸-6-옥소-7-아자트리시클로[6.4.0.0<sup>2,4</sup>]-도데카-1(8),9,11-트리엔-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 거울상체를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IC,  $2.0$  cm  $\times$   $25$  cm ( $5 \mu m$ ); 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 30 min 에 걸쳐; 254/220 nm; RT1: 10.478 min; RT2: 13.826 min 표제 화합물을 얻었다:

실시예 46A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.39-7.17

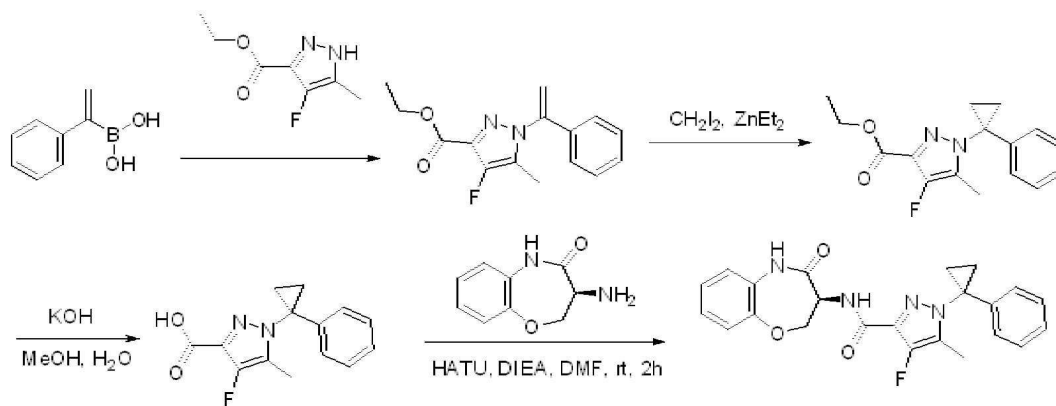
(m, 8H), 7.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.28-1.80 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 1.04 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z = 388.2$  [M+H]<sup>+</sup>, 1.302 min.

[1623]

실시예 46B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.53 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.39-7.18 (m, 8H), 7.12 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.05 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z = 388.2$  [M+H]<sup>+</sup>, 1.306 min.

[1624]

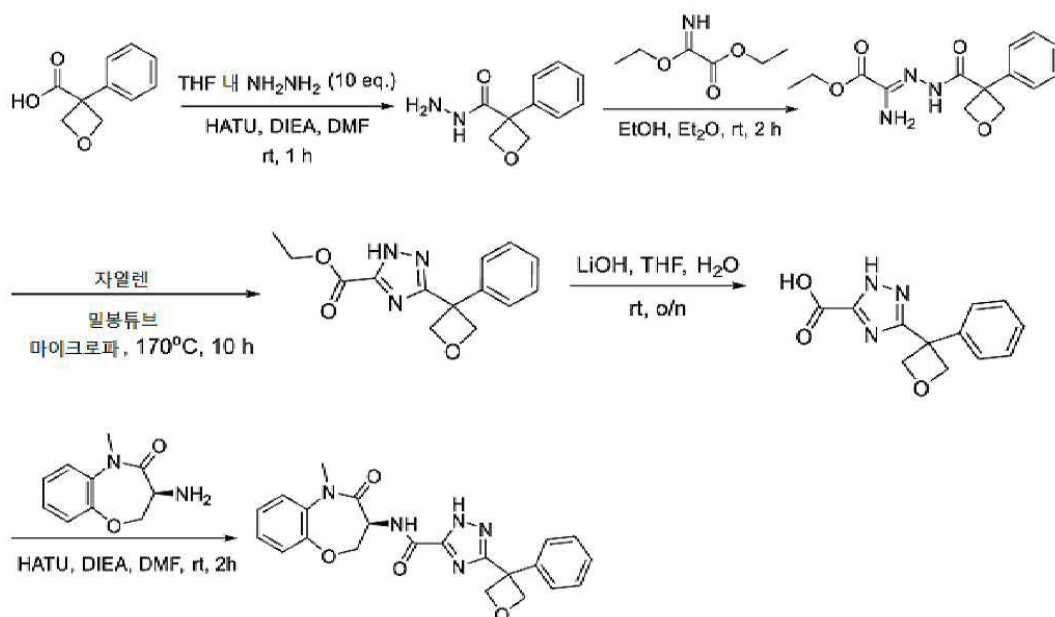
실시예 47: (S)-4-플루오로-5-메틸-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(1-페닐시클로프로필)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1625]

[1626]

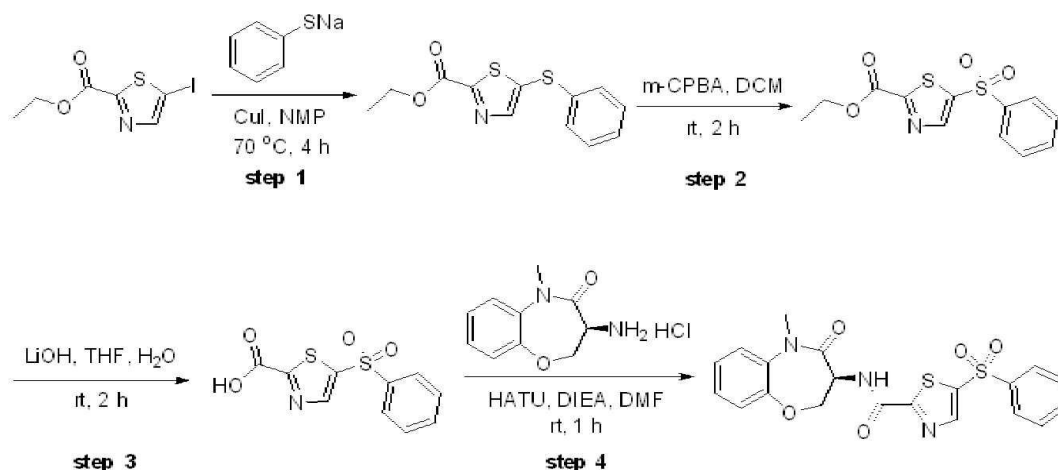
실시예 48: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(3-페닐옥세탄-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1627]

[1628]

실시예 49: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(페닐설폰닐)티아졸-2-카복사미드



[1629]

[1630]

[1631]

단계 1: 에틸 5-(페닐티오)티아졸-2-카복실레이트의 제조

1-메틸-2-피롤리디논 (10 mL) 내 에틸 5-아이오도-1,3-티아졸-2-카복실레이트 (300 mg, 1.06 mmol), 소듐 벤젠티올레이트 (220 mg, 1.66 mmol)의 교반 혼합물에 아르곤 분위기 하에서 큐프러스 아이오다이드 (40 mg, 0.21 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 4 시간 동안 70 °C에서 교반하고, 물로 키텝하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (4 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 Prep-TLC (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 5/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (120 mg, 43%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 266.0$   $[M+H]^+$ , 1.040 min.

[1632]

단계 2: 에틸 5-(페닐설폰닐)티아졸-2-카복실레이트의 제조

[1633]

디클로로메탄 (4 mL) 내 에틸 5-(페닐티오)티아졸-2-카복실레이트 (100 mg, 0.38 mmol)의 교반 혼합물에 3-클로로퍼옥시벤조산 (167 mg, 0.97 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (100 mg, 88%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 298.0$   $[M+H]^+$ , 0.931 min.

[1634]

단계 3: 5-(페닐설폰닐)티아졸-2-카복시산의 제조

[1635]

테트라히드로푸란 (3 mL) 및 물 (1 mL) 내 에틸 5-(페닐설폰닐)티아졸-2-카복실레이트 (100 mg, 0.34 mmol)의 교반 혼합물에 리튬 히드록사이드 (12 mg, 0.50 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물 (10 mL)로 희석하고 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 pH = 6으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 오일로서 얻었고 (90 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 E):  $m/z = 270.0$   $[M+H]^+$ , 0.635 min.

[1636]

단계 4: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(페닐설폰닐)티아졸-2-카복사미드의 제조

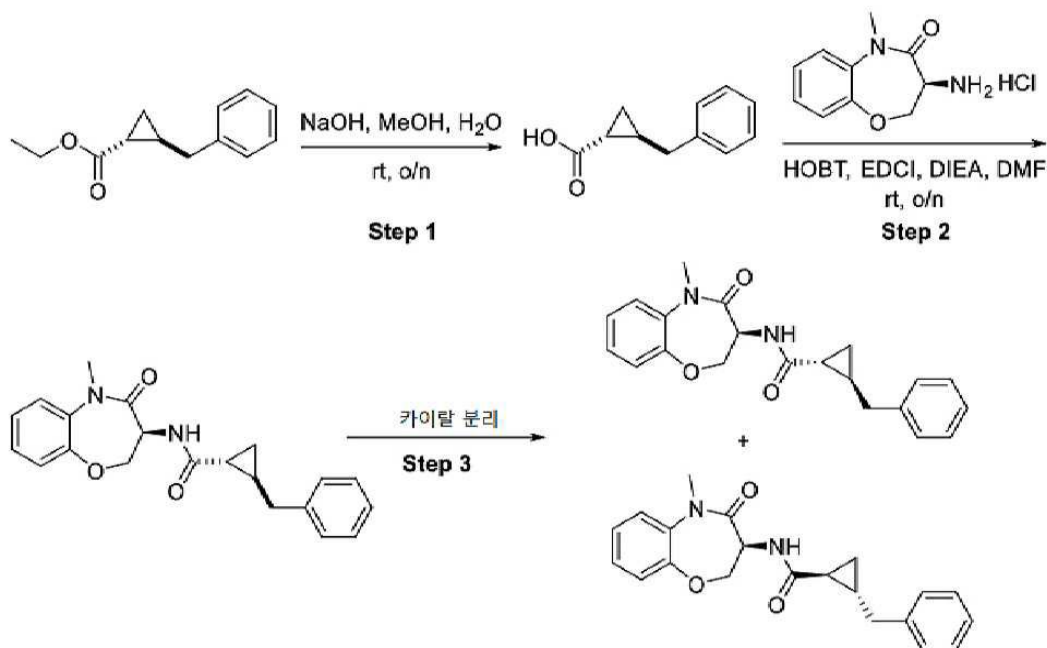
[1637]

아미드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 19 x 150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ); 상 B: ACN (20% 내지 80% 12 min에 걸쳐); 검출기, UV 220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.24 (br. s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.82-7.63 (m, 3H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.38-7.17 (m, 3H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.30 (s, 3H). LC-MS (방법 O):  $m/z = 443.9$   $[M+H]^+$ , 1.594 min.

[1638]

실시예 50: (1R,2S)-2-벤질-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)시클로프로판-1-카복사미드





[1639]

[1640]

단계 1: (±)-trans-2-벤질시클로프로판카복시산의 제조

[1641]

소듐 히드록사이드 (60%, 74 mg, 1.84 mmol)를 메탄올 (12 mL) 및 물 (6 mL) 내 (±)-trans-에틸 2-벤질시클로프로판카복실레이트 (200 mg, 0.74 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 감압 하에서 메탄올의 제거 후, 상기 용액의 pH 값을 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 6으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (95 mg, 73%). LC-MS (방법 I): m/z = 177.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.877 min.

[1642]

단계 2: trans-2-벤질-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)시클로프로판카복사미드의 제조

[1643]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 µm, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 ACN (40.0% ACN 내지 65.0% 8 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 J): m/z = 351.1 [M+H]<sup>+</sup>, 2.116 min.

[1644]

단계 3: (1R,2S)-2-벤질-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)시클로프로판카복사미드 및 (1S,2R)-2-벤질-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)시클로프로판카복사미드의 제조

[1645]

trans 2-벤질-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)시클로프로판카복사미드의 부분입체이성질체를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Phenomenex Lux Cellulose-4, AXIA Packed, 2.12 x 25 cm, 5 µm; 이동 상 A:헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 30% B 12 min에 걸쳐; 254/220 nm; RT1: 7.474 min; RT2: 8.916 min 표제 화합물을 얻었다:

[1646]

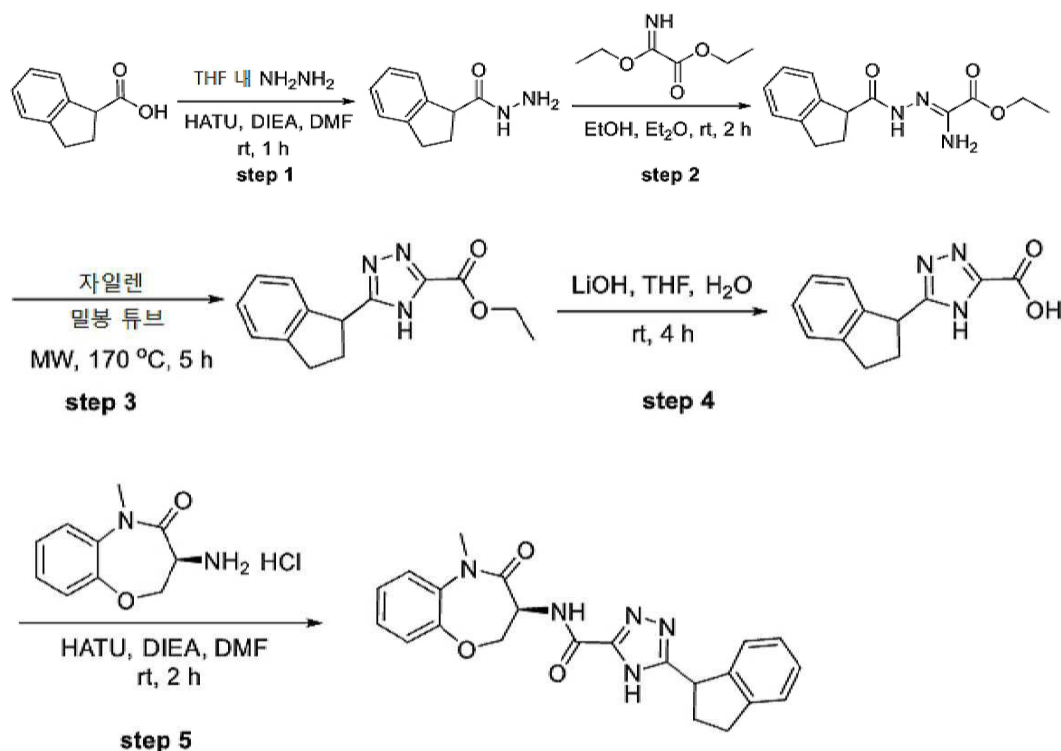
실시예 50A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.31-7.23 (m, 2H), 7.24-7.11 (m, 7H), 6.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.20-1.16 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 1H). LC-MS (방법 J): m/z = 351.1 [M+H]<sup>+</sup>, 2.116 min.

[1647]

실시예 50B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 7H), 6.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95-4.84 (m, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 1H), 0.78-

0.73 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z = 351.1$   $[M+H]^+$ , 1.451 min.

[1648] 실시예 51: 5-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1650]

[1651] 단계 1: 2,3-디히드로-1H-인덴-1-카보히드라지드의 제조

[1652] 히드라진 내 테트라히드로푸란의 용액 (1 M, 31 mL, 31 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 2,3-디히드로-1H-인덴-1-카복시산 (1.0 g, 6.2 mmol), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (2.8 g, 7.4 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (2.4 g, 18.6 mmol)의 용액에 부가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.87 g, 80%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 177.0$   $[M+H]^+$ , 0.506 min.

[1653] 단계 2: 에틸 2-아미노-2-(2-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-카보닐)히드라조노)아세테이트의 제조

[1654] 에틸 2-에톡시-2-이미노아세테이트 (412 mg, 2.8 mmol)를 에탄올 (5 mL) 및 디에틸 에테르 (5 mL) 내 2,3-디히드로-1H-인덴-1-카보히드라지드 (500 mg, 2.8 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 현탁액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (600 mg, 78%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 276.2$   $[M+H]^+$ , 0.709 min.

[1655] 단계 3: 에틸 5-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트의 제조

[1656] 에틸 2-아미노-2-(2-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-카보닐)히드라조노)아세테이트 (600 mg, 2.2 mmol)를 밀봉된 튜브 내 자일렌 (10 mL)에 부가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파에 의해 조사하여 5 h 동안 170 °C에서 가열하였다. 높은 진공 하에서 농축 후, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (340 mg, 60%). LC-MS (방법 I):  $m/z = 258.1$   $[M+H]^+$ , 0.848 min.

[1657] 단계 4: 5-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산의 제조

[1658] 리튬 히드록사이드 (95.3 mg, 4.0 mmol)를 테트라히드로푸란 (6 mL) 및 물 (3 mL) 내 에틸 5-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 (340 mg, 1.3 mmol)의 용액에 부가하였다. 실온에서 4 h 동안 감압 하에서 교반 및 테트라히드로푸란을 제거 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL), pH를 수성 염산

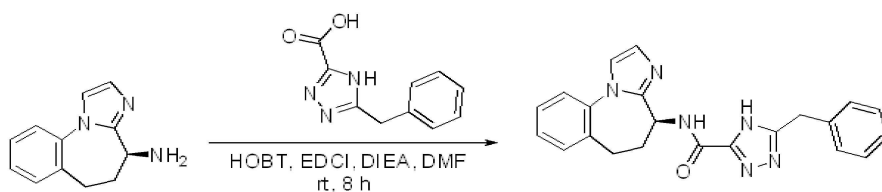


(1 N, 20 mL)으로 2로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (140 mg, 47%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 229.9$   $[M+H]^+$ , 0.642 min.

[1659] 단계 5: 5-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조 [b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1660] 아마이드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 50% B 10 min에 걸쳐; 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 7.29-7.19 (m, 6H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z = 404.3$   $[M+H]^+$ , 1.332 min.

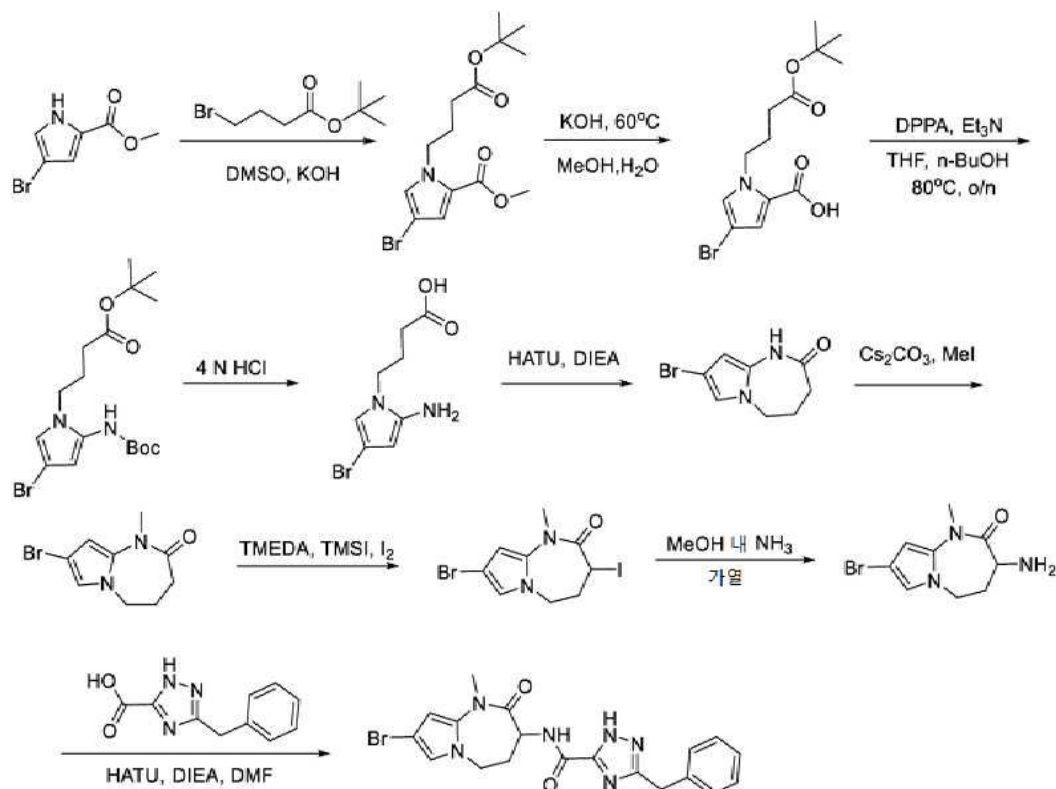
[1661] 실시예 52: (S)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f]이미다조[1,2-a]아제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



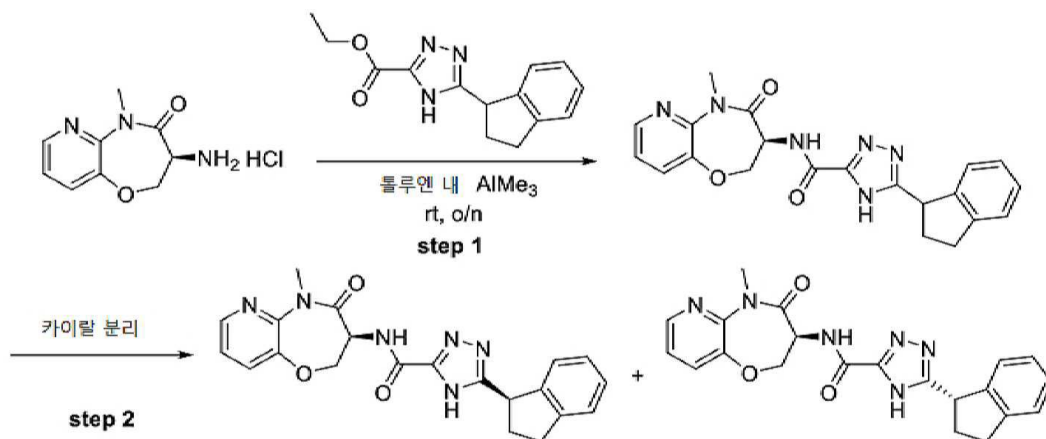
[1662]

[1663] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (0.05% TFA) 및 ACN (10.0% ACN 내지 40.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.43 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.46-7.22 (m, 6H), 7.04 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H). LC-MS (방법 O):  $m/z = 385.0$   $[M+H]^+$ , 1.229 min.

[1664] 실시예 53: 3-벤질-N-(8-브로모-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피콜로[1,2-a][1,3]디아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드



실시예 54A 및 54B: 5-((R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-((S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



단계 1: 5-((S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

톨루엔 내 트리메틸알루미늄 (2 M, 0.6 mL, 1.2 mmol)의 용액을 톨루엔 (2 mL) 내 (S)-3-아미노-5-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 염산 (60 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 실온까지 데우고 30 분 동안 교반하였다. 톨루엔 (2 mL) 내 에틸 5-((S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 (108 mg, 0.42 mmol)의 용액을 결과로서 얻어진 용액에 한방울씩 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 이후 물로 켄칭하고 (10 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 유기 층을 조합시키고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep 페닐 OBD 칼럼 19 × 150 mm, 5 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; 254 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (25 mg, 23.8%). LC-MS (방법 D): m/z = 405.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.759 min.

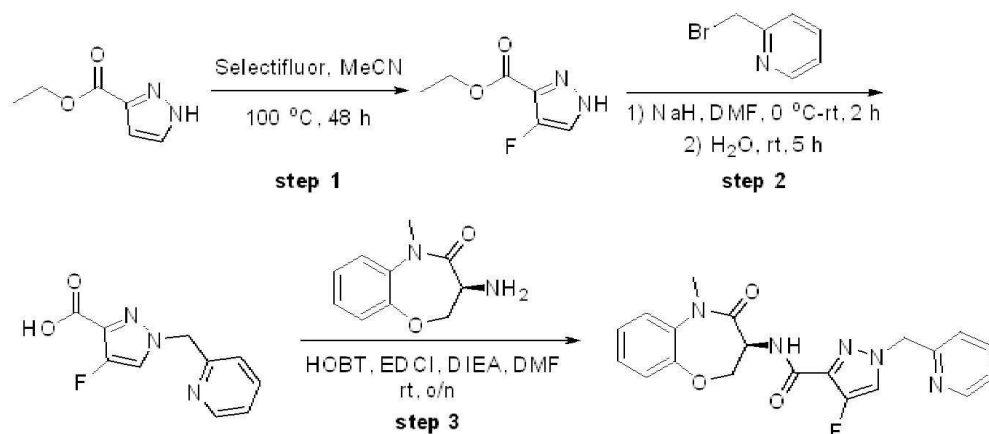
[1670] 단계 2: 5-((R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-((S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1671] 5-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (25 mg)을 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A:헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 40 min 에 걸쳐; 220/254 nm; RT1: 9.716 min; RT2: 29.084 min 표제 화합물을 얻었다:

[1672] 54A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.36-8.35 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H). LC-MS (방법 T): m/z = 405.3 [M+H] $^+$ , 1.296 min.

[1673] 54B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.36-8.35 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H). LC-MS (방법 T): m/z = 405.3 [M+H] $^+$ , 1.301 min.

[1674] 실시예 55: (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1675]

[1676] 단계 1: 에틸 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[1677] 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아-비시클로[2.2.2]옥탄 테트라플루오로보레이트 (14 g, 39.5 mmol)를 아세트니트릴 (50 mL) 내 에틸 1H-피라졸-3-카복실레이트 (5 g, 35.7 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 48 시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (2.4 g). LC-MS (방법 S): m/z = 159.2 [M+H] $^+$ , 0.639 min.

[1678] 단계 2: 4-플루오로-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

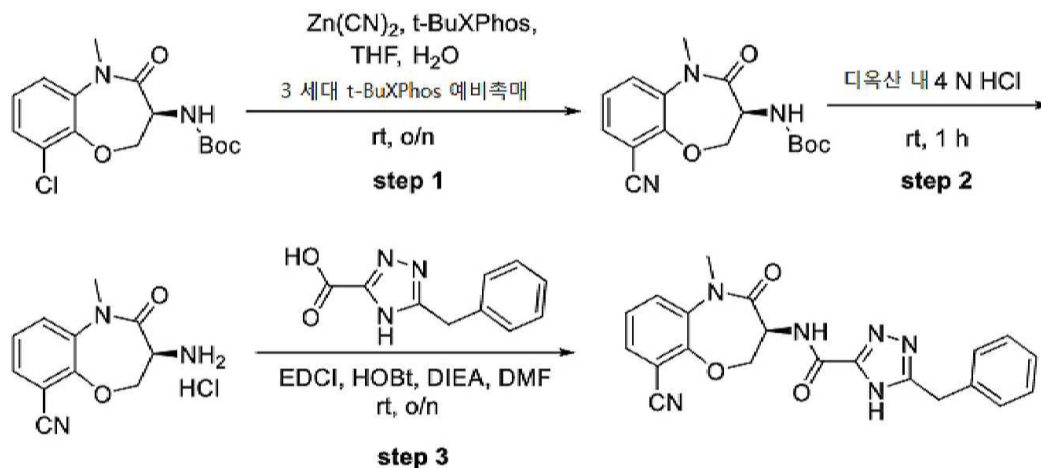
[1679] 소듐 하이드라이드 (60%, 506 mg, 12.7 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 에틸 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (500 mg, 3.2 mmol)의 용액에 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2-(브로모메틸)피리딘 (600 mg, 3.5 mmol) 부가 전 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반하고 물을 부가함에 의해 퀀칭하고 (10 mL). 결과로서 얻어진 용액을 실온에서 5 h 동안 교반하였다. pH를 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 7로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (360 mg, 72%). LC-MS (방법 I): m/z = 221.9 [M+H] $^+$ , 0.320 min.

[1680] 단계 3: (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(피리딘-2-일메

틸)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[1681] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 45% B 7 min에 걸쳐; 254/220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.56-8.55 (m, 1H), 8.16-8.15 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H). LC-MS (방법 F):  $m/z$  = 396.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.924 min.

[1682] 실시예 56: (S)-5-벤질-N-(9-시아노-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1683]

[1684] 단계 1: (S)-tert-부틸 9-시아노-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트

[1685] 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 물 (10 mL) 내 (S)-tert-부틸 9-클로로-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (200 mg, 0.61 mmol) 및 아연 시아니드 (300 mg, 2.59 mmol)의 혼합물에 3 세대 t-BuXPhos 예비촉매 (244 mg, 0.31 mmol) 및 t-BuXPhos (130 mg, 0.31 mmol)을 질소 분위기 하에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 물 (50 mL)로 희석하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사에테르, 1/6) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (150 mg, 78%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 262.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.853 min.

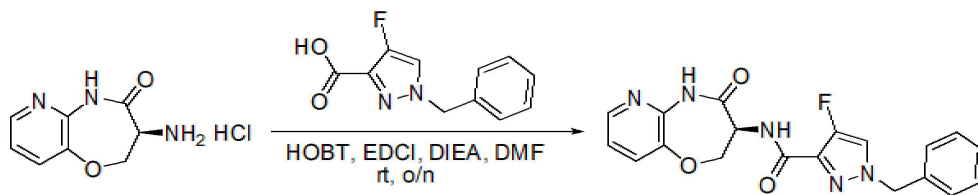
[1686] 단계 2: (S)-3-아미노-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카보닐트릴 염산의 제조

[1687] 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드의 용액 (4 N, 10 mL)를 1,4-디옥산 (2 mL) 내 (S)-tert-부틸 9-시아노-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (90 mg, 0.28 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (55 mg). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 218.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.551 min.

[1688] 단계 3: (S)-5-벤질-N-(9-시아노-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4] 옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1689] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.20 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.81 (dd,  $J$  = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.14 (m, 5H), 4.94-4.74 (m, 2H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). LC-MS (방법 F):  $m/z$  = 403.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.069 min.

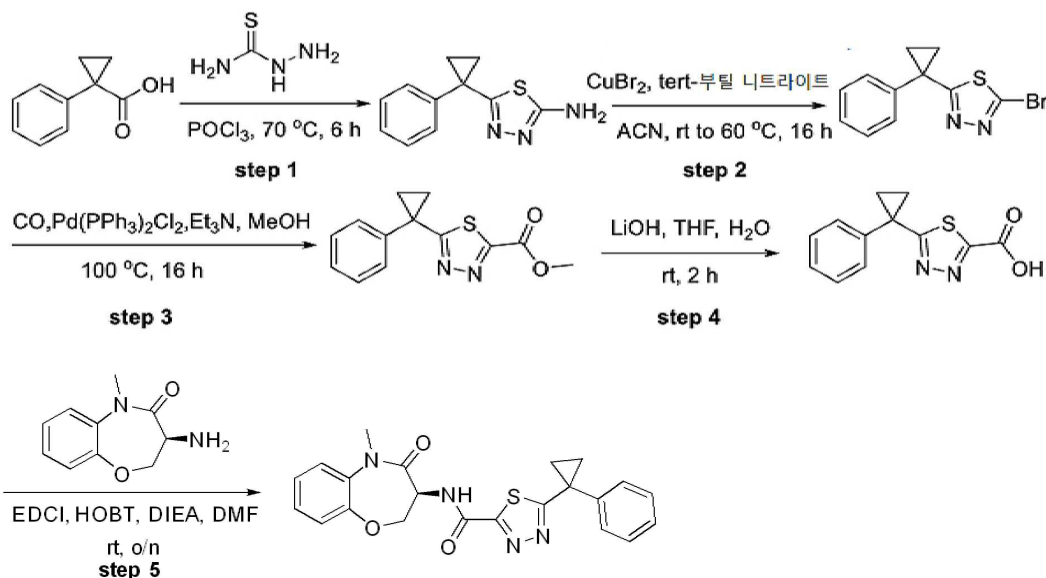
[1690] 실시예 57: (S)-1-벤질-4-플루오로-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1691]

[1692] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1$ H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.56 (dd,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H). LC-MS (방법 V):  $m/z$  = 382.1  $[M+H]^+$ , 2.321 min.

[1693] 실시예 58: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드



[1694]

[1695]

[1696] 단계 1: 5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸-2-아민의 제조

[1697] 포스포릴 트리클로라이드 (10 mL) 내 1-페닐시클로프로판카복시산 (1.6 g, 10 mmol) 및 N-아미노티오우레아 (0.91 g, 10 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 70 °C에서 가열하고 이후 실온까지 냉각시켰다. 물 (100 mL)를 부가하였다. 반응 혼합물을 70 °C까지 가열하고 5 시간 동안 교반하였다. 결과로서 얻어진 용액의 pH 값을 포화 수성 소듐 히드록사이드 (30 mL)로 8로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.9 g, 87%). LC-MS (방법 Q):  $m/z$  = 218.1  $[M+H]^+$ , 0.817 min.

[1698] 단계 2: 2-브로모-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸의 제조

[1699] 아세트니트릴 (20 mL) 내 5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸-2-아민 (1.1 g, 5.0 mmol)의 혼합물에 쿠프릭 브로마이드 (2.2 g, 10 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을, 혼합물에 한방울씩 15 분의 기간에 걸쳐 실온에서 tert-부틸 니트라이트 (1.5 mL, 10 mmol)를 부가 전 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 가열하고 물 부가 (50 mL) 이전 16 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.0 g, 70%). LC-MS (방법 K):  $m/z$  =



281.0  $[M+H]^+$ , 1.107 min.

[1700] 단계 3: 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸-2-카복실레이트의 제조

[1701] 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (277 mg, 0.395 mmol)를 메탄올 (20 mL) 내 2-브로모-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸 (1.0 g, 3.57 mmol) 및 트리에틸아민 (879 mg, 8.70 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 100 °C에서 일산화 탄소 분위기 (50 atm) 하에서 16 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/20) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (600 mg, 61%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 261.1  $[M+H]^+$ , 0.923min.

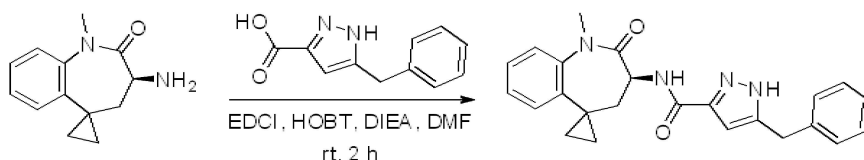
[1702] 단계 4: 5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸-2-카복시산의 제조

[1703] 리튬 히드록사이드 (5.4 mg, 2.0 mmol)를 테트라히드로푸란 (9 mL) 및 물 (3 mL) 내 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸-2-카복실레이트 (100 mg, 0.41 mmol)의 용액에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 상기 용액의 pH 값을 수성 염산 (1 N, 20 mL)으로 3-4로 조정하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (80 mg, 76%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 247.0  $[M+H]^+$ , 1.288 min.

[1704] 단계 5: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드의 제조

[1705] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 19 x 150 mm 5  $\mu$ m; 이동 상: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (20% 내지 80% 12 min에 걸쳐); 검출기, UV220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.49-7.18 (m, 9H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H). LC-MS (방법 V):  $m/z$  = 421.1  $[M+H]^+$ , 3.918 min.

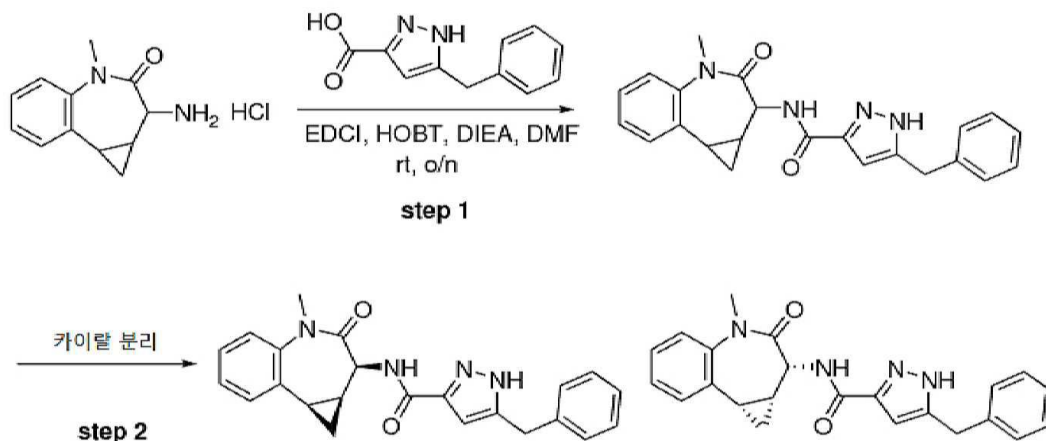
[1706] 실시예 59: 5-벤질-N-((3S)-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[1-벤즈아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1707]

[1708] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ) 및 ACN (50.0% ACN 내지 70.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.15 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 7H), 6.34 (s, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.51 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.43-0.37 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 401.2  $[M+H]^+$ , 1.994 min.

[1709] 실시예 60A 및 60B: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로판[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (60A) 및 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로판[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (60B)



[1710]

[1711]

단계 1: 5-벤질-N-(4-메틸-3-옥소-1,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[1712]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; 254/220 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 I): m/z = 387.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.405 min.

[1713]

단계 2: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[1714]

5-벤질-N-(7-메틸-6-옥소-7-아자트리시클로[6.4.0.0<sup>2,4</sup>]도데카-1(8),9,11-트리엔-5-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (30 mg, 0.077 mmol)을 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IC, 2.0 cm x 25 cm (5  $\mu$ m); 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 30 min에 걸쳐; 254/220 nm; RT1: 10.478 min; RT2: 13.826 min 표제 화합물을 얻었다:

[1715]

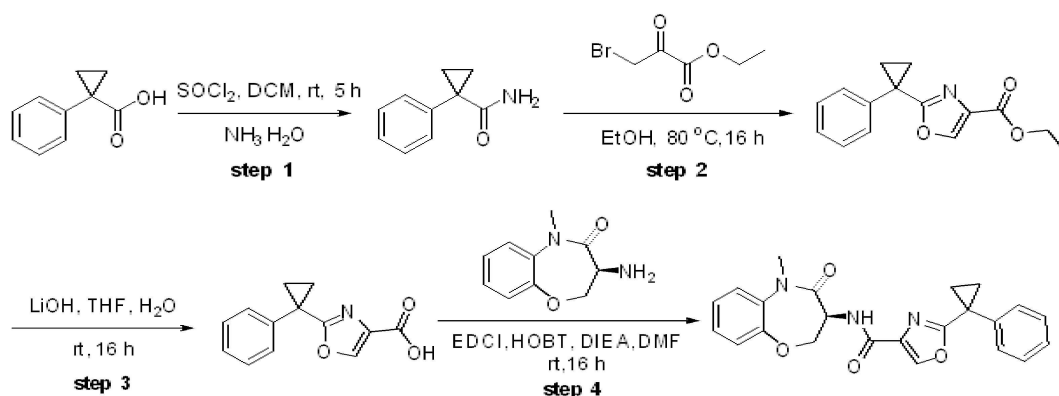
실시예 60A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41-7.08 (m, 9H), 6.57 (s, 1H), 4.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.18-1.92 (m, 2H), 1.16-0.88 (m, 2H). LC-MS (방법 J): m/z = 387.2 [M+H]<sup>+</sup>, 2.043 min.

[1716]

실시예 60B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.39-7.05 (m, 9H), 6.53 (s, 1H), 4.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.18-1.92 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 1H), 1.02-0.89 (m, 1H). LC-MS (방법 J): m/z = 387.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.409 min.

[1717]

실시예 61: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(1-페닐시클로프로필)옥사졸-4-카복사미드



[1718]



[1719] 단계 1: 1-페닐시클로프로판카복사미드의 제조

[1720] 디클로로메탄 (10 mL) 내 1-페닐시클로프로판카복시산 (1.62 g, 10.0 mmol)의 교반 용액에 티오닐 클로라이드 (6 g, 50.0 mmol)를 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 5 시간 동안 실온에서 교반하고 반응 혼합물을 높은 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 이후 암모늄 히드록사이드 (28%, 50 mL)에 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.50 g, 93%). LC-MS (방법 I):  $m/z = 162.1 [M+H]^+$ , 0.725 min.

[1721] 단계 2: 에틸 2-(1-페닐시클로프로필)옥사졸-4-카복실레이트의 제조

[1722] 에탄올 (10 mL) 내 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트 (970 mg, 5.0 mmol) 및 1-페닐시클로- 프로판카복사미드 (810 mg, 5.0 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 80 °C에서 질소 분위기 하에서 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 포화 수성 소듐 카보네이트 (30 mL) 및 식염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사 에테르, 1/10) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (420 mg, 33%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 258.1 [M+H]^+$ , 1.527 min.

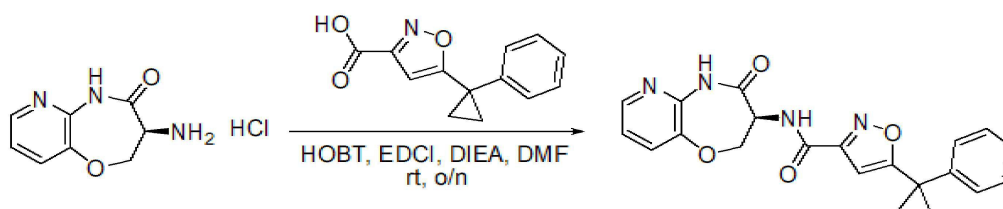
[1723] 단계 3: 2-(1-페닐시클로프로필)옥사졸-4-카복시산의 제조

[1724] 리튬 히드록사이드 (5.4 mg, 2.02 mmol)를 테트라히드로푸란 (9 mL) 및 물 (3 mL) 내 에틸 2-(1-페닐시클로프로필) 옥사졸-4-카복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 상기 용액의 pH 값을 수성 염산 (1 N, 5 mL)으로 6으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (67 mg, 76%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 230.1 [M+H]^+$ , 1.291 min.

[1725] 단계 4: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(1-페닐시클로프로필)옥사졸-4-카복사미드의 제조

[1726] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 19 x 150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ); 상 B: ACN (20% 내지 80% 12 min에 걸쳐); 검출기, UV220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49-7.19 (m, 9H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 404.2 [M+H]^+$ , 2.148 min.

[1727] 실시예 62: (S)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)이 옥사졸-3-카복사미드

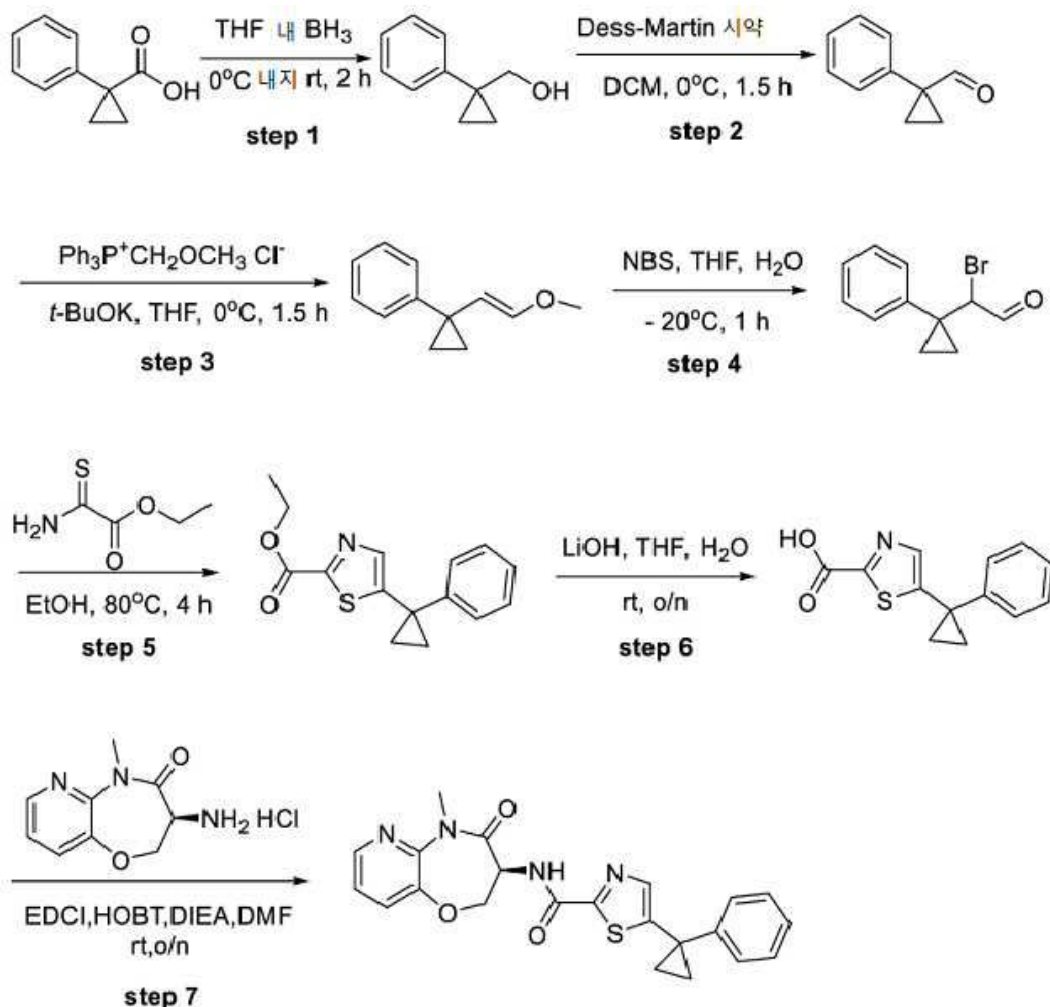


[1728]

[1729] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Select CSH Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 70% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.54 (s, 1H), 8.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 4.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.17 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 4H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 391.1 [M+H]^+$ , 1.981 min.

[1730]

실시예 63: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)티아졸-2-카복사미드



[1731]

[1732]

단계 1: (1-페닐시클로프로필)메탄올의 제조

[1733]

테트라히드로푸란 내 보란의 용액 (1 M, 60 mL, 60 mmol)를 테트라히드로푸란 (40 mL) 내 1-페닐시클로프로판 카복시산 (6.5 g, 40 mmol)의 용액에 0 °C에서 천천히 추가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물로 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 60 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (5.5 g, 93%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 131.2$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ , 1.125 min.

[1734]

단계 2: 1-페닐시클로프로판카브알데히드의 제조

[1735]

Dess-Martin 퍼아이오디난 (35.6 g, 84 mmol)를 디클로로메탄 (40 mL) 내 (1-페닐시클로프로필)메탄올 (5.4 g, 42 mmol)의 용액에 0 °C에서 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 0 °C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/10) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (4.4 g, 72%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 147.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.215 min.

[1736]

단계 3: (E)-(1-(2-메톡시비닐)시클로프로필)벤젠의 제조

[1737]

테트라히드로푸란 (30 mL) 내 메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (22.4 g, 65 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 내 포타슘 2-메틸프로판-2-올레이트 (1 M, 65 mL, 65 mmol)의 용액을 0 °C에서 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반하고 이후 1-페닐시클로프로판카브알데히드 (4.2 g, 29 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (100 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서

건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었고 (20 g 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[1738] 단계 4: 2-브로모-2-(1-페닐시클로프로필)아세트알데히드의 제조

[1739] 테트라히드로푸란 (20 mL) 및 물 (2 mL) 내 (E)-(1-(2-메톡시비닐)시클로프로필)벤젠 (3.8 g, 22 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (4.3 g, 24 mmol)를 -20 °C에서 부가하였다. 상기 용액을 -20 °C에서 1 시간 동안 교반하고 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었고 (8 g 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[1740] 단계 5: 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)티아졸-2-카복실레이트의 제조

[1741] 에탄올 (20 mL) 내 2-브로모-2-(1-페닐시클로프로필)아세트알데히드 (2 g, 8 mmol)의 용액에 에틸 2-아미노-2-티옥소아세테이트 (1.1 g, 8 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (310 mg, 14%). LC-MS (방법 I):  $m/z$  = 274.0  $[M+H]^+$ , 1.034 min.

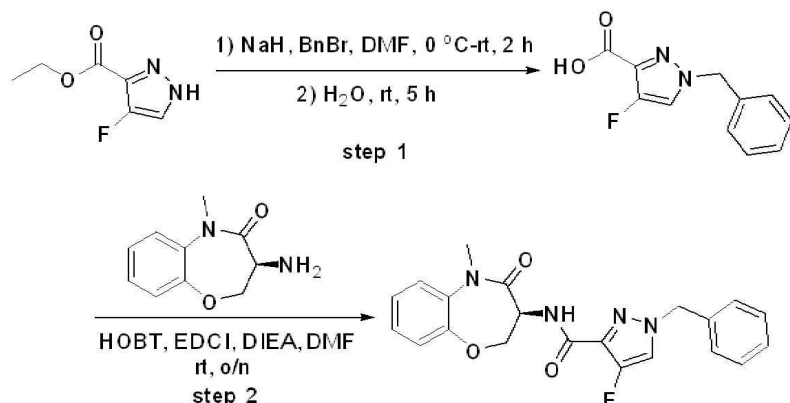
[1742] 단계 6: 5-(1-페닐시클로프로필)티아졸-2-카복시산의 제조

[1743] 리튬 히드록사이드 (52.8 mg, 2.2 mmol)를 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 물 (1 mL) 내 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)티아졸-2-카복실레이트 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에서 농축하고 물 (10 mL)로 희석하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 pH = 5로 조정하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었고 (49 mg, 56%), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 246.1  $[M+H]^+$ , 1.200 min.

[1744] 단계 7: S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)티아졸-2-카복사미드

[1745] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 19 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ); 상 B: ACN (45% 내지 65% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 6H), 4.88-4.71 (m, 2H), 4.52 (dd,  $J$  = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.47 (s, 4H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 421.3  $[M+H]^+$ , 1.729 min.

[1746] 실시예 64: (S)-1-벤질-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1747]

[1748] 단계 1: 1-벤질-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

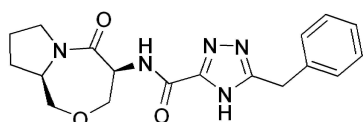
[1749] 소듐 하이드라이드 (60%, 1 g, 25 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 에틸 4-플루오로-1H-피라졸-3-카

복실레이트 (1.2 g, 7.6 mmol)의 용액에 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하고 이후 벤질 브로마이드 (1.36 g, 8.0 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 물 (20 mL)를 한방울씩 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 이후 실온에서 5 h 동안 교반하였다. 상기 용액의 pH 값을 수성 염산 (1 N, 20 mL)으로 7로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 이후 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; 254 nm 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (370 mg, 22%). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 221.1  $[M+H]^+$ , 1.206 min.

[1750] 단계 2: (S)-1-벤질-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하드로벤조[b][1,4] 옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[1751] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 x 150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; 검출기, UV220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.39-7.21 (m, 6H), 5.26 (s, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.47 (s, 3H). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 395.2  $[M+H]^+$ , 1.474 min.

[1752] 실시예 65: N-[(4S,9aR)-5-옥소-옥타하드로피롤로[2,1-c][1,4]옥사제핀-4-일]-5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드

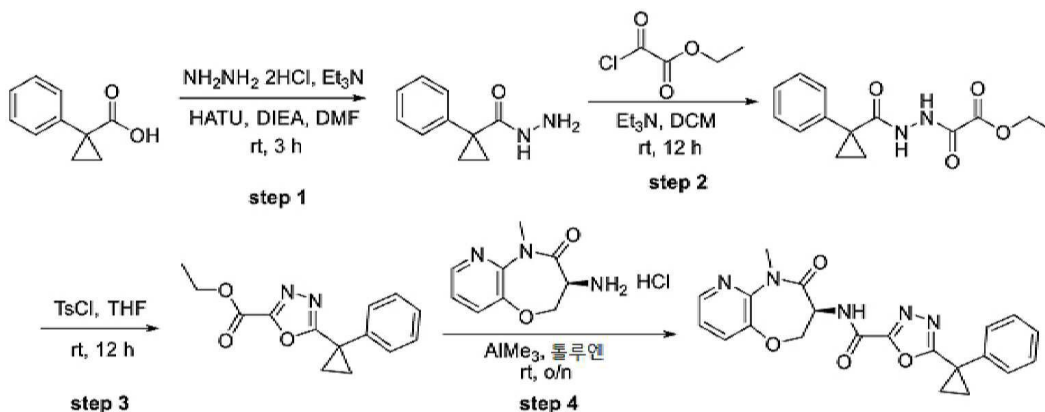


[1753]

[1754] 표제 화합물을 실시예 27에서 기술된 절차를 사용하여 N-Boc-D-프롤리놀로부터 제조하였다.

[1755] 미정제 생성물을 KP-NH 변형 실리카 겔 ( $CH_2Cl_2$ -MeOH, 97:3 내지 90:10)상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J$ =6.3 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 5H), 4.90 (ddd,  $J$ =9.3, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.17 (dd,  $J$ =11.7, 2.6 Hz, 1H), 4.09 (q,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 3.98 (d,  $J$ =12.5 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.24 (dd,  $J$ =12.8, 9.3 Hz, 1H), 2.33-2.17 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H). LC-MS (방법 A):  $m/z$  = 356.4  $[M+H]^+$ , 0.71 min.

[1756] 실시예 66: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드

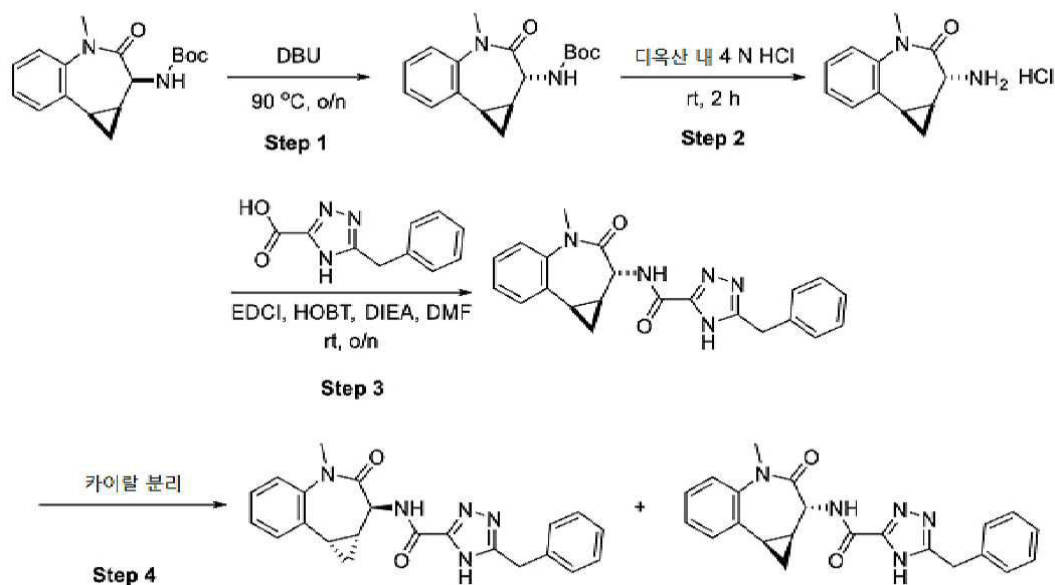


[1757]

[1758] 단계 1: 1-페닐시클로프로판카보하이드라지드의 제조

- [1759] 트리에틸아민 (93.5 g, 925.5 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (300 mL) 내 히드라진 2염산 (32.1 g, 308.6 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 내 1-페닐시클로프로판카복시산 (10.0 g, 61.7 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (28.2 g, 74.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (23.9 g, 185.1 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (500 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (5 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (6 g, 55.2%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 177.0$   $[M+H]^+$ , 1.139 min.
- [1760] 단계 2: 에틸 2-옥소-2-(2-(1-페닐시클로프로판카보닐)히드라지닐)아세테이트의 제조
- [1761] 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (1.56 g, 11.4 mmol)를 디클로로메탄 (40 mL) 내 1-페닐시클로프로판 카보히드라이드 (2.00 g, 11.4 mmol) 및 트리에틸아민 (3.44 g, 34.1 mmol)의 교반 용액에 실온에서 추가하였다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (40 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (3 g, 96.7%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 277.0$   $[M+H]^+$ , 0.676 min.
- [1762] 단계 3: 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복실레이트의 제조
- [1763] 토실 클로라이드 (0.80 g, 3.62 mmol)를 디클로로메탄 (25 mL) 내 에틸 2-옥소-2-(2-(1-페닐시클로프로판카보닐)히드라지닐)아세테이트 (1.0 g, 3.62 mmol) 및 트리에틸아민 (1.1 g, 6.6 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 25 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.80 g, 85.6%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 259.0$   $[M+H]^+$ , 1.457 min.
- [1764] 단계 4: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드의 제조
- [1765] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), ACN (40% ACN 내지 70% B 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 6H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.70-1.69 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 406.3$   $[M+H]^+$ , 2.463 min.
- [1766] 실시예 67A 및 67B: 5-벤질-N-((1aR,2S,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (67A) 및 5-벤질-N-((1aS,2R,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (67B)





[1767]

[1768] 단계 1: *tert*-부틸 (*trans*-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)카바메이트의 제조

[1769] 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 내 *tert*-부틸 (*cis*-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)카바메이트 (100 mg, 0.33 mmol)의 용액을 90 °C에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/8) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (60 mg, 60%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 325.0 [M+Na]^+$ , 0.930 min.

[1770] 단계 2: *trans*-2-아미노-4-메틸-1,1a,2,8b-테트라하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 염산의 제조

[1771] 1,4-디옥산 (2 mL) 내 *tert*-부틸 (*trans*-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)카바메이트 (60 mg, 0.20 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 5 mL, 20 mmol)의 용액을 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (40 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 S):  $m/z = 203.3 [M+H]^+$ , 0.592 min.

[1772] 단계 3: *trans*-5-벤질-N-(4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1773] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; 254/220 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 J):  $m/z = 388.2 [M+H]^+$ , 1.305 min.

[1774] 단계 7: 5-벤질-N-((1aR,2S,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 5-벤질-N-((1aS,2R,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

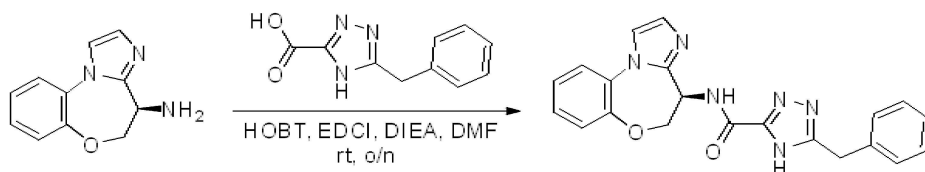
[1775] *trans*-5-벤질-N-(4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (25 mg, 0.065 mmol)의 거울상체를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak ID-2, 2  $\times$  25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 17 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 22 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; RT 1: 11.72 min; RT 2: 18.02 min 표제 화합물을 얻었다.

[1776] 실시예 67A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (300 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.19 (m, 9H), 4.23-4.13 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 1H), 0.79-

0.65 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 388.2$   $[M+H]^+$ , 1.806 min.

[1777] 실시예 67B (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (300 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.19 (m, 9H), 4.23-4.13 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 1H), 0.79-0.65 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 388.2$   $[M+H]^+$ , 1.812 min.

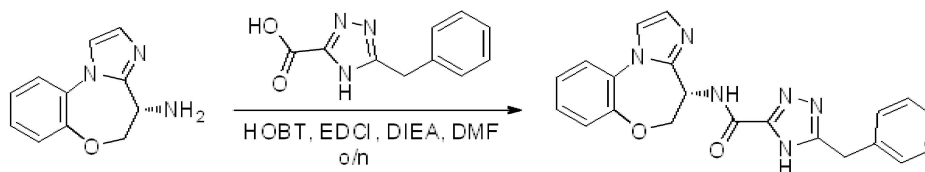
[1778] 실시예 68A: (R)-5-벤질-N-(4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1779]

[1780] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼  $19 \times 150$  mm  $5 \mu m$ ; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.42 (s, 1H), 8.80 (br. s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.07 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.40-5.29 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 2H), 4.14 (s, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 387.1$   $[M+H]^+$ , 1.322 min.

[1781] 실시예 68B: (S)-5-벤질-N-(4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드

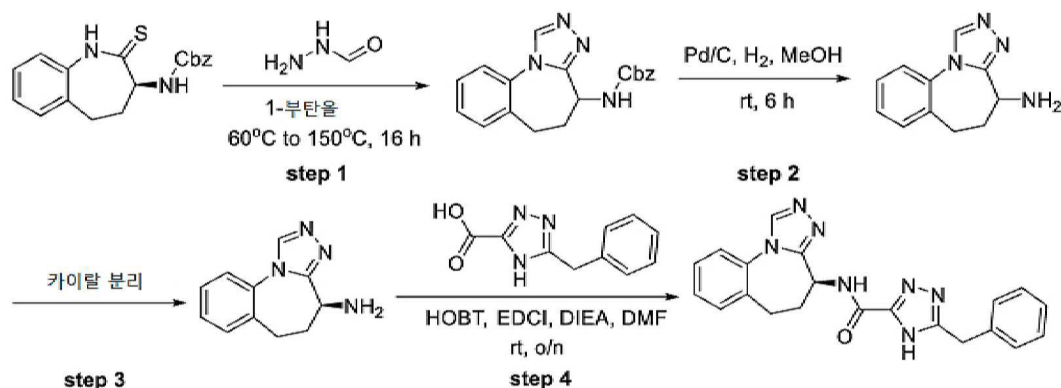


[1782]

[1783] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼  $19 \times 150$  mm  $5 \mu m$ ; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.39 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 8H), 7.07 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 2H), 4.14 (s, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 387.1$   $[M+H]^+$ , 1.325 min.

[1784] 실시예 69A 및 69B: (S)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (69A) 및 (R)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (69B)





단계 1: 벤질 (5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-일)카바메이트의 제조

포밀히드라진 (0.54 g, 9 mmol)를 1-부탄올 (15 mL) 내 (S)-벤질 (2-티옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)카바메이트 (1.00 g, 3 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 60 °C에서 1 시간 동안 및 150 °C에서 동안 15 시간 교반 후, 반응 혼합물을 높은 진공 하에서 농축하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.64 g, 63%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 335.1 [M+H]^+$ , 0.746 min.

단계 2: 5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-아민의 제조

메탄올 (20 mL) 내 벤질 (5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-일)카바메이트 (0.63 g, 1.9 mmol)를 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.2 g)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 6 h 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (0.36 g, 95%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 201.1 [M+H]^+$ , 0.848 min.

단계 3: (S)-5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-아민 및 (R)-5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-아민의 제조

5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-아민 (0.36 g, 1.8 mmol)의 거울상체를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: MTBE, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 15 mL/min; 구배: 60% B 내지 60% B 23 min에 걸쳐; 220/254 nm; RT 1: 12.04 min; RT 2: 20.81 min 표제 화합물을 얻었다.

백색 고체로서 (S)-5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-아민 (제 1 용리 이성질체): 110 mg (62%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 201.1 [M+H]^+$ , 0.848 min.

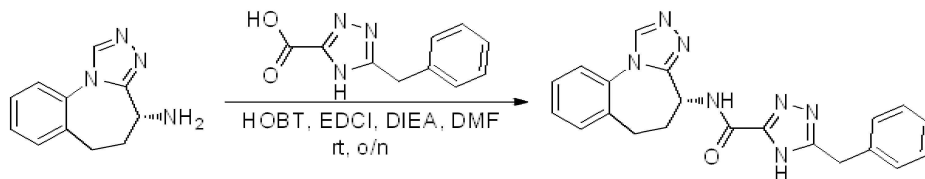
백색 고체로서 (R)-5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-아민 (제 2 용리 이성질체): 110 mg (62%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 201.1 [M+H]^+$ , 0.848 min.

단계 4: (S)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5  $\mu$ m, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 40% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.39 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.38-7.23 (m, 5H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 386.2 [M+H]^+$ , 1.489 min.

실시예 69B: (R)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸

-3-카복사미드



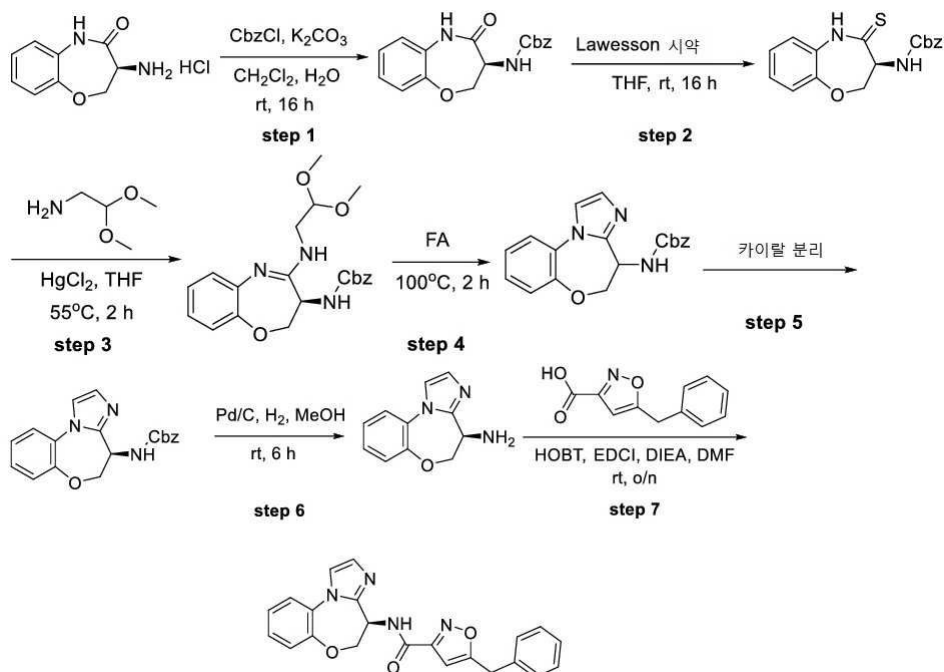
[1797]

[1798]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 40% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.39 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.37-7.22 (m, 5H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 386.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.486 min.

[1799]

실시예 70A: (R)-5-벤질-N-(4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드



[1800]

[1801]

단계 1: (S)-벤질 (4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트의 제조

[1802]

물 (9 mL) 내 포타슘 카보네이트 (4.8 g, 35 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (70 mL) 내 (S)-3-아미노-2,3-디히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 염산 (1.5 g, 7 mmol)의 용액에 부가하고 이후 벤질 클로로포르메이트 (1.8 g, 10.5 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (20 mL)로 세척하고 높은 진공 하에서 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.44 g, 66%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 313.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.365 min.

[1803]

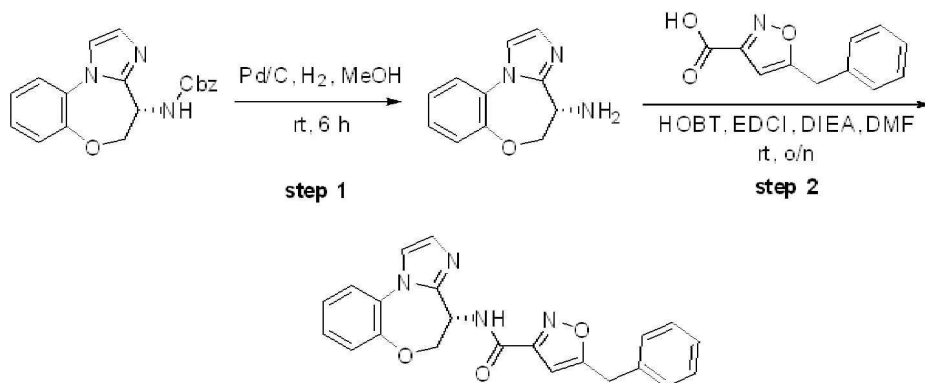
단계 2: (S)-벤질 4-티옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조

[1804]

Lawesson 시약 (2.43 g, 6 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL) 내 (S)-벤질 4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (1.9 g, 6 mmol)의 용액에 부가하고 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (1.85 g 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 351.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 0.946 min.

- [1805] 단계 3: (R)-벤질 4-(2,2-디메톡시에틸아미노)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]-옥사제핀-3-일카바메이트의 제조
- [1806] 2,2-디메톡시에탄아민 (2.37 g, 22.6 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL) 내 (S)-벤질 4-티옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (1.85 g, 5.65 mmol) 및 수은 디클로라이드 (2.0 g, 7.35 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 55 °C에서 2 시간 동안 교반하고 실온까지 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (100 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (2.20 g, 98%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 400.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.157 min.
- [1807] 단계 4: 벤질 (4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)카바메이트의 제조
- [1808] 포름산 (15 mL, 96%) 내 (R)-벤질 4-(2,2-디메톡시에틸아미노)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]-옥사제핀-3-일카바메이트 (2.2 g, 5.5 mmol)의 용액을 100°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 흑색 침강물을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 물 (50 mL)로 희석하고, 수성 소듐 히드록사이드 (1 N, 30 mL)로 pH = 6로 염기성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.45 g, 24%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 336.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.655 min.
- [1809] 단계 5: (S)-벤질 (4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)카바메이트 (제 1 용리 이성질체) 및 (R)-벤질 (4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)카바메이트 (제 2 용리 이성질체)의 제조
- [1810] 벤질 (4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)카바메이트 (450 mg, 1.35 mmol)의 거울상체를 다음 조건으로 SFC에 의해 분리하여: 칼럼: CHIRALPAK-IC-SFC, 5 cm × 25 cm (5 μm); 이동 상 A: CO<sub>2</sub> 50%, 이동 상 B: MeOH: 50%; 흐름 속도: 150 mL/min; 220 nm; RT 1: 5.65 min; RT 2: 6.91 min 표제 화합물을 얻었다:
- [1811] 백색 고체로서 (S)-벤질 (4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)카바메이트: (250 mg, 56%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 336.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.655 min.
- [1812] 백색 고체로서 (R)-벤질 (4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)카바메이트 (제 2 용리 이성질체): (200 mg, 45%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 336.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.655 min.
- [1813] 단계 6: (R)-4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-아민의 제조
- [1814] 메탄올 (20 mL) 내 (R)-벤질 (4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)카바메이트 (0.25 g, 0.75 mmol)를 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.5 g)의 존재 하에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.14 g, 93%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 202.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.758 min.
- [1815] 단계 7: (R)-5-벤질-N-(4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조
- [1816] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 × 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 8H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 2H), 4.24 (s, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 387.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.579 min.

[1817] 실시예 70B: (S)-5-벤질-N-(4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드



[1818]

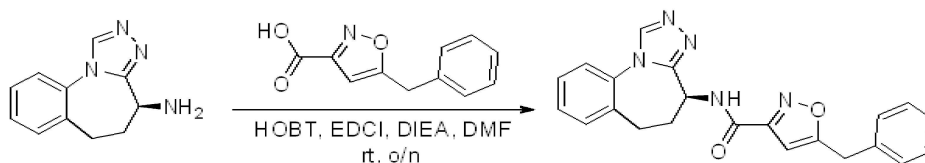
[1819] 단계 1: (S)-4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-아민의 제조

[1820] 메탄올 (20 mL) 내 (S)-벤질 (4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)카바메이트 (0.2 g, 0.6 mmol)를 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.2 g)의 존재 하에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 6 h 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.11 g, 92%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 202.1$   $[M+H]^+$ , 0.758 min.

[1821] 단계 2: (S)-5-벤질-N-(4,5-디히드로벤조[b]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1822] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 45% B 내지 57% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 8H), 7.07 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.24 (s, 2H). LC-MS (방법 V):  $m/z = 387.1$   $[M+H]^+$ , 2.491 min.

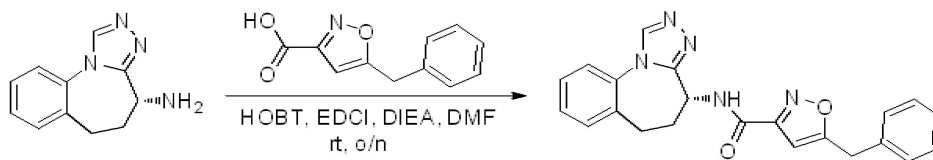
[1823] 실시예 71A: (S)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드



[1824]

[1825] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (10mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 58% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 386.2$   $[M+H]^+$ , 1.805 min.

[1826] 실시예 71B: (R)-5-벤질-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]아제핀-4-일)이속사졸-3-카복사미드



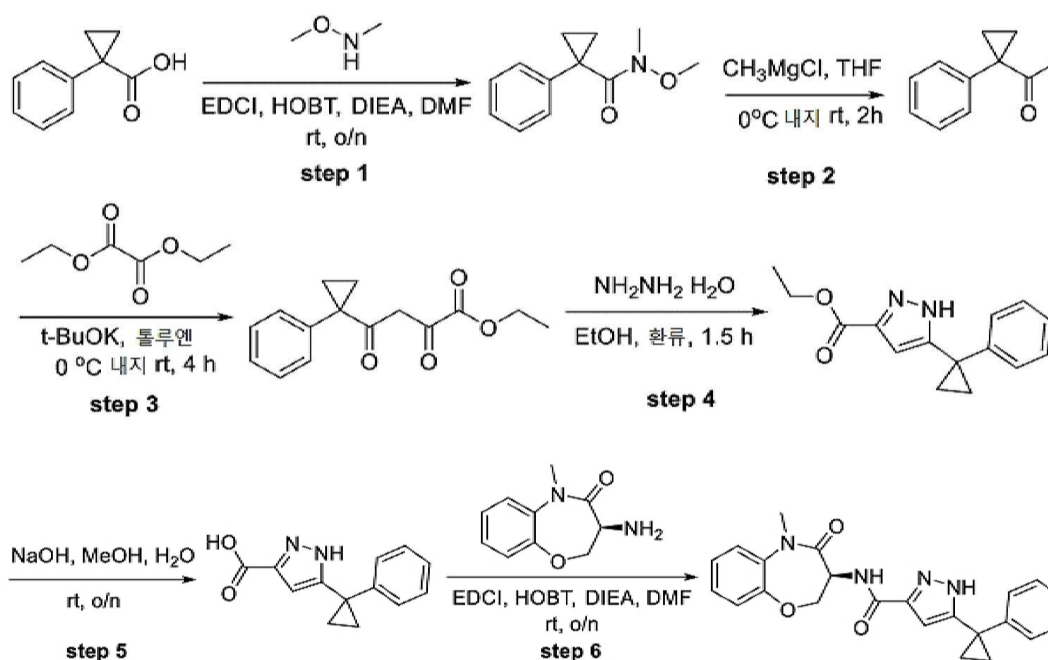
[1827]

[1828]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 386.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.809 min.

[1829]

실시예 72: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1830]

[1831]

[1832]

단계 1: N-메톡시-N-메틸-1-페닐시클로프로판카복사미드의 제조

[1833]

N,N-디이소프로필에틸아민 (47.2 g, 219.6 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (60 mL) 내 1-페닐시클로프로판카복사산 (10.0 g, 61.7 mmol), O,N-디메틸히드록실아민 염산 (6.5 g, 67.8 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이미드 염산 (14.2 g, 73.9 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (10.0 g, 73.9 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (300 mL) 및 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/20) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (11.2 g, 89.6%). LC-MS (방법 K):  $m/z$  = 206.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.489 min.

[1834]

단계 2: 1-(1-페닐시클로프로필)에탄온의 제조

[1835]

테트라히드로푸란 내 메틸마그네슘 브로마이드 (3 M, 14 mL, 42 mmol)의 용액에 0  $^{\circ}\text{C}$ 에서 테트라히드로푸란 (50 mL) 내 N-메톡시-N-메틸-1-페닐시클로프로판카복사미드 (11.2 g, 24.4 mmol)의 용액을 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드 (50 mL)로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 80 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/20) 표제 화합물을 무색 오



일로서 얻었다 (7.4 g, 85%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 161.0 [M+H]^+$ , 0.889 min.

[1836] 단계 3: 에틸 2,4-디옥소-4-(1-페닐시클로프로필)부타노에이트의 제조

[1837] 톨루엔 (8 mL) 내 1-(1-페닐시클로프로필)에탄온 (1.92 g, 12 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (2.1 g, 14.4 mmol)의 혼합물에 0 °C에서 포타슘 2-메틸프로판-2-올레이트 (1.7 g, 15.6 mmol)를 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하였다 (20 mL). 결과로서 얻어진 혼합물을 수성 염산 (1 N)으로 pH = 6까지 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.95 g, 61%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 261.2 [M+H]^+$ , 1.076 min.

[1838] 단계 4: 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[1839] 에탄올 (8 mL) 내 에틸 2,4-디옥소-4-(1-페닐시클로프로필)부타노에이트 (800 mg, 3.0 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (80% 수성 용액, 200 mg, 3.0 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 1.5 시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (550 mg, 70%). LC-MS (방법 K):  $m/z = 256.7 [M+H]^+$ , 1.640 min.

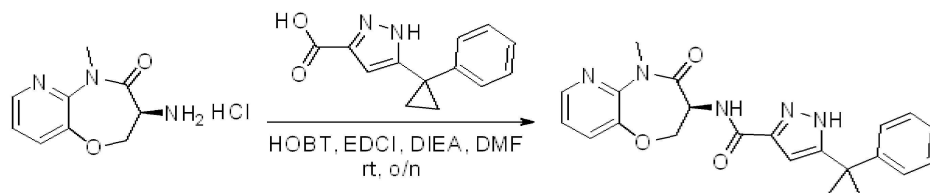
[1840] 단계 5: 5-(1-페닐시클로프로필)-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

[1841] 메탄올 (4.5 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1H-피라졸-3-카복실레이트 (470 mg, 1.8 mmol)의 용액에 소듐 히드록사이드 (432 mg, 10.8 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (20 mL) 수성 염산 (1 N)를 사용하여 pH = 5으로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (280 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 K):  $m/z = 228.7 [M+H]^+$ , 1.434 min.

[1842] 단계 6: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[1843] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), ACN (40% ACN 내지 65% B 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 13.16 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.38-7.17 (m, 8H), 6.34 (s, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.60-4.28 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.39-1.16 (m, 4H). LC-MS (방법 O):  $m/z = 403.05 [M+H]^+$ , 1.511 min.

[1844] 실시예 73: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1H-피라졸-3-카복사미드

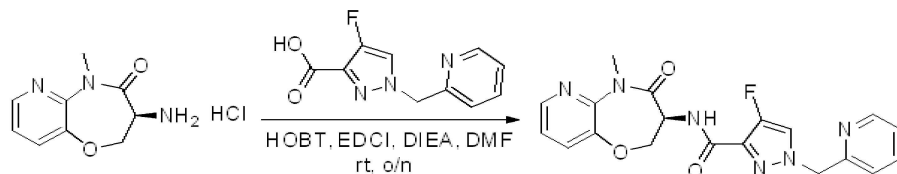


[1845]

[1846] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5  $\mu$ m, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.18 (s, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 8.24 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.36-7.20 (m, 6H), 6.54-6.35 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H),

3.35 (s, 3H), 1.34-1.30 (m, 4H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 404.2 [M+H]^+$ , 1.872 min.

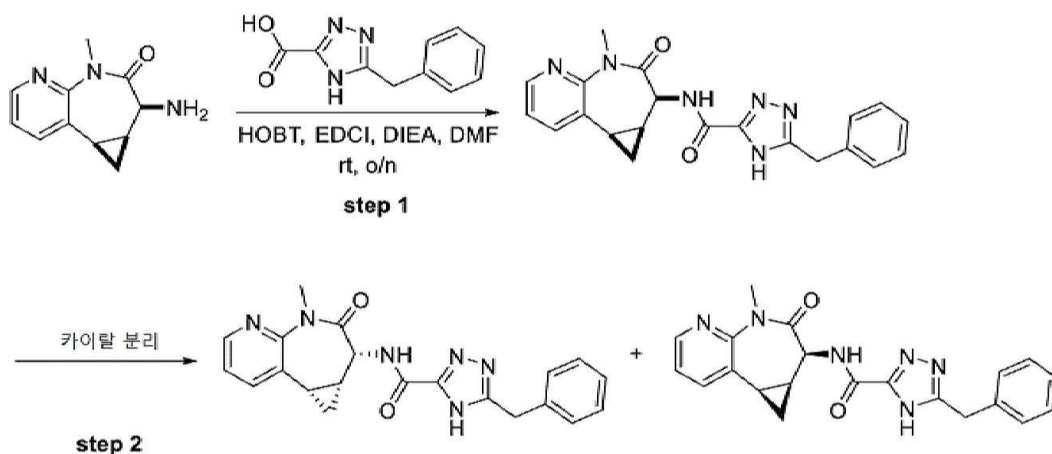
[1847] 실시예 74: (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1848]

[1849] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 5% B 내지 57% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (방법 V):  $m/z = 397.1 [M+H]^+$ , 2.159 min.

[1850] 실시예 75A 및 75B: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (75A) 및 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (75B)



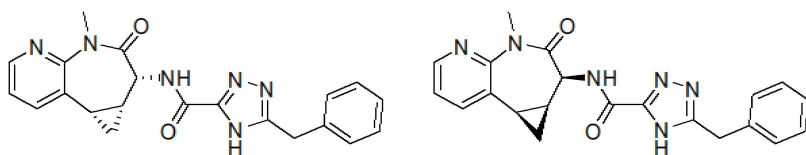
[1851]

[1852] 단계 1: 5-벤질-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[1853] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X bridge Prep C18, 19  $\times$  150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 상 B: ACN (20% 내지 80% 12 min에 걸쳐); 검출기, UV 220 & 254 nm 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (55 mg, 44.3%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 389.2 [M+H]^+$ , 1.111 min.

[1854] 단계 2: 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조





[1855]

[1856]

5-벤질-N-(*cis*-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (55 mg, 0.14 mmol)의 거울상체를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IC, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 19 mL/min; 구배: 35% B 내지 35% B 18.5 min 에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; RT 1: 13.00 min; RT 2: 15.67 min 표제 화합물을 얻었다:

[1857]

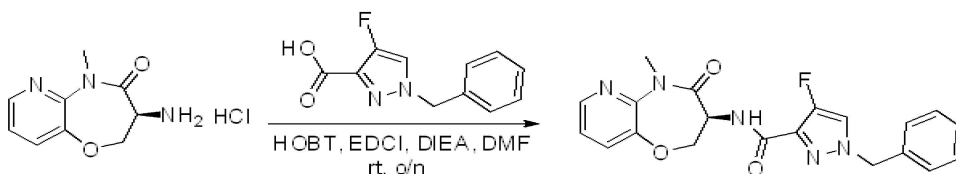
실시예 75B (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 6H), 4.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 1H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 389.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.651 min.

[1858]

실시예 75A (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.38-7.23 (m, 6H), 4.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 1H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 389.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.656 min.

[1859]

실시예 76: (S)-1-벤질-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



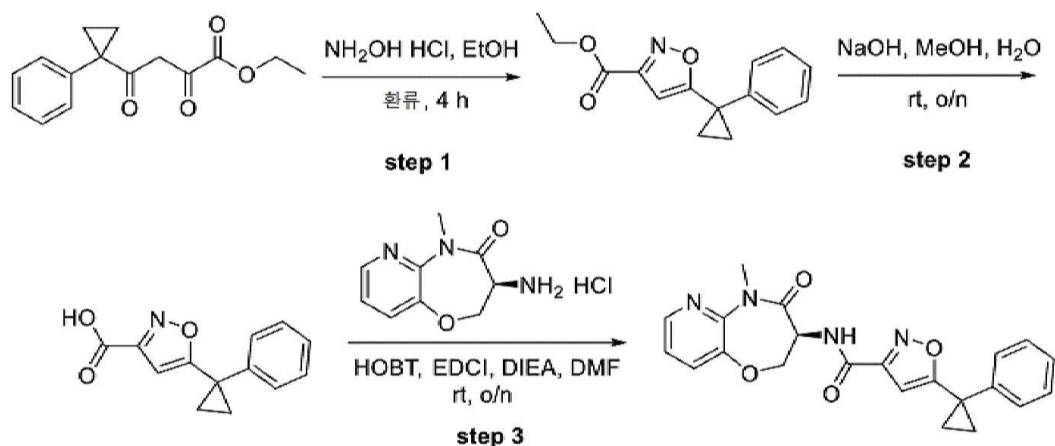
[1860]

[1861]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 × 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 32% B 내지 54% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.37 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 396.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.893 min.

[1862]

실시예 77: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)이속사졸-3-카복사미드



[1863]

[1864] 단계 1: 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)이속사졸-3-카복실레이트의 제조

[1865] 에탄올 (10 mL) 내 에틸 2,4-디옥소-4-(1-페닐시클로프로필)부타노에이트 (970 mg, 3.7 mmol)의 혼합물에 히드록실아민 염산 (255 mg, 3.7 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 가열하고 4 시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (260 mg, 27%). LC-MS (방법 K):  $m/z = 258.1 [M]^+$ , 1.603 min.

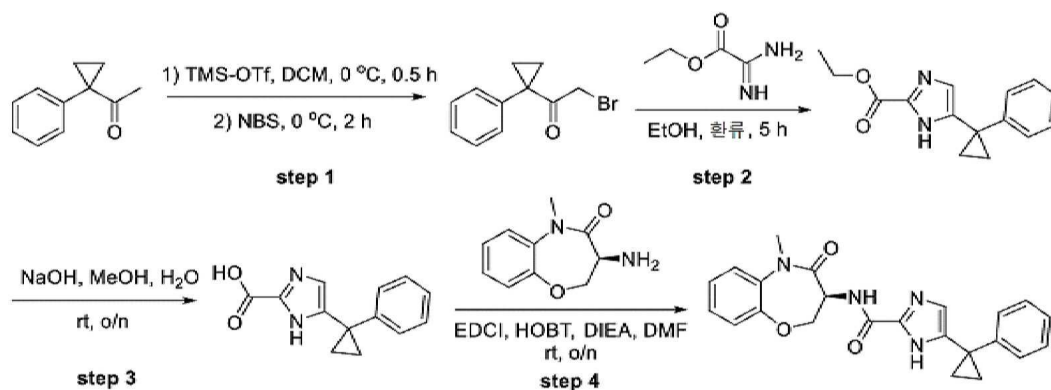
[1866] 단계 2: 5-(1-페닐시클로프로필)이속사졸-3-카복시산의 제조

[1867] 메탄올 (3 mL) 및 물 (1 mL) 내 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)이속사졸-3-카복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol)의 용액에 소듐 히드록사이드 (93 mg, 2.33 mmol)를 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 건조시까지 농축하고 물 (10 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 pH = 5로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (80 mg 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z = 229.9 [M+H]^+$ , 0.840 min.

[1868] 단계 3:  
(S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1869] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 75% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 6H), 6.38 (s, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 405.1 [M+H]^+$ , 2.134 min.

[1870] 실시예 78: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-2-카복사미드



[1871]

[1872]

[1873]

단계 1: 2-브로모-1-(1-페닐시클로프로필)에탄온의 제조

디클로로메탄 (100 mL) 내 1-(1-페닐시클로프로필)에탄온 (4.0 g, 25.0 mmol) 및 트리에틸아민 (5.0 g, 50 mmol)의 용액에 0 °C에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (5.55 g, 25.0 mmol)를 부가하였다. 0.5 시간 동안 교반 이후, 1-브로모피롤리딘-2,5-디온 (4.9 g, 27.5 mmol)를 조금씩 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 다시 2 시간 동안 교반하고, 100 mL의 물로 킨칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 80 mL). 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/20) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (3.4 g, 57%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 238.8$   $[M+H]^+$ , 0.971 min.

[1874]

단계 2: 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-2-카복실레이트의 제조

[1875]

에탄올 (50 mL) 내 2-브로모-1-(1-페닐시클로프로필)에탄온 (3.4 g, 14.2 mmol), 에틸 2-아미노-2-이미노아세테이트 (1.65 g, 14.2 mmol) 및 트리에틸아민 (4.3 g, 42.6 mmol)의 용액을 환류에서 5 h 동안 가열하였다. 감압 하에서 농축하고 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (520 mg, 14%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 257.0$   $[M+H]^+$ , 1.000 min.

[1876]

단계 3: 5-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-2-카복시산의 제조

[1877]

메탄올 (9 mL) 및 물 (3 mL) 내 에틸 5-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 (300 mg, 1.2 mmol)의 용액에 소듐 히드록사이드 (288 mg, 7.2 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 pH = 5로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (130 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 229.1$   $[M+H]^+$ , 0.906 min.

[1878]

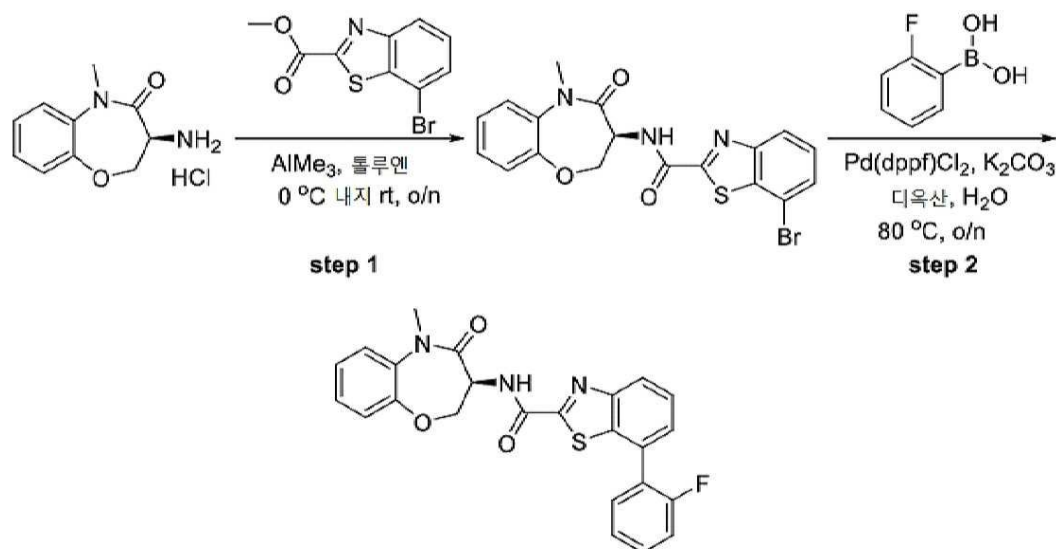
단계 4: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사스피로[3.5]undec-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-2-카복사미드의 제조

[1879]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), ACN (40% ACN 내지 70% B 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.11-12.79 (m, 1H), 8.32-8.17 (m, 1H), 7.51 (dd,  $J = 7.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.37-7.16 (m, 8H), 6.85-6.44 (m, 1H), 4.88-4.74 (m, 1H), 4.66-4.50 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 2H). LC-MS (방법 Q):  $m/z = 403.3$   $[M+H]^+$ , 1.533 min.

[1880]

실시예 79: (S)-7-(2-플루오로페닐)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사스피로[3.5]undec-3-일)벤조[d]티아졸-2-카복사미드



[1881]

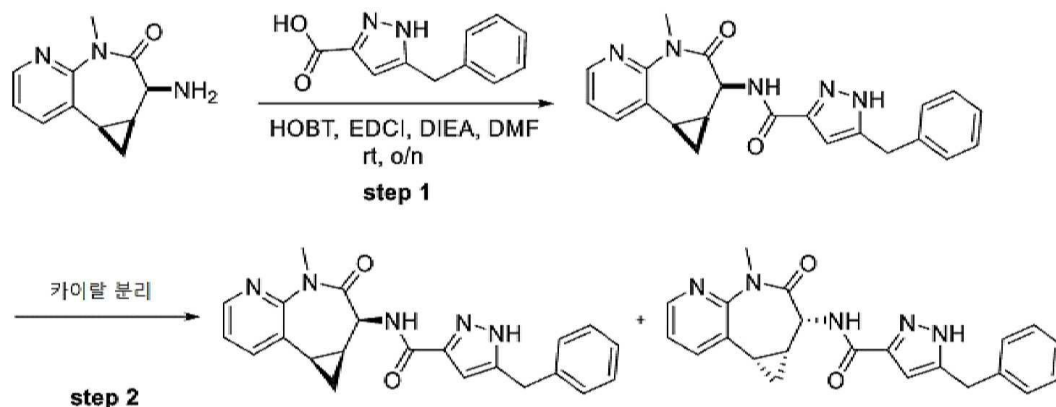
[1882] 단계 1: (S)-7-브로모-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4] 옥사제핀-3-일)벤조[d]티아졸-2-카복사미드의 제조

[1883] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 황색 고체로서 표제 화합물 (370 mg)을 제공하고 이를 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다. LC-MS (방법 S):  $m/z = 432.2$   $[M+H]^+$ , 1.102 min.

[1884] 단계 2: 7-(2-플루오로페닐)-N-((S)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조 [b][1,4] 옥사제핀-3-일)벤조[d]티아졸-2-카복사미드의 제조

[1885] [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (29 mg, 0.04mmol)를 디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 내 (S)-7-브로모-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)벤조[d]티아졸-2-카복사미드 (170 mg, 0.39 mmol), 2-플루오로페닐보론산 (85 mg, 0.59 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (109 mg, 0.79 mmol)의 혼합물에 질소의 분위기 하에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 3% B 내지 38% B 7 min에 걸쳐; 254 & 220 nm; Rt: 6.33 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.31-9.29 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.29-8.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 5H), 4.89-4.72 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.33 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 448.3$   $[M+H]^+$ , 1.884 min.

[1886] 실시예 80A 및 80B: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (80A) 및 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (80B)



[1887]

[1888] 단계 1: 5-벤질-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[1889] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5 μm, 19 mm × 250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 D): m/z = 388.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.757 min.

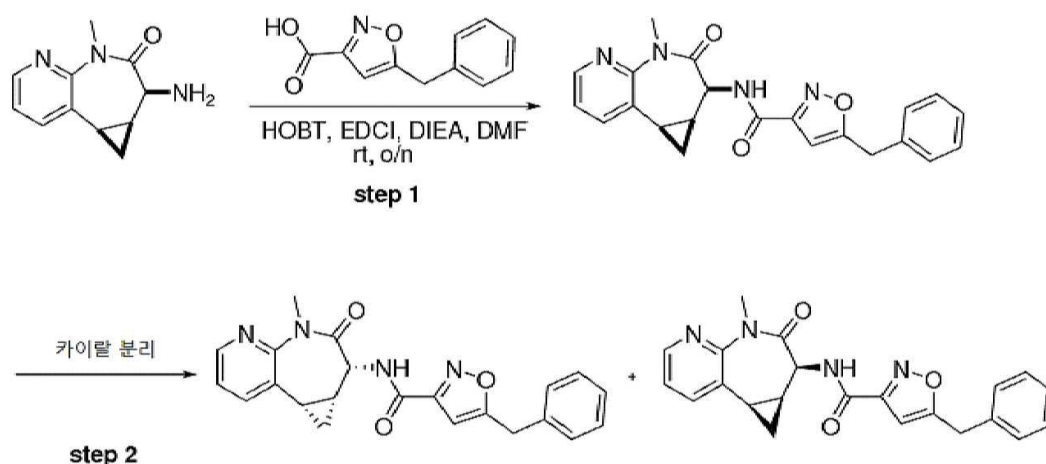
[1890] 단계 2: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로 시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[1891] 5-벤질-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (60 mg, 0.16 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: 카이랄 IC, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 60% B 내지 60% B 16.5 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; RT 1: 8.27 min; RT 2: 13.00 min 표제 화합물을 얻었다:

[1892] 실시예 80A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.38 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 1H). LC-MS (방법 D): m/z = 388.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.757 min.

[1893] 실시예 80B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.38 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 1H). LC-MS (방법 D): m/z = 388.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.757 min.

[1894] 실시예 81A 및 81B: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)이속사졸-3-카복사미드 (81A) 및 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)이속사졸-3-카복사미드 (81B)



[1895]

[1896] 단계 1: 5-벤질-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)이속사졸-3-카복사미드의 제조

[1897] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 × 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법

D):  $m/z = 389.1$   $[M+H]^+$ , 2.036 min.

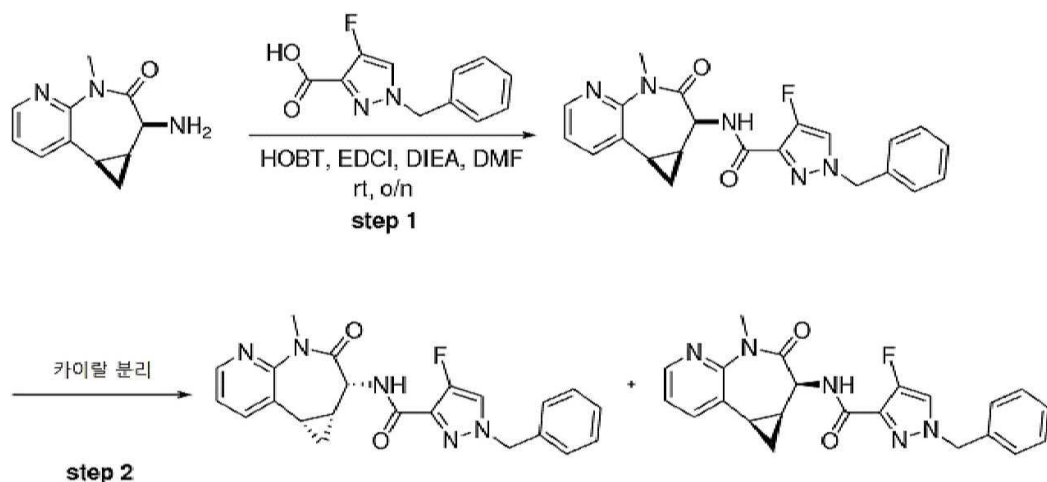
[1898] 단계 2: 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)이속사졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)이속사졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[1899] 5-벤질-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)이속사졸-3-카복사미드 (60 mg, 0.15 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IC,  $2 \times 25$  cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 18 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 17 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; RT 1:12.098 min; RT 2: 14.358 min 표제 화합물을 얻었다:

[1900] 실시예 81B (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.40 (dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 4.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.25-1.06 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 389.1$   $[M+H]^+$ , 2.036 min.

[1901] 실시예 81A (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.40 (dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 4.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.22-1.06 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 389.1$   $[M+H]^+$ , 2.027 min.

[1902] 실시예 82A 및 82B: 1-벤질-4-플루오로-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (82A) 및 1-벤질-4-플루오로-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (82B)



[1903]

[1904] 단계 1: 1-벤질-4-플루오로-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[1905] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 백색 고체 로서 얻었다 (58 mg, 50%). LC-MS (방법 V):  $m/z = 406.1$   $[M+H]^+$ , 2.852 min.

[1906] 단계 2: 1-벤질-4-플루오로-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 1-벤질-4-플루오로-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[1907] 1-벤질-4-플루오로-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)

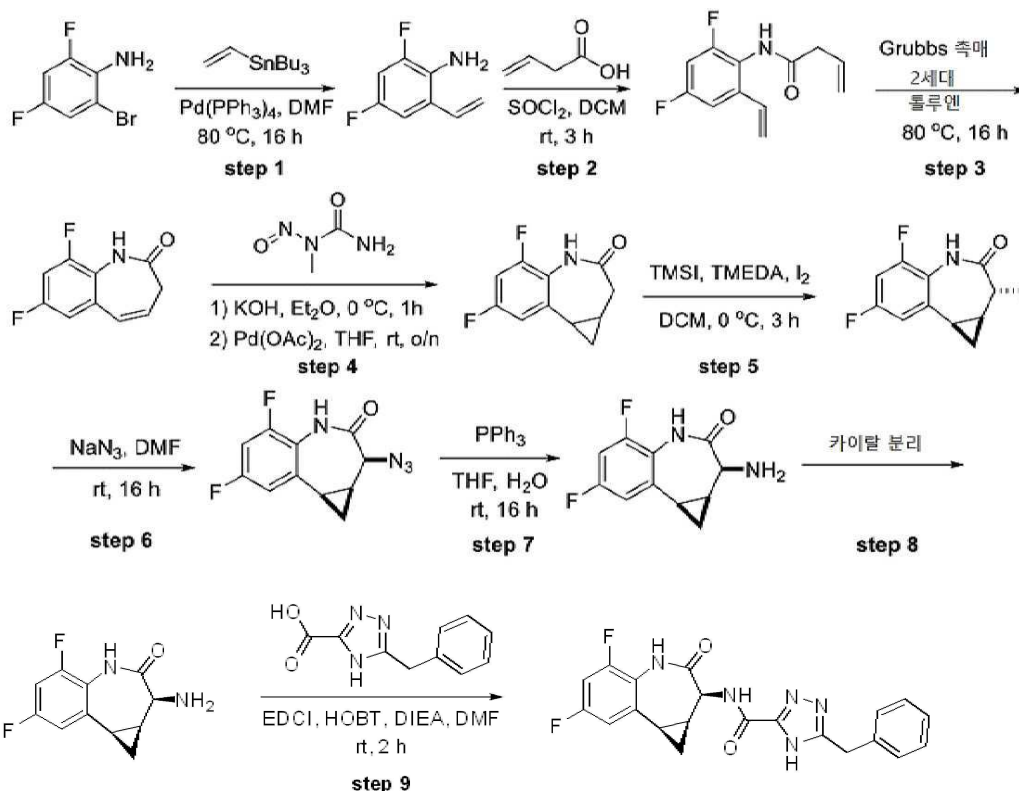


-1H-피라졸-3-카복사미드 (58 mg, 0.15 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IC, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 18 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 23 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; RT 1: 10.936 min; RT 2: 16.976 min 표제 화합물을 얻었다:

[1908] 실시예 82B (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.39 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.12-1.03 (m, 1H). LC-MS (방법 V): *m/z* = 406.1 [M+H]<sup>+</sup>, 2.852 min.

[1909] 실시예 82A (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.38 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 1H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 406.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.932 min.

[1910] 실시예 83A: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1911]

[1912]

[1913] 단계 1: 2,4-디플루오로-6-비닐벤젠아민의 제조

[1914] N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 내 2-브로모-4,6-디플루오로아닐린 (10.0 g, 48.0 mmol)의 용액에 트리부틸(에테닐)스타난 (18.0 g, 56.7 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (2.2 g, 1.90 mmol)를 질소 분위기 하에서 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 80 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물의 추가에 의해 퀀칭하고 (200 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 200 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 3/17) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (6.0 g, 80%). LC-MS (방법 C): *m/z* = 156.0 [M+H]<sup>+</sup>, 1.216 min.

[1915] 단계 2: N-(2,4-디플루오로-6-비닐페닐)부트-3-엔아미드의 제조

[1916] 티오닐 클로라이드 (9.3 g, 46.46 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL) 내 부트-3-엔산 (4.0 g, 46.46 mmol)의 용액에 한방울씩 추가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반 후, 결과로서 얻어진 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL) 내



트리에틸아민 (11.8 g, 116.6 mmol) 및 2-에테닐-4,6-디플루오로아닐린 (6.0 g, 38.67 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (50 mL) 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/17) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (5.7 g, 66%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 224.0$   $[M+H]^+$ , 1.145 min.

[1917] 단계 3: (Z)-7,9-디플루오로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온의 제조

[1918] [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]디클로로(페닐메틸리덴) 루테늄 트리시클로헥실포스핀 (3.4 g, 4.0 mmol)를 톨루엔 (150 mL) 내 N-(5-에테닐-2,4-디플루오로페닐)부트-3-엔아미드 (4.4 g, 19.9 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 16 시간 동안 80 °C에서 교반하고 이후 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (2.8 g, 69%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 196.0$   $[M+H]^+$ , 0.754 min.

[1919] 단계 4: 5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온의 제조

[1920] 물 (60 mL) 내 포타슘 히드록사이드 (40 g, 714 mmol)의 용액에 에테르 (150 mL) 내 1-메틸-1-니트로소우레아 (20.6 g, 199.8 mmol)의 용액을 한방울씩 0 °C에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 이후 유기 상을 분리하고 디아조메탄 (150 mL)의 용액을 얻었다. 테트라히드로푸란 (60 mL) 내 7,9-디플루오로-2,3-디히드로-1H-1-벤즈아-제핀-2-온 (2.0 g, 10.25 mmol)의 용액에 디아조메탄 (150 mL)의 용액을 한방울씩 부가하고, 이후 테트라히드로푸란 (10 mL) 내 팔라듐 디아세테이트 (224.5 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.2 g 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 210.0$   $[M+H]^+$ , 1.117 min.

[1921] 단계 5: *trans*-5,7-디플루오로-2-아이오도-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d] 아제핀-3(4H)-온의 제조

[1922] 디클로로메탄 (60 mL) 내 5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 (1.2 g, 6.0 mmol)의 혼합물에 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (2.1 g, 18.0 mmol)를 부가하고 이후 아이오도트리메틸실란 (3.6 g, 18.0 mmol)를 0 °C에서 부가하였다. 0 °C에서 2 시간 동안 교반 후, 요오드 (2.3 g, 9.0 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 수성 소듐 티오설파이트로 퀀칭하였고 (5%, 40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.32 g 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 336.0$   $[M+H]^+$ , 1.213 min.

[1923] 단계 6: *cis*-2-아지도-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d] 아제핀-3(4H)-온의 제조

[1924] 소듐 아지드 (250 mg, 3.84 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 내 *trans*-5,7-디플루오로-2-아이오도-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 (860 mg, 2.56 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 물을 부가함에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (520 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 251.0$   $[M+H]^+$ , 1.176 min.

[1925] 단계 7: *cis*-2-아미노-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b] 시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온의 제조

[1926] 트리페닐포스핀 (629 mg, 2.40 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (1 mL) 내 *cis*-2-아지도-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 (400 mg, 1.60 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 건조시까지 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/ 디클로로메탄, 3/97) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (310 mg, 86%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 225.0$   $[M+H]^+$ , 0.776 min.

[1927] 단계 8: (1aR,2R,8bS)-2-아미노-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-

3(4H)-온 (제 1 용리 이성질체) 및 (1aS,2S,8bR)-2-아미노-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[1928] *cis*-2-아미노-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d] 아제핀-3(4H)-온 (310 mg, 1.38 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IA, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 15 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 28 min 에 걸쳐; 254/220 nm; RT1: 10.247 min; RT2: 20.789 min 표제 화합물을 얻었다:

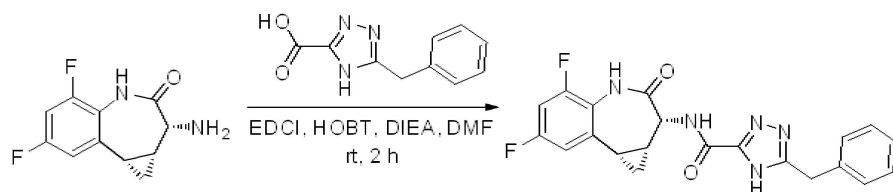
[1929] 백색 고체로서 (1aR,2R,8bS)-2-아미노-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d] 아제핀-3(4H)-온 (제 1 용리 이성질체): (150 mg, 48%). LC-MS (방법 C): m/z = 225.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.776 min.

[1930] 백색 고체로서 (1aS,2S,8bR)-2-아미노-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d] 아제핀-3(4H)-온 (제 2 용리 이성질체): (140 mg, 45%). LC-MS (방법 C): m/z = 225.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.776 min.

[1931] 단계 9: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드

[1932] N,N-디이소프로필에틸아민 (50 mg, 0.39 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 (1aS,2S,8bR)-2-아미노-5,7-디플루오로-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 (30 mg, 0.13 mmol), 5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산 (32 mg, 0.16 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (31 mg, 0.16 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (22 mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5 μm, 19 mm × 250 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 ACN (30.0% ACN 내지 60.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.30 (br. s, 1H), 9.96 (br. s, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36-7.19 (m, 7H), 4.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2 H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 1H). LC-MS (방법 Q): m/z = 410.3 [M+H]<sup>+</sup>, 1.144 min.

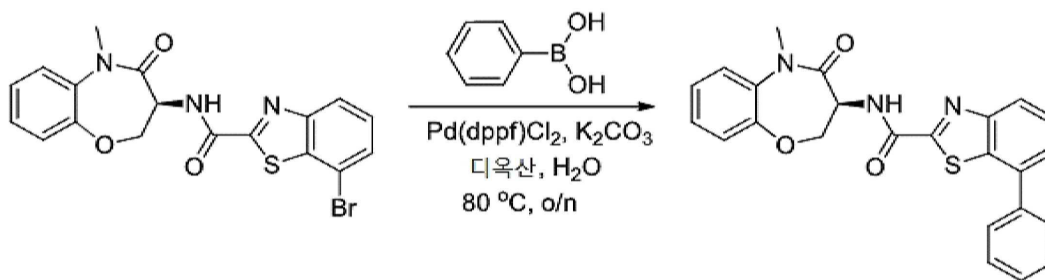
[1933] 실시예 83B: 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[1934]

[1935] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5 μm, 19 mm × 250 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 ACN (30.0% ACN up 내지 60.0% 7 min 내); 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 7H), 4.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 1H). LC-MS (방법 Q): m/z = 410.30 [M+H]<sup>+</sup>, 1.143 min.

[1936] 실시예 84: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-7-페닐벤조[d]티아졸-2-카복사미드



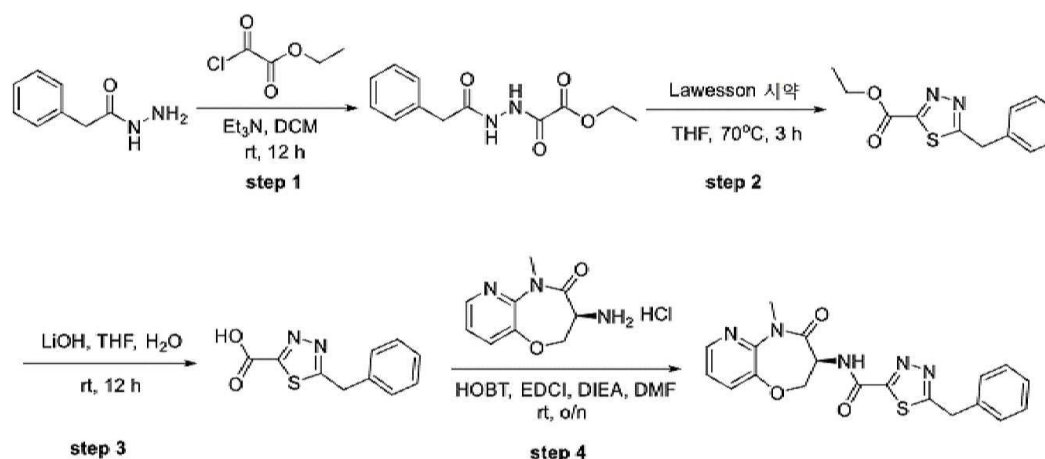
[1937]

[1938]

[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)를 디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 내 (S)-7-브로모-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)벤조[d]티아졸-2-카복사미드 (200 mg, 0.47 mmol), 페닐보론산 (85 mg, 0.70 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (128 mg, 0.93 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 3% B 내지 38% B 7 min에 걸쳐; 254 & 220 nm; Rt: 6.33 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.30 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 4H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.34-7.26 (m, 3H), 4.96-4.68 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.33 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 430.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.906 min.

[1939]

실시예 85: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드



[1940]

[1941]

단계 1: 에틸 2-옥소-2-(2-(2-페닐아세틸)히드라지닐)아세테이트의 제조

[1942]

디클로로메탄 (30 mL) 내 2-페닐아세토히드라지드 (2 g, 13.3 mmol) 및 트리에틸아민 (4.04 g, 39.9 mmol)의 교반 용액에 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (1.8 g, 13.4 mmol)를 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 12 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (5 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.2 g, 36%). LC-MS (방법 I):  $m/z$  = 251.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.944 min.

[1943]

단계 2: 에틸 5-벤질-1,3,4-티아디아졸-2-카복실레이트의 제조

[1944]

테트라히드로푸란 (8 mL) 내 에틸 2-옥소-2-(2-(2-페닐아세틸)히드라지닐)아세테이트 (0.65 g, 2.6 mmol)의 혼합물에 Lawesson 시약 (1.89 g, 4.7 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 3 시간 동안 70 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고 유기 층을 수성 소듐 바이카보네이트 (10%, 3 x 20 mL) 및 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 건조시까지 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석

유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (500 mg, 78%). LC-MS (방법 I):  $m/z = 249.0$   $[M+H]^+$ , 0.991 min.

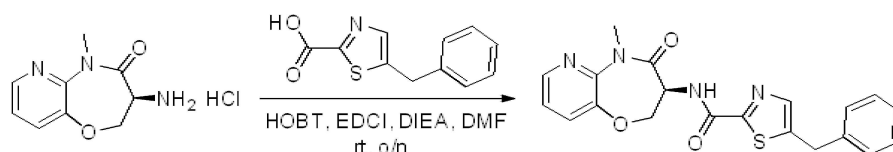
[1945] 단계 3: 5-벤질-1,3,4-티아디아졸-2-카복시산의 제조

[1946] 테트라히드로푸란 (6 mL) 및 물 (2 mL) 내 에틸 5-벤질-1,3,4-티아디아졸-2-카복실레이트 (500 mg, 2.01 mmol)의 혼합물에 리튬 히드록사이드 (97 mg, 4.04 mmol)를 추가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 12 시간 동안 실온에서 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물 (10 mL)로 희석하고 상기 용액의 pH 값을 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 6으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (250 mg 미정제). LC-MS (방법 I):  $m/z = 221.0$   $[M+H]^+$ , 0.574 min.

[1947] 단계 4: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드의 제조

[1948] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 38% B 내지 70% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.46 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 6H), 4.91-4.75 (m, 2H), 4.58-4.52 (m, 3H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 396.1$   $[M+H]^+$ , 1.912 min.

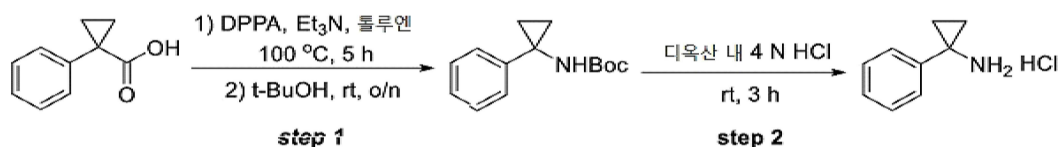
[1949] 실시예 86: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드



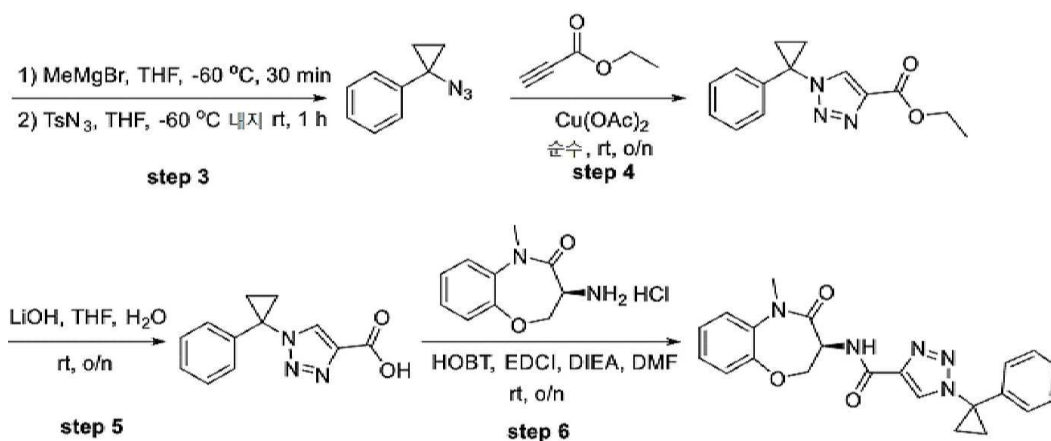
[1950]

[1951] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 38% B 내지 70% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 6H), 4.89-4.72 (m, 2H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 395.1$   $[M+H]^+$ , 2.096 min.

[1952] 실시예 87: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(1-페닐시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드



[1953]



[1954]

[1955]

단계 1: *tert*-부틸 1-페닐시클로프로필카바메이트의 제조

[1956]

톨루엔 (100 mL) 내 1-페닐시클로프로판카복시산 (10.0 g, 61.7 mmol) 및 디페닐 포스포라지테이트 (17.0 g, 61.7 mmol)의 교반 혼합물에 트리에틸아민 (18.6 g, 185 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 100 °C에서 교반하고, 실온까지 냉각시키고 이후 2-메틸프로판-2-올 (33.7 mg, 0.216 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (100 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (4.00 g, 28%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 234.2  $[M+H]^+$ , 1.345 min.

[1957]

단계 2: 1-페닐시클로프로판아민 염산의 제조

[1958]

*Tert*-부틸 1-페닐시클로프로필카바메이트 (4.0 g, 17.2 mmol)를 디옥산 내 수소 클로라이드 (4 N, 50 mL, 200 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (2.00 g, 88%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 134.2  $[M+H]^+$ , 0.775 min.

[1959]

단계 3: (1-아지도시클로프로필)벤젠의 제조

[1960]

에테르 (10 mL) 내 1-페닐시클로프로판아민 염산 (320 mg, 1.89 mmol)의 교반 용액에 에테르 내 메틸마그네슘 브로마이드 (3 M, 1.89 mL, 5.67 mmol)의 용액을 -60 °C에서 아르곤 분위기 하에서 부가하였다. 30 분 동안 -60 °C에서 교반 후, 4-메틸벤젠설폰닐 아지드 (745 mg, 3.78 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 -60 °C에서 교반하고, 물로 킨칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (500 mg 미정제).

[1961]

단계 4: 에틸 1-(1-페닐시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트의 제조

[1962]

큐프릭 아세테이트 (468 mg, 3.14 mmol)를 에틸 프로피올레이트 (5 mL) 내 (1-아지도시클로프로필)벤젠의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (100 mg, 12%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 258.1  $[M+H]^+$ , 1.250 min.

[1963]

단계 5: 1-(1-페닐시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복시산의 제조

[1964]

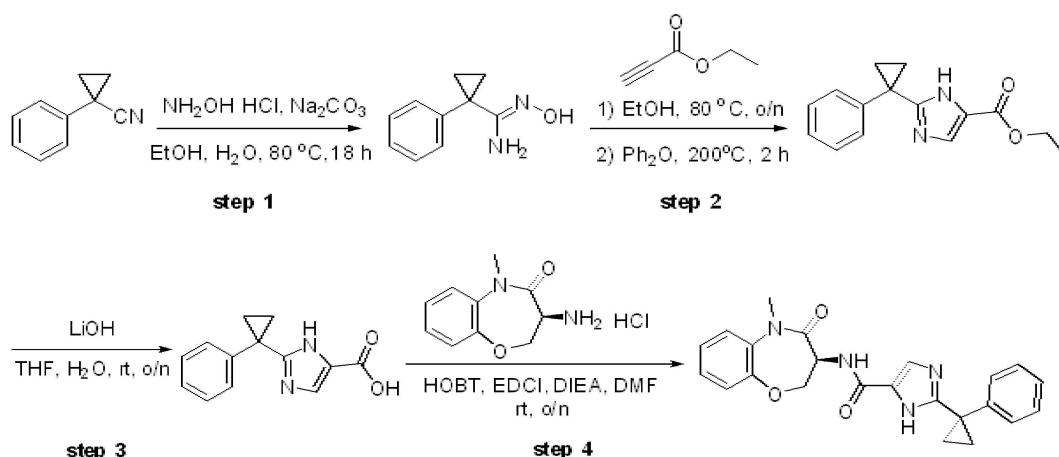
리튬 히드록사이드 (18.7 mg, 0.78 mmol)를 테트라히드로푸란 (3 mL) 및 물 (1 mL) 내 에틸 1-(1-페닐시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트 (100 mg, 0.39 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하고, 진공 하에서 농축하고 물로 희석하였다 (5 mL). 상기 용액의 pH를 수성 염산 (1 N, 5 mL)으로 5로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (30 mg 미정제). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 230.2  $[M+H]^+$ , 0.532 min.



[1965] 단계 6: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(1-페닐시클로프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 제조

[1966] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; 220 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 5H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.79-1.78 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 404.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.992 min.

[1967] 실시예 88: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-5-카복사미드



[1968] 단계 1: (Z)-N'-히드록시-1-페닐시클로프로판카복시미다미드의 제조

[1970] 히드록실아민 염산 (1.4 g, 20.3 mmol)를 에탄올 (20 mL) 및 물 (10 mL) 내 1-페닐시클로프로판카보니트릴 (1.5 g, 10.5 mmol) 및 소듐 카보네이트 (2.2 g, 20.7 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 80 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 80 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/20) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.2 g, 68%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 176.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.371 min.

[1972] 단계 2: 에틸 2-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-5-카복실레이트의 제조

[1973] 에탄올 (50 mL) 내 (Z)-N'-히드록시-1-페닐시클로프로판카복시미다미드 (1.2 g, 6.8 mmol) 및 에틸 프로피올레이트 (1.0 g, 10.2 mmol)의 용액을 80 °C에서 밤새 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 옥시디벤젠 (20 mL) 내에 용해시키고 혼합물을 200 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 농축하고 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.7 g, 40%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 257.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.200 min.

[1974] 단계 3: 2-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-5-카복시산의 제조

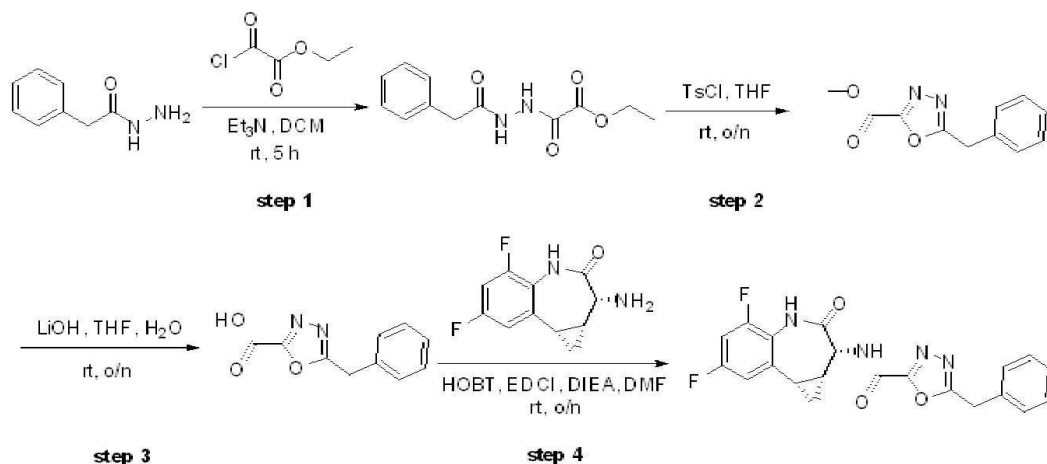
[1975] 리튬 히드록사이드 (288 mg, 7.2 mmol)를 테트라히드로푸란 (9 mL) 및 물 (3 mL) 내 2-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-5-카복실레이트 (300 mg, 1.2 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL), pH를 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 5로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (130 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 229.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.906 min.

[1976] 단계 4: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(1-페닐시클로프로필)-

1H-이미다졸-5-카복사미드의 제조

[1977] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.28 (s, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 8H), 4.89-4.79 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H). LC-MS (방법 O):  $m/z$  = 403.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.389 min.

[1978] 실시예 89A: 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



[1979]

[1980] 단계 1: 에틸 2-옥소-2-(2-(2-페닐아세틸)히드라지닐)아세테이트의 제조

[1981] 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (603 mg, 4.4mmol)를 디클로로메탄 (20 mL) 내 2-페닐아세토히드라지드 (660 mg, 4.4 mmol) 및 트리에틸아민 (1.33 g, 13.2 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 h 동안 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 25 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (550 mg, 50%). LC-MS (방법 S):  $m/z$  = 251.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.679 min.

[1982] 단계 2: 에틸 5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-카복실레이트의 제조

[1983] 토실 클로라이드 (840 mg, 4.4 mmol)를 테트라히드로푸란 (25 mL) 내 에틸 2-옥소-2-(2-(2-페닐아세틸)히드라지닐)아세테이트 (666 mg, 6.6 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 25 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (500 mg, 98%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 233.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.200 min.

[1984] 단계 3: 5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-카복시산의 제조

[1985] 리튬 히드록사이드 (103 mg, 4.3 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 물 (2 mL) 내 에틸 5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-카복실레이트 (500 mg, 2.15 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 진공 하에서 농축하고 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물의 pH 값을 pH=6로 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 반-고체로서 얻었다 (250 mg 미정제). LC-MS (방법 I):  $m/z$  = 205.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.058 min.

[1986] 단계 4: 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제



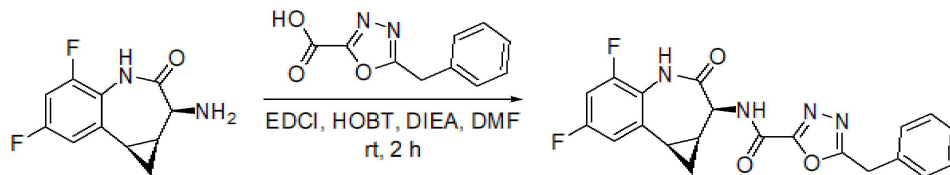
핀-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드의 제조

[1987]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (30.0% ACN up 내지 60.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.38-7.29 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.82 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H). LC-MS (방법 V):  $m/z$  = 411.05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.915 min.

[1988]

실시예 89B: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



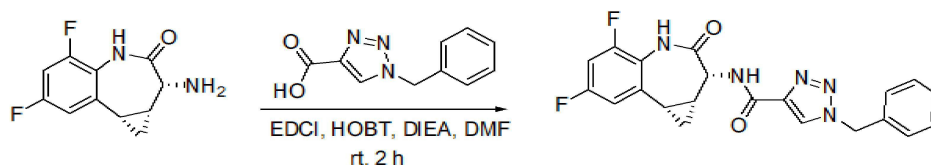
[1989]

[1990]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (30.0% ACN 내지 60.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H). LC-MS (방법 Q):  $m/z$  = 411.30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.965 min.

[1991]

실시예 90A: 1-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드



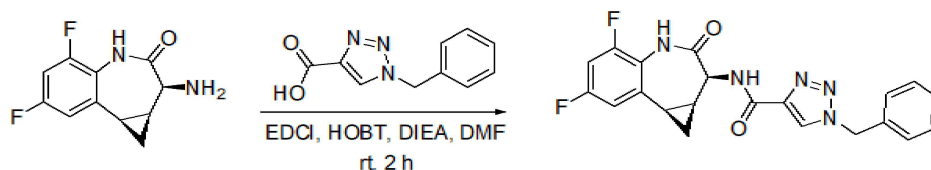
[1992]

[1993]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (30.0% ACN up 내지 60.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.90 (br. s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 410.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.876 min.

[1994]

실시예 90B: 1-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드



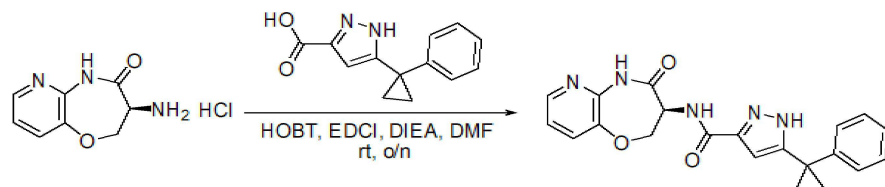
[1995]

[1996]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상, 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 및 ACN (30.0% ACN 내

지 60.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 5H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 410.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.269 min.

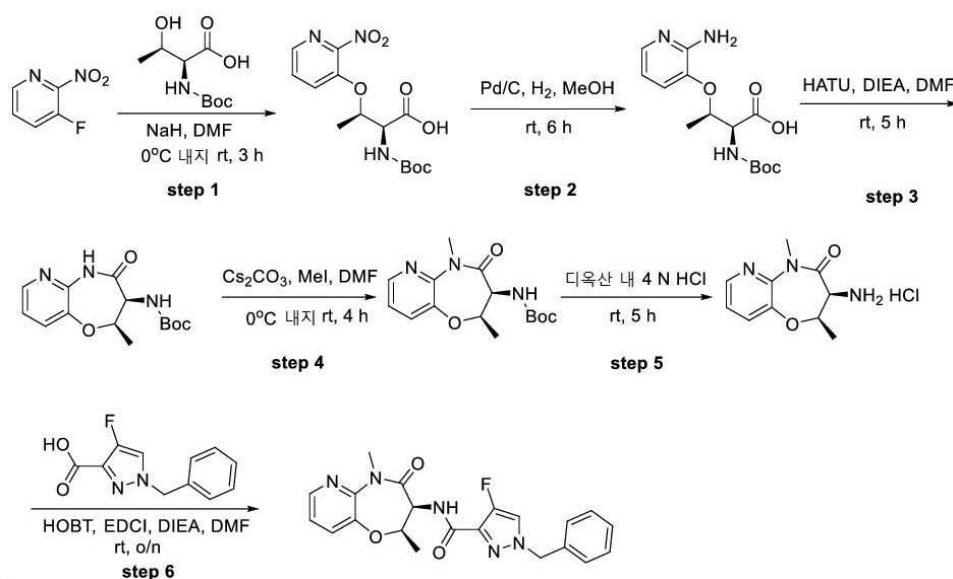
[1997] 실시예 91: (S)-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1H-피라졸-3-카복사미드



[1998]

[1999] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep 페닐 OBD 칼럼, 5  $\mu\text{m}$ , 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.18 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.24-8.14 (m, 2H), 7.56 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34-7.15 (m, 6H), 6.38 (s, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 390.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.537 min.

[2000] 실시예 92: 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드

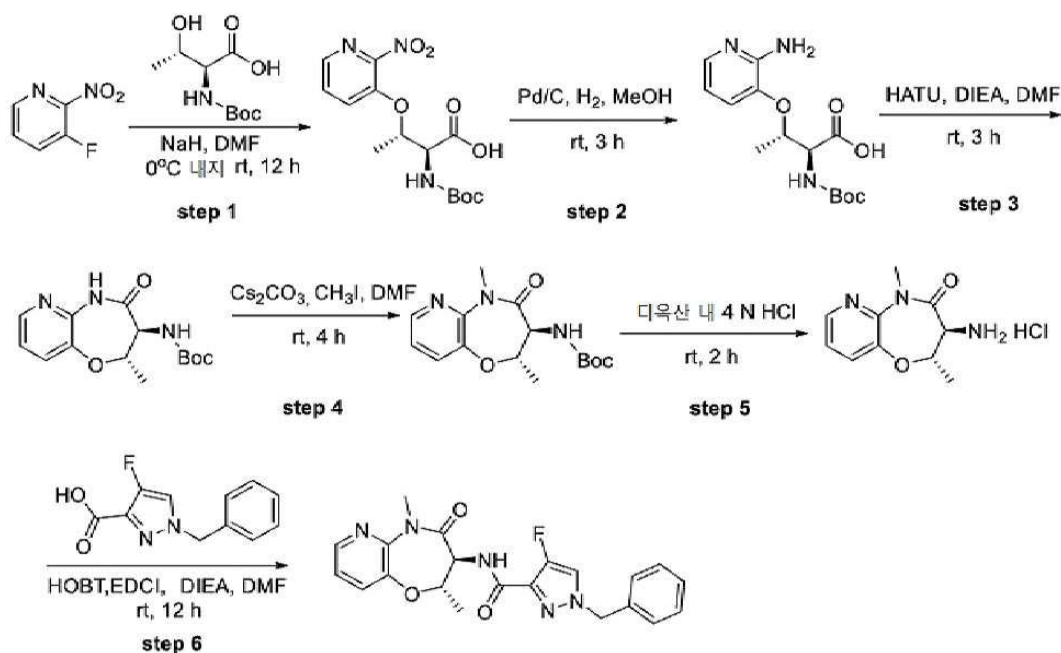


[2001]

[2002] 단계 1: (2S,3R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(2-니트로피리딘-3-일옥시)-부탄산의 제조

[2003] 소듐 하이드라이드 (60%, 9.2 g, 230 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (500 mL) 내 (2S,3R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-히드록시부탄산 (25 g, 115 mmol)의 교반 용액에 부가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 3-플루오로-2-니트로피리딘 (16.4 g, 115 mmol)의 부가 후, 반응 혼합물을 실온에서 다시 2 시간 동안 교반하고 이후 염산 (3 N, 20 mL)의 부가에 의해 퀀칭하였다. 반응 용액의 pH 값을 수소 클로라이드 (3 N, 20 mL)로 3-4로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 150 mL). 유기 층을 조합시키고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (아세토니트릴/물, 1/2) 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (3.8 g, 10%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 286.1  $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ , 1.167 min.

- [2004] 단계 2: (2S,3R)-3-(2-아미노피리딘-3-일옥시)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-부탄산의 제조
- [2005] (2S,3R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(2-니트로피리딘-3-일옥시)부탄산 (3.77 g, 11 mmol) 내 메탄올 (30 mL)를 팔라듐 탄소 (10%, 1.0 g)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (3.12 g, 91%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 312.1$  [M+H]<sup>+</sup>, 0.887 min.
- [2006] 단계 3: tert-부틸 (2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4] 옥사제핀-3-일카바메이트의 제조
- [2007] N,N-디이소프로필에틸아민 (1.43 g, 11 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 내 (2S,3R)-3-(2-아미노피리딘-3-일옥시)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)부탄산 (3.0 g, 10 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (4.18 g, 11 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/20) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (2.2 g, 78%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 294.1$  [M+H]<sup>+</sup>, 1.136 min.
- [2008] 단계 4: tert-부틸 (2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조
- [2009] 아이오도메탄 (388 mg, 2.73 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 내 tert-부틸 (2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (800 mg, 2.73 mmol) 및 세슘 카보네이트 (890 mg, 2.73 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 추가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 및 3 시간 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (670 mg, 80%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 308.2$  [M+H]<sup>+</sup>, 1.250 min.
- [2010] 단계 5: (2R,3S)-3-아미노-2,5-디메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 염산의 제조
- [2011] Tert-부틸 (2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (670 mg, 2.18 mmol)를 디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 10 mL, 40 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (460 mg 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z = 207.90$  [M+H]<sup>+</sup>, 0.432 min.
- [2012] 단계 6: 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조
- [2013] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상 A: 물 (10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 60% B 7 min 내; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.36 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H). LC-MS (방법 F):  $m/z = 409.9$  [M+H]<sup>+</sup>, 1.336 min.
- [2014] 실시예 93: 1-벤질-N-((2S,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드



[2015]

[2016]

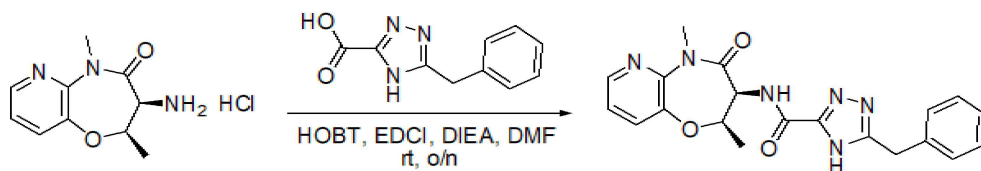
표제 화합물을 실시예 92에서 기술된 절차를 사용하여 (2S,3S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-히드록시부탄산으로부터 제조하였다.

[2017]

얻어진 정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼 19 × 150 mm, 5 μm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 410.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.923 min.

[2018]

실시예 94: 5-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2019]

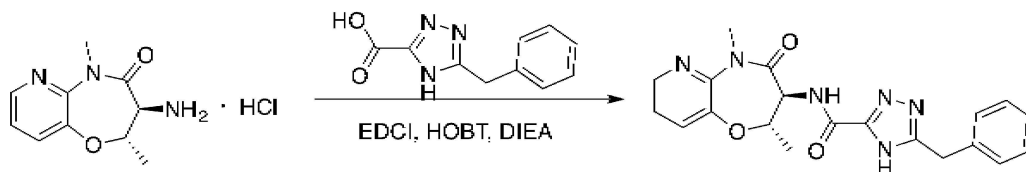
[2020]

N,N-디이소프로필에틸아민 (95 mg, 0.73 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산 (50 mg, 0.24 mmol), (2R,3S)-3-아미노-2,5-디메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 염산 (50 mg, 0.24 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (60 mg, 0.32 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (43 mg, 0.32 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 유기 층을 조합시키고, 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 μm, 19 × 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 5% B 내지 5% B 4 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.46 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 6H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 393.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.725 min.

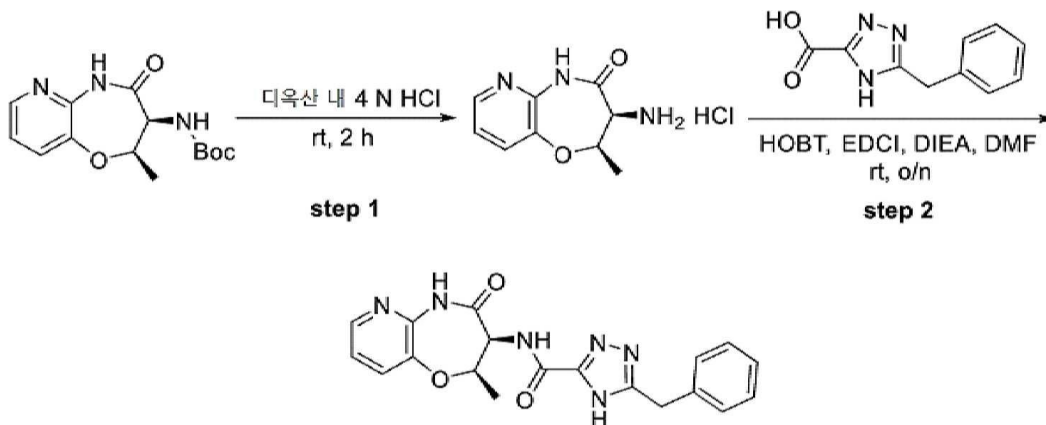
[2021]

실시예 95: 5-벤질-N-((2S,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-

1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



실시예 96: 5-벤질-N-((2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



단계 1: (2R,3S)-3-아미노-2-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 염산의 제조

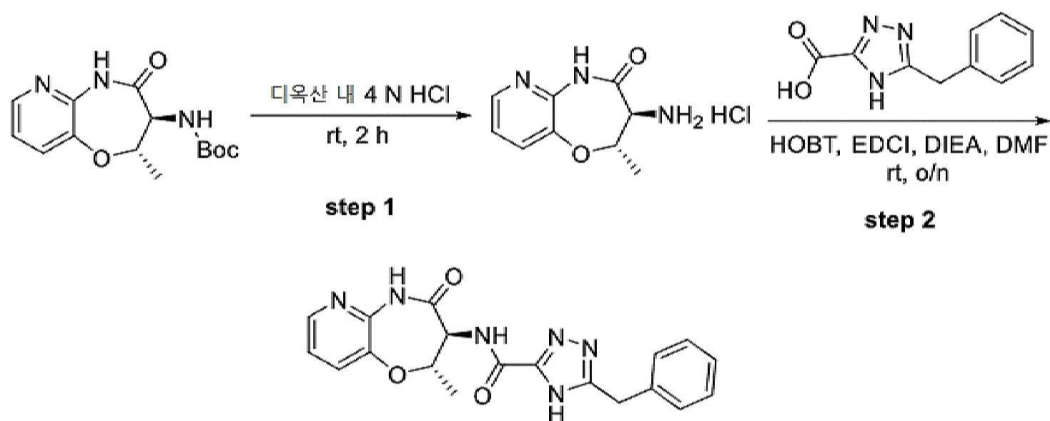
Tert-부틸 (2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (100 mg, 0.34 mmol)를 디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 5 mL)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (100 mg 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 194.0  $[M+H]^+$ , 0.432 min.

단계 2: 5-벤질-N-((2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge C18 OBD Prep 칼럼, 10  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 35% B 7 min에 걸쳐 UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.41 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.19-8.08 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 6H), 4.98-4.86 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.30 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 379.1  $[M+H]^+$ , 1.546 min.

실시예 97: 5-벤질-N-((2S,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드





[2030]

[2031]

[2032]

단계 1: (2S,3S)-3-아미노-2-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 염산의 제조

Tert-부틸 (2S,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일 카바메이트 (50 mg, 0.17 mmol)를 디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 5 mL, 20 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (35 mg 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z = 194.0$   $[M+H]^+$ , 0.432 min.

[2033]

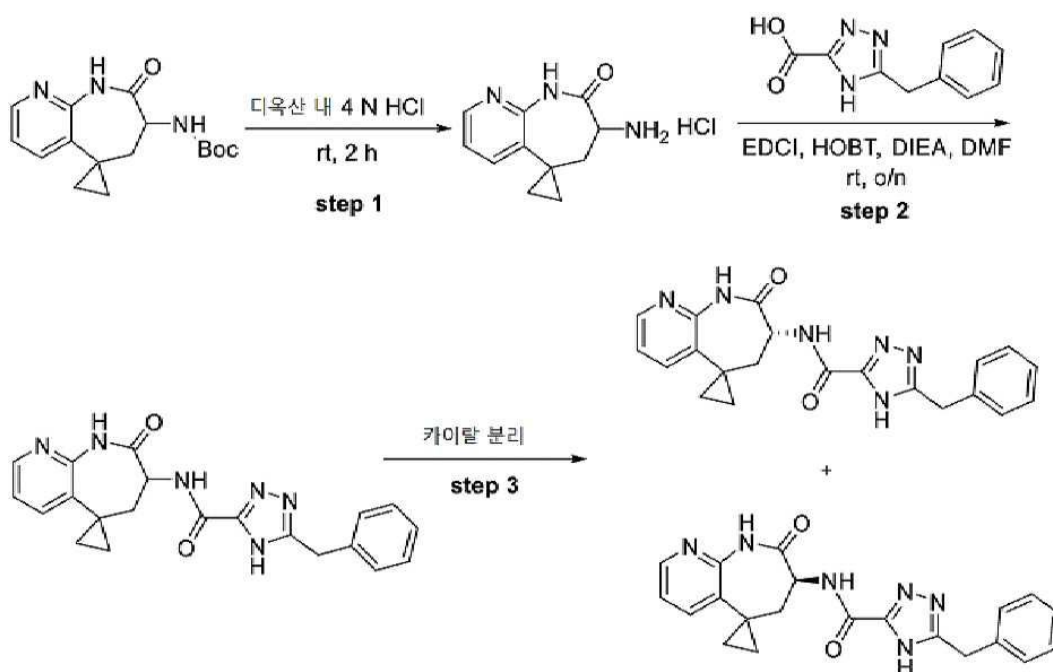
단계 2: 5-벤질-N-((2S,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4] 옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2034]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Select CSH prep C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 15% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.36 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.39-7.17 (m, 6H), 5.11-4.90 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 1.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H). LC-MS (방법 F):  $m/z = 378.95$   $[M+H]^+$ , 0.932 min.

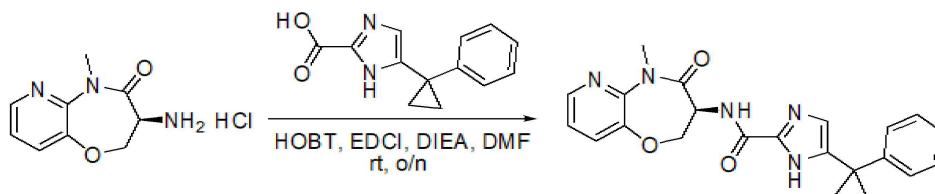
[2035]

실시예 98A 및 98B: (R)-5-벤질-N-(8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (98A) 및 (S)-5-벤질-N-(8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (98B)



[2036]

- [2037] 단계 1: 7'-아미노-6',7'-디히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-8'(9'H)-온 염산의 제조
- [2038] 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드 (4 N, 10 mL, 40 mmol)의 용액을 1,4-디옥산 (4 mL) 내 tert-부틸 (8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)카바메이트 (100 mg, 0.34 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (80 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 204.1 [M+H]^+$ , 0.677 min.
- [2039] 단계 2: 5-벤질-N-(8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조
- [2040] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: Waters (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; 254/220 nm 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 56%). LC-MS (방법 V):  $m/z = 389.2 [M+H]^+$ , 0.982 min.
- [2041] 단계 2: (R)-5-벤질-N-(8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 (S)-5-벤질-N-(8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조
- [2042] 5-벤질-N-(8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.128 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak ID-2, 2  $\times$  25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산/DCM 4.5:1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 17 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 22 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; RT 1: 11.72 min; RT 2: 18.02 min 표제 화합물을 얻었다:
- [2043] 실시예 98A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.28 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.27 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.34-7.08 (m, 6H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.82-2.68 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.23-1.05 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.70-0.65 (m, 1H), 0.40-0.25 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 389.2 [M+H]^+$ , 1.499 min.
- [2044] 실시예 98B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.38 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.37-8.22 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.44-7.08 (m, 6H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.73 (t,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 1.23-1.05 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.71-0.64 (m, 1H), 0.27 (s, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 389.2 [M+H]^+$ , 1.503 min.
- [2045] 실시예 99: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1H-이미다졸-2-카복사미드

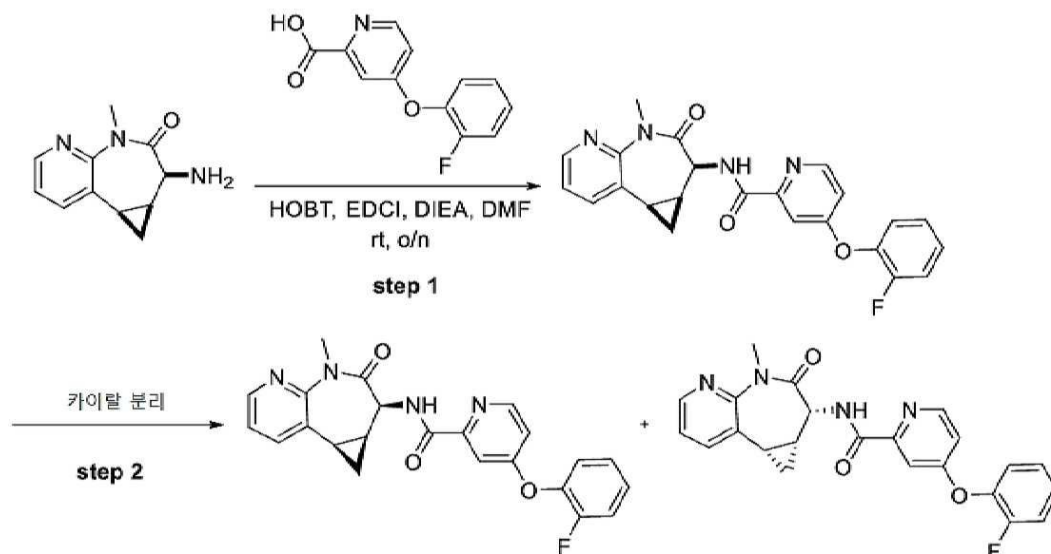


[2046]

- [2047] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X bridge Prep C18, 19  $\times$  150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; 검출기, UV 220 & 254 nm; Rt: 6.32 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.80 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.39-7.15 (m, 6H), 6.78-6.65 (m, 1H), 4.92-4.63 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.28-1.11 (m, 2H). LC-MS (방법 O):  $m/z = 404.0 [M+H]^+$ , 1.412 min.



[2048] 실시예 100A 및 100B: 4-(2-플루오로페녹시)-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)피콜린아미드 (100A) 및 4-(2-플루오로페녹시)-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)피콜린아미드 (100B)



[2049]

[2050] 단계 1: 4-(2-플루오로페녹시)-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로 시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)피콜린아미드의 제조

[2051] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 1/3) 표제 라세미 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 J):  $m/z = 419.1 [M+H]^+$ , 1.330 min.

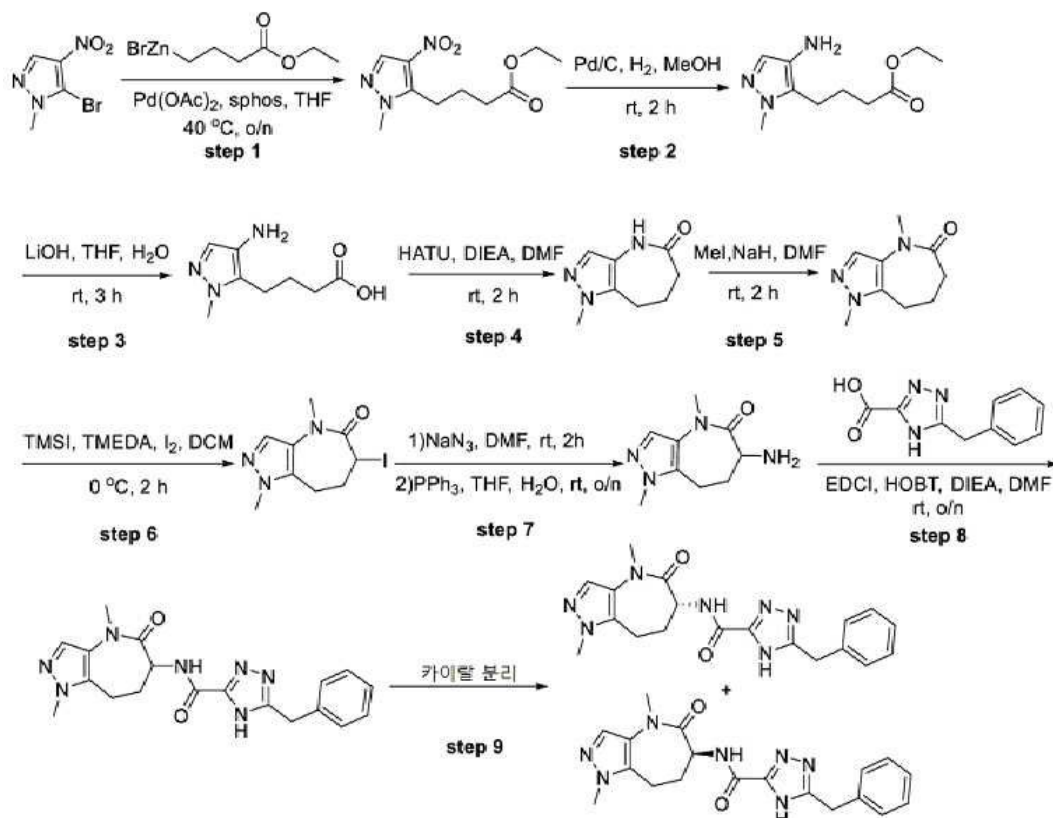
[2052] 단계 2: 4-(2-플루오로페녹시)-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)피콜린아미드 (제 1 용리 이성질체) 및 4-(2-플루오로페녹시)-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)피콜린아미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[2053] 4-(2-플루오로페녹시)-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로 시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)피콜린아미드 (25 mg, 0.096 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 19 min 에 걸쳐; 220/254 nm; RT1: 13.609 min; RT2: 15.738 min 표제 화합물을 얻었다:

[2054] 실시예 100A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (300 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J = 4.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 5H), 7.15 (dd,  $J = 5.6, 2.6$  Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z = 419.2 [M+H]^+$ , 1.467 min.

[2055] 실시예 100B (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (300 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J = 4.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.14 (dd,  $J = 5.6, 2.6$  Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 419.3 [M+H]^+$ , 2.774 min.

[2056] 실시예 101A 및 101B: (R)-5-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (101A) 및 (S)-5-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (101B)



[2057]

[2058]

[2059]

단계 1: 에틸 4-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)부타노에이트의 제조

테트라히드로푸란 (100 mL) 내 5-브로모-1-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (2.0 g, 9.76 mmol), (4-에톡시-4-옥소부틸)아연(II) 브로마이드 (테트라히드로푸란 내 0.5 M) (29.2 mL, 14.6 mmol) 및 디시클로헥실(2',6'-디메톡시비페닐-2-일)포스핀 (402.3 mg, 0.98 mmol)의 교반 용액에 테트라히드로푸란 내 팔라듐 디아세테이트 (109.8 mg, 0.49 mmol)의 용액을 한방울씩 교반과 함께 질소 분위기 하에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 40 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 높은 진공 하에서 농축하고 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/99) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (445 mg, 18.9%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 242.1 [M+H]^+$ , 1.156 min.

[2060]

단계 2: 에틸 4-(4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)부타노에이트의 제조

에틸 4-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-5-일)부타노에이트 (405 mg, 1.68 mmol)를 메탄올 (20 mL) 내 탄소 상 팔라듐 (10%, 41mg)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 이후 고체를 여과에 의해 제거하고 용매를 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (320 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 212.2 [M+H]^+$ , 0.768 min.

[2062]

단계 3: 4-(4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)부탄산의 제조

테트라히드로푸란/물 = 3/1 (4 mL) 내 에틸 4-(4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)부타노에이트 (320 mg, 1.51 mmol) 및 리튬 히드록사이드 (108.9 mg, 4.53 mmol)의 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액의 pH 값을 염산 (1 N)으로 6-7로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (220 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 184.1 [M+H]^+$ , 0.318 min.

[2064]

단계 4: 1-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(1H,4H,6H)-온의 제조

N,N-디이소프로필에틸아민 (465.2 mg, 3.6 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 4-(4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)부탄산 (220 mg, 1.2 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (548.2 mg, 1.44 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해

정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (160 mg, 80.8%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 166.2$   $[M+H]^+$ , 0.751min.

[2066] 단계 5: 1,4-디메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(1H,4H,6H)-온의 제조

[2067] 아이오도메탄 (150.5 mg, 1.06 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 1-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(1H,4H,6H)-온 (160 mg, 0.96 mmol) 및 소듐 하이드라이드 (60%) (42.4 mg, 1.06 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 교반과 함께 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물 (10 mL)에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르/에틸 아세테이트, 3/1) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (140 mg, 81.5%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 180.2$   $[M+H]^+$ , 0.816 min.

[2068] 단계 6: 6-아이오도-1,4-디메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(1H,4H,6H)-온의 제조

[2069]  $N^1, N^1, N^2, N^2$ -테트라메틸에탄-1,2-디아민 (271.4 mg, 2.34 mmol)를 디클로로메탄 (5 mL) 내 1,4-디메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(1H,4H,6H)-온 (140 mg, 0.78 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 부가하고 이후 아이오도트리메틸실란 (468 mg, 2.34 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 이후 요오드 (137.2 mg, 0.54 mmol)를 부가하고, 반응 혼합물을 다시 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 수성 소듐 티오설페이트로 퀀칭하였다 (5%, 15 mL). 반응 혼합물을 다시 15 분 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (214 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 C):  $m/z = 306.0$   $[M+H]^+$ , 0.953 min.

[2070] 단계 7: 6-아미노-1,4-디메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(1H,4H,6H)-온의 제조

[2071] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 내 6-아이오도-1,4-디메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(1H,4H,6H)-온 (214 mg, 0.70 mmol)의 용액에 소듐 아지드 (136.9 mg, 2.1 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (6 mL) 및 물 (2 mL) 내에 용해시키고 트리페닐포스핀 (551.8 mg, 2.1 mmol)를 한꺼번에 부가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (100 mg, 73.6%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 195.1$   $[M+H]^+$ , 0.386 min.

[2072] 단계 8: 5-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2073] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X bridge Prep C18, 19 × 150 mm, 5 μm; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ); 상 B: ACN (20% 내지 80% 12 min에 걸쳐); 검출기, UV 220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 C):  $m/z = 380.2$   $[M+H]^+$ , 1.290 min.

[2074] 단계 9: (R)-5-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 (S)-5-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[2075] 5-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.13 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하였다: Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: Hex, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 15 mL/min; 구배: 60% B 내지 60% B 21 min에 걸쳐; 220/254 nm; RT1: 12.12 min; RT2: 18.44 min.

[2076] 실시예 101A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) δ 7.51 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 4.60 (dd,  $J = 2.0, 10.0$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.99-2.91 (m,

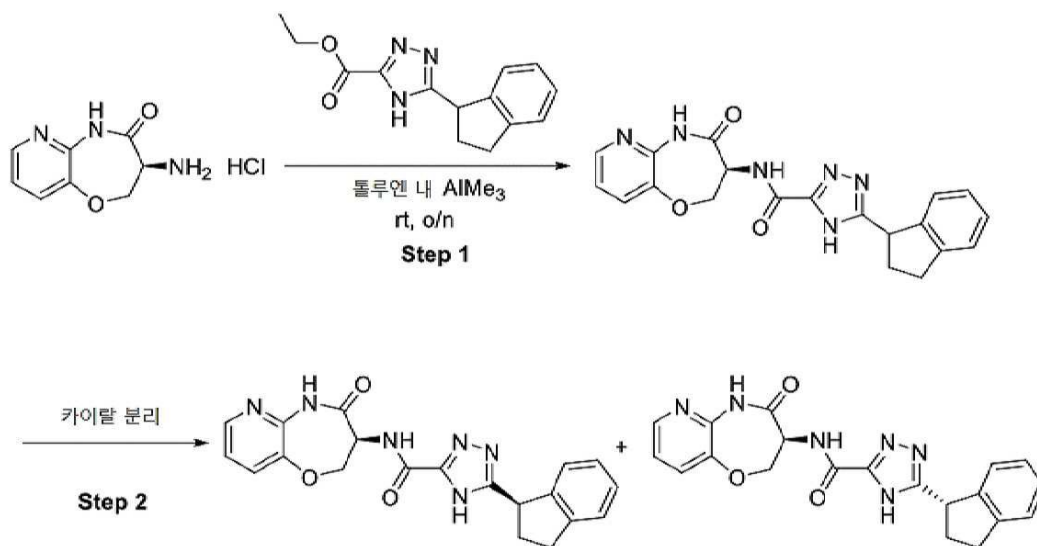
1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H). LC-MS (방법 V):  $m/z = 380.1 [M+H]^+$ , 2.240 min.

[2077]

실시예 101B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.51 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 4.60 (dd,  $J = 2.4, 10.4$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 380.2 [M+H]^+$ , 1.471 min.

[2078]

실시예 102A & 102B: 5-((R)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-N-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-((S)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-N-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2079]

[2080]

단계 1: 5-(2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-N-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2081]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu\text{m}$ , 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 36% B 7 min에 걸쳐; 254 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 D):  $m/z = 391.1 [M+H]^+$ , 1.593 min.

[2082]

단계 2: 5-((R)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-N-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-((S)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-N-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2083]

5-(2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-N-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (10 mg)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2.12 x 15 cm, 5  $\mu\text{m}$ ; 이동 상 A: Hex:DCM 4.5:1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 17.5 min 에 걸쳐; 220/254 nm; RT1: 10.95 min; RT2: 15.02 min 표제 화합물을 얻었다.

[2084]

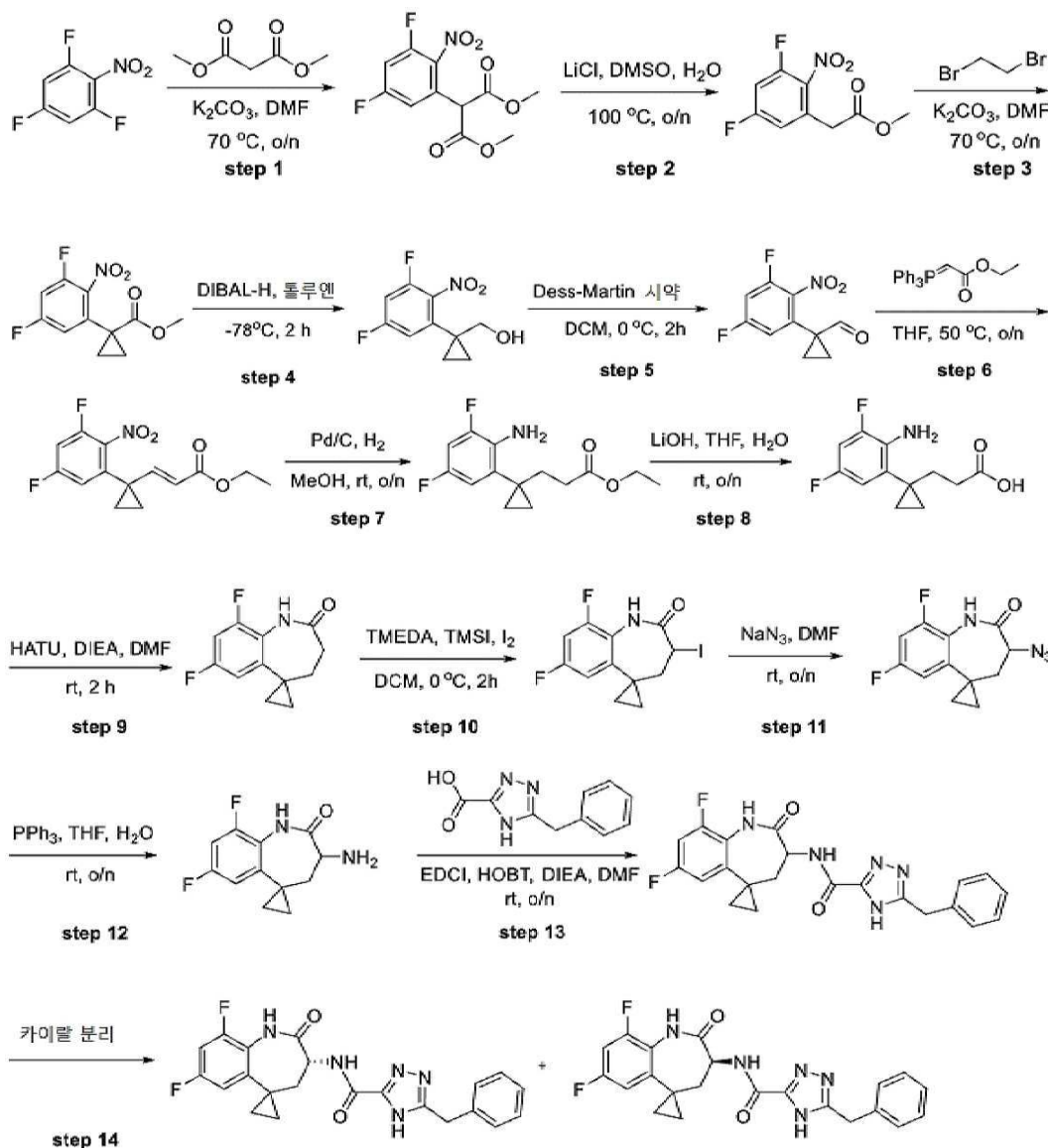
실시예 102A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.14-8.13 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.31-7.10 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 391.3 [M+H]^+$ , 1.133 min.

[2085]

실시예 102B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.14-8.13 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.31-7.10 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 391.3 [M+H]^+$ , 1.135 min.

[2086]

실시예 103A 및 103B: (R)-5-벤질-N-(7,9-디플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (S)-5-벤질-N-(7,9-디플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2088]

[2089] 단계 1: 디메틸 2-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)말로네이트의 제조

[2090]

디메틸 말로네이트 (15 g, 114 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 내 1,3,5-트리플루오로-2-니트로벤젠 (10 g, 56 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (23 g, 168 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 70 °C에서 교반하고 물의 부가에 의해 퀀칭하였다 (50 mL). 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/8) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (15 g, 92%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 290.0$   $[M+H]^+$ , 1.235 min.

[2091]

단계 2: 메틸 2-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)아세테이트의 제조

[2092]

물 (20 mL) 내 리튬 클로라이드 (6.3 g, 150 mmol)의 용액을 디메틸 설펡사이드 (50 mL) 내 디메틸 2-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)말로네이트 (15 g, 52 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 100 °C에서 교반하고 물의 부가 (250 mL)에 의해 퀀칭하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 150 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었고 (11 g 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다.



- [2093] 단계 3: 메틸 1-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로판카복실레이트의 제조
- [2094] 1,2-디브로모에탄 (13 g, 70 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 내 메틸 2-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)아세테이트 (11 g, 48 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (20 g, 145 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 추가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반하고 물의 부가에 의해 퀀칭하였다 (250 mL). 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 250 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/8) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.1 g, 9%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 258.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.291 min.
- [2095] 단계 4: (1-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로필)메탄올의 제조
- [2096] 톨루엔 내 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (1 M, 9.4 mL, 9.4 mmol)를 톨루엔 (30 mL) 내 메틸 1-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로판카르-복실레이트 (1.1 g, 4.3 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 -78 °C에서 질소 분위기 하에서 추가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/6) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.92 g, 94%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 230.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.192 min.
- [2097] 단계 5: 1-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로판카르보알데히드의 제조
- [2098] Dess-Martin 퍼아이오디난 (3.4 g, 8 mmol)를 디클로로메탄 (30 mL) 내 (1-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로필)메탄올 (0.92 g, 4 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (50 mL) 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/6) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.85 mg, 92%).
- [2099] 단계 6: (E)-에틸 3-(1-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로필)아크릴레이트의 제조
- [2100] 에틸 (트리페닐포스포르아닐리덴) 아세테이트 (1.5 g, 4.3 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL) 내 1-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로판카르보알데히드 (800 mg, 3.5 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 50 °C에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (100 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/8) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (0.64 g, 61%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 298.0 [M+H]<sup>+</sup>, 1.382 min.
- [2101] 단계 7: 에틸 3-(1-(2-아미노-3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)프로파노에이트의 제조
- [2102] 메탄올 (30 mL) 내 (E)-에틸 3-(1-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로필)아크릴레이트 (640 mg, 2.2 mmol)를 탄소 상 팔라듐 (10%, 65 mg)의 존재 하에 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 밤새 실온에서 수소 분위기 하에서 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (400 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 270.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.361 min.
- [2103] 단계 8: 3-(1-(2-아미노-3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)프로판산의 제조
- [2104] 리튬 히드록사이드 (180 mg, 7.5 mmol)를 테트라히드로푸란 (30 mL) 및 물 (10 mL) 내 에틸 3-(1-(2-아미노-3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)프로파노에이트 (400 mg, 1.5 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 결과로서 얻어진 용액을 pH = 7로 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (320 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 242.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.143 min.
- [2105] 단계 9: 7,9-디플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-2(1H)-온의 제조
- [2106] N,N-디이소프로필에틸아민 (515 mg, 4.0 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 3-(1-(2-아미노-3,5-디플루오로-2-니트로페닐)시클로프로필)프로판산 (320 mg, 1.3 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (100 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/8) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (320 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 242.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.143 min.

오로페닐)시클로프로필)프로판산 (320 mg, 1.3 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (608 mg, 1.6 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 물의 부가에 의해 퀀칭하였다 (50 mL). 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/6) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (270 mg, 91%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 224.1$   $[M+H]^+$ , 1.303 min.

[2107] 단계 10: 7,9-디플루오로-3-아이오도-3,4-디히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-2(1H)-온의 제조

[2108] N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (418 mg, 3.6 mmol)를 디클로로메탄 (40 mL) 내 7,9-디플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-2(1H)-온 (270 mg, 1.2 mmol)의 용액에 0 °C에서 부가하고 이후 아이오도트리메틸실란 (720 mg, 3.6 mmol)를 한방울씩 20 min에 걸쳐 부가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 이후 요오드 (457 mg, 1.8 mmol)를 혼합물 내로 부가하였다. 부가적 1 시간 동안 0 °C에서 교반 후, 반응 혼합물을 수성 소듐 티오설페이트 (5%, 20 mL)의 부가에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (410 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 350.1$   $[M+H]^+$ , 1.262 min.

[2109] 단계 11: 3-아지도-7,9-디플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-2(1H)-온의 제조

[2110] 소듐 아지드 (117 mg, 1.8 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 7,9-디플루오로-3-아이오도-3,4-디히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-2(1H)-온 (410 mg, 1.2 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 물의 부가에 의해 퀀칭하였다 (40 mL). 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (260 mg 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z = 265.1$   $[M+H]^+$ , 0.875 min.

[2111] 단계 12: 3-아미노-7,9-디플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-2(1H)-온의 제조

[2112] 트리페닐포스핀 (393 mg, 1.5 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (1 mL) 내 3-아지도-7,9-디플루오로-3,4-디히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-2(1H)-온 (260 mg, 1.0 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 5/1) 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었다 (210 mg, 90%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 239.1$   $[M+H]^+$ , 0.814 min.

[2113] 단계 13: 5-벤질-N-(7,9-디플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2114] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 × 150 mm, 5 μm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (30 mg, 26%). LC-MS (방법 O):  $m/z = 423.9$   $[M+H]^+$ , 1.204 min.

[2115] 단계 14: (R)-5-벤질-N-(7,9-디플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 103A) 및 (S)-5-벤질-N-(7,9-디플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 103B)의 제조

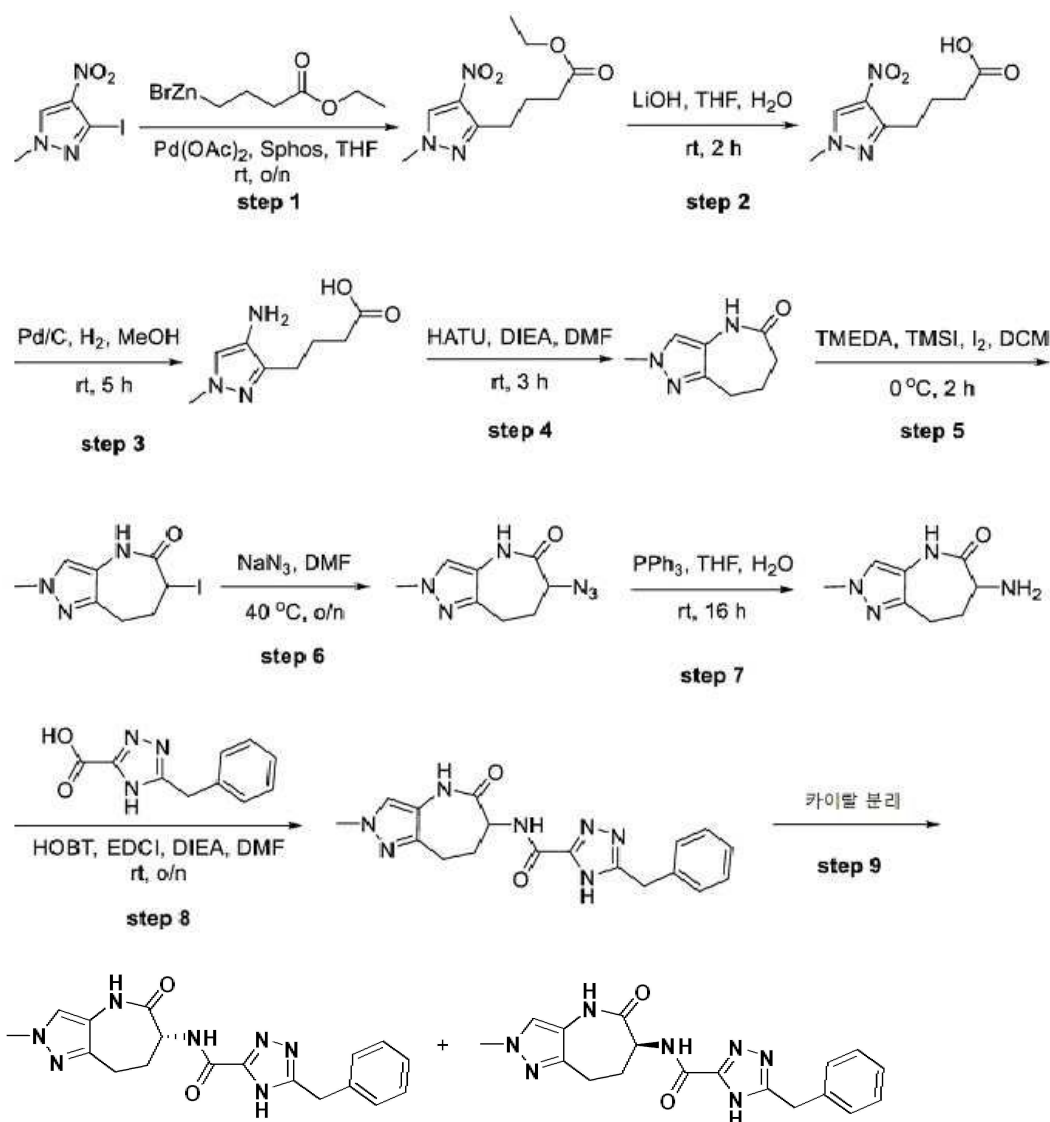
[2116] 5-벤질-N-(7,9-디플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로스피로[벤조[b]아제핀-5,1'-시클로프로판]-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IA, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 55% B 내지 55% B 27 min에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; Rt1: 13.94 min; Rt2: 21.44 min 두 개의 표제 화합물을 얻었다.



[2117] 실시예 103A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.33-7.26 (m, 5H), 7.10-6.99 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H), 0.85-0.77 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 1H). LC-MS (방법 O):  $m/z$  = 423.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.204 min.

[2118] 실시예 103B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.36-7.23 (m, 5H), 7.07-6.98 (m, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H), 1.06-0.99 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 1H). LC-MS (방법 V):  $m/z$  = 424.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.031 min.

[2119] 실시예 104A 및 104B: (R)-5-벤질-N-(2-메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (S)-5-벤질-N-(2-메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2120]

[2121] 단계 1: 에틸 4-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)부타노에이트의 제조

[2122] 테트라히드로푸란 내 (4-에톡시-4-옥소부틸)아연(II) 브로마이드 (0.5 M, 41.5 mL, 20.7 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (50 mL) 내 3-아이오도-1-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (4.32 g, 17.1 mmol) 및 디시클로헥실(2',6'-디메톡시비페닐-2-일)포스핀 (864 mg, 2.1 mmol)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하고, 이후 테트라히드로푸란 내 팔라듐 디아세테이트 (432 mg, 1.9 mmol)의 혼합물을 한방울씩 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/99) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.7 g, 41.3%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 242.1

$[M+H]^+$ , 0.852 min.

[2123] 단계 2: 4-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)부탄산의 제조

[2124] 리튬 히드록사이드 (339 mg, 14.1 mmol)를 테트라히드로푸란 (30 mL) 및 물 (10 mL) 내 에틸 4-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)부타노에이트 (1.7 g, 7.05 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 상기 용액의 pH 값을 수성 염산 (1 N, 20 mL)으로 6-7로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.2 g 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 213.9  $[M+H]^+$ , 0.617 min.

[2125] 단계 3: 4-(4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-일)부탄산의 제조

[2126] 메탄올 (20 mL) 내 4-(1-메틸-4-니트로-1H-피라졸-3-일)부탄산 (1.2 g, 5.61 mmol)의 용액을 탄소 상 팔라듐 (10%, 120 mg)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 5 시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에서 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1 g 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 184.1  $[M+H]^+$ , 0.304 min.

[2127] 단계 4: 2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온의 제조

[2128] N,N-디이소프로필에틸아민 (2.2 g, 17.05 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 4-(4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-일)부탄산 (1.0 g, 5.46 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (2.5 g, 6.58 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고 물 (50 mL)로 희석하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/4) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (560 mg, 62.1%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 166.2  $[M+H]^+$ , 0.331 min.

[2129] 단계 5: 6-아이오도-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온의 제조

[2130]  $N^1, N^1, N^2, N^2$ -테트라메틸에탄-1,2-디아민 (1.01 g, 8.73 mmol)를 디클로로메탄 (30 mL) 내 2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온 (0.48 g, 2.91 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 부가하고 이후 아이오도트리메틸실란 (1.16 g, 5.82 mmol)를 한방울씩 20 min에 걸쳐 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 요오드 (1.11 g, 4.37 mmol)를 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 부가적 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 수성 소듐 티오설페이트 (5%, 20 mL)의 부가에 의해 퀀칭하였다. 결과로서 얻어진 용액을 15 분 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (550 mg 미정제). LC-MS (방법 I):  $m/z$  = 291.9  $[M+H]^+$ , 0.522 min.

[2131] 단계 6: 6-아지도-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온의 제조

[2132] 소듐 아지드 (246 mg, 3.78 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 내 6-아이오도-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온 (550 mg, 1.89 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 40 °C에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었고 (480 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 I):  $m/z$  = 207.0  $[M+H]^+$ , 0.481 min.

[2133] 단계 7: 6-아미노-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온의 제조

[2134] 트리페닐포스핀 (1.5 g, 7.28 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (1 mL) 내 6-아지도-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온 (0.48 g, 2.18 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 3/97) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다

다 (300 mg, 70.9%). LC-MS (방법 R):  $m/z = 181.3$   $[M+H]^+$ , 0.655 min.

[2135] 단계 8: 5-벤질-N-(2-메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2136] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu\text{m}$ , 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 5% B 내지 47% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.22 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 26.8%). LC-MS (방법 Y): m/z = 366.0 [M+H]<sup>+</sup>, 0.779 min.

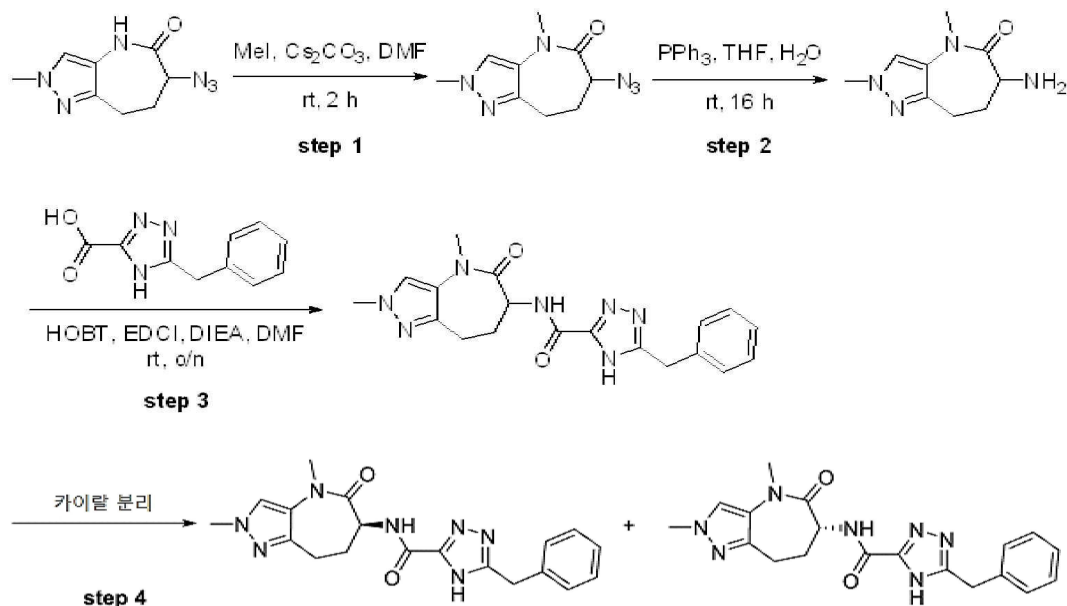
[2137] 단계 9: (R)-5-벤질-N-(2-메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 104A) 및 (S)-5-벤질-N-(2-메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 104B)의 제조

[2138] 5-벤질-N-(2-메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.13 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: i-PrOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 21 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 9.68 min; Rt2: 14.84 min 표제 화합물을 얻었다:

[2139] 실시예 104A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.37 (br. s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.39 (br. s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H). LC-MS (방법 X):  $m/z$  = 366.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.165 min.

[2140] 실시예 104B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.37 (br. s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.39 (br. s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 366.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.858 min.

[2141] 실시예 105A 및 105B: (S)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (R)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2144] 단계 1: 6-아지도-2,4-디메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온의 제조

[2145] 아이오도메탄 (664 mg, 4.68 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 6-아지도-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로 [4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온 (480 mg, 2.33 mmol) 및 세슘 카보네이트 (1.5 g, 4.66 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 추가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 물의 부가에 의해 퀵칭하였다 (50 mL). 결과

로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (480 mg 미정제). LC-MS (방법 I):  $m/z = 221.0[M+H]^+$ , 0.565 min.

[2146] 단계 2: 6-아미노-2,4-디메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온의 제조

[2147] 트리페닐포스핀 (2.44 g, 9.31 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (1 mL) 내 6-아지도-2,4-디메틸-7,8-디히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-5(2H,4H,6H)-온 (480 mg, 2.18 mmol)의 용액에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 건조시키까지 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 3/97) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (300 mg, 71%). LC-MS (방법 I):  $m/z = 195.0 [M+H]^+$ , 0.168 min.

[2148] 단계 3: 5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2149] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 15% B 내지 30% B 10 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 26.8%). LC-MS (방법 Q):  $m/z = 380.4 [M+H]^+$ , 0.786 min.

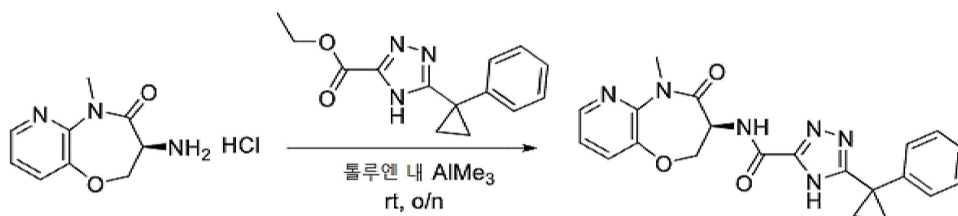
[2150] 단계 4: (S)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시에 105A) 및 (R)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시에 105B)의 제조

[2151] 5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.13 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IC, 2 × 25 cm, 5 µm; 이동 상 A: 헥산:DCM=4.5:1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 21 min에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; Rt1: 8.88 min; Rt2: 16.76 min 표제 화합물을 얻었다:

[2152] 실시에 105A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 14.35 (br. s, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.85-2.66 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 380.2 [M+H]^+$ , 0.958 min.

[2153] 실시에 105B (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 14.29 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 380.2 [M+H]^+$ , 0.953 min.

[2154] 실시에 106: (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



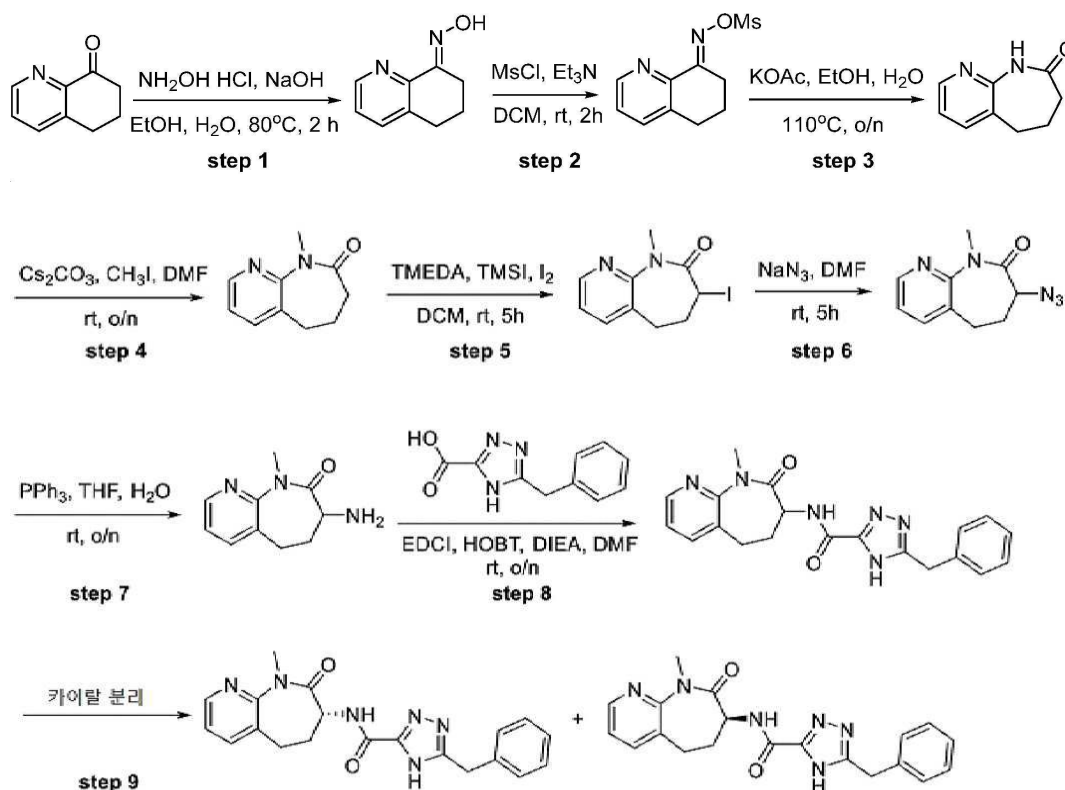
[2155]

[2156] 실시에 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 칼럼, 5 µm, 19 × 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산); 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; 검출기, UV 254 & 220 nm; Rt: 5.47 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 14.11 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 6H), 4.92-4.66 (m, 2H), 4.56-4.55 (m, 1H),

3.36 (s, 3H), 1.52-1.27 (m, 4H). LC-MS (방법 O):  $m/z = 405.0 [M+H]^+$ , 1.126 min..

[2157]

실시예 107A 및 107B: (R)-5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (S)-5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2158]

[2159]

[2160]

단계 1: (E)-6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 옥심의 제조

[2161]

히드록실아민 염산 (1.4 g, 20.3 mmol)를 에탄올 (20 mL) 및 물 (10 mL) 내 6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 (1.5 g, 10.2 mmol) 및 소듐 히드록사이드 (1.2 g, 30.0 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 80 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/20) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.4 g, 86.4%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 163.1 [M+H]^+$ , 0.362 min.

[2162]

단계 2: (E)-6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 O-메틸설포닐 옥심의 제조

[2163]

트리에틸아민 (3.5 g, 30.6 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.74 g, 6.4 mmol)을 디클로로메탄 (20 mL) 내 (E)-6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 옥심 (1.4 g, 8.64 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.7 g, 82%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 241.0 [M+H]^+$ , 0.810 min.

[2164]

단계 3: 6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온의 제조

[2165]

포타슘 아세테이트 (5 g, 51 mmol)를 에탄올 (40 mL) 및 물 (20 mL) 내 (E)-6,7-디히드로퀴놀린-8(5H)-온 O-메틸설포닐 옥심 (1.7 g, 7 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 110 °C에서 교반하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/5) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.0 g,



87%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 162.8$   $[M+H]^+$ , 0.612 min.

[2166] 단계 4: 9-메틸-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온의 제조

[2167] 아이오도메탄 (1.0 g, 0.70 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온 (1.0 g, 0.60 mmol) 및 세슘 카보네이트 (3.0 g, 0.92 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 60 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/30) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.97 g, 89.8%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 177.1$   $[M+H]^+$ , 1.192 min.

[2168] 단계5: 7-아이오도-9-메틸-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온의 제조

[2169]  $N^1, N^1, N^2, N^2$ -테트라메틸에탄-1,2-디아민 (1.9 g, 16.4 mmol)를 디클로로메탄 (100 mL) 내 9-메틸-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온 (0.97 g, 5.5 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 부가하고 이후 아이오도트리메틸실란 (3.3 g, 16.5 mmol)를 20 분에 걸쳐 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 이후 요오드 (4.2 g, 16.5 mmol)를 부가하고, 반응 혼합물을 수성 소듐 디오설파이트 (5%, 30 mL)의 부가에 의해 퀀칭 전 부가적 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과로서 얻어진 용액을 15 분 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 상을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/30) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.5 g, 89.8%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 303.0$   $[M+H]^+$ , 1.350 min.

[2170] 단계 6: 7-아지도-9-메틸-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온의 제조

[2171] 소듐 아지드 (650 mg, 10.0 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 7-아이오도-9-메틸-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온 (1.5 g, 4.9 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (900 mg, 84%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 218.2$   $[M+H]^+$ , 0.586 min.

[2172] 단계 7: 7-아미노-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온의 제조

[2173] 트리페닐포스핀 (1.6 g, 6.1 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (10 mL) 내 7-아지도-9-메틸-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온 (0.9 g, 4.1 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.65 g, 82%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 192.1$   $[M+H]^+$ , 0.386 min.

[2174] 단계 8: 5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2175] N,N-디이소프로필에틸아민 (201.2 mg, 1.56 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 내 5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산 (104.6 mg, 0.52 mmol), 7-아미노-9-메틸-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온 (100 mg, 0.52 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (119.6 mg, 0.62 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (84.2 mg, 0.62 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 10% B 내지 35% B 11 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 10 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 25%). LC-MS (방법 D):  $m/z = 377.2$   $[M+H]^+$ , 1.551 min.

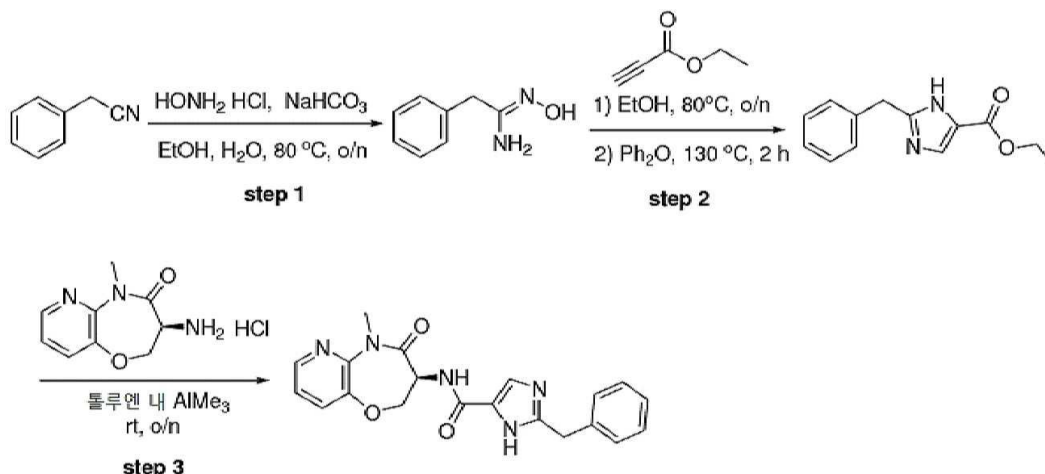
[2176] 단계 9: (R)-5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 107A) 및 (S)-5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 107B)의 제조

[2177] 5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.14 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak ID-2, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: MeOH:EtOH=1:1; 흐름 속도: 17 mL/min; 구배: 60% B 내지 60% B 23 min 에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; Rt1: 8.53 min; Rt2: 18.27 min 표제 화합물을 얻었다:

[2178] 실시예 107A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.35 (br. s, 1H), 8.52-8.42 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.34-7.21 (m, 6H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.41-2.16 (m, 2H). LC-MS (방법 D): m/z = 377.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.551 min.

[2179] 실시예 107B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.35 (br. s, 1H), 8.45-8.41 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 6H), 4.35-4.23 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.50-2.20 (m, 2H). LC-MS (방법 D): m/z = 377.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.546 min.

[2180] 실시예 108: (S)-2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4] 옥사제핀-3-일)-1H-이미다졸-5-카복사미드



[2181] 단계 1: (Z)-N'-히드록시-2-페닐아세트이미다미드의 제조

[2183] 소듐 바이카보네이트 (1.44 g, 17.1 mmol)를 에탄올 (15 mL) 및 물 (5.0 mL) 내 2-페닐아세트오니트릴 (1.0 g, 8.54 mmol) 및 히드록실아민 염산 (1.19 g, 17.1 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 5/95) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.15 g, 90%). MS (방법 I): m/z = 151.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.194 min.

[2184] 단계 2: 에틸 2-벤질-1H-이미다졸-5-카복실레이트의 제조

[2185] 에탄올 (20 mL) 내 (Z)-N'-히드록시-2-페닐아세트이미다미드 (1.0 g, 6.67 mmol) 및 에틸 프로피올레이트 (1.96 g, 20 mmol)의 반응 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하였다. 디페닐에테르 (50 mL)를 혼합물에 추가하고 130 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/99) 표제 화합물을 희색 고체로서 얻었다 (650 mg, 43%). LC-MS (방법 L): m/z = 231.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.197 min.

[2186] 단계 3: (S)-2-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-이미다졸-5-



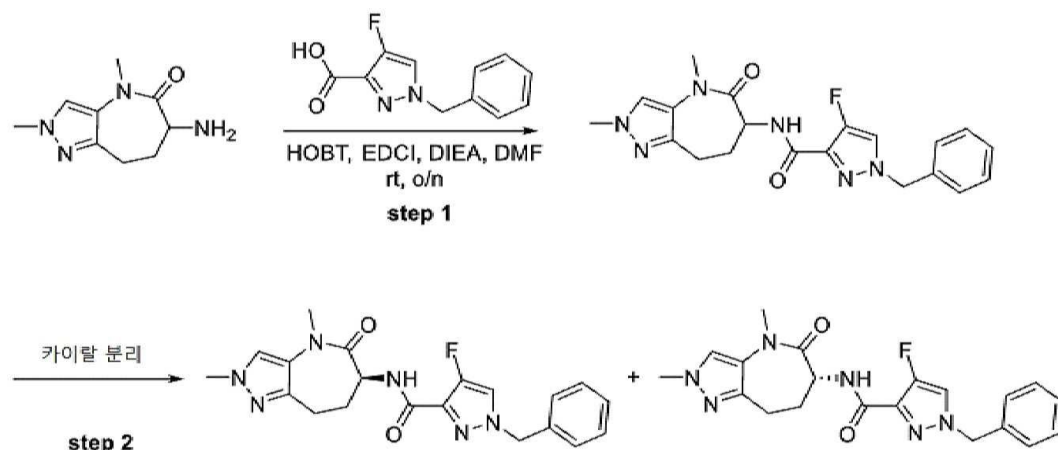
카복사미드의 제조

[2187]

실시에 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 45% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.41 (s, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.38-7.17 (m, 6H), 4.90-4.76 (m, 1H), 4.64 (dd,  $J$  = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 O):  $m/z$  = 378.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.047 min.

[2188]

실시에 109A 및 109B: (S)-1-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (R)-1-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드



[2189]

[2190]

단계 1: 1-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2191]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (80 mg, 55.6%). LC-MS (방법 Q):  $m/z$  = 397.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.115 min.

[2192]

단계 2: (S)-1-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (실시에 109A) 및 (R)-1-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (실시에 109B)의 제조.

[2193]

1-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-2,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (80 mg, 0.20 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Lux 5u Cellulose-3, AXIA Packed, 2.12  $\times$  25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 40% B 15 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 9.89 min; Rt2: 12.58 min 표제 화합물을 얻었다:

[2194]

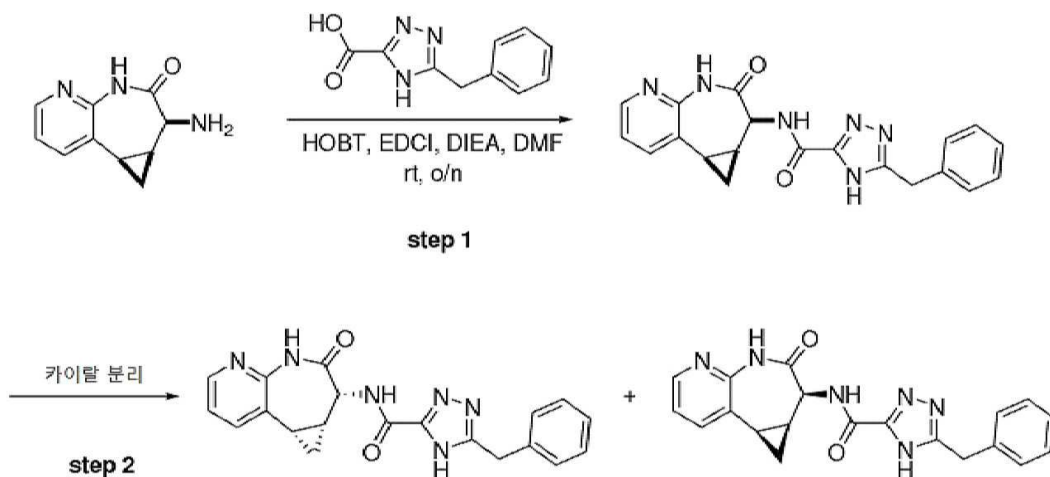
실시에 109A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J$ =4.4 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 397.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.155 min.

[2195]

실시에 109B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.78

(s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.87-2.63 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 397.2  $[M+H]^+$ , 1.154 min.

[2196] 실시예 110A 및 110B: 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2197]

[2198] 단계 1: 5-벤질-N-(cis-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2199] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (20 mg, 26.7%). LC-MS (방법 I):  $m/z$  = 375.2  $[M+H]^+$ , 1.007 min.

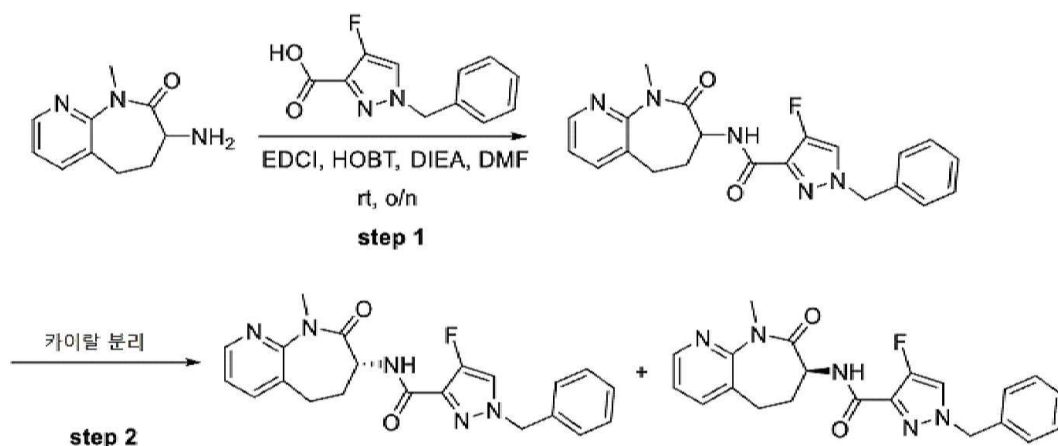
[2200] 단계 2: 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 110A) 및 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 110B)의 제조

[2201] 5-벤질-N-(cis-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (20 mg, 0.053 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 30% B 20 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 12.8 min; Rt2: 16.08 min 표제 화합물을 얻었다:

[2202] 실시예 110A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.24 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.16 (m, 6H), 4.84 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 375.2  $[M+H]^+$ , 1.007 min.

[2203] 실시예 110B (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.23 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J$  = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.13 (m, 6H), 4.84 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 1H). LC-MS (방법 F):  $m/z$  = 374.9  $[M+H]^+$ , 0.919 min.

[2204] 실시예 111A 및 111B: (R)-1-벤질-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (S)-1-벤질-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2205]

[2206]

단계 1 1-벤질-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2207]

N,N-디이소프로필에틸아민 (201.2 mg, 1.56 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 내 1-벤질-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사산 (104.6 mg, 0.52 mmol), 7-아미노-9-메틸-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-8(9H)-온 (100 mg, 0.52 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (119.6 mg, 0.62 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (84.2 mg, 0.62 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 5.6 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (32 mg, 25.4%). LC-MS (방법 D): m/z = 394.2[M+H]<sup>+</sup>, 1.571 min.

[2208]

단계 2: (R)-1-벤질-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (실시예 111A) 및 (S)-1-벤질-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (실시예 111B)의 제조

[2209]

1-벤질-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (32 mg, 0.081 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2  $\times$  25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 30% B 15 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 11.47 min; Rt2: 13.24 min 표제 화합물을 얻었다:

[2210]

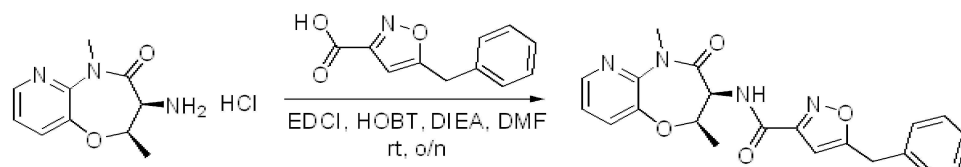
실시예 111A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.42-8.40 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H). LC-MS (방법 D): m/z = 394.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.571 min.

[2211]

실시예 111B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.42-8.40 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H). LC-MS (방법 D): m/z = 394.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.570 min.

[2212]

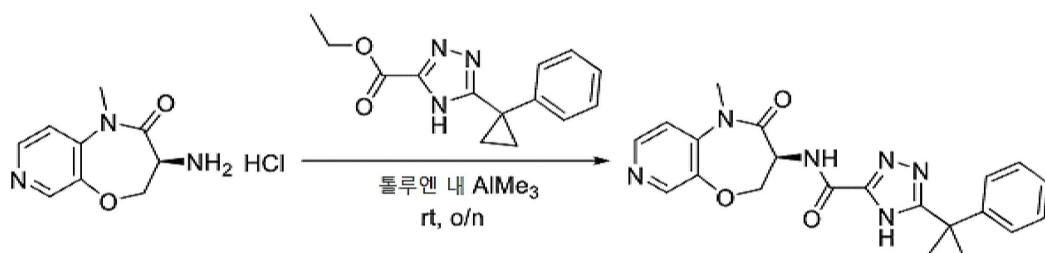
실시예 112: 5-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드



[2213]

[2214] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 60% B 7 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J$  = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 6H), 6.61 (s, 1H), 4.99-4.87 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.36 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H). LC-MS (방법 X):  $m/z$  = 393.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 3.187 min.

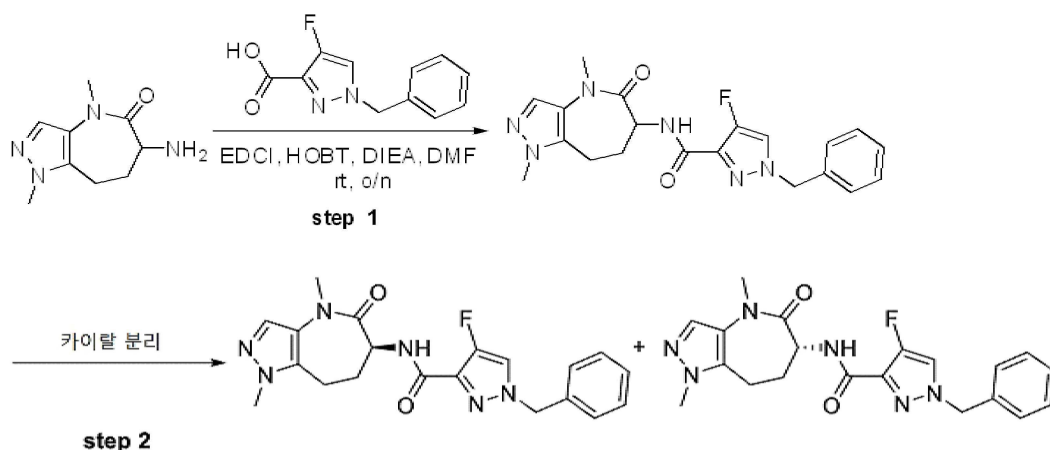
[2215] 실시예 113: (S)-N-(1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,4-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2216]

[2217] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 10% B 내지 40% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.11 (s, 1H), 8.91-8.36 (m, 3H), 7.53 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 4.94-4.82 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.59-1.20 (m, 4H). LC-MS (방법 O):  $m/z$  = 405.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.127 min.

[2218] 실시예 114A 및 114B: (S)-1-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (R)-1-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드



[2219]

[2220]

[2221] 단계 1: 1-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2222] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep 페닐 OBD 칼럼 19  $\times$  150 mm 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 48.6%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 397.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.512 min.

[2223] 단계 2: (S)-1-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (실시예 114A) 및 (R)-1-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로

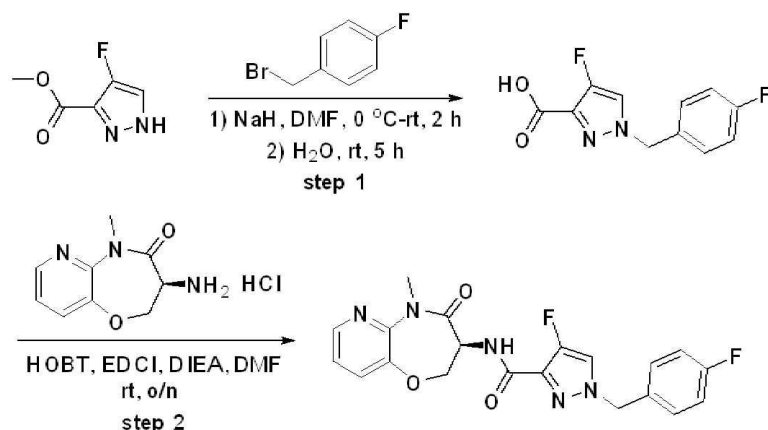
[4,3-*b*]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (실시예 114B)의 제조.

[2224] 1-벤질-N-(1,4-디메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로피라졸로[4,3-*b*]아제핀-6-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.13 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 18 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 12.54 min; Rt2: 15.41 min. 표제 화합물을 얻었다:

[2225] 실시예 114A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 397.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.500 min.

[2226] 실시예 114B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 397.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.514 min.

[2227] 실시예 115: (S)-4-플루오로-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2228] 단계 1: 4-플루오로-1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

[2229] 소듐 하이드라이드 (60%, 152 mg, 3.8 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 메틸 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (200 mg, 1.27 mmol)의 용액에 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고 이후 1-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠 (264 mg, 1.40 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 다시 1.5 시간 동안 교반하고 물 (20 mL)의 부가에 의해 킨칭하였다. 결과로서 얻어진 용액을 이후 실온에서 5 h 동안 교반하였다. 상기 용액의 pH 값을 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 7로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 μm, 19 mm × 250 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 60% B 9 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다 (100 mg, 33.2%). LC-MS (방법 S): *m/z* = 239.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.093 min.

[2230] 단계 2: (S)-4-플루오로-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

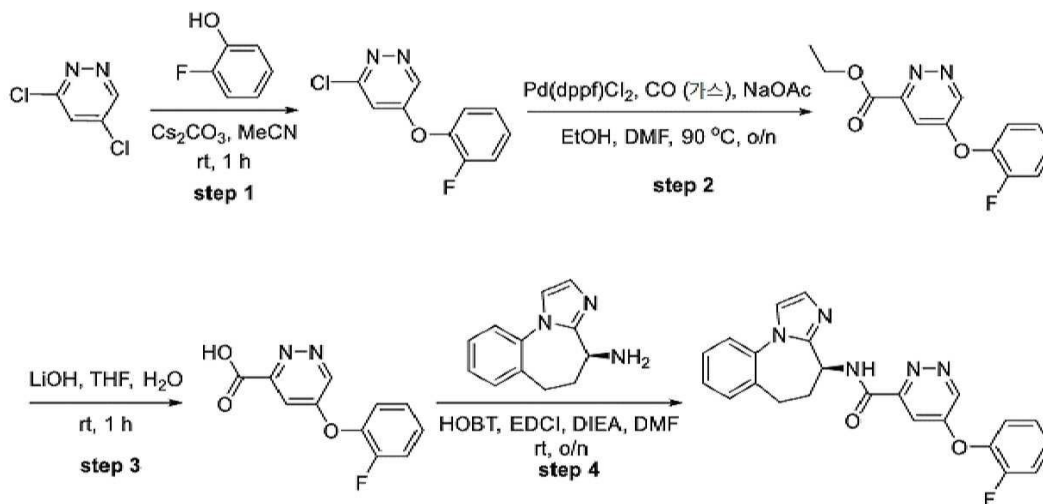
[2231] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 × 150 mm 5 μm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.32 min 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.37-8.35 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H),



7.71-7.69 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (방법 X):  $m/z = 414.2$   $[M+H]^+$ , 2.606 min.

[2232]

**실시예 116: (S)-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f]이미다조[1,2-a]아제핀-4-일)-5-(2-플루오로페녹시)피리다진-3-카복사미드**



[2233]

[2234]

**단계 1: 3-클로로-5-(2-플루오로페녹시)피리다진의 제조**

[2235]

2-플루오로페놀 (2 g, 17.8 mmol)를 아세트니트릴 (40 mL) 내 3,5-디클로로피리다진 (3.17 g, 21.4 mmol) 및 세슘 카보네이트 (8.7 g, 26.9 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (2.8 g, 70%). LC-MS (방법 X):  $m/z = 225.1$   $[M+H]^+$ , 0.919 min.

[2236]

**단계 2:의 제조 에틸 5-(2-플루오로페녹시)피리다진-3-카복실레이트**

[2237]

1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 (0.95 g, 1.16 mmol)를 에탄올 (125 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 내 3-클로로-5-(2-플루오로페녹시)피리다진 (2.6 g, 11.6 mmol) 및 소듐 아세테이트 (1.9 g, 23.2 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90 °C에서 일산화탄소 분위기 (1 MPa) 하에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/10) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (2.4 g, 79%). LC-MS (방법 X):  $m/z = 263.1$   $[M+H]^+$ , 0.905 min.

[2238]

**단계 3: 5-(2-플루오로페녹시)피리다진-3-카복시산의 제조**

[2239]

리튬 히드록사이드 (48 mg, 2 mmol)를 테트라히드로푸란 (8 mL) 및 물 (2 mL) 내 에틸 5-(2-플루오로페녹시)피리다진-3-카복실레이트 (131 mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 잔사를 물 (20 mL)로 희석하였다. 결과로서 얻어진 용액의 pH를 수성 염산으로 (2 N, 5 mL) 4로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (100 mg 미정제). LC-MS (방법 R):  $m/z = 235.2$   $[M+H]^+$ , 0.507 min.

[2240]

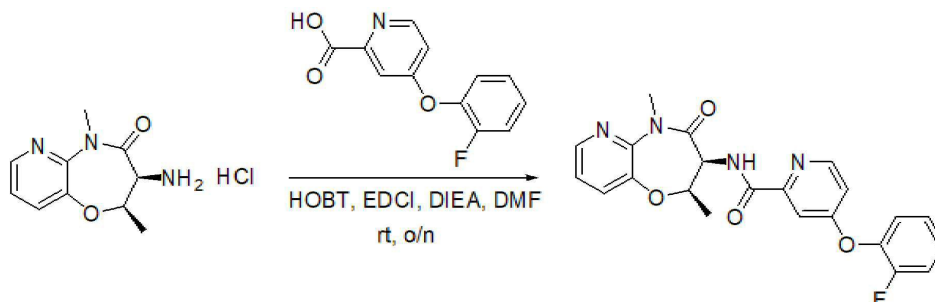
**단계 4: (S)-N-(5,6-디히드로-4H-벤조[f]이미다조[1,2-a]아제핀-4-일)-5-(2-플루오로페녹시)피리다진-3-카복사미드의 제조**

[2241]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 x 150 mm 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN, 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 45% B 내지 50% B 5 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400

MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.25 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.51-7.32 (m, 10H), 7.08 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 416.1  $[M+H]^+$ , 1.337 min.

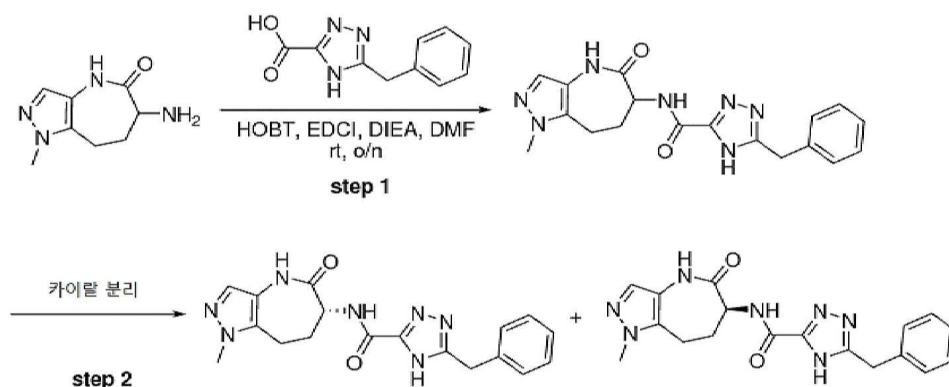
[2242] 실시예 117: N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-(2-플루오로페녹시)피콜린아미드



[2243]

[2244] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 85% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.35 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1$ H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.27-7.29 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.32 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 Q):  $m/z$  = 423.0  $[M+H]^+$ , 2.885 min.

[2245] 실시예 118A & 118B: (R)-5-벤질-N-(1-메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (S)-5-벤질-N-(1-메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2246]

[2247] 단계 1: 5-벤질-N-(1-메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2248] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep 페닐 OBD 칼럼 19  $\times$  150 mm 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 5% B 내지 35% B 10 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 9 min 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (50 mg, 38.1%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 366.2  $[M+H]^+$ , 1.174 min.

[2249] 단계 2: (R)-5-벤질-N-(1-메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 118A) 및 (S)-5-벤질-N-(1-메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 118B)

[2250] 5-벤질-N-(1-메틸-5-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로피라졸로[4,3-b]아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드

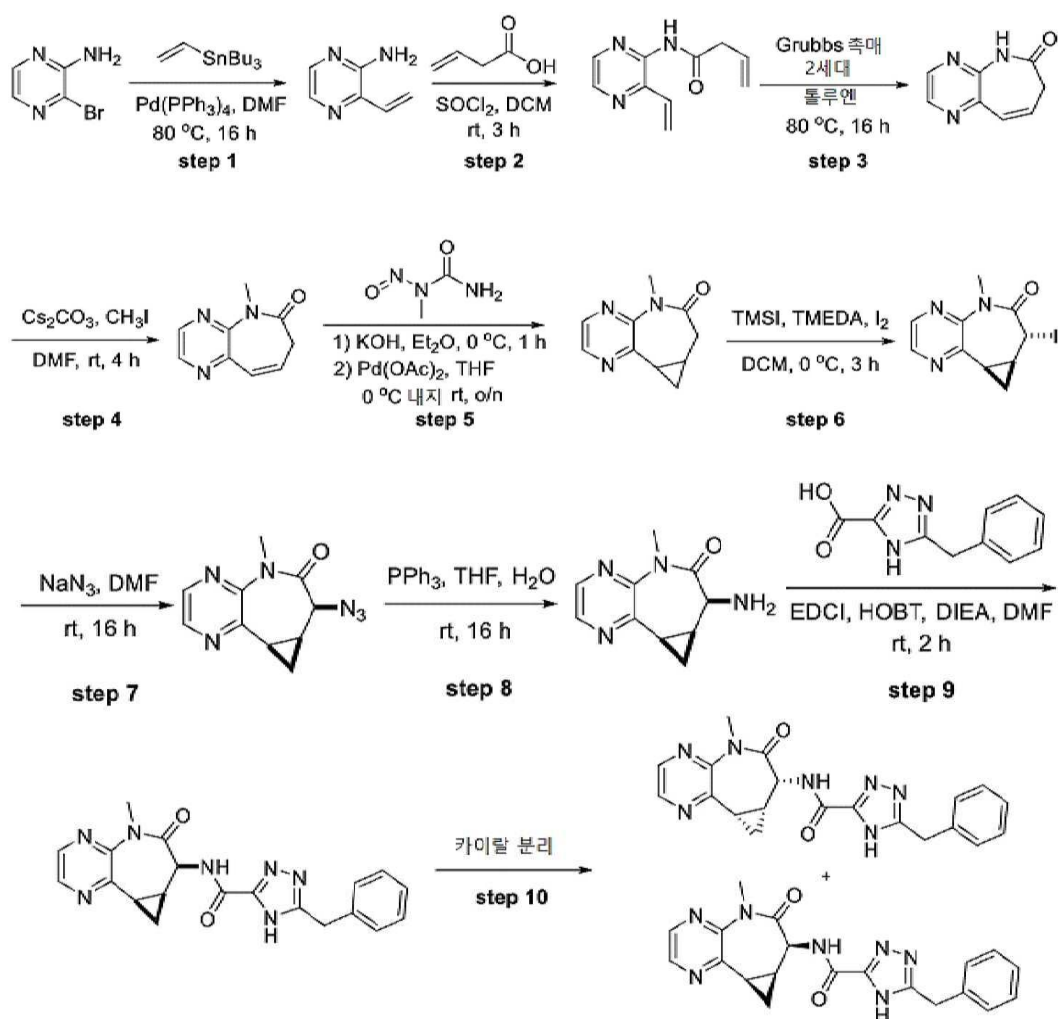


트 (50 mg, 0.14 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 12 min에 걸쳐; 254/220 nm; Rt1: 8.84 min; Rt2: 10.81 min 표제 화합물을 얻었다:

[2251] 실시예 118A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 366.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.180 min.

[2252] 실시예 118B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.94 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.35-7.10 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H). LC-MS (방법 D): *m/z* = 366.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.177 min.

[2253] 실시예 119A & 119B: 5-벤질-N-((7R,7aR,8aS)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사하이드로-시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-벤질-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사하이드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2255]

[2256] 단계 1: 3-비닐피라진-2-아민의 제조

[2257] N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 내 3-브로모피라진-2-아민 (10 g, 57 mmol)의 용액에 트리부틸(에테닐)스타난 (20 g, 63 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (2.7 g, 2.3 mmol)를 질소 분위기 하에서 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 80 °C에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (200 mL) 및 디클로로 메탄으로 추출하였다 (3 x 200 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 3/97)

표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (6.0 g, 86%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 122.1 [M+H]^+$ , 0.658 min.

[2258] 단계 2: *N*-(3-비닐피라진-2-일)부트-3-엔아미드의 제조

[2259] 티오닐 클로라이드 (9.3 g, 46.5 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL) 내 부트-3-엔산 (4.0 g, 46.5 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반 후, 결과로서 얻어진 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL) 내 트리 에틸아민 (11.8 g, 116.6 mmol) 및 3-비닐피라진-2-아민 (4.7 g, 38.7 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합 물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (50 mL) 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하 였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (5.7 g, 78%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 190.1 [M+H]^+$ , 0.881 min.

[2260] 단계 3: (*Z*)-5H-피라지노[2,3-*b*]아제핀-6(7H)-온의 제조

[2261] [1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]디클로로(페닐메틸리덴) 루테늄 트리시클로헥실포스핀 (340 mg, 0.4 mmol)를 톨루엔 (50 mL) 내 *N*-(3-비닐피라진-2-일)부트-3-엔아미드 (380 mg, 2 mmol)의 용액에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 16 시간 동안 80 °C에서 교반하고 이후 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 5/1) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었 다 (210 mg, 65%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 162.1 [M+H]^+$ , 0.762 min.

[2262] 단계 4: (*Z*)-5-메틸-5H-피라지노[2,3-*b*]아제핀-6(7H)-온의 제조

[2263] 아이오도메탄 (180 mg, 1.3 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 내 (*Z*)-5H-피라지노[2,3-*b*]아제핀-6(7H)-온 (210 mg, 1.3 mmol) 및 세슘 카보네이트 (1.3 g, 3.9 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물 을 4 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (60 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시 킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 4/1) 표제 화합물을 황색 고체로 서 얻었다 (200 mg, 88%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 176.1 [M+H]^+$ , 0.776 min.

[2264] 단계 5: 5-메틸-7,7a,8,8a-테트라히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-*b*]아제핀-6(5H)-온의 제조

[2265] 물 (6 mL) 내 포타슘 히드록사이드 (4 g, 71.4 mmol)의 용액에 에테르 (30 mL) 내 1-메틸-1-니트로소우레아 (2.1 g, 20 mmol)의 용액을 한방울씩 0 °C에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 1 시 간 동안 0 °C에서 교반하고 이후 유기 상을 분리하여 디아조메탄 (30 mL)의 용액을 제공하였다. 테트라히드로푸 란 (10 mL) 내 (*Z*)-5-메틸-5H-피라지노[2,3-*b*]아제핀-6(7H)-온 (200 mg, 1.1 mmol)의 용액에 디아조메탄 (30 mL)의 용액을 한방울씩 부가하고, 이후 테트라히드로푸란 (5 mL) 내 팔라듐 디아세테이트 (25 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하 고 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (110 mg 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z = 190.1 [M+H]^+$ , 0.825 min.

[2266] 단계 6: *trans*-7-아이오도-5-메틸-7,7a,8,8a-테트라히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-*b*] 아제핀-6(5H)-온의 제조

[2267] 디클로로메탄 (20 mL) 내 5-메틸-7,7a,8,8a-테트라히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-*b*]아제핀-6(5H)-온 (110 mg, 0.6 mmol)의 혼합물에 *N,N,N',N'*-테트라메틸에틸렌-디아민 (210 mg, 1.8 mmol)를 부가하고 이후 아이오도 트리메틸실란 (360 mg, 1.8 mmol)를 0 °C에서 부가하였다. 0 °C에서 2 시간 동안 교반 후, 요오드 (230 mg, 0.9 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 수성 소듐 티오설페이트로 퀀칭하고 (5%, 40 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (132 mg 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z = 316.1 [M+H]^+$ , 0.840 min.

[2268] 단계 7: *cis*-7-아지도-5-메틸-7,7a,8,8a-테트라히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-*b*] 아제핀-6(5H)-온의 제조

[2269] 소듐 아지드 (39 mg, 0.6 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 *trans*-7-아이오도-5-메틸-7,7a,8,8a-테트 라히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-*b*]아제핀-6(5H)-온 (132 mg, 0.4 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출

하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (60 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 231.1  $[M+H]^+$ , 1.036 min.

[2270] 단계 8: *cis*-7-아미노-5-메틸-7,7a,8,8a-테트라히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-6(5H)-온의 제조

[2271] 트리페닐포스핀 (102 mg, 0.39 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (1 mL) 내 *cis*-7-아미노-5-메틸-7,7a,8,8a-테트라히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-6(5H)-온 (60 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 건조시까지 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/19) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (40 mg, 75%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 205.1  $[M+H]^+$ , 0.406 min.

[2272] 단계 9: 5-벤질-N-*cis*-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d] 피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2273] N,N-디이소프로필에틸아민 (93 mg, 0.72 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 내 5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사산 (51 mg, 0.24 mmol), *cis*-7-아미노-5-메틸-7,7a,8,8a-테트라히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-6(5H)-온 (40 mg, 0.20 mmol), N-(3-디메틸아미노-프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (46 mg, 0.24 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (32 mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 × 150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (20 mg, 26%). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 390.2  $[M+H]^+$ , 1.386 min.

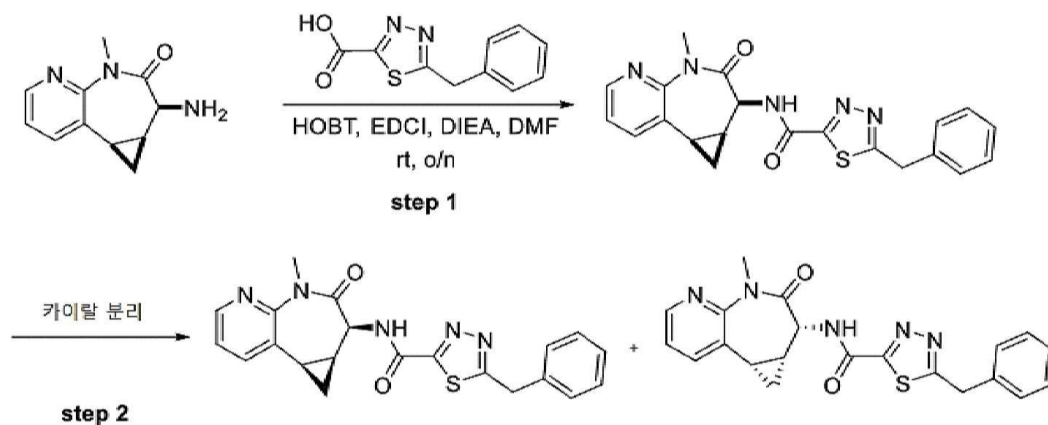
[2274] 단계 10: 5-벤질-N-((7R,7aR,8aS)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로-시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 119A) 및 5-벤질-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (실시예 119B)의 제조

[2275] 5-벤질-N-*cis*-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (20 mg, 0.05 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IA, 2 × 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 55% B 내지 55% B 27 min 에 걸쳐; 220/254 nm; Rt1: 13.94 min; Rt2: 21.44 min 표제 화합물을 얻었다:

[2276] 실시예 119A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.44-8.40 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 5H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 390.1  $[M+H]^+$ , 1.389 min.

[2277] 실시예 119B (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.46-8.38 (m, 2H), 7.39-7.21 (m, 5H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 390.2  $[M+H]^+$ , 1.384 min.

[2278] 실시예 120A 및 120B: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드 및 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파-[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드



[2279]

[2280]

단계 1: 5-벤질-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파[d] 피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드의 제조

[2281]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 × 150 mm 5 μm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.32 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (20 mg, 32.9%). LC-MS (방법 I): m/z = 406.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.001 min.

[2282]

단계 2: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로cy- 클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드 (실시예 120A) 및 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파-[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드 (실시예 120B)의 제조

[2283]

5-벤질-N-(cis-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로시클로프로파-[d]-피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드 (20 mg, 0.049 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-분리에 의해 분리하여: 칼럼: Lux Cellulose-4, 0.46 × 5 cm, 3 μm; 이동 상 A: 헥산; 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 1.0 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 4.09 min; Rt2: 6.43 min 표제 화합물을 얻었다:

[2284]

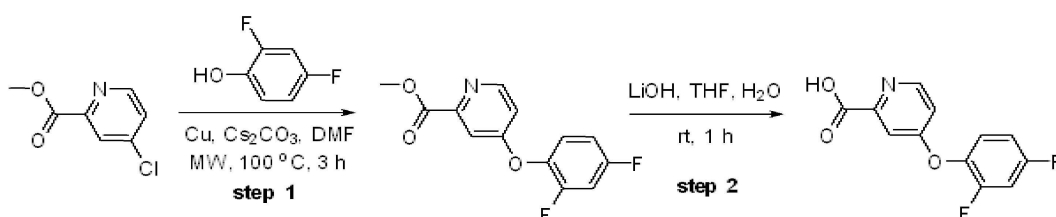
실시예 120A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) δ 8.38 (dd,  $J$  = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 6H), 4.64 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 1H). LC-MS (방법 D): m/z = 406.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.703 min.

[2285]

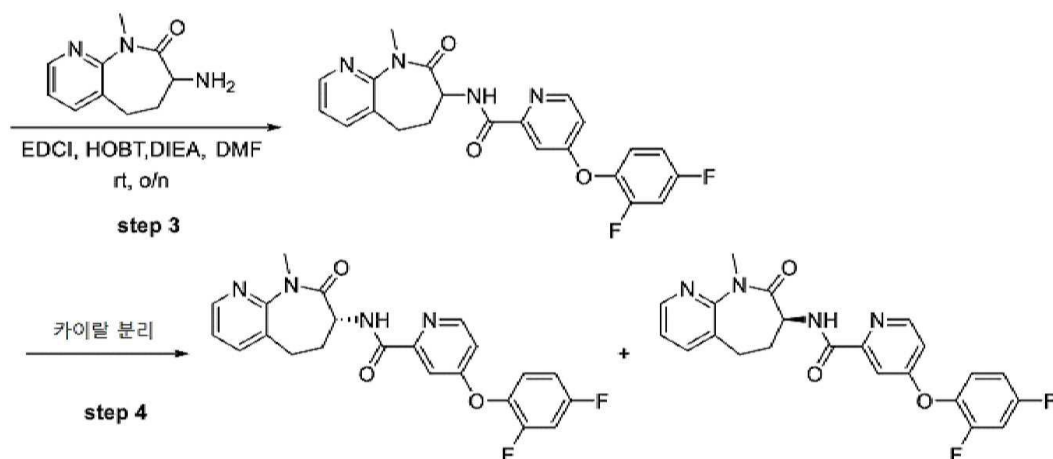
실시예 120B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) δ 8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J$  = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 4.62 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 1H). LC-MS (방법 V): m/z = 406.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.915 min.

[2286]

실시예 121A & 121B: (R)-4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)피롤린아미드 및 (S)-4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)피롤린아미드



[2287]



[2288]

[2289] 단계 1: 메틸 4-(2,4-디플루오로페녹시)피콜리네이트의 제조

[2290] 밀봉된 튜브에 메틸 4-클로로피콜리네이트 (1 g, 5.85 mmol), 2,4-디플루오로페놀 (1.14 g, 8.77 mmol), 세슘 카보네이트 (5.7 g, 17.5 mmol), 구리 분말 (0.38 g, 5.94 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL)을 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 100 °C에서 가열하고 3 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.5 g 미정제). LC-MS (방법 I):  $m/z = 265.9 [M+H]^+$ , 0.926 min.

[2291] 단계 2: 4-(2,4-디플루오로페녹시)피콜린산의 제조

[2292] 리튬 히드록사이드 (260 mg, 10.8 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (5 mL) 내 메틸 4-페녹시피콜리네이트 (500 mg, 1.89 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 수성 용액의 pH를 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 6으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었고 (200 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 X):  $m/z = 252.2 [M+H]^+$ , 0.639 min.

[2293] 단계 3: 4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)피콜린아미드의 제조

[2294] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19 × 150 mm 5 μm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 70% B 7 min에 걸쳐; 254 & 220 nm; Rt: 5.590 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (80 mg, 40.1%). LC-MS (방법 R):  $m/z = 425.3 [M+H]^+$ , 1.442 min.

[2295] 단계 4: (R)-4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)피콜린아미드 (실시예 121A) 및 (S)-4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)피콜린아미드 (실시예 121B)의 제조

[2296] 4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)피콜린아미드 (80 mg, 0.19 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak ID-2, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 15 mL/min; 구배: 55% B 내지 55% B 23 min에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; Rt1: 14.83 min; Rt2: 18.87 min 표제 화합물을 얻었다:

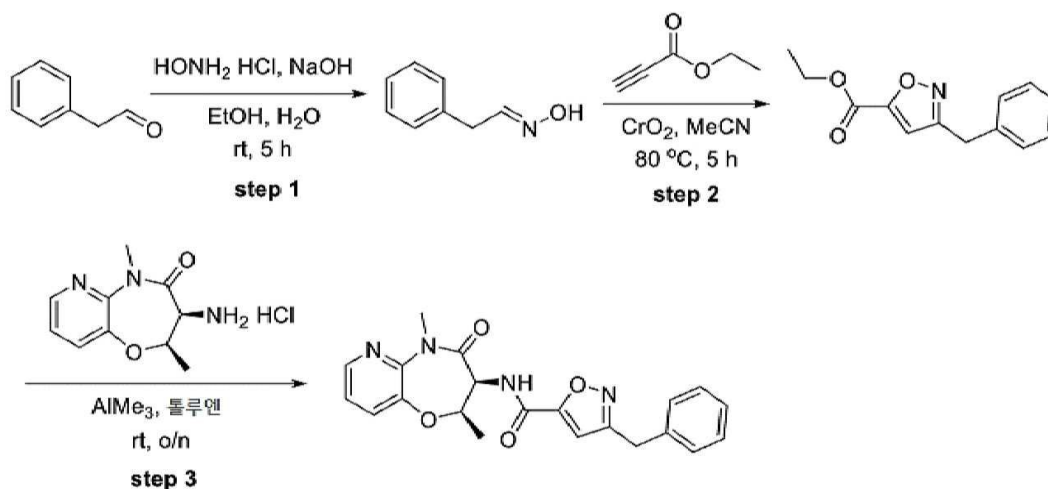
[2297] 실시예 121A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) δ 8.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 4H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z =$



425.25  $[M+H]^+$ , 1.432 min.

[2298] 실시예 121B (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.60 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H). LC-MS (방법 X):  $m/z$  = 425.25  $[M+H]^+$ , 1.437 min.

[2299] 실시예 122: 3-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-5-카복사미드



[2300]

[2301] 단계 1: (E)-2-페닐아세트알데히드 옥심의 제조

[2302] 소듐 히드록사이드 (1.2 g, 30.0 mmol)를 에탄올 (40 mL) 및 물 (20 mL) 내 2-페닐아세트알데히드 (1.2 g, 10.0 mmol) 및 히드록실아민 염산 (1.4 g, 20.3 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 5 h 동안 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 80 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/20) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (400 mg, 29.6%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 136.0  $[M+H]^+$ , 0.371 min.

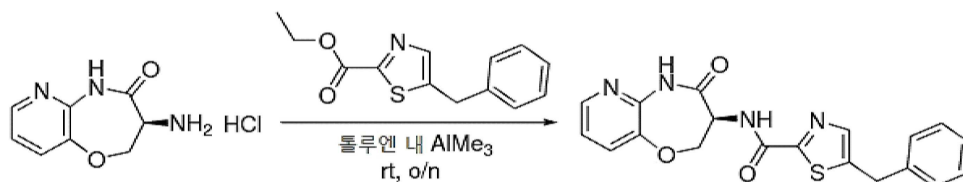
[2303] 단계 2: 에틸 3-벤질이속사졸-5-카복실레이트의 제조

[2304] 에틸 프로피올레이트 (2.7 g, 27.5 mmol)를 아세트니트릴 (50 mL) 내 (E)-2-페닐아세트알데히드 옥심 (400 mg, 2.9 mmol) 및 크롬 옥사이드 (2.5 g, 29.7 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/2) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (200 mg, 40%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 232.0  $[M+H]^+$ , 1.200 min.

[2305] 단계 3: 3-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-5-카복사미드의 제조

[2306] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 19 × 250 mm 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.34-8.33 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.37 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 393.1  $[M+H]^+$ , 1.787 min.

[2307] 실시예 123: (S)-5-벤질-N-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드



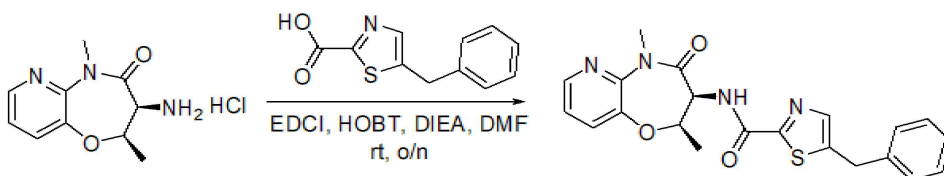
[2308]

[2309]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5  $\mu\text{m}$ , 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상 A: 물 (10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 40% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.92 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J$  = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.41–7.12 (m, 6H), 4.88–4.74 (m, 1H), 4.62–4.41 (m, 2H), 4.28 (s, 2H). LC-MS (방법 O):  $m/z$  = 381.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.290 min.

[2310]

실시예 124: 5-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드



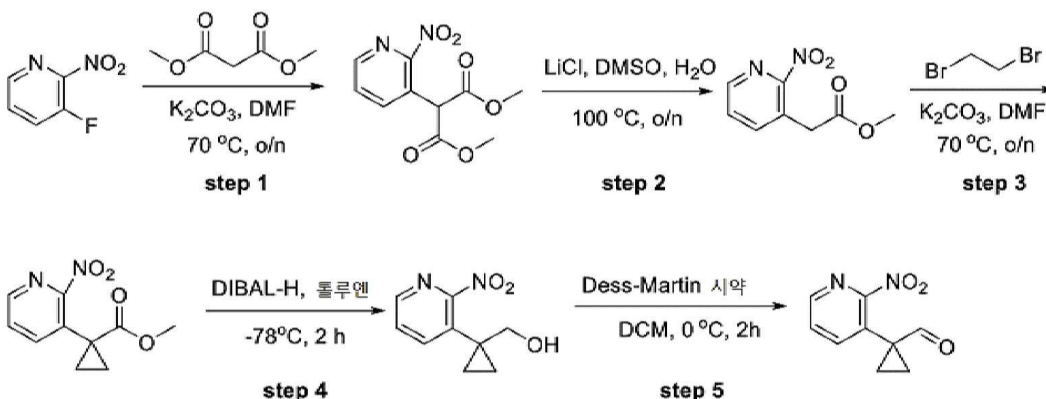
[2311]

[2312]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 19  $\times$  150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 백색 반-고체로서 얻었다 (18.8 mg, 9%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.36–8.30 (m, 1H), 7.76–7.65 (m, 2H), 7.37–7.22 (m, 6H), 5.04–4.96 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.42 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 409.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.638 min.

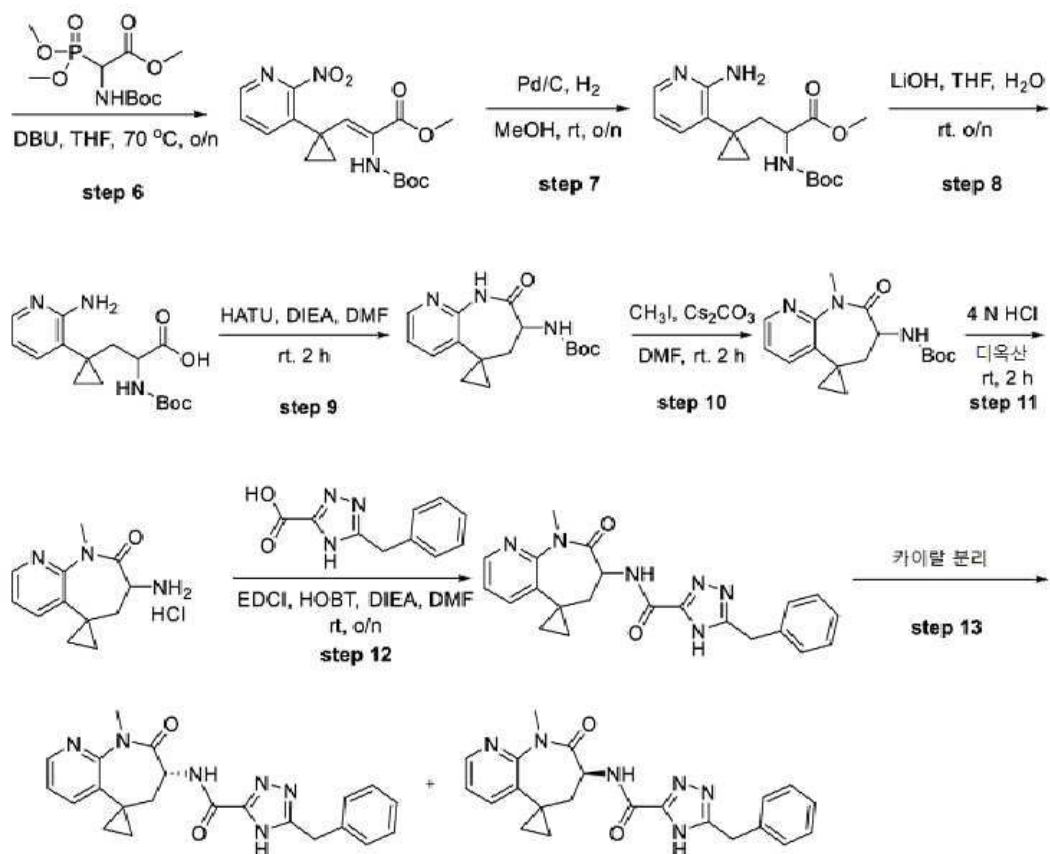
[2313]

실시예 125A & 125B: (R)-5-벤질-N-(9'-메틸-8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (125A) 및 (S)-5-벤질-N-(9'-메틸-8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (125B)



[2314]





[2315]

[2316]

[2317]

단계 1: 디메틸 2-(2-니트로피리딘-3-일)말로네이트의 제조

디메틸 말로네이트 (14 g, 105.6 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 내 3-플루오로-2-니트로피리딘 (10 g, 70.4 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (19.5 g, 140.8 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 70 °C에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (18 g, 89.8%). LC-MS (방법 R):  $m/z = 255.1$   $[M+H]^+$ , 0.762 min.

[2318]

단계 2: 메틸 2-(2-니트로피리딘-3-일)아세테이트의 제조

[2319]

물 (10 mL) 내 리튬 클로라이드 (8 g, 189 mmol)의 용액을 디메틸 설펡사이드 (50 mL) 내 디메틸 2-(2-니트로피리딘-3-일)말로네이트 (16 g, 63 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 밤새 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (12 g 미정제). LC-MS (방법 R):  $m/z = 197.1$   $[M+H]^+$ , 0.673 min.

[2320]

단계 3: 메틸 1-(2-니트로피리딘-3-일)시클로프로판카복실레이트의 제조

[2321]

1,2-디브로모에탄 (17 g, 91.8 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 내 3-플루오로-2-니트로피리딘 (12 g, 61.2 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (25.3 g, 183.6 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 70 °C에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 적색 오일로서 얻었다 (5 g, 36.8%). LC-MS (방법 R):  $m/z = 223.1$   $[M+H]^+$ , 0.802 min.

[2322]

단계 4: (1-(2-니트로피리딘-3-일)시클로프로필)메탄올의 제조

[2323]

톨루엔 내 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액 (1 M, 45 mL, 45 mmol)를 톨루엔 (50 mL) 내 메틸 1-(2-니트로피리딘-3-일)시클로프로판카복실레이트 (5 g, 22.5 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 -78 °C에서 부가하였다.

반응 혼합물을 -78 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (2 mL) 및 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (3 g, 68.6%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 195.1$   $[M+H]^+$ , 0.975 min.

[2324] 단계 5: 1-(2-니트로피리딘-3-일)시클로프로판카르보알데히드의 제조

[2325] Dess-Martin 피아이오디난 (13 g, 30.9 mmol)를 디클로로메탄 (100 mL) 내 1-(2-니트로피리딘-3-일)시클로프로필메탄올 (3 g, 15.5 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (50 mL) 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (2.5 g, 84.2%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 193.0$   $[M+H]^+$ , 1.002 min.

[2326] 단계 6: (Z)-메틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(1-(2-니트로피리딘-3-일)시클로프로필)아크릴레이트의 제조

[2327] 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (4 g, 26 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL) 내 메틸 2-([(tert-부톡시)카보닐]아미노)-2-(디메톡시포스포릴)아세테이트 (7.7 g, 26 mmol)의 교반 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 1 시간 동안 교반하고 이후 테트라히드로푸란 (50 mL) 내 1-(2-니트로피리딘-3-일)시클로프로판카르보알데히드 (2.5 g, 13 mmol)의 용액을 부가하였다. 이후 반응 혼합물을 밤새 70 °C에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (50 mL) 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (3 g, 63.5%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 364.0$   $[M+H]^+$ , 0.860 min.

[2328] 단계 7: 메틸 3-(1-(2-아미노피리딘-3-일)시클로프로필)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로판오에이트의 제조

[2329] 메탄올 (50 mL) 내 (Z)-메틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(1-(2-니트로피리딘-3-일)시클로프로필)아크릴레이트 (3 g, 8.26 mmol)를 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.3 g)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 수소 분위기 하에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (2.5 g 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 336.1$   $[M+H]^+$ , 0.926 min.

[2330] 단계 8: 3-(1-(2-아미노피리딘-3-일)시클로프로필)-2-(tert-부톡시카보닐아미노) 프로판산의 제조

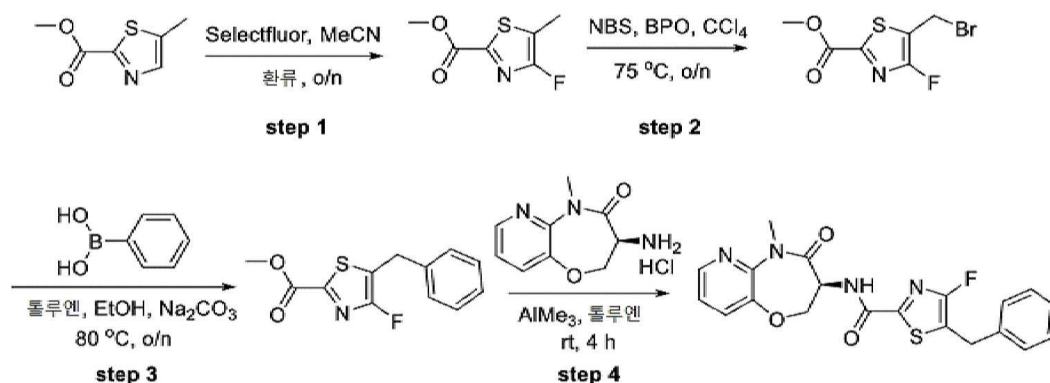
[2331] 리튬 히드록사이드 (358 mg, 14.9 mmol)를 테트라히드로푸란 (15 mL) 및 물 (5 mL) 내 메틸 3-(1-(2-아미노피리딘-3-일)시클로프로필)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로판오에이트 (2.5 g, 7.46 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (20 mL) pH=7으로 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1 g 미정제). LC-MS (방법 R):  $m/z = 322.1$   $[M+H]^+$ , 0.580 min.

[2332] 단계 9: tert-부틸 (8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)카바메이트의 제조

[2333] N,N-디이소프로필에틸아민 (1.2 g, 9.34 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 3-(1-(2-아미노피리딘-3-일)시클로프로필)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로판산 (1 g, 3.11 mmol), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.59 g, 3.73mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (500 mg, 53%). LC-MS (방법 R):  $m/z = 304.0$   $[M+H]^+$ , 0.842 min.

[2334] 단계 10: tert-부틸 (9'-메틸-8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)카바메이트의 제조

- [2335] 아이오도메탄 (52 mg, 0.36 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 tert-부틸(8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)카바메이트 (110 mg, 0.36 mmol) 및 세슈 카보네이트 (119 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (110 mg, 95.6%). LC-MS (방법 C): m/z = 218.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.613 min.
- [2336] 단계 11: 7'-아미노-9'-메틸-6',7'-디히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-8'(9'H)-온 염산의 제조
- [2337] 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 10 mL, 40 mmol)의 용액을 1,4-디옥산 (4 mL) 내 tert-부틸 (9'-메틸-8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)카바메이트 (110 mg, 0.34 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (80 mg 미정제). LC-MS (방법 C): m/z = 218.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.777 min.
- [2338] 단계 12: 5-벤질-N-(9'-메틸-8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조
- [2339] N,N-디이소프로필에틸아민 (107 mg, 0.828 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 내 5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사산 (62 mg, 0.304 mmol), 7'-아미노-9'-메틸-6',7'-디히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-8'(9'H)-온 염산 (60 mg, 0.276 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디아미드 염산 (69 mg, 0.359 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (49 mg, 0.359 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X Bridge Prep C18 OBD 칼럼 19 × 150 mm, 5 μm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 D): m/z = 403.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.460 min.
- [2340] 단계 13: (R)-5-벤질-N-(9'-메틸-8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 (S)-5-벤질-N-(9'-메틸-8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조
- [2341] 5-벤질-N-(9'-메틸-8'-옥소-6',7',8',9'-테트라히드로스피로[시클로프로판-1,5'-피리도[2,3-b]아제핀]-7'-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (60 mg, 0.149 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak ID-2, 2 × 25 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산/DCM (4.5/1), 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 17 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 22 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; RT 1: 11.72 min; RT 2: 18.02 min 표제 화합물을 얻었다:
- [2342] 실시예 125A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.27 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 6H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 1H), 0.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 0.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H). LC-MS (방법 D): m/z = 403.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.661 min.
- [2343] 실시예 125B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.27 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 6H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.69 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.68 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 0.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.36 (d, J = 9.9 Hz, 1H). LC-MS (방법 D): m/z = 403.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.673 min.
- [2344] 실시예 126: (S)-5-벤질-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드



**단계 1: 메틸 4-플루오로-5-메틸티아졸-2-카복실레이트의 제조**

1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (7.0 g, 19.8 mmol)를 아세트니트릴 (50 mL) 내 메틸 4-플루오로-5-메틸티아졸-2-카복실레이트 (1.6 g, 10.2 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 반응 혼합물을 환류까지 가열하고 밤새 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 40 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/3) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (600 mg, 33.7%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 176.1$   $[M+H]^+$ , 1.240 min.

**단계 2: 메틸 5-(브로모메틸)-4-플루오로티아졸-2-카복실레이트의 제조**

벤조일 퍼옥사이드 (10 mg, 0.04 mmol)를 사염화탄소 (20 mL) 내 N-브로모숙신이미드 (650 mg, 3.6 mmol) 및 메틸 4-플루오로-5-메틸티아졸-2-카복실레이트 (600 mg, 3.4 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 75 °C에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 포화 소듐 바이카보네이트 (20 mL) 및 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/2) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (600 mg, 68.9%). LC-MS (방법 F):  $m/z = 254$   $[M+H]^+$ , 1.490 min.

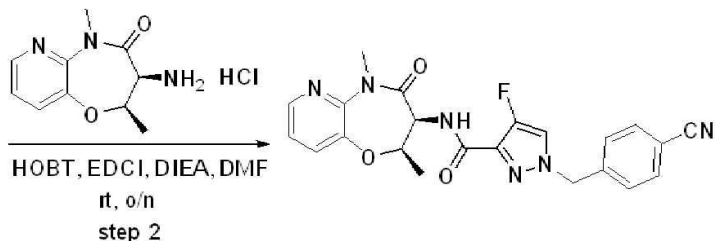
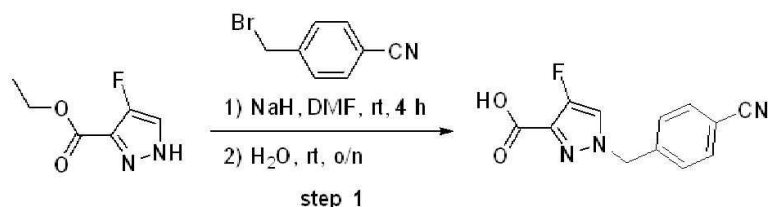
**단계 3: 메틸 5-벤질-4-플루오로티아졸-2-카복실레이트의 제조**

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (147 mg, 0.13 mmol)를 톨루엔 (20 mL) 및 에탄올 (10 mL) 내 메틸 5-(브로모메틸)-4-플루오로티아졸-2-카복실레이트 (582 mg, 2.3 mmol), 페닐보론산 (402 mg, 3.3 mmol) 및 소듐 카보네이트 (1 g, 9.4 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 40 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/2) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (400 mg, 66.6%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 252.2$   $[M+H]^+$ , 1.971 min.

**단계 4: (S)-5-벤질-4-플루오로-N-((5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드**

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 19 × 150 mm, 5 μm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 40% ACN up 내지 70% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) δ 9.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 6H), 4.88-4.71 (m, 2H), 4.51 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.34 (s, 3H). LC-MS (방법 V):  $m/z = 413.00$   $[M+H]^+$ , 2.480 min.

**실시예 127: 1-(4-시아노벤질)-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드**



[2355]

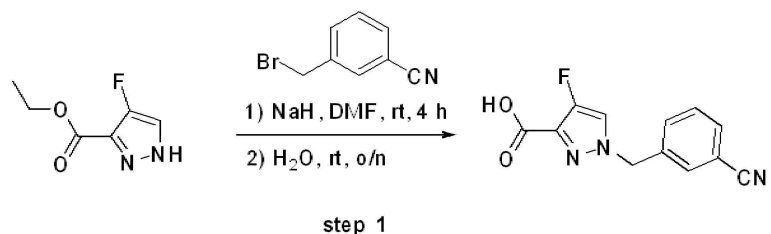
[2356] 단계 1: 1-(4-시아노벤질)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

[2357] 소듐 하이드라이드 (60%, 144 mg, 6 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 에틸 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (474 mg, 3 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 이후 4-(브로모메틸)벤조니트릴 (585 mg, 3 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 물 (20 mL)의 부가 후, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, pH를 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 6으로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (250 mg, 34%). LC-MS (방법 C): m/z = 246.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.969 min.

[2358] 단계 2: 1-(4-시아노벤질)-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

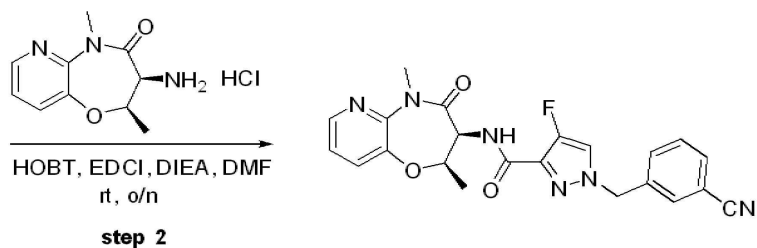
[2359] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 48% B 12 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.35 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.99-4.88 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS (방법 X): m/z = 435.2 [M+H]<sup>+</sup>, 1.355 min.

[2360] 실시예 128: 1-(3-시아노벤질)-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드



[2361]





[2362]

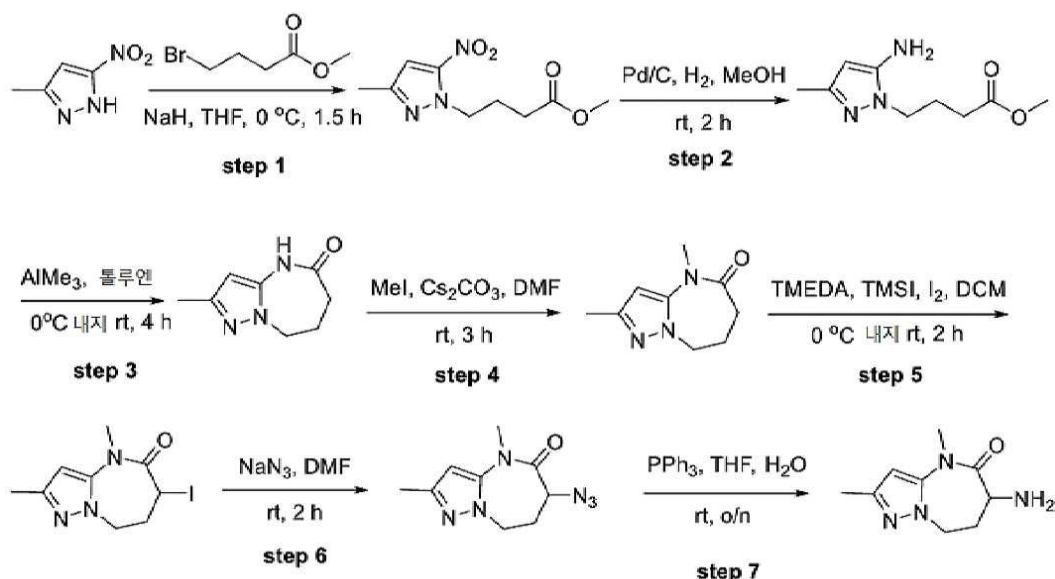
[2363] 단계 1: 1-(3-시아노벤질)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

[2364] 소듐 하이드라이드 (60%, 144 mg, 6 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 에틸 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (474 mg, 3 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 이후 4-(브로모메틸)벤조니트릴 (585 mg, 3 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 다시 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 (20 mL)의 추가 후, 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 상기 용액의 pH 값을 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 6으로 조정하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 × 150 mm, 5 μm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (230 mg, 31%). LC-MS (방법 C): m/z = 246.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.236 min.

[2365] 단계 2: 1-(3-시아노벤질)-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

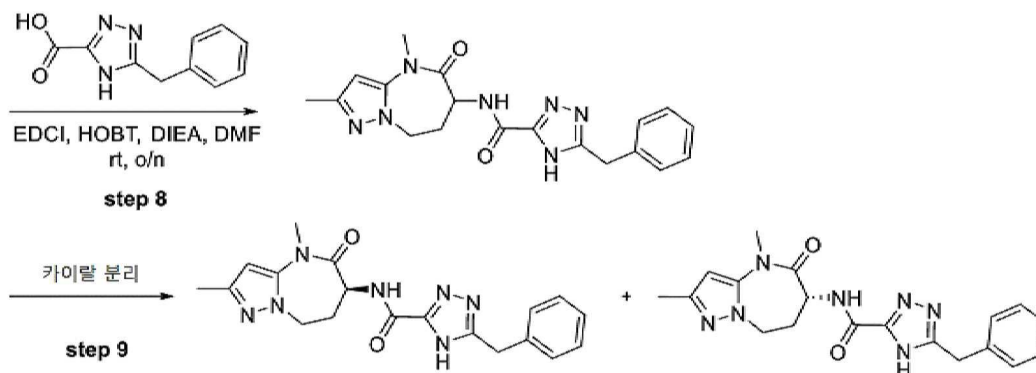
[2366] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 μm, 19 mm × 250 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 48% B 12 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.99-4.88 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 D): m/z = 435.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.659 min.

[2367] 실시예 129A 및 129B: (S)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라하드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (R)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라하드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2368]





[2369]

[2370]

[2371]

단계 1: 메틸 4-(3-메틸-5-니트로-1H-피라졸-1-일)부타노에이트의 제조

소듐 하이드라이드 (60%, 2.5 g, 63 mmol)를 테트라히드로푸란 (80 mL) 내 3-메틸-5-니트로-1H-피라졸 (8 g, 63 mmol)의 혼합물에 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 0.5 시간 동안 0 °C에서 교반하고 이후 메틸 4-브로모부타노에이트 (11.2 g, 63 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 60 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/10) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (2.2 g, 15%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 228.1 [M+H]^+$ , 1.180 min.

[2372]

단계 2: 메틸 4-(5-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)부타노에이트의 제조

[2373]

메탄올 (50 mL) 내 메틸 4-(3-메틸-5-니트로-1H-피라졸-1-일)부타노에이트 (2.2 g, 9.7 mmol)의 혼합물을 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.2 g)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 실온에서 2 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.8 g, 94%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 198.1 [M+H]^+$ , 0.733 min.

[2374]

단계 3: 2-메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조

[2375]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.0 g, 66%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 166.1 [M+H]^+$ , 0.755 min.

[2376]

단계 4: 2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조

[2377]

아이오도메탄 (0.74 g, 5.4 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 내 2-메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (0.90 g, 5.4 mmol) 및 세슘 카보네이트 (5.28 g, 16.2 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/20) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.72 g, 74%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 180.1 [M+H]^+$ , 0.865 min.

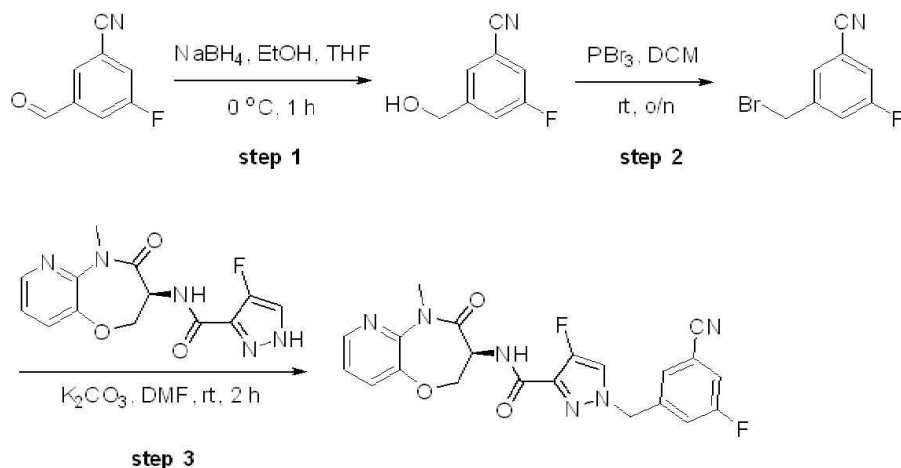
[2378]

단계 5: 6-아이오도-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조

[2379]

$N^1, N^1, N^2, N^2$ -테트라메틸에탄-1,2-디아민 (1.2 g, 12.0 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL) 내 2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (720 mg, 4.0 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 부가하고 이후 아이오도트리메틸실란 (2.4 g, 12.0 mmol)를 한방울씩 20 min에 걸쳐 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 요오드 (2.0 g, 8.0 mmol)의 부가 후, 반응 혼합물을 다시 1 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 이후 혼합물을 수성 소듐 티오설페이트 (5%, 20 mL)의 부가에 의해 퀀칭하고, 다시 15 분 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (디클로로메탄) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (500 mg, 41%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 306.0 [M+H]^+$ , 1.033 min.

- [2380] 단계 6: 6-아지도-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조
- [2381] 소듐 아지드 (137 mg, 2.10 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 6-아지도-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (500 mg, 1.64 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (280 mg 미정제). LC-MS (방법 S):  $m/z = 221.3$   $[M+H]^+$ , 0.763 min.
- [2382] 단계 7: 6-아미노-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조
- [2383] 트리페닐포스핀 (734 mg, 2.80 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (2 mL) 내 6-아지도-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (200 mg, 62%). LC-MS (방법 I):  $m/z = 195.0$   $[M+H]^+$ , 0.263min.
- [2384] 단계 8: 5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조
- [2385] N,N-디이소프로필에틸아민 (140 mg, 1.13 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사산 (73 mg, 0.36 mmol), 6-아미노-2,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (70 mg, 0.36 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (77 mg, 0.39 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (65 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19  $\times$  150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 15% B 내지 45% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 36%). LC-MS (방법 Y):  $m/z = 380.2$   $[M+H]^+$ , 0.750 min.
- [2386] 단계 9: (S)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (129A) 및 (R)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (129B)의 제조
- [2387] 5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IC, 2  $\times$  25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 22 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 10.04 min; Rt 2: 18.12 min 표제 화합물을 얻었다:
- [2388] 실시예 129A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.40-7.18 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.41-4.20 (m, 2H), 4.20-4.02 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.65-2.26 (m, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 380.2$   $[M+H]^+$ , 1.298 min.
- [2389] 실시예 129B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.30 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.38-7.20 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.41-4.20 (m, 2H), 4.20-4.02 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.61-2.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 380.2$   $[M+H]^+$ , 1.300 min.
- [2390] 실시예 130: (S)-1-(3-시아노-5-플루오로벤질)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2391]

[2392] 단계1: 3-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴의 제조

[2393] 소듐 보로하이드라이드 (1.0 g, 6.71 mmol)를 에탄올 (10 mL) 및 테트라히드로푸란 (10 mL) 내 3-플루오로-5-포밀벤조니트릴 (306 mg, 8.05 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (980 mg 미정제). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 152.3  $[M+H]^+$ , 0.671 min.

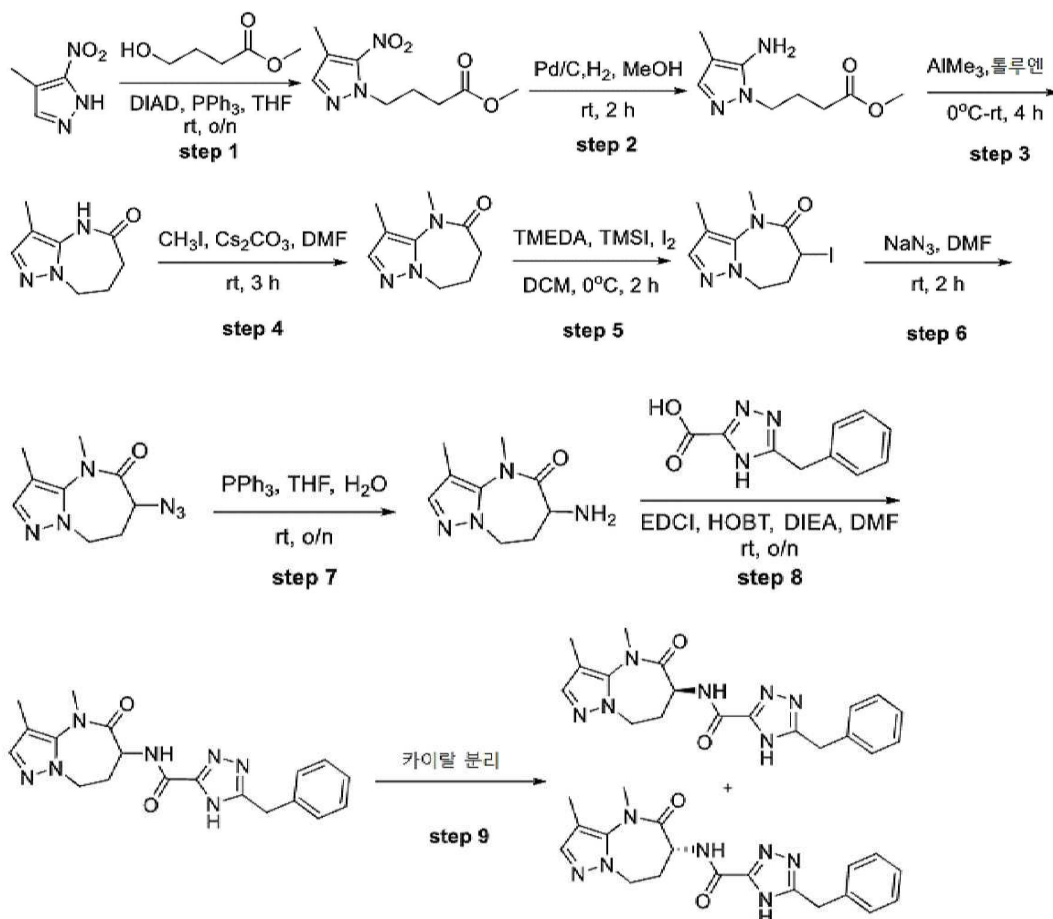
[2394] 단계 2: 3-(브로모메틸)-5-플루오로벤조니트릴의 제조

[2395] 트리브로모포스핀 (2.9 g, 10.7 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL) 내 3-플루오로-5-(히드록시메틸)벤조니트릴 (0.8 g, 5.30 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (0.8 g 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[2396] 단계 3: (S)-1-(3-시아노-5-플루오로벤질)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2397] 포타슘 카보네이트 (55 mg, 0.40 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (40 mg, 0.13 mmol) 및 3-(브로모메틸)-5-플루오로벤조니트릴 (34 mg, 0.16 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 × 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 5 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 3.75 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.37 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 X):  $m/z$  = 439.2  $[M+H]^+$ , 1.291 min.

[2398] 실시예 131A 및 131B: (S)-5-벤질-N-(3,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (R)-5-벤질-N-(3,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



단계 1: 메틸 4-(4-메틸-5-니트로-1H-피라졸-1-일)부타노에이트의 제조

디이소프로필 아조디카복실레이트 (3.4 g, 16.9 mmol)를 테트라히드로푸란 (40 mL) 내 메틸 4-히드록시부타노에이트 (2 g, 16.9 mmol), 4-메틸-5-니트로-1H-피라졸 (1 g, 7.8 mmol) 및 트리페닐포스핀 (4.44 g, 16.9 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 질소 분위기 하에서 천천히 부가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (100 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/10) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (1.0 g, 56%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 228.1$   $[M+H]^+$ , 1.130 min.

단계 2: 메틸 4-(5-아미노-4-메틸-1H-피라졸-1-일)부타노에이트의 제조

메탄올 (30 mL) 내 메틸 4-(4-메틸-5-니트로-1H-피라졸-1-일)부타노에이트 (1.0 g, 4.4 mmol)의 용액을 탄소 상 팔라듐 (10%, 0.1 g)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 실온에서 2 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.85 mg, 97%). LC-MS (방법 I):  $m/z = 197.9$   $[M+H]^+$ , 1.013 min.

단계 3: 3-메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (600 mg, 84%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 166.1$   $[M+H]^+$ , 0.782 min.

단계 4: 3,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조

아이오도메탄 (511 mg, 3.6 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 내 3-메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (600 mg, 3.6 mmol) 및 세슘 카보네이트 (3.52 g, 10.8 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다

(3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/20) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (480 mg, 78%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 180.1 [M+H]^+$ , 0.876 min.

[2409] 단계 5: 6-아이오도-3,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조

[2410]  $N^1, N^1, N^2, N^2$ -테트라메틸에탄-1,2-디아민 (0.82 mg, 8.02 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL) 내 3,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (0.48 mg, 2.67 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 부가하고 이후 아이오도트리메틸실란 (1.6 g, 8.01 mmol)를 부가하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 교반 후, 요오드 (1.36 g, 5.35 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 다시 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 수성 소듐 티오설파이트 (5%, 20 mL)의 부가에 의해 퀀칭하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 다시 15 분 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (디클로로메탄) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.427 g, 52%). LC-MS (방법 I):  $m/z = 305.9 [M+H]^+$ , 0.756 min.

[2411] 단계 6: 6-아지도-3,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조

[2412] 소듐 아지드 (137 mg, 2.1 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 6-아이오도-3,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (427 mg, 1.39 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물로 퀀칭하고 (40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (400 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 220.7 [M+H]^+$ , 1.383 min.

[2413] 단계 7: 6-아미노-3,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온의 제조

[2414] 트리페닐포스핀 (734 mg, 2.80 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (2 mL) 내 6-아지도-3,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (400 mg, 1.80 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (232 mg, 86%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 194.7 [M+H]^+$ , 0.378 min.

[2415] 단계 8: 5-벤질-N-(3,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2416] N,N-디이소프로필에틸아민 (140 mg, 1.13 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 5-벤질-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산 (73 mg, 0.36 mmol), 6-아미노-3,4-디메틸-7,8-디히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-5(6H)-온 (70 mg, 0.36 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (77 mg, 0.39 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (65 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 40 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (0.05% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 22% B 내지 43% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 36%). LC-MS (방법 T):  $m/z = 380.3 [M+H]^+$ , 1.041 min.

[2417] 단계 9: (S)-5-벤질-N-(3,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (131A) 및 (R)-5-벤질-N-(3,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (131B)의 제조

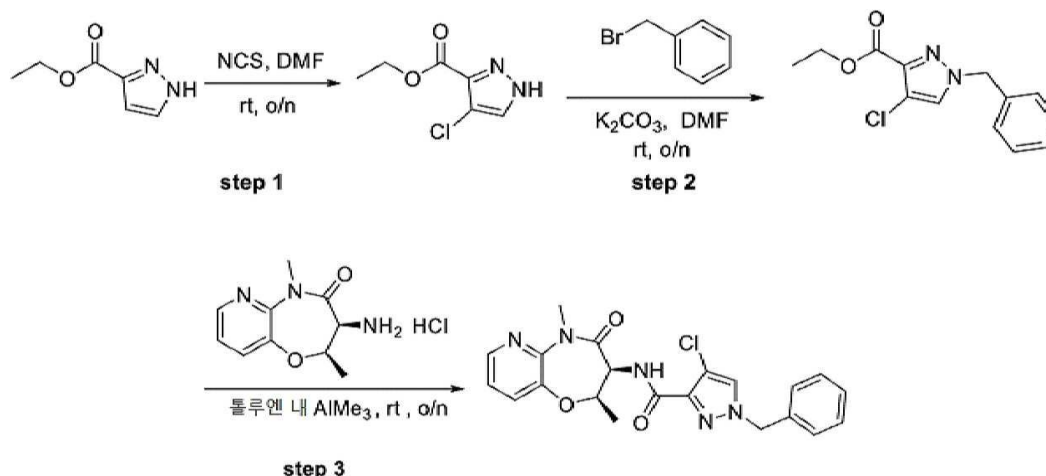
[2418] 5-벤질-N-(3,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-피라졸로[1,5-a][1,3]디아제핀-6-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.13 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IF, 2 x 25 cm, 5 µm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 17 mL/min; 구배: 40% B 내지 40% B 24 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 7.35 min; Rt 2: 8.28 min 표제 화합물을 얻었다:



[2419] 실시예 131A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.31 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.40-7.18 (m, 6H), 4.36-4.09 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 2.61-2.23 (m, 2H), 2.02 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 380.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.312 min.

[2420] 실시예 131B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.31 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 6H), 4.30-4.14 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 2.60-2.27 (m, 2H), 2.02 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 380.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.312 min.

[2421] 실시예 132: 1-벤질-4-클로로-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2422]

[2423] 단계 1: 에틸 4-클로로-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[2424] 1-클로로피롤리딘-2,5-디온 (5.75 g, 42.9 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 내 에틸 1H-피라졸-3-카복실레이트 (5.00 g, 35.7 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 물로 희석하였다 (100 mL). 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (6.0 g 미정제). LC-MS (방법 S):  $m/z = 175.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.695 min.

[2425] 단계 2: 에틸 1-벤질-4-클로로-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[2426] 포타슘 카보네이트 (7.1 g, 51.4 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 (에틸 4-클로로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (3.0 g, 17.1 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (3.6 g, 21.1 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 건조시까지 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (2.0 g, 44%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 265.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.040 min.

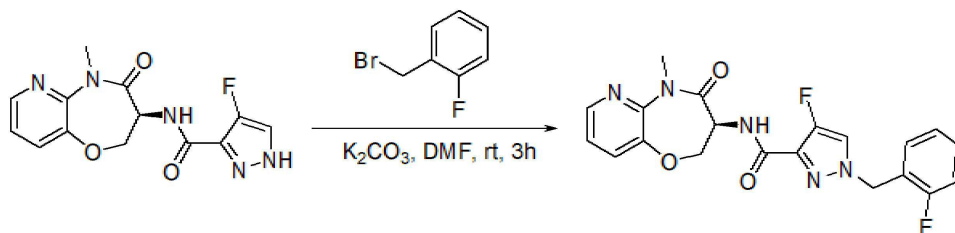
[2427] 단계 3: 1-벤질-4-클로로-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2428] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5  $\mu\text{m}$ , 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.36 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 6H), 5.42 (s, 2H), 4.99-4.88 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 426.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.518 min.

[2429] 실시예 133: (S)-4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥



사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



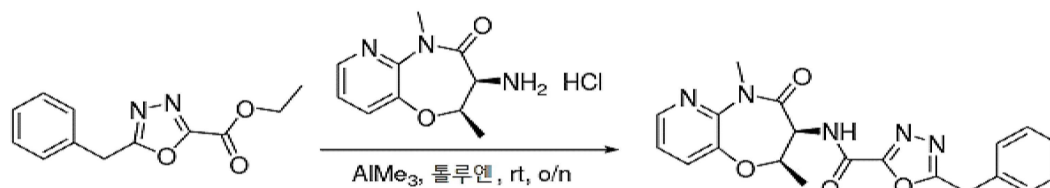
[2430]

[2431]

포타슘 카보네이트 (34 mg, 0.25 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (25 mg, 0.08 mmol) 및 1-(브로모메틸)-2-플루오로벤젠 (19 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (2 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 건조시까지 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 30 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 5 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 3.75 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.37 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.35-7.21 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 414.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.346 min.

[2432]

실시예 134: 5-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



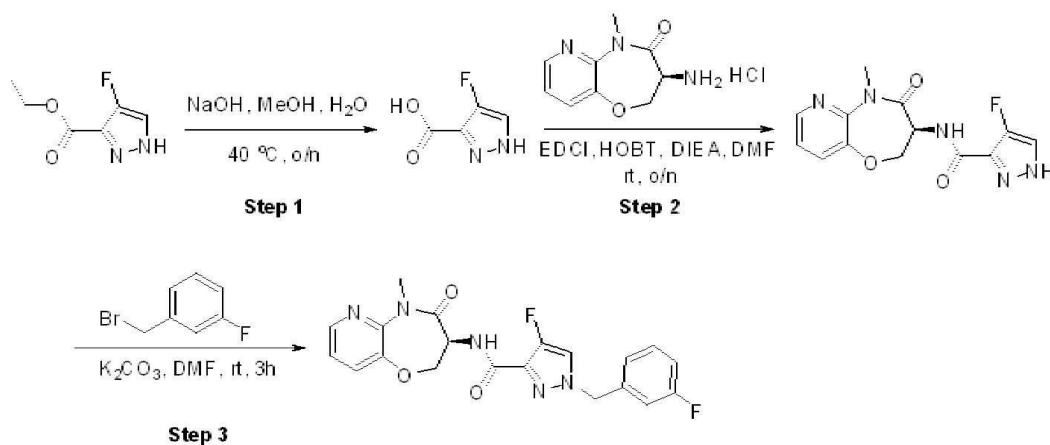
[2433]

[2434]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 15% B 내지 60% B 15 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 14.5 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (13.3 mg, 17%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.33-8.31 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 6H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.44 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 394.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.483 min.

[2435]

실시예 135: (S)-4-플루오로-1-(3-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2436]

[2437]

[2438]

단계 1: 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

소듐 히드록사이드 (253 mg, 6.33 mmol)를 메탄올 (10 mL) 및 물 (4 mL) 내 에틸 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (500 mg, 3.16 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 용액을 40 °C까지 가열하고 밤새 교반하였다. 감압 하에서 메탄올의 제거 후, 결과로서 얻어진 용액을 수성 염산 (1 N, 20 mL)으로 pH = 6로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (400 mg, 97.2%). LC-MS (방법 T):  $m/z = 131.4$   $[M+H]^+$ , 0.567 min.

[2439]

단계 2: (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2440]

N,N-디이소프로필에틸아민 (993 mg, 7.70 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 (S)-3-아미노-5-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 염산 (354 mg, 1.54 mmol), 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복시산 (200 mg, 1.54 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산 (355 mg, 1.85 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (250 mg, 1.85 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (200 mg, 42.6%). LC-MS (방법 T):  $m/z = 306.3$   $[M+H]^+$ , 0.696 min.

[2441]

단계 3: (S)-4-플루오로-1-(3-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도- [3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

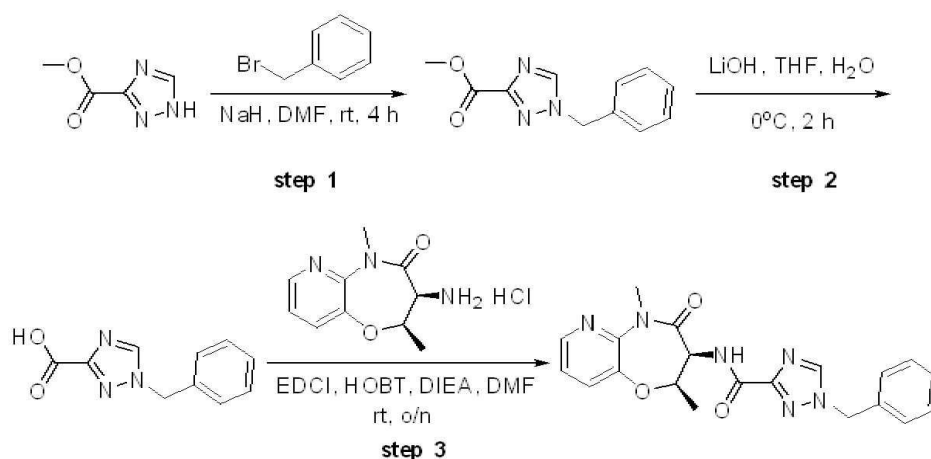
[2442]

포타슘 카보네이트 (68 mg, 0.49 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.16 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-플루오로벤젠 (38 mg, 0.20 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (5 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 78% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm;

Rt: 6.5 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.22-6.98 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.92-4.78 (m, 1H), 4.78-4.61 (m, 1H), 4.61-4.41 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 414.2$   $[M+H]^+$ , 1.347 min.

[2443]

실시예 136: 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



**단계 1: 메틸 1-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트의 제조**

소듐 하이드라이드 (60%, 192 mg, 8 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 메틸 1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 (508 mg, 4 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반 하고 이후 질소 분위기 하에서 (브로모메틸)벤젠 (680 mg, 4 mmol)를 추가하였다. 다시 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/2) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (400 mg, 46%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 217.9$   $[M+H]^+$ , 0.661 min.

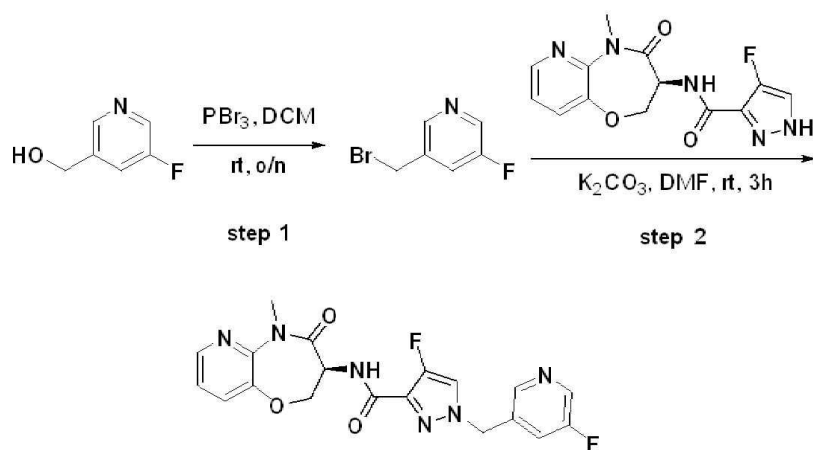
**단계 2: 1-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산의 제조**

리튬 히드록사이드 (48 mg, 2 mmol)를 테트라히드로푸란 (3 mL) 및 물 (1 mL) 내 메틸 1-벤질-1H-1,2,4-트리아 졸-3-카복실레이트 (108 mg, 0.5 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 0 °C에서 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합 물의 pH를 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 6으로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하 여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (80 mg, 79%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 203.9$   $[M+H]^+$ , 0.560 min.

**단계 3: 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도 [3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조**

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5  $\mu$ m, 19 mm  $\times$  250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 75% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.3 min 표제 화합 물을 백색 고체로서 얻었다 (31.5 mg, 40%).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.36 (dd,  $J = 4.4$ , 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.0$ , 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 6H), 5.50 (s, 2H), 5.00-4.88 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 393.15$   $[M+H]^+$ , 1.553 min.

**실시예 137: (S)-4-플루오로-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도 [3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드**



[2452]

[2453]

단계1: 3-(브로모메틸)-5-플루오로피리딘의 제조

[2454]

트리브로모포스핀 (853 mg, 3.15 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL) 내 (5-플루오로피리딘-3-일)메탄올 (200 mg, 1.57 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물을 얻었다 (150 mg 미정제). LC-MS (방법 S):  $m/z = 190.1 [M+H]^+$ , 0.787 min.

[2455]

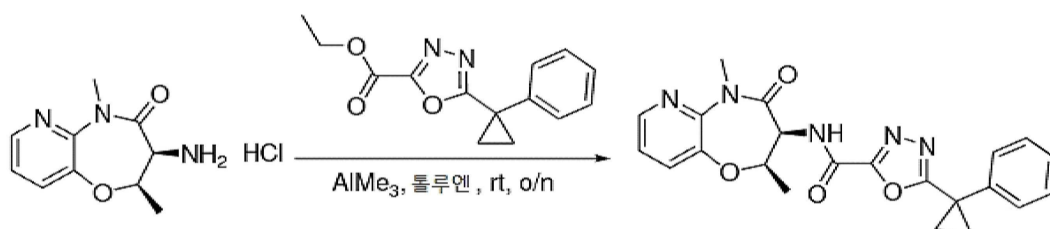
단계 2: (S)-4-플루오로-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2456]

포타슘 카보네이트 (181 mg, 1.31 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (80 mg, 0.26 mmol) 및 3-(브로모메틸)-5-플루오로피리딘 (107 mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (2 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 건조시키까지 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5  $\mu$ m, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 15% B 내지 35% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 415.2 [M+H]^+$ , 1.057 min.

[2457]

실시예 138: N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



[2458]

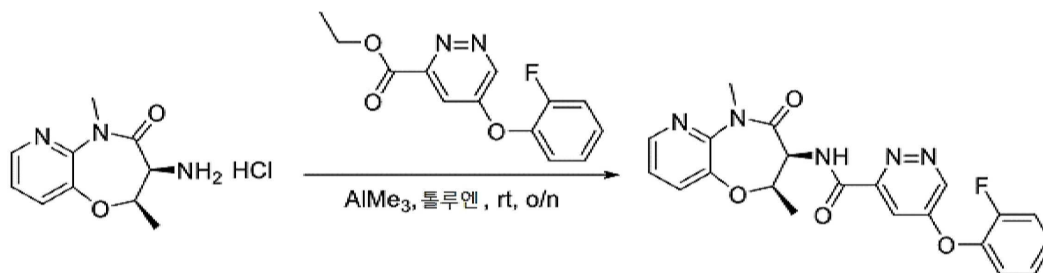
[2459]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5  $\mu$ m, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 60% B 7 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.36 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 6H), 4.96-4.90 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 420.15 [M+H]^+$ , 1.777 min.

[2460]

실시예 139: N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(2-플루

오로페녹시)피리다진-3-카복사미드



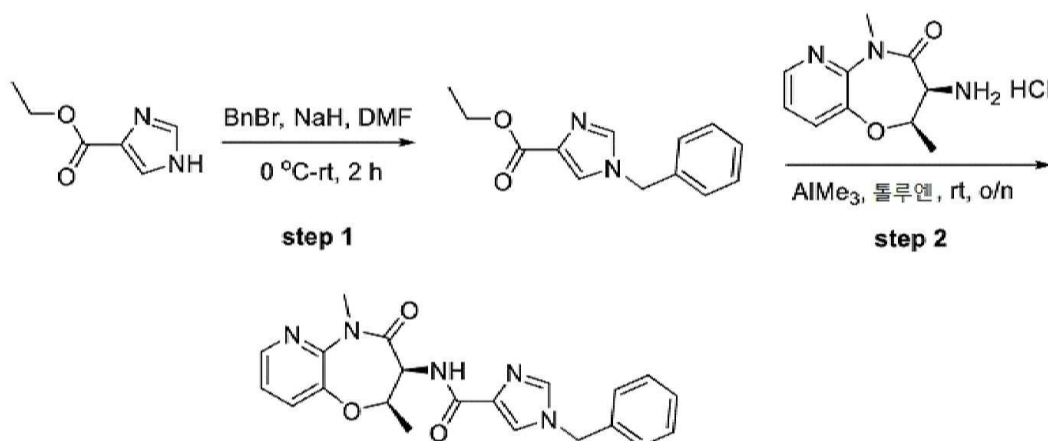
[2461]

[2462]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 mm, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.5 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.48 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 8.89 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.34 (m, 5H), 7.27 (dd,  $J$  = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 5.05-4.93 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.35 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 424.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.747 min.

[2463]

실시예 140: 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-이미다졸-4-카복사미드



[2464]

[2465]

단계 1: 에틸 1-벤질-1H-이미다졸-4-카복실레이트의 제조

[2466]

소듐 하이드라이드 (60%, 0.51 g, 21.3 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 내 에틸 1H-이미다졸-4-카복실레이트 (2.0 g, 14.3 mmol)의 교반 용액에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 30 분 동안 0 °C에서 교반하고 이후 (브로모메틸)벤젠 (2.93 g, 17.13 mmol)를 추가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.0 g, 30%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 231.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.985 min.

[2467]

단계 2: 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-이미다졸-4-카복사미드의 제조

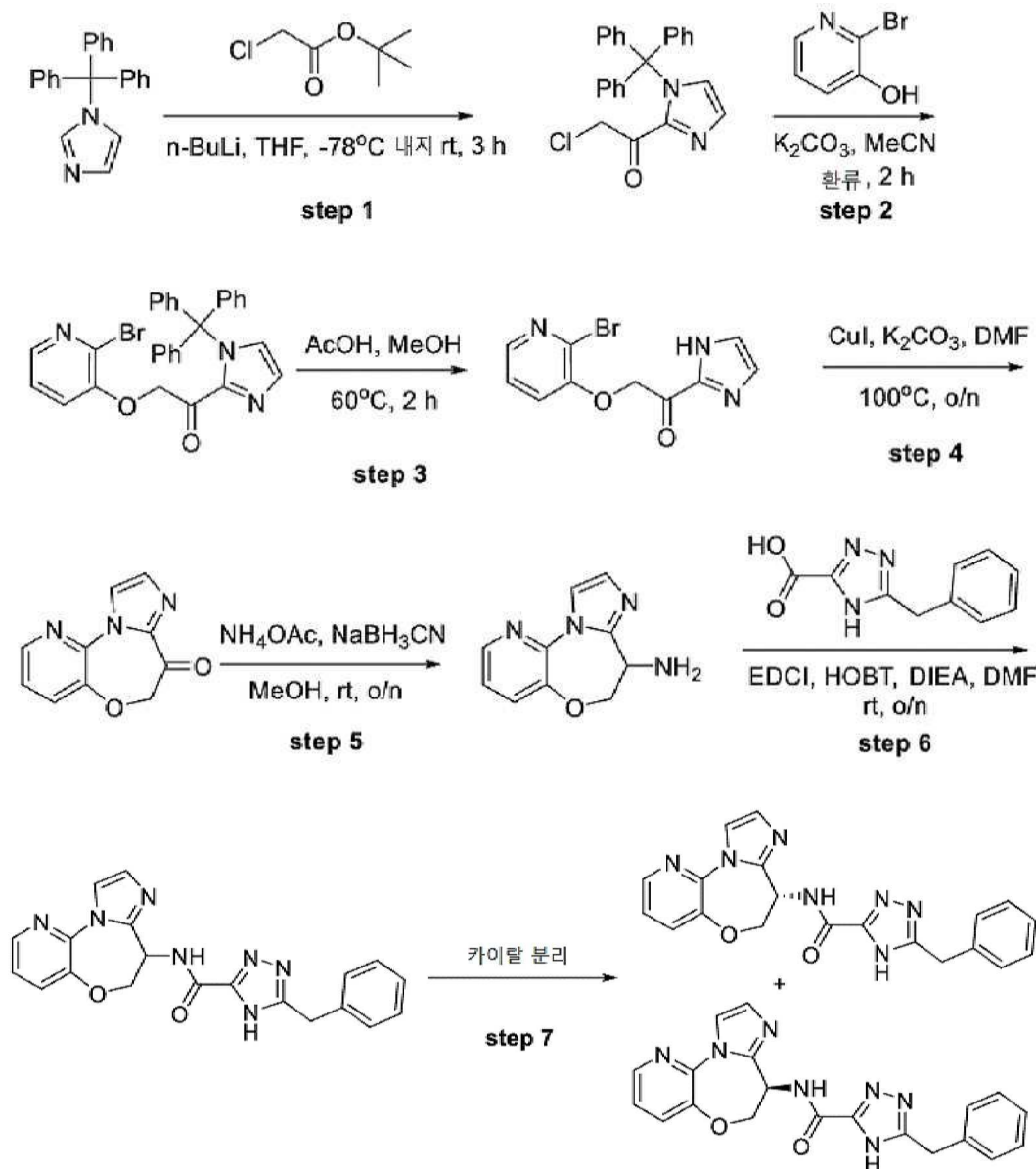
[2468]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; 검출기: UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.33 (dd,  $J$  = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 4.92-4.84 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.28 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS

(방법 F):  $m/z = 392.0$   $[M+H]^+$ , 1.029 min.

[2469]

실시에 141A 및 141B: (S)-5-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 (R)-5-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2470]

[2471]

[2472]

단계 1: 2-클로로-1-(1-트리틸-1H-이미다졸-2-일)에탄온의 제조

[2473]

핵산 내 *n*-부틸리튬의 용액 (2.5 M, 13.2 mL, 33.0 mmol)를 테트라히드로푸란 (190 mL) 내 1-트리틸-1H-이미다졸 (9.3 g, 30.0 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 -78 °C에서 질소 분위기 하에서 부가하였다. 부가 완료 후, 반응 혼합물을 -10 °C까지 천천히 데우고 1 시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 다시 -78 °C까지 냉각시키고 테트라히드로푸란 (10 mL) 내 *tert*-부틸 2-클로로아세테이트 (5.4 g, 36.0 mol)의 용액을 한꺼번에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 교반과 함께 2-3 시간에 걸쳐 실온까지 데우고, 얼음-물 (100 mL)로 웅칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (900 mg, 7.8%).

[2474]

단계 2: 2-(2-브로모피리딘-3-일옥시)-1-(1-트리틸-1H-이미다졸-2-일)에탄온의 제조

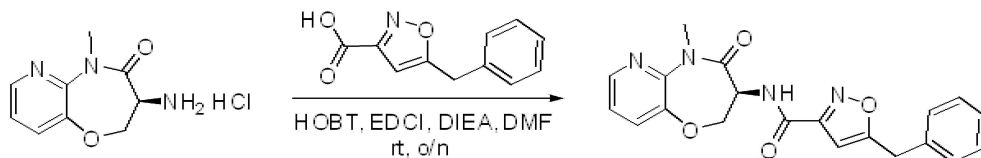


- [2475] 2-클로로-1-(1-트리틸-1H-이미다졸-2-일)에탄온 (772.0 mg, 2.0 mmol)를 아세트니트릴 (10 mL) 내 2-브로모피리딘-3-올 (346.0 mg, 2.0 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (414.0 mg, 3.0 mmol)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 환류까지 가열하고 2 h 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (700 mg, 66.9%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 524.1 [M+H]^+$ , 1.490 min.
- [2476] 단계 3: 2-(2-브로모피리딘-3-일옥시)-1-(1H-이미다졸-2-일)에탄온의 제조
- [2477] 메탄올/아세트산 (5 mL/1 mL) 내 2-(2-브로모피리딘-3-일옥시)-1-(1-트리틸-1H-이미다졸-2-일)에탄온 (700 mg, 1.34 mmol)의 혼합물을 환류에서 가열하고 밤새 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 결과로서 얻어진 혼합물을 높은 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (300 mg, 79.7%). LC-MS (방법 R):  $m/z = 282.2 [M+H]^+$ , 0.628 min.
- [2478] 단계 4: 이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7(6H)-온의 제조
- [2479] 큐프러스 아이오다이드 (19 mg, 0.1 mmol)를 톨루엔 (10 mL) 내 2-(2-브로모피리딘-3-일옥시)-1-(1H-이미다졸-2-일)에탄온 (281 mg, 1.0 mmol), L-프롤린 (23.1 mg, 0.2 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (345 mg, 2.50 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 100 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (20 mL)로 희석하고 디클로로메탄/메탄올 (10/1) (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/40) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (70 mg, 34.8%). LC-MS (방법 R):  $m/z = 202.3 [M+H]^+$ , 0.540 min.
- [2480] 단계 5: 6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-아민의 제조
- [2481] 소듐 시아노보로하이드라이드 (11.0 mg, 0.17 mmol)를 메탄올 (5 mL) 내 이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7(6H)-온 (50.0 mg, 0.29 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (383.0 mg, 4.98 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/15) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (30 mg, 59.4%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 203.1 [M+H]^+$ , 0.778 min.
- [2482] 단계 7: 5-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조
- [2483] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (16 mg, 27.6%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 388.1 [M+H]^+$ , 0.921 min.
- [2484] 단계 7: (S)-5-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (141A) 및 (R)-5-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (141B)의 제조.
- [2485] 5-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 (16 mg, 0.041 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 30 min 에 걸쳐; UV254 & 220 nm; Rt 1: 16.881; Rt 2: 24.391 표제 화합물을 얻었다:
- [2486] 실시예 141A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.43 (s, 1H), 8.31 (dd,  $J = 4.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.0, 4.4$  Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.15 (s, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 388.1 [M+H]^+$ , 1.139 min.
- [2487] 실시예 141B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 8.29 (dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz,

1H), 7.67 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.0, 4.4$  Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 6H), 5.83 (s, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.10 (s, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 388.1$   $[M+H]^+$ , 1.139 min.

[2488]

**실시예 142:** (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복사미드



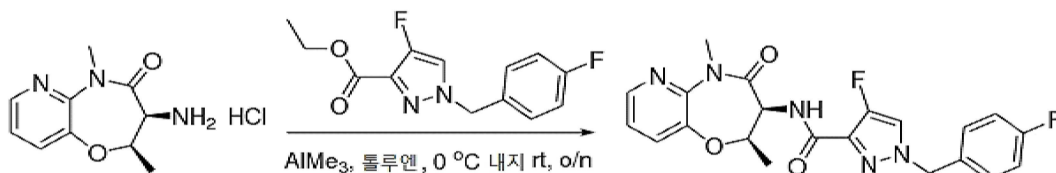
[2489]

[2490]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 5.6 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.94 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.31 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 379.1$   $[M+H]^+$ , 1.719 min.

[2491]

**실시예 143:** N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-3-카복사미드



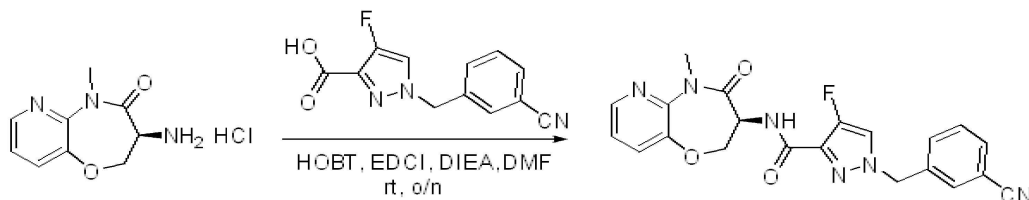
[2492]

[2493]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 5 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (26.2 mg, 28%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.32 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.94-4.83 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 428.1$   $[M+H]^+$ , 1.771 min.

[2494]

**실시예 144:** (S)-1-(3-시아노벤질)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2495]

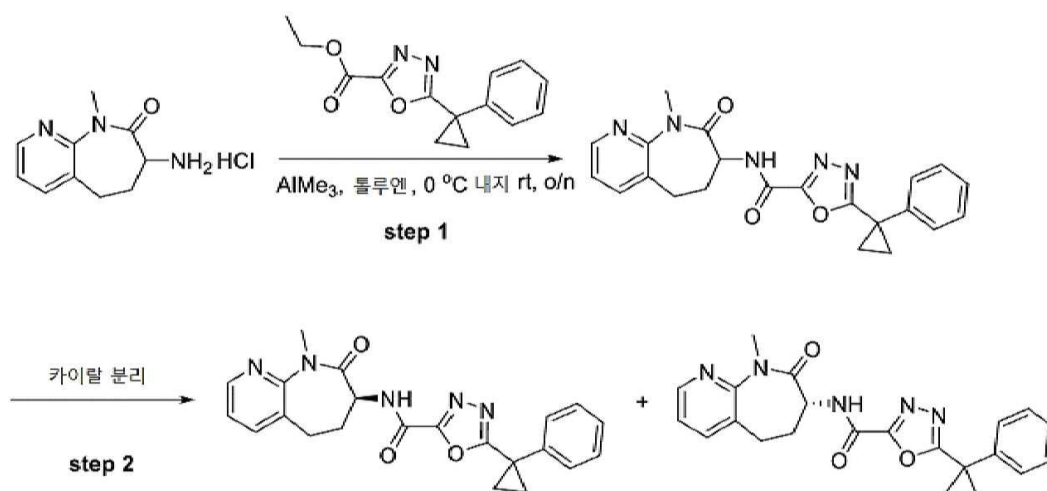
[2496]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP 18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 5.5 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.32 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.32 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 421.1$

$[M+H]^+$ , 1.550 min.

[2497]

실시예 145A 및 145B: (S)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 및 (R)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



[2498]

[2499]

단계 1: N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드의 제조

[2500]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 상 B: ACN (35.0% ACN 내지 41.0% 7 min에 걸쳐); 검출기, UV220 & 254 nm; Rt: 5.88 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (45 mg, 25.4%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 404.00  $[M+H]^+$ , 0.833 min.

[2501]

단계 2: (S)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 (R)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조.

[2502]

N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (45 mg, 0.11 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 2.12 x 15 cm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: IPA; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 13.5 min 에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; Rt 1: 8.78; Rt 2: 11.03 표제 화합물을 얻었다:

[2503]

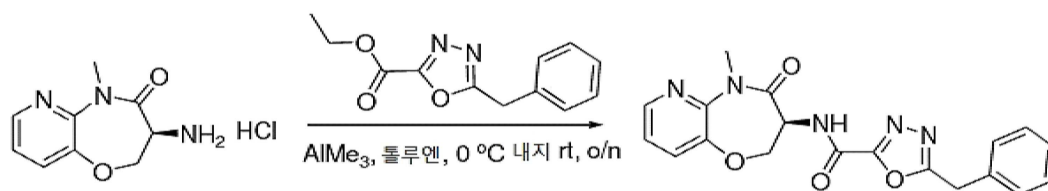
실시예 145A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.41 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J$  = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 4H), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H). LC-MS (방법 X):  $m/z$  = 404.10  $[M+H]^+$ , 1.180 min.

[2504]

실시예 145B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.41 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 4H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H). LC-MS (방법 X):  $m/z$  = 404.00  $[M+H]^+$ , 1.179 min.

[2505]

실시예 146: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



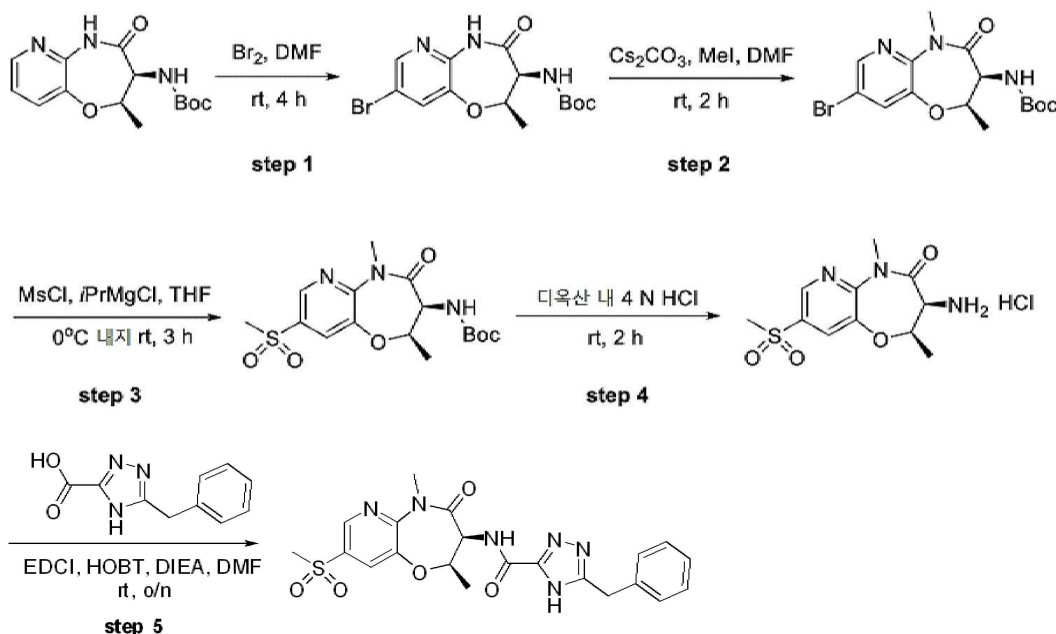
[2506]

[2507]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 mm, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 5 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.50 (s, 1H), 8.33 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 4.84-4.65 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.31 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 380.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.531 min.

[2508]

실시예 147: 5-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-8-(메틸설포닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2509]

[2510]

[2511]

단계 1: tert-부틸 (2R,3S)-8-브로모-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조

[2512]

브롬 (1.63 g, 10.2 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 내 tert-부틸 (2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (1.0 g, 3.4 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하고 수성 소듐 티오설파이트 (5%, 20 mL)의 부가에 의해 퀀칭하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사 에테르, 1/4) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (900 mg, 71%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 372.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.283 min.

[2513]

단계 2: tert-부틸 (2R,3S)-8-브로모-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조

[2514]

아이오도메탄 (306 mg, 2.2 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 tert-부틸 (2R,3S)-8-브로모-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (800 mg, 2.2 mmol) 및 세슘 카보네이트 (703 mg, 2.2 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소

설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/6) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (650 mg, 79%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 330.0$   $[M+H-56]^+$ , 1.408 min.

[2515] 단계 3: *tert*-부틸 (2*R*,3*S*)-2,5-디메틸-8-(메틸설포닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조

[2516] 테트라히드로푸란 내 이소프로필마그네슘 클로라이드의 용액 (2.0 M, 0.52 mL, 1.04 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 mL) 내 *tert*-부틸 (2*R*,3*S*)-8-브로모-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (200 mg, 0.52 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 이후 메탄설포닐 클로라이드 (60 mg, 0.52 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 다시 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (15 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (55 mg, 28%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 330.1$   $[M+H-56]^+$ , 1.208 min.

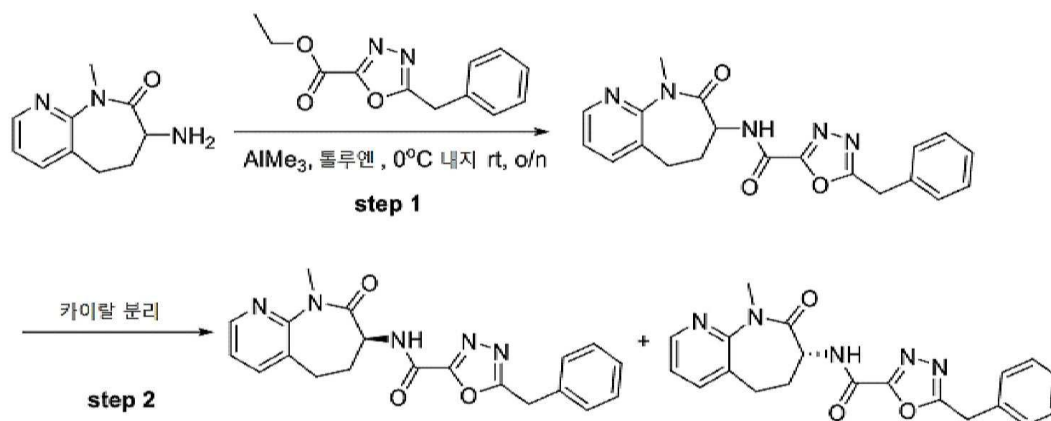
[2517] 단계 4: (2*R*,3*S*)-3-아미노-2,5-디메틸-8-(메틸설포닐)-2,3-디히드로피리도- [3,2-*b*][1,4]옥사제핀-4(5*H*)-온 염산의 제조

[2518] 1,4-디옥산 (5 mL) 내 *tert*-부틸 (2*R*,3*S*)-2,5-디메틸-8-(메틸설포닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (55 mg, 0.15 mmol)의 교반 혼합물에 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 2 mL, 8 mmol)의 용액을 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었고 (46 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 C):  $m/z = 286.1$   $[M+H]^+$ , 0.783 min.

[2519] 단계 5: 5-벤질-*N*-((2*R*,3*S*)-2,5-디메틸-8-(메틸설포닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2520] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  14.40 (s, 1H), 8.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.36-7.21 (m, 5H), 5.15-5.04 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.35 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 471.1$   $[M+H]^+$ , 1.519 min.

[2521] 실시예 148A 및 148B: (S)-5-벤질-*N*-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5*H*-피리도[2,3-*b*]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 및 (R)-5-벤질-*N*-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5*H*-피리도[2,3-*b*]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



[2522]

[2523] 단계 1: 5-벤질-*N*-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5*H*-피리도[2,3-*b*]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드의 제조



[2524] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 칼럼, 5 mm, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산); 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 52% B 4 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 4 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (20 mg, 14.2%). LC-MS (방법 D):  $m/z = 378.1$   $[M+H]^+$ , 1.492 min.

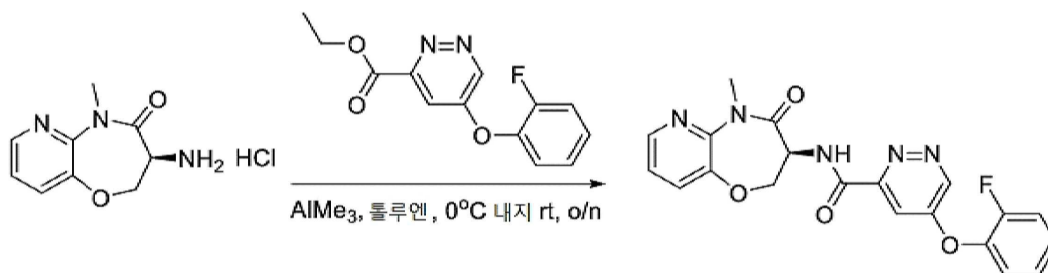
[2525] 단계 2: (S)-5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 (R)-5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[2526] 5-벤질-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (20 mg)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2.12 x 15 cm, 5  $\mu$  m; 이동 상 A: 헥산; 이동 상 B: IPA; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 12 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 7.106; Rt 2: 9.363 min 표제 화합물을 얻었다:

[2527] 실시예 148A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.44 (dd,  $J = 5.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 6H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.41-2.97 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 378.1$   $[M+H]^+$ , 1.492 min.

[2528] 실시예 148B (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.41 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 6H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.64-2.45 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 378.1$   $[M+H]^+$ , 1.496 min.

[2529] 실시예 149: (S)-5-(2-플루오로페녹시)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)피리다진-3-카복사미드

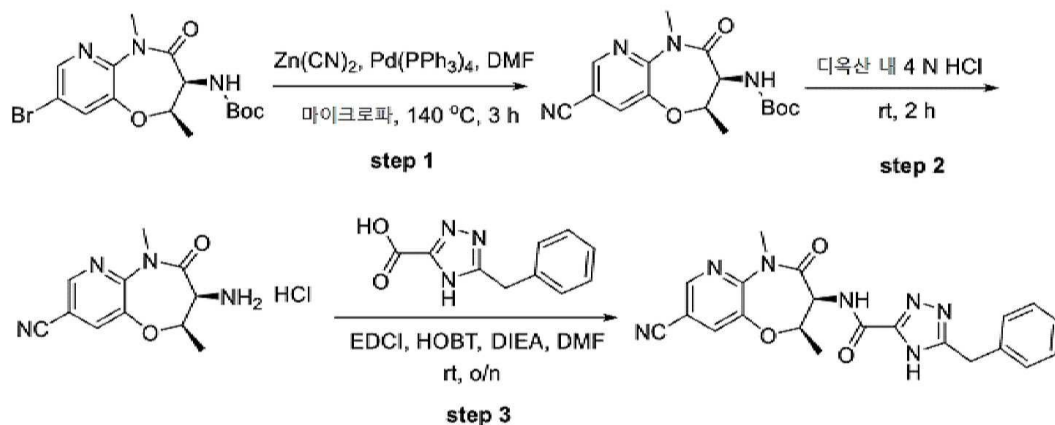


[2530]

[2531] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 mm, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 60% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.5 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.45-9.42 (m, 2H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.91-4.74 (m, 2H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.32 (s, 3H). LC-MS (방법 V):  $m/z = 410.1$   $[M+H]^+$ , 2.765 min.

[2532] 실시예 150: 5-벤질-N-((2R,3S)-8-시아노-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드





[2533]

[2534]

단계 1: *tert*-부틸 (2*R*,3*S*)-8-시아노-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도- [3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조

[2535]

테트라키스(트리페닐포스파닐)팔라듐 (60 mg, 0.052 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 내 아연 시아니드 (80 mg, 0.68 mmol) 및 *tert*-부틸 (2*R*,3*S*)-8-브로모-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (200 mg, 0.52 mmol)의 현탁액에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 하에서 140 °C에서 가열하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/3) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (110 mg, 64%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 277.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.300 min.

[2536]

단계 2: (2*R*,3*S*)-3-아미노-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-8-카보니트릴 염산의 제조

[2537]

1,4-디옥산 (5 mL) 내 *tert*-부틸 (2*R*,3*S*)-8-시아노-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로- 피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (68 mg, 0.21 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 2 mL, 8 mmol)의 용액을 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었고 (55 mg 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 233.1 [M+H]<sup>+</sup>, 0.825 min.

[2538]

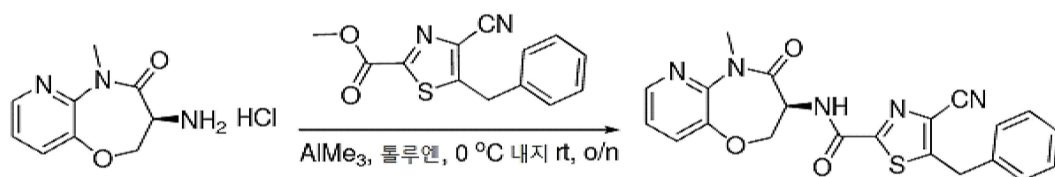
단계 3: 5-벤질-*N*-((2*R*,3*S*)-8-시아노-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로- 피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2539]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.43 (s, 1H), 8.82 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.33 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 F):  $m/z$  = 418.0 [M+H]<sup>+</sup>, 1.187 min.

[2540]

실시예 151: (S)-5-벤질-4-시아노-*N*-((5-메틸-4-옥소-2,3,4,5- 테트라히드로피리도[3,2-*b*][1,4]옥사제핀-3-일) 트리아졸-2-카복사미드



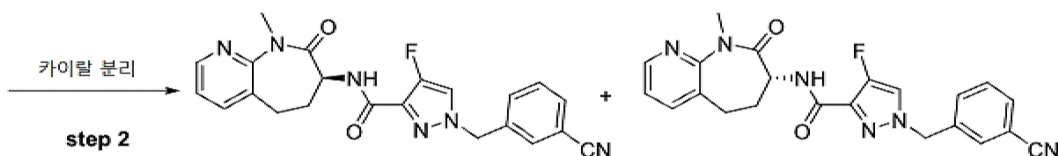
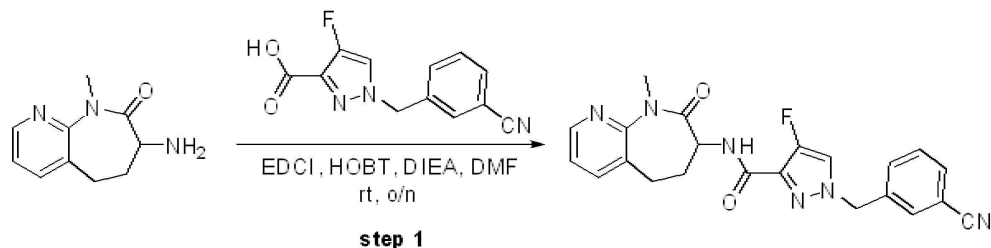
[2541]

[2542]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: ACN; 흐

름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; 254 nm; Rt: 6.32 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.43–7.26 (m, 6H), 4.98 (dd,  $J = 11.5, 7.4$  Hz, 1H), 4.70–4.55 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (s, 3H). LC-MS (방법 Q):  $m/z = 420.3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.503 min.

[2543] 실시예 152A 및 152B: (R)-1-(3-시아노벤질)-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (S)-1-(3-시아노벤질)-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2544] 단계 1: 1-(3-시아노벤질)-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2545] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5  $\mu\text{m}$ , 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (65 mg, 60%). LC-MS (방법 D):  $m/z = 419.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.508 min.

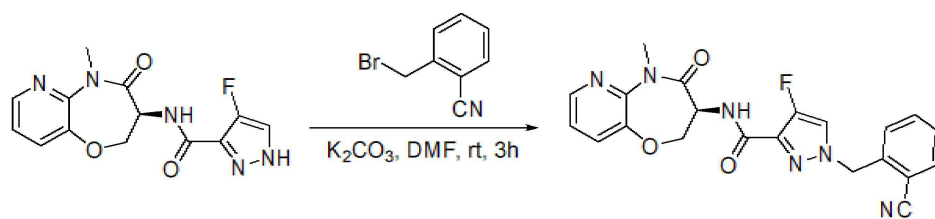
[2546] 단계 2: (R)-1-(3-시아노벤질)-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 (S)-1-(3-시아노벤질)-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[2547] 1-(3-시아노벤질)-4-플루오로-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (65 mg, 0.16 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak ID-2, 5  $\mu\text{m}$ , 2 x 25 cm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 60% B 내지 60 B% 20 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 12.92 min; Rt 2: 16.60 min 표제 화합물을 얻었다:

[2550] 실시예 152A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.44 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.85–7.78 (m, 3H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.30–7.26 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.34–4.26 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.78–2.65 (m, 2H), 2.43–2.25 (m, 2H). LC-MS (방법 F):  $m/z = 419.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.070 min.

[2551] 실시예 152B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.44 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.85–7.78 (m, 3H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.30–7.26 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.34–4.26 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.78–2.64 (m, 2H), 2.43–2.24 (m, 2H). LC-MS (방법 F):  $m/z = 419.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.071 min.

[2552] 실시예 153: (S)-1-(2-시아노벤질)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



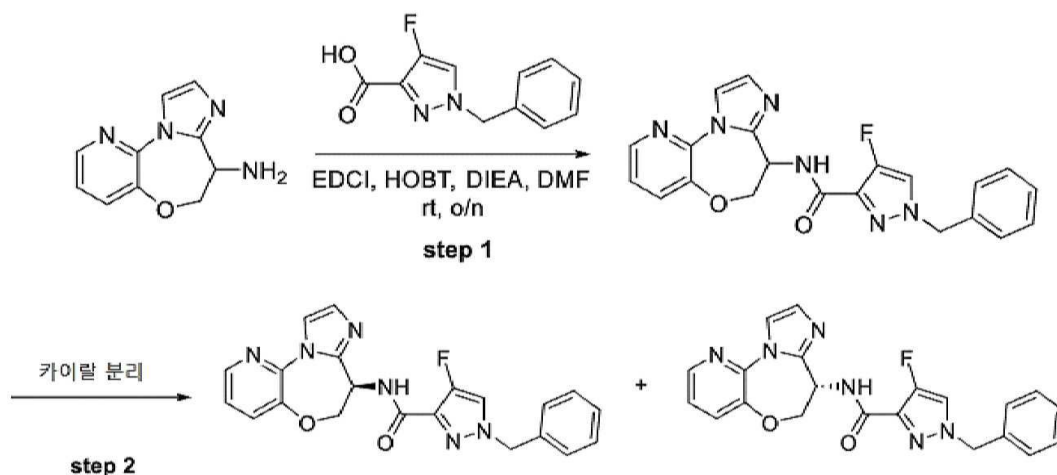
[2553]

[2554]

2-(브로모메틸) 벤조니트릴 (39 mg, 0.20 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 내 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (50 mg, 0.16 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (68 mg, 0.49 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (5 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 건조까지 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; 254 nm; Rt: 6.32 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.56 (td,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.01 (dd,  $J$  = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J$  = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J$  = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H). LC-MS (방법 Q):  $m/z$  = 421.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.201 min.

[2555]

실시에 154A 및 154B: (R)-1-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (S)-1-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드



[2556]

[2557]

단계 1: 1-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2558]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (16 mg, 33.0%). LC-MS (방법 S):  $m/z$  = 405.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.954 min.

[2559]

단계 2: (S)-1-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 1 용리 이성질체) 및 (R)-1-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (제 2 용리 이성질체)의 제조

[2560]

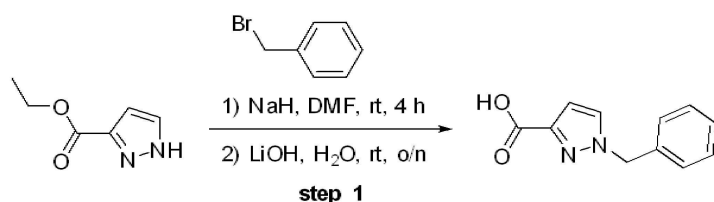
1-벤질-N-(6,7-디히드로이미다조[1,2-d]피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-7-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 (16 mg, 0.039 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IC, 5  $\mu$ m, 2 x 25 cm; 이동 상 A: 헥산: DCM = 5:1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 26

min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 3.96 min; Rt 2: 6.18 min 표제 화합물을 얻었다:

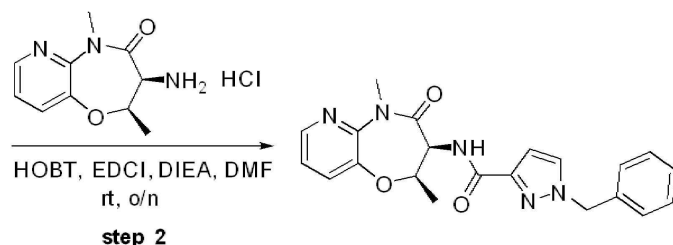
[2561] 실시예 154A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.25-8.22 (m, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.07 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.73-5.69 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.47-4.44 (m, 2H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 405.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.063 min.

[2562] 실시예 154B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.25-8.22 (m, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.07 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.73-5.69 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.47-4.44 (m, 2H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 405.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.069 min.

[2563] 실시예 155: 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2564]



[2565]

[2566] 단계 1: 1-벤질-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

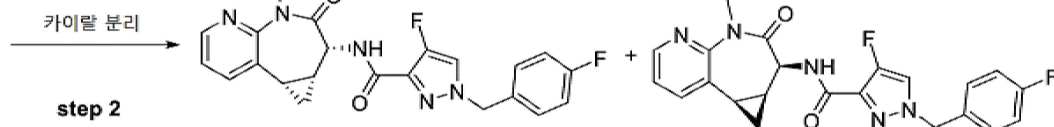
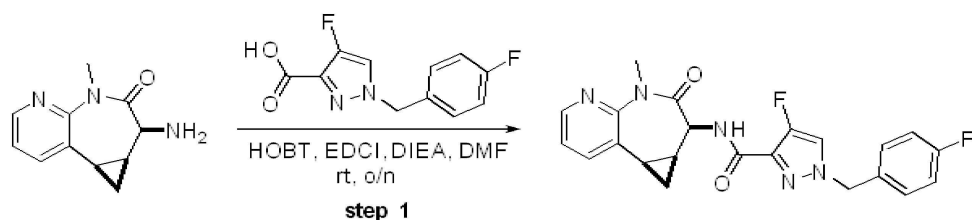
[2567] 소듐 하이드라이드 (96 mg, 4 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 에틸 1H-피라졸-3-카복실레이트 (280 mg, 2 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 이후 (브로모메틸)벤젠 (340 mg, 2 mmol)를 부가하였다. 다시 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하였다 (5 mL). 리튬 히드록사이드 (96 mg, 4 mmol)를 부가하고 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, pH를 6으로 염산 (2 N, 20 mL)으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 4.9 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (220 mg, 54.4%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 202.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.855 min.

[2568] 단계 2: 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로- 피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2569] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 75% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 3.3 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 6H), 6.70 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.32 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 V):  $m/z$  = 392.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.961 min.

[2570] 실시예 156A 및 156B: 4-플루오로-1-(4-플루오로벤질)-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드

로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 4-플루오로-1-(4-플루오로벤질)-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



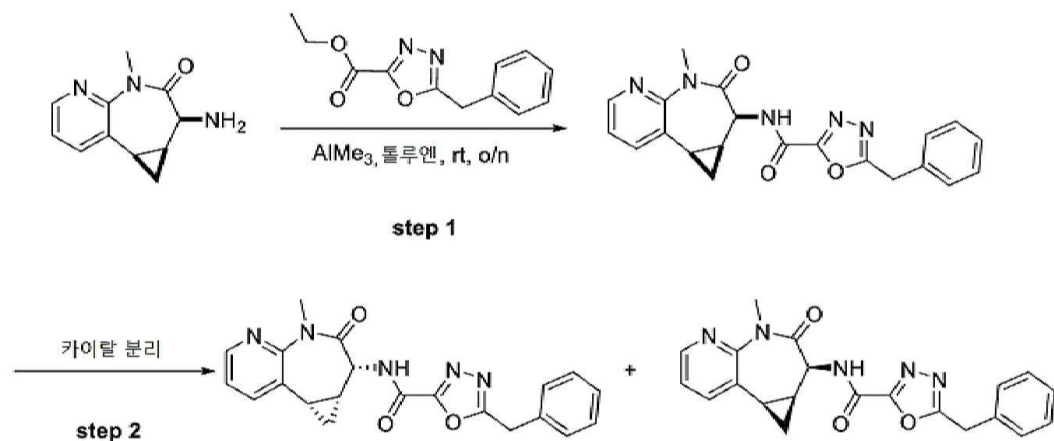
아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/20) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 19 mL/min; 구배: 35% B 내지 35% B 18.5 min 에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; Rt1: 13.00; Rt2: 15.67 표제 화합물을 얻었다:

실시예 156A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J$  = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J$  = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 424.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.658 min.

실시예 156B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J$  = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.49 -7.35 (m, 2H), 7.26 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 1H), 1.18-1.27 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 424.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.664 min.

실시예 157A 및 157B: 5-벤질-N-((1aR,2R,8bS)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 및 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

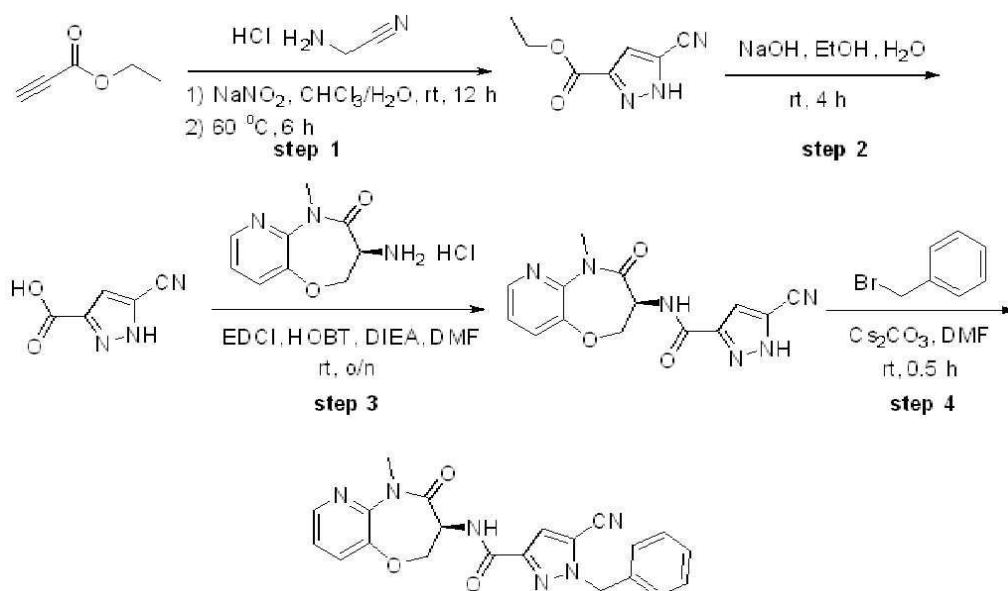


[2580] 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK AS-H, 2.0 cm I.D x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 16 min 에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; Rt1: 8.212; Rt2: 10.554 표제 화합물을 얻었다:

[2581] 실시예 157A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 6H), 4.42 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 2H). LC-MS (방법 X):  $m/z$  = 390.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.745 min.

[2582] 실시예 157B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.47 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J$  = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 6H), 4.43 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 390.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.533 min.

[2583] 실시예 158: (S)-1-벤질-5-시아노-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2584]

[2585] 단계1: 에틸 5-시아노-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[2586] 소듐 니트라이트 (10.56 g, 153 mmol)를 클로로포름 (150 mL) 및 물 (5 mL) 내 에틸 프로피올레이트 (5.00 g, 51.1 mmol) 및 2-아미노아세트니트릴 염산 (9.44 g, 102 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반하고, 이후 60  $^{\circ}\text{C}$ 까지 가열하고 다시 6 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 결과로서 얻어진 혼합물을 여과하였다. 여액을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/9) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (2.90 g, 35%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  =166.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.032 min.

[2587] 단계2: 5-시아노-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

[2588] 물 내 소듐 히드록사이드 (2 M, 30 mL, 60 mmol)의 용액을 에탄올 (25 mL) 내 에틸 5-시아노-1H-피라졸-3-카복실레이트 (1.5 g, 9.09 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 감압 하에서 에탄올의 제거 후, 상기 용액의 pH 값을 수성 염산으로 (1 M, 100 mL, 100 mmol) 3-4로 조정하였다. 결과로서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 높은 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (400 mg 미정제).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.89 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.15 (s, 1H).

[2589] 단계3: (S)-5-시아노-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4] 옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-



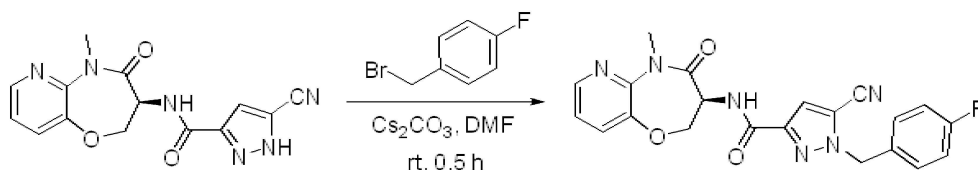
카복사미드의 제조

[2590] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/1) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (180 mg, 53%). LC-MS (방법 S):  $m/z$  = 313.2  $[M+H]^+$ , 0.749 min.

[2591] 단계 4: ((S)-1-벤질-5-시아노-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2592] 세슘 카보네이트 (80 mg, 0.25 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 내 (S)-5-시아노-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (60 mg, 0.19 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (39 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산); 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 45% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J$  = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 403.2  $[M+H]^+$ , 1.412 min.

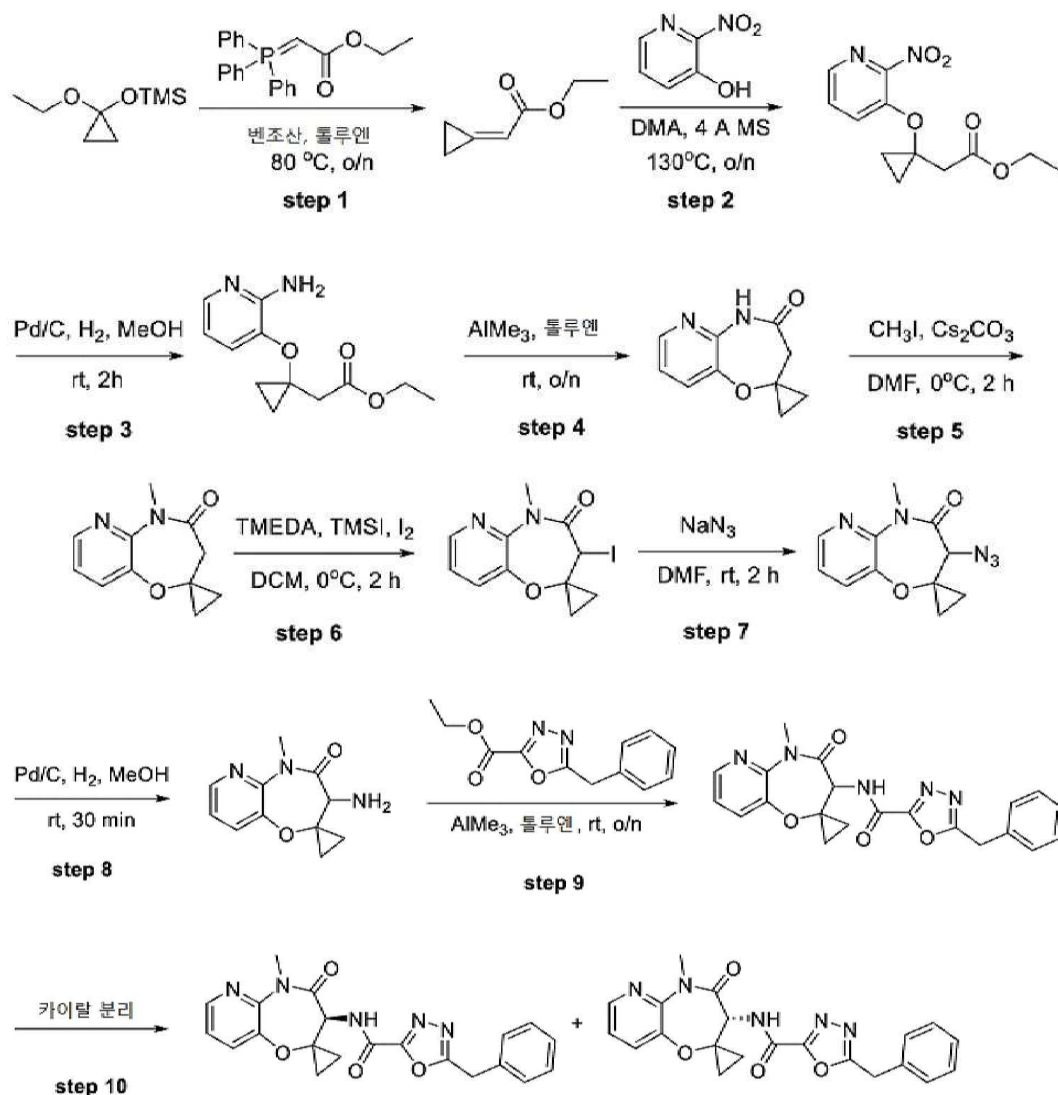
[2593] 실시예 159: (S)-5-시아노-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2594]

[2595] 실시예 158, 단계 4에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ); 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 60% B 12 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.5 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 421.1  $[M+H]^+$ , 1.433 min.

[2596] 실시예 160A 및 160B: (S)-5-벤질-N-(5'-메틸-4'-옥소-4',5'-디히드로-3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-3'-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 및 (R)-5-벤질-N-(5'-메틸-4'-옥소-4',5'-디히드로-3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-3'-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



단계 1: 에틸 2-시클로프로필리덴아세테이트의 제조

에틸 2-(트리페닐포스포리덴)아세테이트 (52 g, 149.42 mmol)를 톨루엔 (150 mL) 내 (1-에톡시시클로프로폭시)트리메틸실란 (20 g, 114.94 mmol) 및 벤조산 (1.83 g, 14.95 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (디클로로메탄/헥산 에테르, 1/1) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (2.1 g, 14%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 127.2$   $[M+H]^+$ , 0.886 min.

단계 2: 에틸 2-(1-((2-니트로피리딘-3-일)옥시)시클로프로필)아세테이트의 제조

2-니트로피리딘-3-올 (3.36 g, 24.00 mmol)를 디메틸아세트아미드 (40 mL) 내 에틸 2-시클로프로필리덴아세테이트 (1.00 g, 7.93 mmol) 및 분자체 4Å (2.80 g)의 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 130 °C에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 혼합물을 디에틸 에테르 (150 mL)로 희석하고 수성 소듐 히드록사이드 (0.2 M, 3 x 200 mL)로 세척하였다. 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (디클로로메탄 /헥산 에테르, 2/1) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (450 mg, 21%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 267.2$   $[M+H]^+$ , 0.935 min.

단계 3: 에틸 2-(1-((2-아미노피리딘-3-일)옥시)시클로프로필)아세테이트의 제조

메탄올 (30 mL) 내 에틸 2-(1-((2-니트로피리딘-3-일)옥시)시클로프로필)아세테이트 (800 mg, 3.00 mmol)의 혼합물을 탄소 상 팔라듐 (10%, 80 mg)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 높은 진공 하에서 농축하여 표제

화합물을 황색 오일로서 얻었다 (650 mg, 92%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 237.1 [M+H]^+$ , 0.587 min.

[2605] 단계 4: 3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-4'(5'H)-온의 제조

[2606] 톨루엔 내 트리메틸알루미늄의 용액 (2 M, 5.3 mL, 10.55 mmol)를 톨루엔 (50 mL) 내 에틸 2-(1-((2-아미노피리딘-3-일)옥시)시클로프로필)아세테이트 (500 mg, 2.11 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하였고 (50 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/3) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (290 mg, 72%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 191.1 [M+H]^+$ , 0.704 min.

[2607] 단계 5: 5'-메틸-3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-4'(5'H)-온의 제조

[2608] 아이오도메탄 (178 mg, 1.26 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-4'(5'H)-온 (200 mg, 1.05 mmol) 및 세슘 카보네이트 (341 mg, 1.05 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 추가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 0 °C에서 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/17) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (150 mg, 69%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 205.1 [M+H]^+$ , 0.767 min.

[2609] 단계 6: 3'-아이오도-5'-메틸-3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4] 옥사제핀]-4'(5'H)-온의 제조

[2610] N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (0.49 g, 4.25 mmol)를 디클로로메탄 (40 mL) 내 5'-메틸-3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-4'(5'H)-온 (0.18 g, 0.85 mmol)의 혼합물에 0 °C에서 추가하고 이후 아이오도트리메틸실란 (1.70 g, 8.50 mmol)를 한방울씩 20 분에 걸쳐 추가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 이후 디클로로메탄 (100 mL) 내 요오드 (0.32 g, 1.25 mmol)의 용액을 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 다시 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 수성 소듐 티오설파이트 (5%, 20 mL)의 부가에 의해 퀀칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (280 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 330.8 [M+H]^+$ , 0.946 min.

[2611] 단계 7: 3'-아지도-5'-메틸-3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4] 옥사제핀]-4'(5'H)-온의 제조

[2612] 소듐 아지드 (109 mg, 1.68 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 내 3'-아이오도-5'-메틸-3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-4'(5'H)-온 (280 mg, 0.84 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/2) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (70 mg, 33%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 246.0 [M+H]^+$ , 0.925 min.

[2613] 단계 8: 3'-아미노-5'-메틸-3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4] 옥사제핀]-4'(5'H)-온의 제조

[2614] 메탄올 (10 mL) 내 3'-아지도-5'-메틸-3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-4'(5'H)-온 (70 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 탄소 상 팔라듐 (10%, 10 mg)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 30 분 동안 실온에서 교반 후 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 78%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 220.2 [M+H]^+$ , 0.690 min.

[2615] 단계 9: 5-벤질-N-(5'-메틸-4'-옥소-4',5'-디히드로-3'-H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-3'-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드의 제조

[2616] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (42 mg, 45%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 406.0 [M+H]^+$ , 1.024 min.

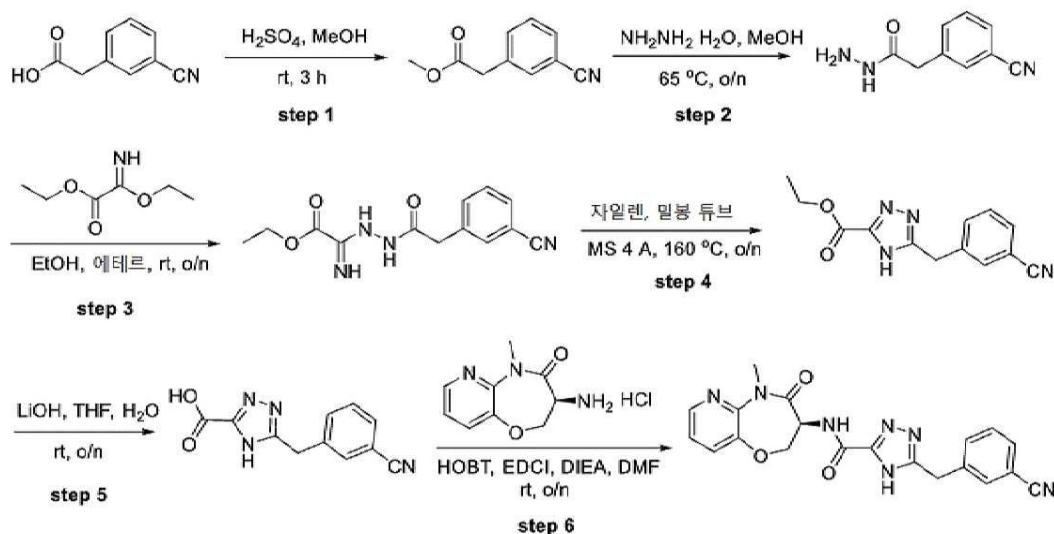
[2617] 단계 10: (S)-5-벤질-N-(5'-메틸-4'-옥소-4',5'-디히드로-3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-3'-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 및 (R)-5-벤질-N-(5'-메틸-4'-옥소-4',5'-디히드로-3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-3'-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드의 제조

[2618] 5-벤질-N-(5'-메틸-4'-옥소-4',5'-디히드로-3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀]-3'-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (42 mg, 0.10 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2.12 x 15 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: IPA; 흐름 속도: 20 mL/min; 구매: 50% B 내지 50% B 14 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 12.359; Rt 2: 20.087 표제 화합물을 얻었다:

[2619] 실시예 160A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 5.20 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 1H). LC-MS (방법 V):  $m/z$  = 406.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.745 min.

[2620] 실시예 160B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 5.20 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.16-1.03 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 406.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.652 min.

[2621] 실시예 161: (S)-5-(3-시아노벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2622]

[2623] 단계 1: 메틸 2-(3-시아노페닐)아세테이트의 제조

[2624] 황산 (98%, 2.0 mL)를 메탄올 (80 mL) 내 2-(3-시아노페닐)아세트산 (3.5 g, 22.0 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 60 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (3.30 g, 87%). LC-MS (방법 S):  $m/z$  = 176.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.504 min.

[2625] 단계 2: 2-(3-시아노페닐)아세토히드라지드의 제조

[2626] 히드라진 수화물 (80%, 3.3 mL, 85.0 mmol)를 메탄올 (50 mL) 내 메틸 2-(3-시아노페닐)아세테이트의 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 65  $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하고 이후 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (2.4 g, 80%). LC-MS

(방법 S):  $m/z = 176.2 [M+H]^+$ , 0.506 min.

[2627] 단계 3: 에틸 2-(2-(2-(3-시아노페닐)아세틸)히드라지닐)-2-이미노아세테이트의 제조

[2628] 에틸 2-에톡시-2-이미노아세테이트 (1.82 g, 12.6 mmol)를 에탄올 (20 mL) 및 디에틸 에테르 (60 mL) 내 2-(3-시아노페닐)아세트히드라지드 (2.0 g, 11.5 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고 디에틸 에테르로 행구고 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (2.88 g, 92%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 275.1 [M+H]^+$ , 0.913 min.

[2629] 단계 4: 에틸 5-(3-시아노벤질)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트의 제조

[2630] 분자체 4Å (50 mg)를 자일렌 (10 mL) 내 에틸 2-(2-(2-(3-시아노페닐)-아세틸)히드라지닐)-2-이미노아세테이트 (1.0 g, 3.65 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 160 °C 에서 밤새 밀봉된 튜브 내에서 교반하였고 높은 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (500 mg, 54%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 257.2 [M+H]^+$ , 0.767 min.

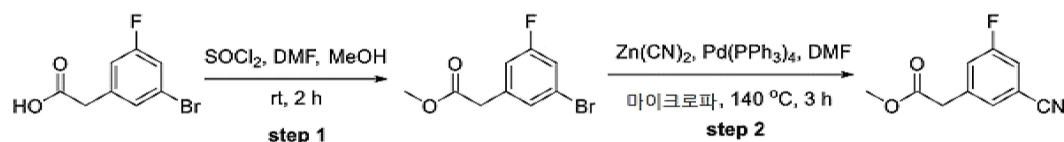
[2631] 단계 5: 5-(3-시아노벤질)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산의 제조

[2632] 물 (5 mL) 내 리튬 히드록사이드 (94 mg, 4.0 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (15 mL) 내 에틸 5-(3-시아노벤질)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 (500 mg, 2.0 mmol)의 용액에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 결과로서 얻어진 용액을 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 pH = 7로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (430 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 229.1 [M+H]^+$ , 0.816 min.

[2633] 단계 6: (S)-5-(3-시아노벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

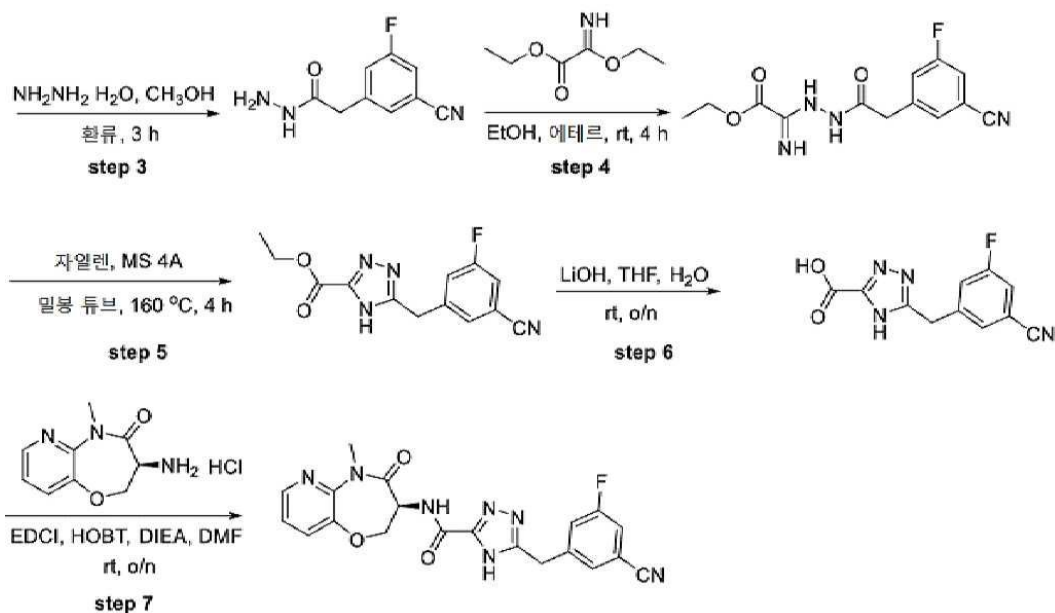
[2634] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 45% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.53 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J = 4.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 404.2 [M+H]^+$ , 1.095 min.

[2635] 실시예 162: (S)-5-(3-시아노-5-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2636]





[2637]

[2638] 단계 1: 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세테이트의 제조

[2639] 티오닐 클로라이드 (4.26 g, 35.8 mmol)를 메탄올 (30 mL) 내 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세트산 (2.6 g, 11.93 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 부가하고, 이후 N,N-디메틸포름아미드 (두 방울)를 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고 높은 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/8) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (2.79 g, 92.2%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 247.1$   $[M+H]^+$ , 1.079 min.

[2640] 단계 2: 메틸 2-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세테이트의 제조

[2641] 테트라키스(트리페닐포스파닐)팔라듐 (1.2 g, 1.05 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 내 메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세테이트 (2.6 g, 10.5 mmol) 및 디시아노아연 (1.64 g, 14.17 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 반응 혼합물을 140 °C에서 마이크로파에 의해 가열하고 3 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/10) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.12 g, 54%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 194$   $[M+H]^+$ , 0.914 min.

[2642] 단계 3: 2-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세트하이드라지드의 제조

[2643] 히드라진 수화물 (1.45 g, 29 mmol)를 메탄올 (20 mL) 내 메틸 2-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세테이트 (1.12 g, 5.80 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 환류에서 가열하고, 3 시간 동안 교반하고 높은 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.92 g, 82.2%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 194$   $[M+H]^+$ , 0.30 min.

[2644] 단계 4: 에틸 2-(2-(2-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세틸)히드라지닐)-2-이미노아세테이트의 제조

[2645] 에틸 2-에톡시-2-이미노아세테이트 (692 mg, 4.77 mmol)를 에탄올 (5 mL) 및 디에틸 에테르 (15 mL) 내 2-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세트하이드라지드 (910 mg, 4.77 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 높은 진공 하에서 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (160 mg, 80.8%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 293$   $[M+H]^+$ , 0.727 min.

[2646] 단계 5: 에틸 5-(3-시아노-5-플루오로벤질)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트의 제조

[2647] 자일렌 (20 mL) 내 에틸 2-(2-(2-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세틸)히드라지닐)-2-이미노아세테이트 (1 g, 3.42 mmol) 및 4 Å 분자체의 혼합물을 4 시간 동안 160 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 높은



진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (0.75 g, 79.5 %). LC-MS (방법 C):  $m/z = 275.0 [M+H]^+$ , 0.811 min.

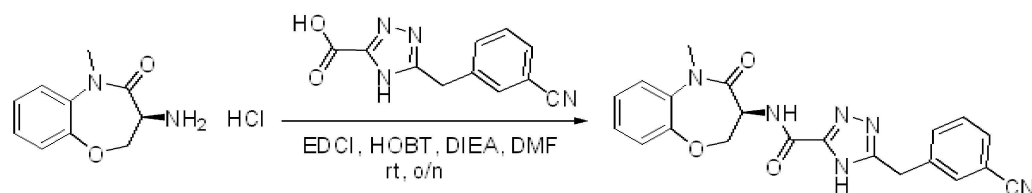
[2648] 단계 6: 5-(3-시아노-5-플루오로벤질)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산의 제조

[2649] 리튬 히드록사이드 (79.2 mg, 3.3 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (3 mL) 내 에틸 5-(3-시아노-5-플루오로벤질)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 (140 mg, 0.78 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 결과로서 얻어진 용액을 수성 염산으로 (1 M, 20 mL, 20 mmol) pH=6로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (250 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z = 247.0 [M+H]^+$ , 0.633 min.

[2650] 단계 7: (S)-5-(3-시아노-5-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2651] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: X bridge Prep C18, 19 x 150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 상 B: MeCN (20% 내지 80% 12 min에 걸쳐); 검출기, UV 220 & 254 nm 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.1, 4.8$  Hz, 1H), 4.91-4.71 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 422.1 [M+H]^+$ , 1.367 min.

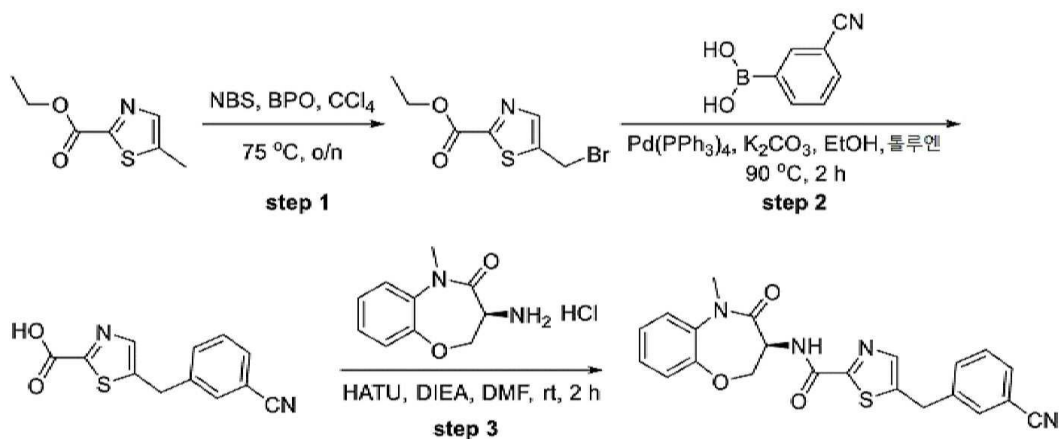
[2652] 실시예 163: (S)-5-(3-시아노벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2653]

[2654] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: SunFire Prep C18 OBD 칼럼 19 x 150 mm 5  $\mu$ m 10 nm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 75% B 7 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.34 min.:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 3H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.32 (s, 3H). LCMS (방법 D):  $m/z = 403.1 [M+H]^+$ , 1.367 min.

[2655] 실시예 164: (S)-5-(3-시아노벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드



[2656]

[2657]

[2658]

단계 1: 에틸 5-(브로모메틸)티아졸-2-카복실레이트의 제조

벤조일 퍼옥사이드 (6 mg, 0.02 mmol)를 사염화탄소 (6 mL) 내 에틸 5-메틸티아졸-2-카복실레이트 (420 mg, 2.45 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (459 mg, 2.58 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 75 °C에서 질소 분위기 하에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/2) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (300 mg, 48.8%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 252.3$   $[M+H]^+$ , 0.928 min.

[2659]

단계 2: 5-(3-시아노벤질)티아졸-2-카복시산의 제조

[2660]

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (28 mg, 0.02 mmol)를 톨루엔/에탄올 (5 mL/5 mL) 내 에틸 5-(브로모메틸)티아졸-2-카복실레이트 (300 mg, 1.20 mmol), (3-시아노벤질)보론산 (194 mg, 1.32 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (190 mg, 1.37 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 90 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 물로 희석하고 (30 mL), 결과로서 얻어진 용액의 pH 값을 수성 염산으로 (1 M, 50 mL, 50 mmol) 3으로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (100 mg, 34.1%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 245.2$   $[M+H]^+$ , 1.208 min.

[2661]

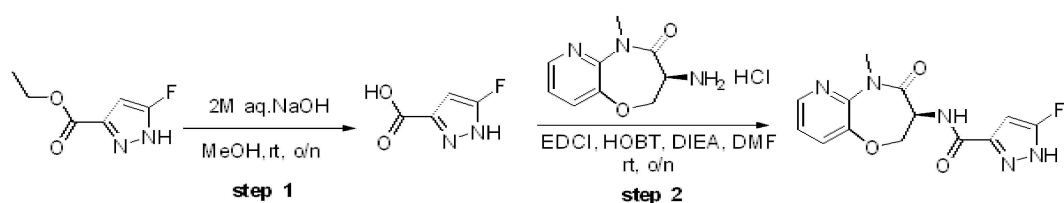
단계 3: (S)-5-(3-시아노벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)티아졸-2-카복사미드의 제조

[2662]

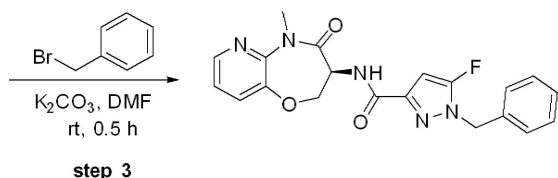
아미드 커플링 절차 B를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.5 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.62-7.44 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 3H), 4.88-4.75 (m, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). LC-MS (방법 V):  $m/z = 419.2$   $[M+H]^+$ , 3.361 min.

[2663]

실시예 165: (S)-1-벤질-5-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2664]



[2665]

[2666]

단계 1: 5-플루오로-1H-피라졸-3-카복시산의 제조

[2667]

소듐 히드록사이드의 용액 (2 M, 0.63 mL, 1.26 mmol)를 메탄올 (5 mL) 내 에틸 5-플루오로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (100 mg, 0.63 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올의 제거 후 감압 하에서, 결과로서 얻어진 용액을 수성 염산으로 (1 N, 2 mL) pH = 5로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 30 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (80 mg, 97%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.67 (s, 1H),  $\delta$  13.49 (s, 1H),  $\delta$  6.47 (dd,  $J$  = 6.3, 2.2 Hz, 1H).

[2668]

단계 2: (S)-5-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4] 옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2669]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (100 mg, 56.8%). LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 306.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.898 min.

[2670]

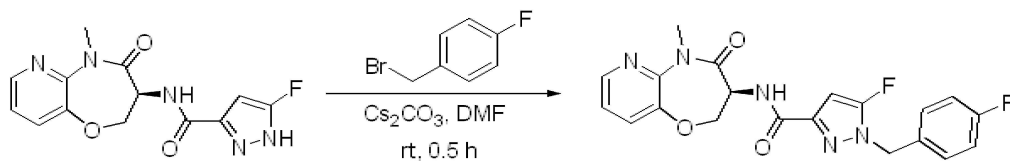
단계 3: (S)-1-벤질-5-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2671]

실시예 158, 단계 4에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm; 이동 상: 상 A: 물 (0.05% TFA), 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min 내; 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.30 (dd,  $J$  = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 6.27 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.96 (dd,  $J$  = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J$  = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J$  = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 396.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.659 min.

[2672]

실시예 166: (S)-5-플루오로-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



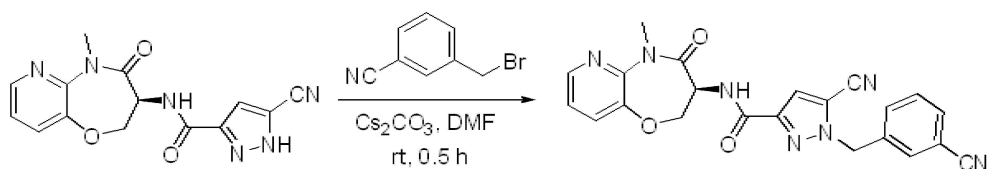
[2673]

[2674]

실시예 158, 단계 4에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150mm; 이동 상 A: 물 (0.05% TFA), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 5% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.30 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.27 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.96 (dd,  $J$  = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J$  = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J$  = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 414.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.667 min.

[2675]

실시예 167: (S)-5-시아노-1-(3-시아노벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



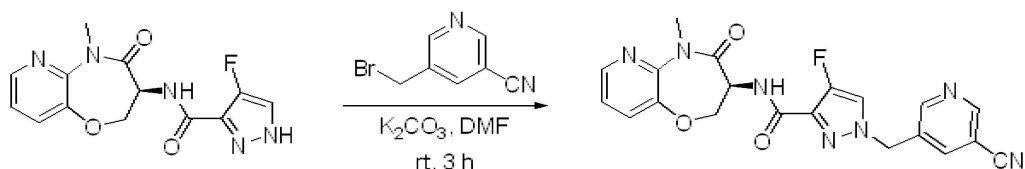
[2676]

[2677]

실시예 158, 단계 4에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.32 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 428.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.320 min.

[2678]

실시예 168: (S)-1-((5-시아노피리딘-3-일)메틸)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



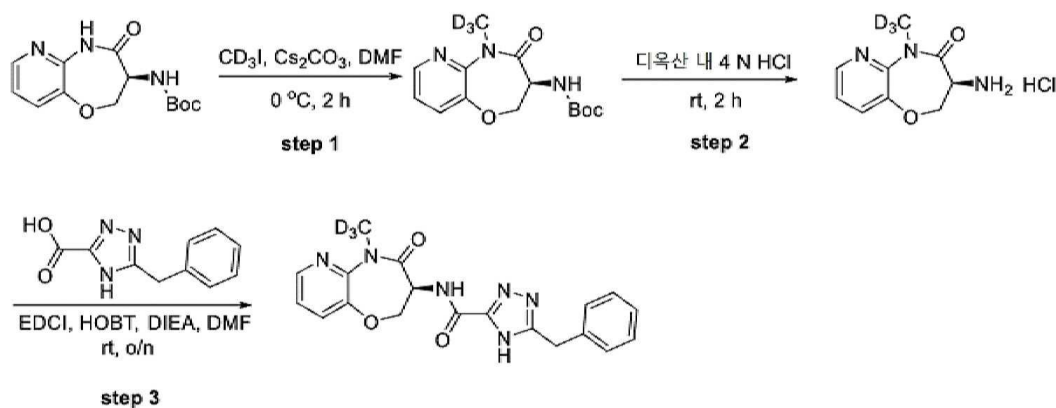
[2679]

[2680]

5-(브로모메틸)니코티노니트릴 (35 mg, 0.18 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 내 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (45 mg, 0.15 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (62 mg, 0.45 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 실시예 158, 단계 4에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: ACN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.5 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.91 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.82 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.02 (dd,  $J$  = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J$  = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 422.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.328 min.

[2681]

실시예 169: (S)-5-벤질-N-(5-트리뷰테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



**단계 1:** (S)-tert-부틸 (5-트리듀테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도 [3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일) 카바메이트의 제조

3중 중수소화된 아이오도메탄 (233.5 mg, 1.61 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 (S)-tert-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (450 mg, 1.61 mmol) 및 세슘 카보네이트 (629.2 mg, 1.93 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (360 mg, 75.5%). LC-MS (방법 E):  $m/z = 297.2 [M+H]^+$ , 0.903 min.

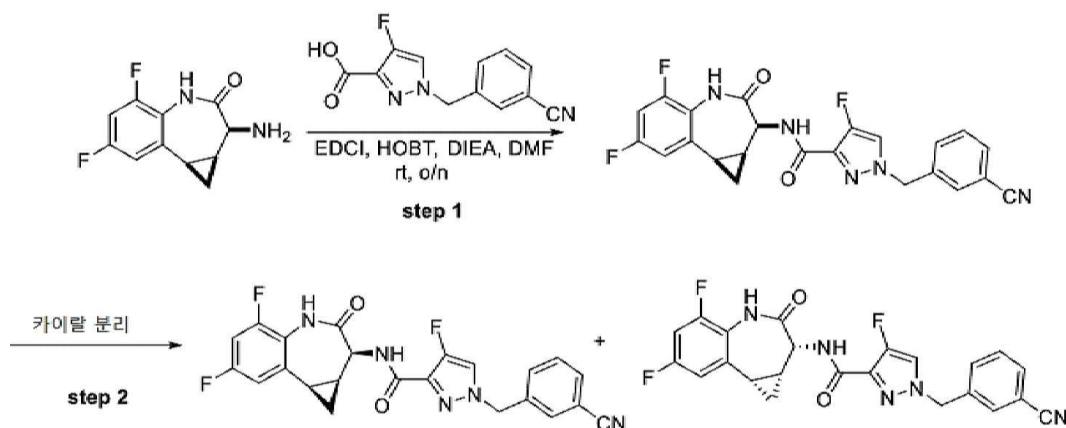
**단계 2:** (S)-3-아미노-5-트리듀테리오메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 염산의 제조

(S)-tert-부틸 (5-트리듀테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트 (200 mg, 0.68 mmol)를 염산 내 1,4-디옥산 (4 M, 5 mL, 20 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (140 mg 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z = 197.1 [M+H]^+$ , 0.761 min.

**단계 3:** (S)-5-벤질-N-(5-트리듀테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도 [3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{CO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; 검출기, UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.33 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 6H), 5.02 (dd,  $J = 11.6, 7.2$  Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J = 9.9, 7.2$  Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J = 11.5, 9.9$  Hz, 1H), 4.16 (s, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 382.1 [M+H]^+$ , 1.371 min.

**실시예 170A 및 170B:** 1-(3-시아노벤질)-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 및 1-(3-시아노벤질)-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드



[2690]

[2691]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2692]

라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: (R,R)WHELK-01 5/100 Kromasil, 2.11 cm x 25 cm (5  $\mu$ m); 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 60% B 내지 60% B 22 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 14.06; Rt2: 18.79 표제 화합물을 얻었다:

[2693]

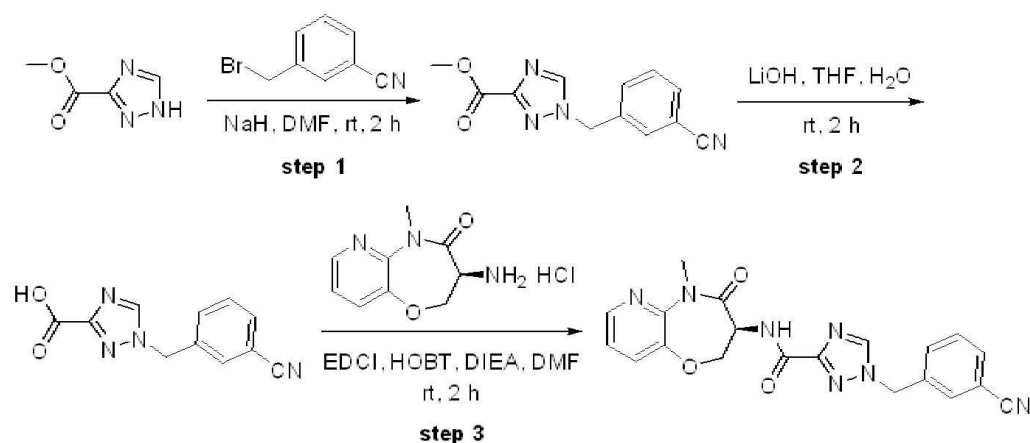
실시예 170A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 4.4, Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 452.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.627 min.

[2694]

실시예 170B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 1H). LC-MS (방법 V):  $m/z$  = 452.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.781 min.

[2695]

실시예 171: (S)-1-(3-시아노벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2696]

[2697]

단계 1: 메틸 1-(3-시아노벤질)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트의 제조

[2698]

소듐 하이드라이드 (60%, 0.38 g, 9.5 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 메틸 1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 (1.0 g, 7.87 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 이후 3-(브로모메틸)벤조니트릴 (1.69 g, 8.67 mmol)를 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 다시 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (30 mL) 및 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다.



잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 1/4) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (600 mg, 31.5%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 243.1$   $[M+H]^+$ , 0.925 min.

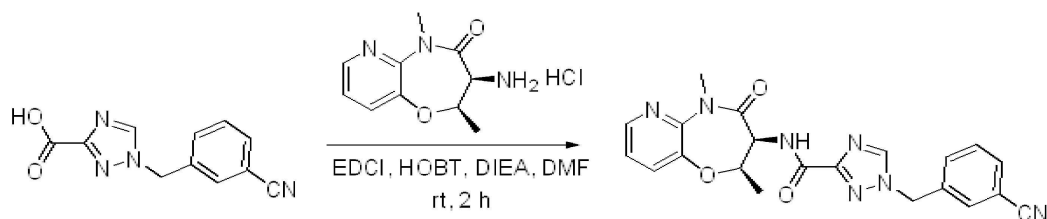
[2699] 단계 2: 1-(3-시아노벤질)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복시산의 제조

[2700] 물 (10 ml) 내 리튬 히드록사이드 (360 mg, 15.0 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (20 ml) 내 1-(3-시아노벤질)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 (600mg, 2.48 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로푸란의 제거 후, 결과로서 얻어진 용액을 pH = 7로 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (250 mg, 17.7%). LC-MS (방법 X):  $m/z = 229.1$   $[M+H]^+$ , 1.227 min.

[2701] 단계 3: (S)-1-(3-시아노벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 제조

[2702] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼 19 x 150 mm 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 45% B 7 min에 걸쳐; 254 nm; Rt: 6 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.33 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 4H), 7.57 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 (dd,  $J = 11.7, 7.3$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 9.9, 7.1$  Hz, 1H), 4.52 (dd,  $J = 11.2, 9.6$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 404.2$   $[M+H]^+$ , 1.371 min.

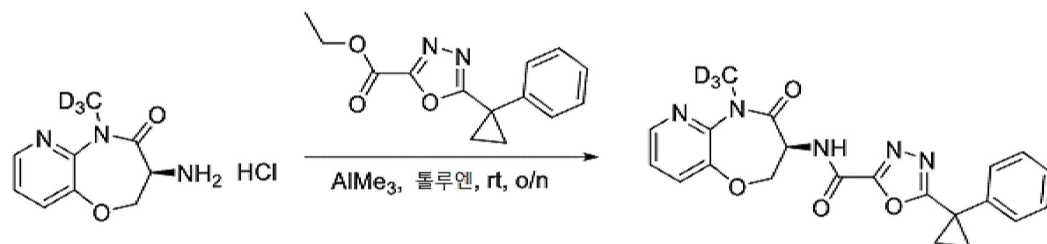
[2703] 실시예 172: 1-(3-시아노벤질)-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2704]

[2705] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 75% B 7 min에 걸쳐; 254 nm; Rt: 6.25 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.33 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 4H), 7.57 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.07-5.01 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.38 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 418.2$   $[M+H]^+$ , 1.477 min.

[2706] 실시예 173: (S)-N-(5-트리뷰테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드

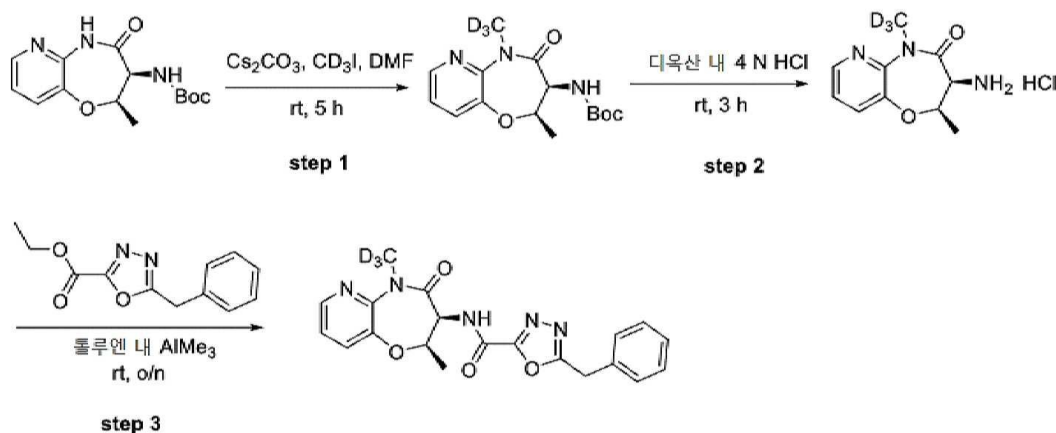


[2707]

[2708] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 상 B: MeCN;

흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 50% B 7 min에 걸쳐; 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.49 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.28 (m, 6H), 4.87-4.62 (m, 2H), 4.50 (dd,  $J$  = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 409.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.624 min.

[2709] 실시예 174: 5-벤질-N-((2R,3S)-2-메틸-5-트리듀테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



[2710]

[2711] 단계 1: tert-부틸 ((2R,3S)-2-메틸-5-트리듀테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트의 제조

[2712] 3중 중수소화된 아이오도메탄 (124 mg, 0.85 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 내 tert-부틸 (2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트 (250 mg, 0.85 mmol) 및 세슘 카보네이트 (278 mg, 0.85 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 h 동안 교반하고, 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 유기 층을 조합시키고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/20) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (230 mg, 87.1%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 311.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.260 min.

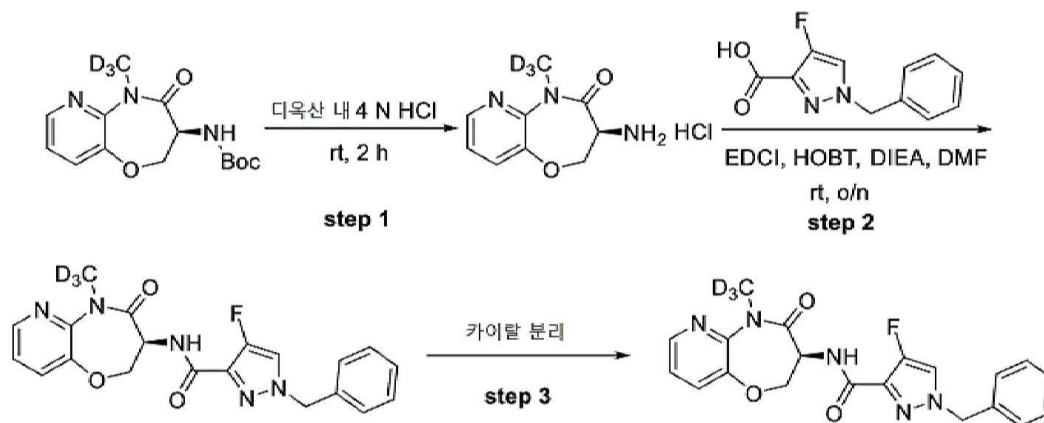
[2713] 단계 2: (2R,3S)-3-아미노-2-이메틸-5-3중 중수소화된 메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온염산의 제조

[2714] Tert-부틸((2R,3S)-2-메틸-5-트리듀테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)카바메이트 (100 mg, 0.32 mmol)를 1.4-디옥산 내 수소 클로라이드 (4 N, 6.0 mL, 24 mmol)의 용액에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (80 mg, 99%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 211.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.757 min.

[2715] 단계 3: 5-벤질-N-((2R,3S)-2-메틸-5-트리듀테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드의 제조

[2716] 실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼 19 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 75% B 7 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.85 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 6H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 1.37 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 397.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.680 min.

[2717] 실시예 175: (S)-1-벤질-4-플루오로-N-(5-트리듀테리오메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



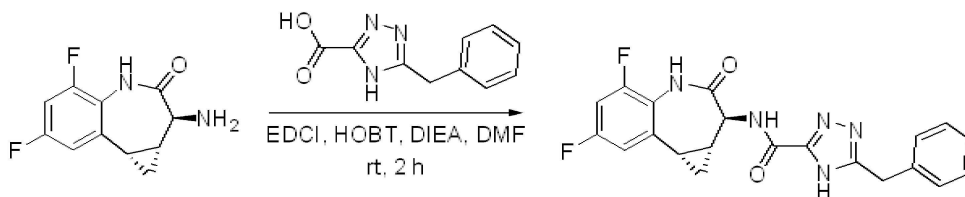
[2718]

[2719]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상: 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 65% B 7 min에 걸쳐; 검출기, UV 254 nm 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.32 (dd,  $J$  = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.19 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.64 (dd,  $J$  = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J$  = 9.6, 7.4 Hz, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 399.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.331 min.

[2720]

실시예 176: 5-벤질-N-((1aR,2S,8bS)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



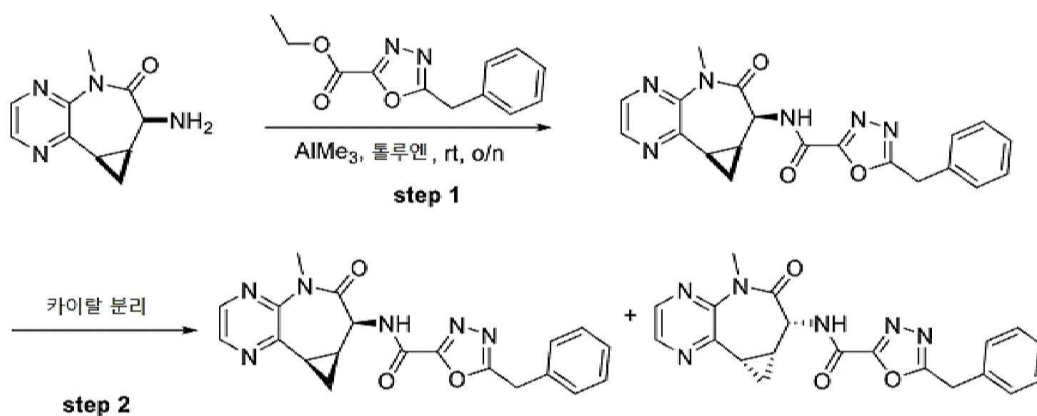
[2721]

[2722]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼 30 x 150 mm 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 60 mL/min; 구배: 25% B 내지 55% B 7 min에 걸쳐; 254 nm; Rt: 6.32 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.34 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 7H), 4.12 (s, 2H), 3.98 (dd,  $J$  = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.60-0.57 (m, 1H). LC-MS (방법 Q):  $m/z$  = 410.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.773 min.

[2723]

실시예 177A 및 177B: 5-벤질-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 및 5-벤질-N-((7R,7aR,8aS)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



[2724]

[2725]

실시예 54에서 기술된 절차를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥사 유 에테르, 3/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2726]

5-벤질-N-(cis-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사하이드로시클로프로파 [d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (40 mg, 0.10 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB S-5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 26 min 에 걸쳐; 220/254 nm; Rt1: 19.32; Rt 2: 23.55 표제 화합물을 얻었다:

[2727]

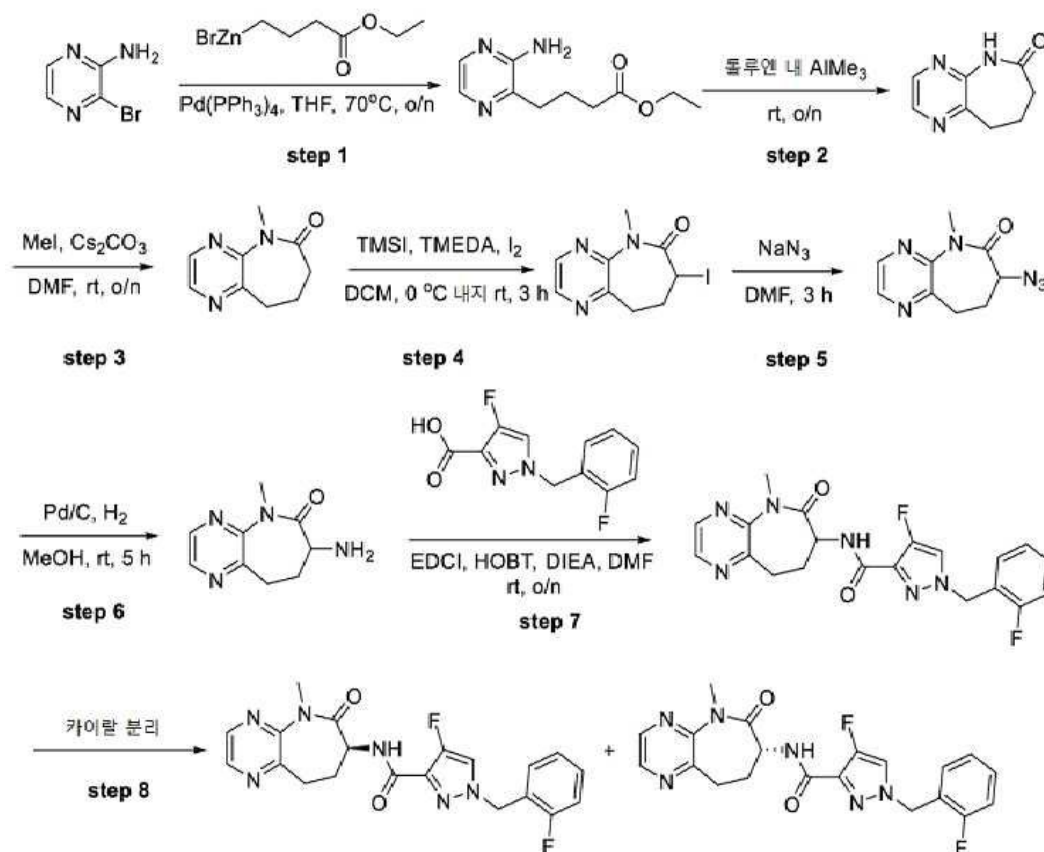
실시예 177A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.42-8.37 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H). LCMS (방법 D):  $m/z$  = 391.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.231 min.

[2728]

실시예 177B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.42-8.37 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 391.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.225 min.

[2729]

실시예 178A 및 178B: (S)-4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라하드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (R)-4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라하드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



단계 1: 에틸 4-(3-아미노피라진-2-일)부타노에이트의 제조

테트라히드로푸란 내 (4-에톡시-4-옥소부틸)아연(II) 브로마이드의 용액 (0.5 M, 26.0 mL, 13.0 mmol)를 테트라히드로푸란 (60 mL) 내 3-브로모피라진-2-아민 (1.0 g, 5.8 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스파닐)팔라듐 (0.67 g, 0.58 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 밤새 70 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 얻었다 (0.45 g, 37.0%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 210.2$   $[M+H]^+$ , 0.592 min.

단계 2: 8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온의 제조

톨루엔 내 트리메틸알루미늄의 용액 (2 M, 6.0 mL, 12.0 mmol)를 톨루엔 (20 mL) 내 에틸 4-(3-아미노피라진-2-일)부타노에이트 (450 mg, 2.2 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (50 mL) 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (0.32 g, 91.0%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 164.2$   $[M+H]^+$ , 0.473 min.

단계 3: 5-메틸-8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온의 제조

아이오도메탄 (313 mg, 2.2 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 내 8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온 (320 mg, 2.0 mmol) 및 세슘 카보네이트 (717 mg, 2.2 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 추가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/10) 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (300 mg, 87.0%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 178.1$   $[M+H]^+$ , 0.570 min.

단계 4: 7-아이오도-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온의 제조

0 °C에서 디클로로메탄 (80 mL) 내 5-메틸-8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온 (300 mg, 1.70



mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (1.97 g, 17.0 mmol)의 혼합물에 아이오도트리메틸실란 (2.38 g, 17.0 mmol)를 한방울씩 30 분에 걸쳐 추가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 2 h 동안 0 °C에서 교반하고, 이후 디클로로메탄 (100 mL) 내 요오드 (0.65 g, 2.6 mmol)의 용액을 한방울씩 30 분에 걸쳐 추가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반 후, 반응 혼합물의 부가에 의해 퀀칭하고 수성 소듐 티오설파이트 (5%, 20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (450 mg 미정제, 87.7%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 304.1 [M+H]^+$ , 0.610 min.

[2739] 단계 5: 7-아지도-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온의 제조

[2740] 소듐 아지드 (290 mg, 4.47 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 내 7-아이오도-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온 (450 mg, 1.49 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 이후 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (260 mg 미정제). LC-MS (방법 S):  $m/z = 219.1 [M+H]^+$ , 0.600 min.

[2741] 단계 6: 7-아미노-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온의 제조

[2742] 메탄올 (20 mL) 내 7-아지도-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-6(7H)-온 (260 mg, 1.2 mmol)를 탄소 상 팔라듐 (10%, 26 mg)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 5 시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에서 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하고 높은 진공 하에서 건조하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (200 mg, 88%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 193.1 [M+H]^+$ , 0.356 min.

[2743] 단계 7: 4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2744] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 50% B 8 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.82 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (30 mg, 28%). LC-MS (방법 O):  $m/z = 413.1 [M+H]^+$ , 1.396 min.

[2745] 단계 8: (S)-4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (R)-4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2746] 4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (30.0 mg, 0.07 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 30 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt1: 17.00 min; Rt2: 24.16 min 표제 화합물을 얻었다:

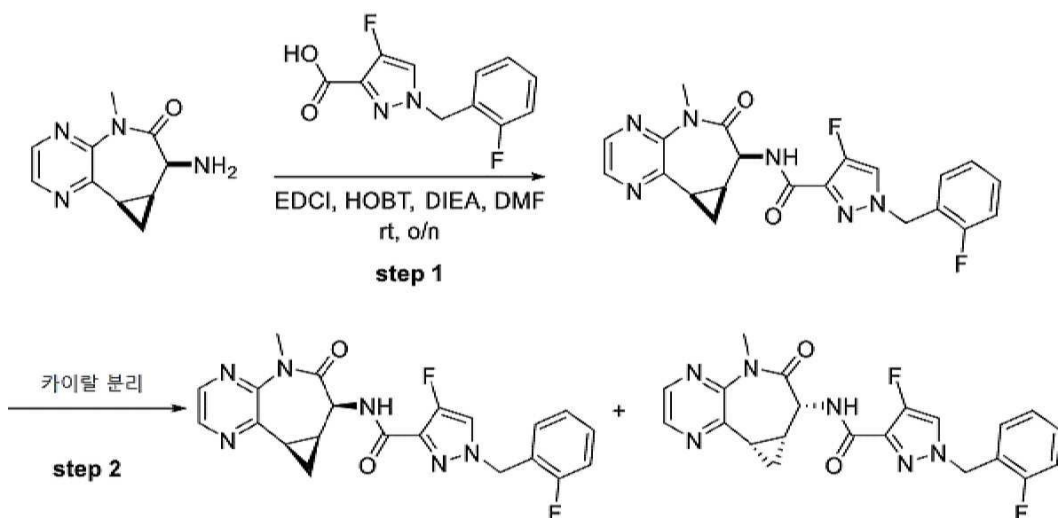
[2747] 실시예 178A (제 1 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H). LC-MS (방법 T):  $m/z = 413.1 [M+H]^+$ , 1.198 min.

[2748] 실시예 178B (제 2 용리 이성질체):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H). LC-MS (방법 X):  $m/z = 413.1 [M+H]^+$ , 2.354 min.

[2749] 실시예 179A 및 179B: 4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 4-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-N-



((7R,7aR,8aS)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2750]

[2751]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2752]

라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 38 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt1: 22.995; Rt2: 30.882 표제 화합물을 얻었다:

[2753]

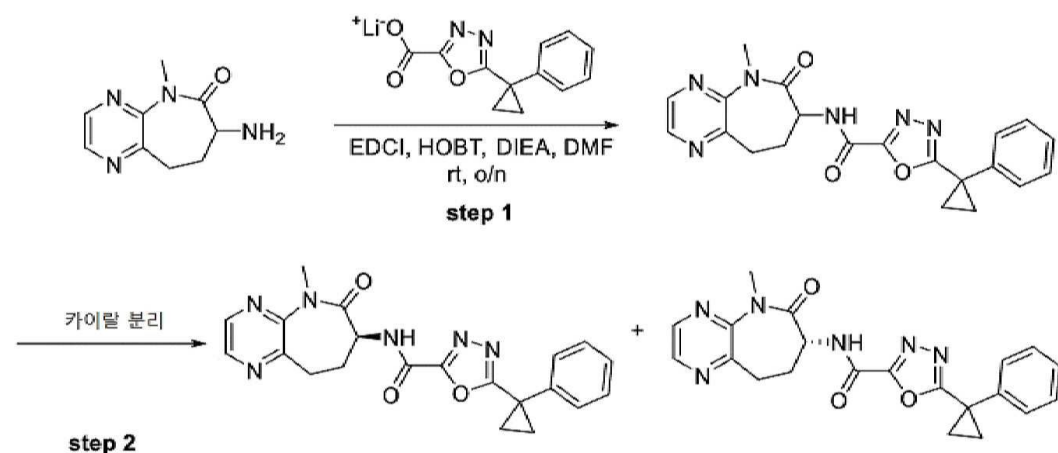
실시예 179A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.30 (dd,  $J = 2.4, 6.4$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 425.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.679 min.

[2754]

실시예 179B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.42 (dd,  $J = 3.2, 6.8$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 425.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.684 min.

[2755]

실시예 180A 및 180B: (S)-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 및 (R)-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



[2756]

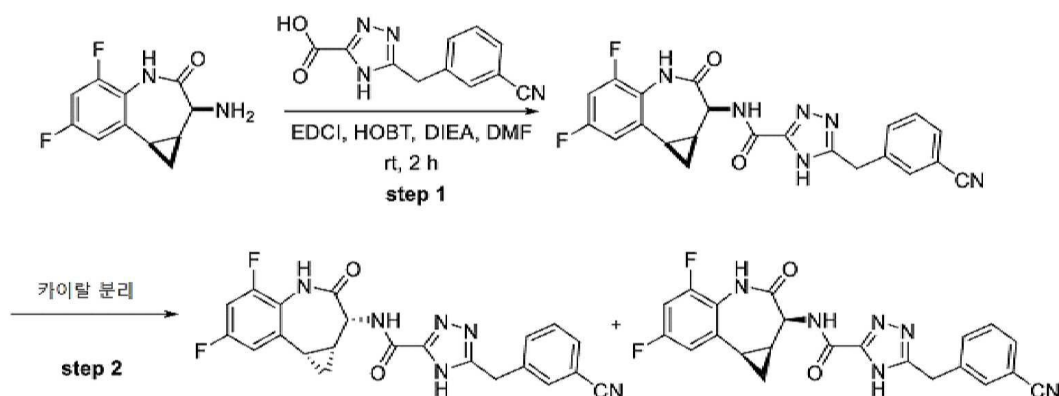
[2757] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1) 표제 화합물을 얻었다.

[2758] N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-5-(1-페닐시클로프로필)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 (30 mg, 0.08mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: MeOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 100% B 내지 100% B 16 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 10.459 min; Rt 2: 12.463 min 표제 화합물을 얻었다:

[2759] 실시예 180A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 4.57-4.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 405.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.260 min.

[2760] 실시예 180B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 3H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 405.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.261 min.

[2761] 실시예 181A 및 181B: 5-(3-시아노벤질)-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 및 5-(3-시아노벤질)-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-디플루오로-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드



[2762]

[2763] 아마이드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 53% B 8 min에 걸쳐; 254 & 220 nm Rt: 7.43 min 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2764] 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산:DCM=5:1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 16 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 23 min 에 걸쳐; 254 & 220 nm; Rt1: 9.885; Rt2: 16.633 표제 화합물을 얻었다:

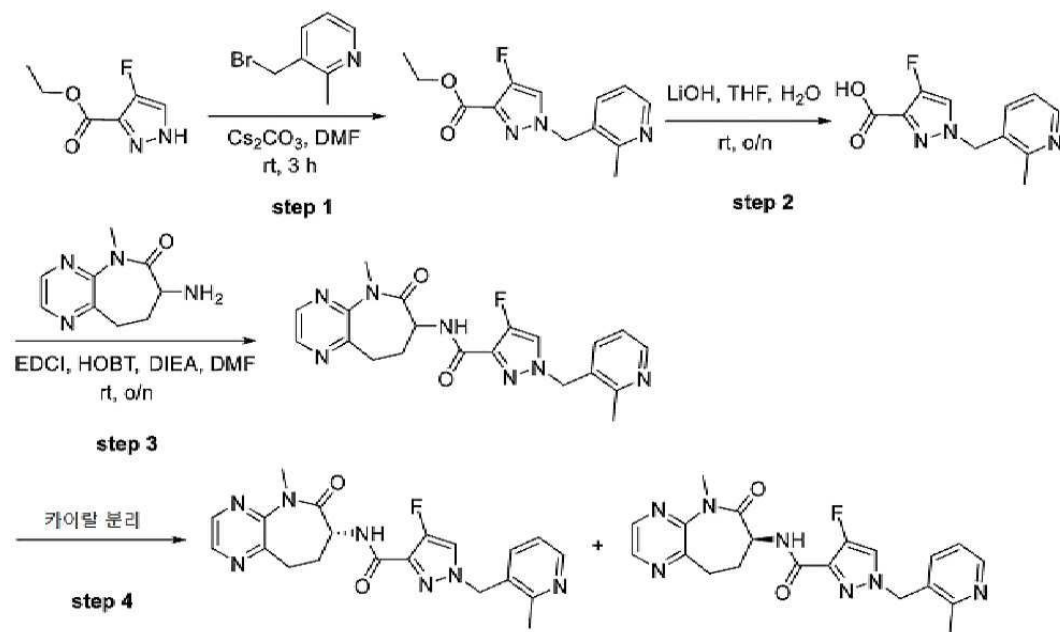
[2765] 실시예 181A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  7.71 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 435.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.200 min.

[2766] 실시예 181B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H),

2.16-2.07 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 1H). LC-MS (방법 V):  $m/z$  = 435.1  $[M+H]^+$ , 3.354 min.

[2767]

실시예 182A 및 182B:  
(R)-4-플루오로-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2768]

단계 1: 에틸 4-플루오로-1-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

[2769]

[2770]

3-(브로모메틸)-2-메틸피리딘 (283 mg, 1.52 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 내 에틸 4-플루오로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (200 mg, 1.27 mmol) 및 세슘 카보네이트 (1.24 g, 3.80 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)의 부가에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 1/4) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (300 mg, 90.9%). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 264.1  $[M+H]^+$ , 1.291 min.

[2771]

단계 2: 4-플루오로-1-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2772]

리튬 히드록사이드 (82 mg, 3.42 mmol)를 테트라히드로퓨란 (12 mL) 및 물 (4 mL) 내 에틸 4-플루오로-1-((2-메틸 피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복실레이트 (300 mg, 1.14 mmol)의 혼합물에 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 감압 하에서 테트라히드로퓨란의 제거 후, 결과로서 얻어진 용액을 pH = 6로 수성 염산 (1 N, 10 mL)으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 60 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (220 mg 미정제). LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 236.0  $[M+H]^+$ , 0.365 min.

[2773]

단계 3: 4-플루오로-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2774]

아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: XBridge Shield C18 OBD 칼럼, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 33% B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7.28 min 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 Y):  $m/z$  = 410.2  $[M+H]^+$ , 0.841 min.

[2775]

단계 4: (R)-4-플루오로-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1-((2-메틸 피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라

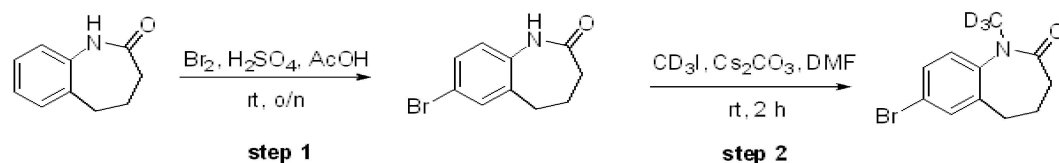
지노[2,3-*b*]아제핀-7-일)-1-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2776] 4-플루오로-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-*b*]아제핀-7-일)-1-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 (40 mg, 0.10 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50 B% 내지 50 B%에 걸쳐 13 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 9.428 min; Rt 2: 11.106 min 표제 화합물을 얻었다:

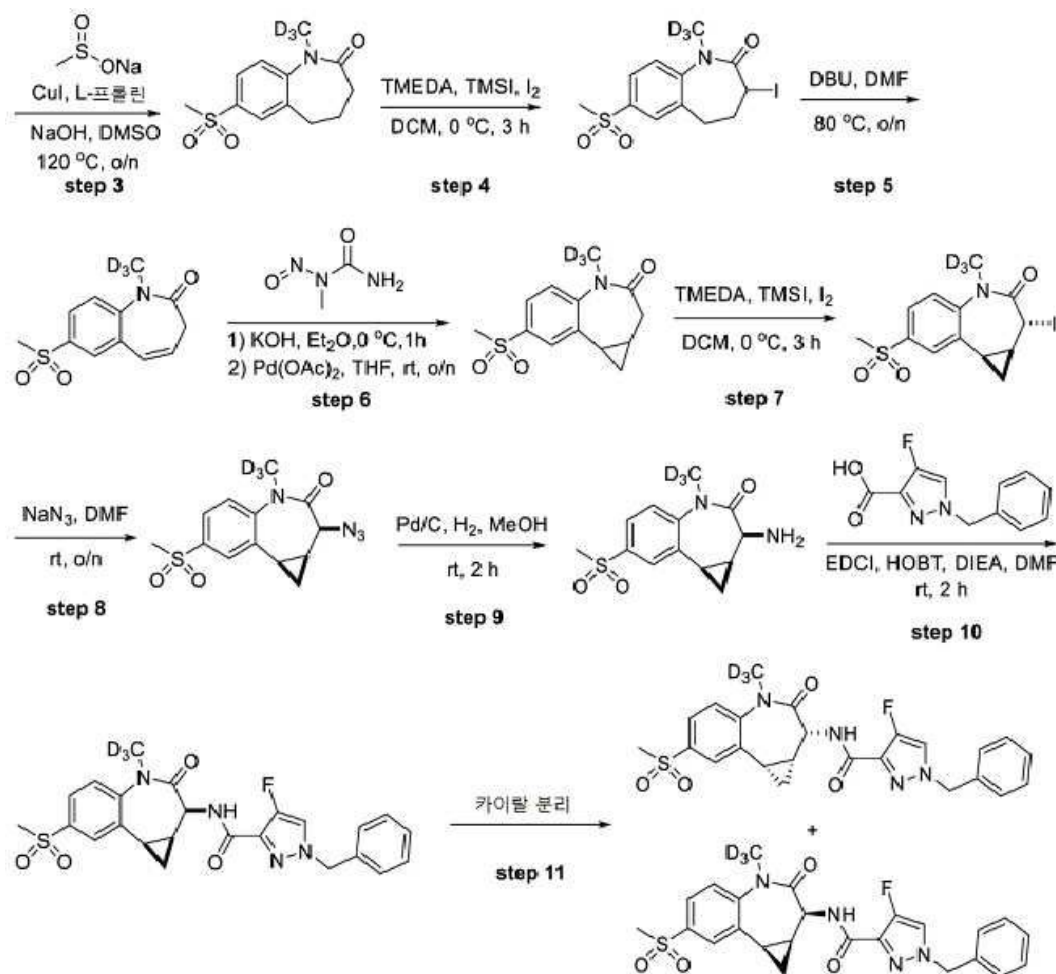
[2777] 실시예 182A (제 1 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.80 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 410.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.715 min.

[2778] 실시예 182B (제 2 용리 이성질체):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.80 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 410.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.720 min.

[2779] 실시예 183A 및 183B: 1-벤질-4-플루오로-N-((1aR,2R,8bS)-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 1-벤질-4-플루오로-N-((1aS,2S,8bR)-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



[2780]



[2781]

[2782]

[2783]

단계 1: 7-브로모-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온의 제조

아세트산 (100 mL) 내 브롬 (8 mL, 155 mmol)의 용액을 아세트산 (100 mL) 내 4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 (10 g, 62 mmol) 및 황산 (5 mL)의 용액에 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 반응 혼합물을 얼음 물 (200 mL) 내로 붓고, 암모늄 히드록사이드 (28%, 100 mL)로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 80 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 99/1) 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (11.5 g, 77%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 240.0$   $[M+H]^+$ , 1.152 min.

[2784]

단계 2: 7-브로모-1-트리듀테리오메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온의 제조

[2785]

3중 중수소화된 아이오도메탄 (5.9 g, 41 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 내 7-브로모-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 (9 g, 38 mmol) 및 세슘 카보네이트 (13.4 g, 41 mmol)의 교반 혼합물에 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하고 (60 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄, 1/20) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (7.2 g, 75%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 257.1$   $[M+H]^+$ , 1.234 min.

[2786]

단계 3: 1-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온의 제조

[2787]

큐프러스 아이오다이드 (304 mg, 1.6 mmol)를 디메틸 설폭사이드 (20 mL) 내 7-브로모-1-트리듀테리오메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 (4.1 g, 16 mmol), L-프롤린 (368 mg, 3.2 mmol), 소듐 히드록사이드 (64 mg, 1.6 mmol) 및 소듐 메탄설피네이트 (8.16 g, 80 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 120 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (40 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄,



1/20) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (2.7 g, 66%). LC-MS (방법 C):  $m/z = 257.1$   $[M+H]^+$ , 0.907 min.

[2788] 단계 4: 3-아이오도-1-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온의 제조

[2789]  $N^1, N^1, N^2, N^2$ -테트라메틸에탄-1,2-디아민 (3.8 g, 33 mmol)를 디클로로메탄 (40 mL) 내 1-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 (2.7 g, 11 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 부가하고, 이후 아이오도트리메틸실란 (6.6 g, 33 mmol)를 한방울씩 30 분에 걸쳐 부가하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 교반 후, 디클로로메탄 (100 mL) 내 요오드 (4.2 g, 16.5 mmol)의 용액을 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 0 °C에서 교반하고, 수성 소듐 티오설파이트 (5%, 60 mL)의 부가에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (디클로로메탄) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (3.5 g, 88%). LC-MS (방법 S):  $m/z = 382.9$   $[M+H]^+$ , 0.826 min.

[2790] 단계 5: 1-3중 중수소화된 메틸-7-(메틸설포닐)-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온의 제조

[2791] 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (3.8 g, 25.2 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 3-아이오도-1-3중 중수소화된 메틸-7-(메틸설포닐)-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 (3.2 g, 8.4 mmol)의 교반 혼합물에 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반하고, 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (30 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (디클로로메탄) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.8 g, 85%). LC-MS (방법 T):  $m/z = 255.2$   $[M+H]^+$ , 0.698 min.

[2792] 단계 6: 4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온의 제조

[2793] 1-메틸-1-니트로소우레아 (7.4 g, 70 mmol)를 물 (21 mL) 및 에테르 (100 mL) 내 포타슘 히드록사이드 (14 g, 350 mmol)의 용액에 0 °C에서 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 1 시간 동안 0 °C에서 교반하고 이후 유기 상을 분리하여 에테르 내 디아조메탄의 용액 (100 mL)을 제공하였다. 디아조메탄 (100 mL)의 용액을 테트라히드로푸란 (30 mL) 내 1-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 (1.8 g, 7 mmol)의 혼합물에 한방울씩 부가하고, 이후 테트라히드로푸란 (10 mL) 내 팔라듐 디아세테이트 (158 mg, 0.7 mmol)의 혼합물을 한방울씩 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.5 g 미정제). LC-MS (방법 E):  $m/z = 268.9$   $[M+H]^+$ , 0.757 min.

[2794] 단계 7: trans-2-아이오도-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온의 제조

[2795]  $N^1, N^1, N^2, N^2$ -테트라메틸에탄-1,2-디아민 (1.95 g, 16.8 mmol)를 디클로로메탄 (30 mL) 내 4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 (1.5 g, 5.6 mmol)의 교반 혼합물에 0 °C에서 부가하고, 이후 아이오도트리메틸실란 (3.4 g, 16.8 mmol)를 한방울씩 30 분에 걸쳐 부가하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 교반 후, 디클로로메탄 (50 mL) 내 요오드 (2.1 g, 8.4 mmol)의 용액을 부가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 0 °C에서 교반하고, 수성 소듐 티오설파이트 (5%, 40 mL)의 부가에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (1.6 g 미정제). LC-MS (방법 S):  $m/z = 394.9$   $[M+H]^+$ , 0.892 min.

[2796] 단계 8: cis-2-아지도-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온의 제조

[2797] 소듐 아지드 (390 mg, 6 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 내 trans-2-아이오도-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 (1.6 g, 4 mmol)의 교반 혼합물에 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 물로 퀀칭하고 (40 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다 (800 mg 미정제). LC-MS (방법 S):  $m/z = 309.9$



[M+H]<sup>+</sup>, 0.855 min.

[2798] 단계 9: *cis*-2-아미노-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온의 제조

[2799] 메탄올 (30 mL) 내 *cis*-2-아지도-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-1,1a,2,8b-테트라히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-3(4H)-온 (800 mg, 2.59 mmol)의 용액을 탄소 상 팔라듐 (10%, 100 mg)의 존재 하에서 수소 분위기 (2-3 atm) 하에서 수소화시켰다. 실온에서 2 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하고 결과로서 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (디클로로메탄) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (500 mg, 68%). LC-MS (방법 F): m/z = 283.9 [M+H]<sup>+</sup>, 0.715 min.

[2800] 단계 10: 1-벤질-4-플루오로-N-(*cis*-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2801] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 5 μm, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동 상 B: MeCN 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 32% B 내지 55% B 8 min에 걸쳐; 254 & 220 nm; Rt: 7.38 min 표제 화합물을 얻었다. LC-MS (방법 E): m/z = 486.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.037 min.

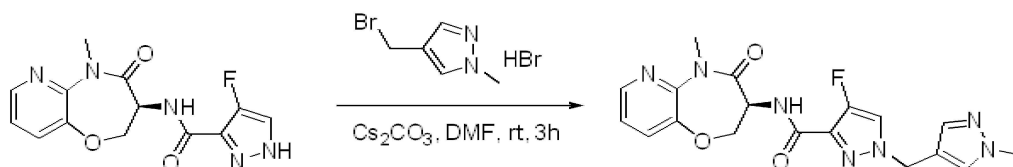
[2802] 단계 11: 1-벤질-4-플루오로-N-((1aR,2R,8bS)-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 및 1-벤질-4-플루오로-N-((1aS,2S,8bR)-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 제조

[2803] 1-벤질-4-플루오로-N-(*cis*-4-트리듀테리오메틸-7-(메틸설포닐)-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2.12 x 15 cm, 5 μm; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 22 min에 걸쳐; 254 & 220 nm; Rt1: 10.61; Rt2: 16.166 표제 화합물을 얻었다:

[2804] 실시예 183A (제 1 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 1H). LC-MS (방법 V): m/z = 486.1 [M+H]<sup>+</sup>, 3.132 min.

[2805] 실시예 183B (제 2 용리 이성질체): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H). LC-MS (방법 D): m/z = 486.1 [M+H]<sup>+</sup>, 1.390 min.

[2806] 실시예 184: (S)-4-플루오로-1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



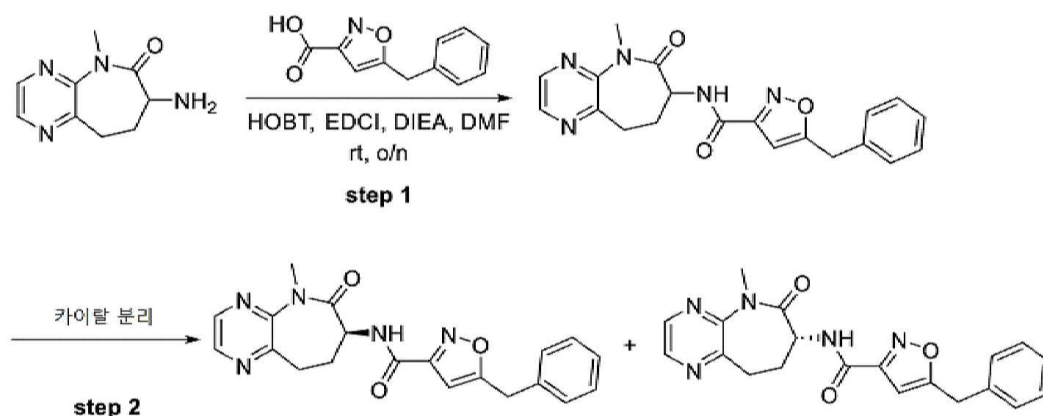
[2807]

[2808] 세슘 카보네이트 (453 mg, 1.39 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (7 mL) 내 (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (100 mg, 0.33 mmol) 및 4-(브로모메틸)-1-메틸-1H-피라졸 염산 (208 mg, 0.82 mmol)의 교반 혼합물에 추가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물의 부가에 의해 퀀칭하고 (50 mL) 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 50 mL). 조합시킨 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건으로

Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼; Xbridge Prep C18, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A; 물 (0.1 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B; MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 15% B 내지 36% B 10 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm  
표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.37 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.69 (dd,  $J$  = 11.1, 9.6 Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J$  = 9.6, 7.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 400.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.357 min.

[2809]

실시예 188: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)이속사졸-3-카복사미드



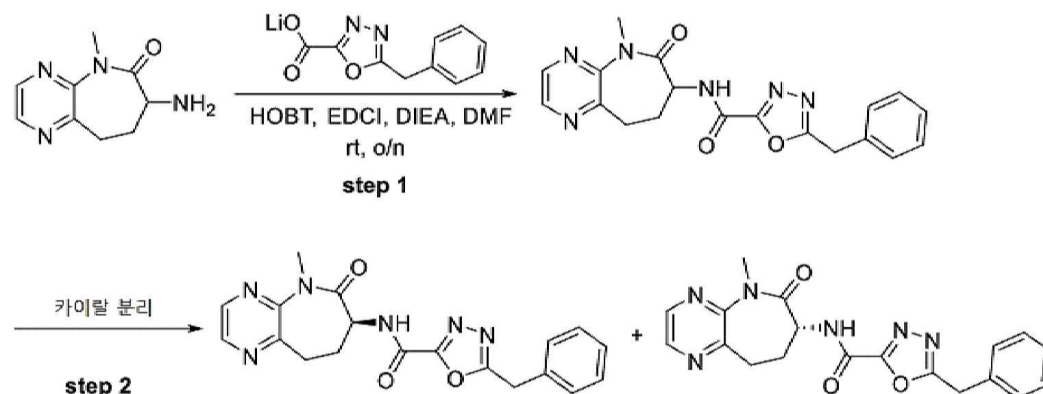
[2810]

[2811]

미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 E):  $m/z$  = 378.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.998min. 5-벤질-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)이속사졸-3-카복사미드 의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산: DCM = 5 : 1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 15 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 20 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt1: 11.1; Rt2: 15.01 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.48-8.35 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 4.48 (dd,  $J$  = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 378.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.645 min.

[2812]

실시예 190: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



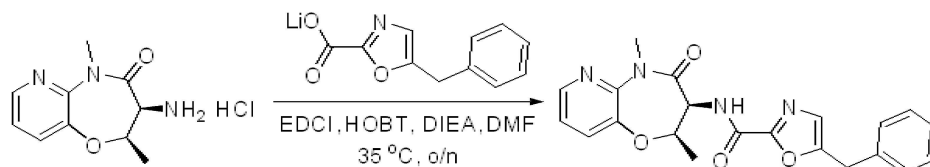
[2813]

[2814]

잔사를 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 378.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.141min. 5-벤질-N-(5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H- 피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산: DCM=5: 1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 15 mL/min; 구배: 50% B 내

지 50% B 20 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt1: 11.1; Rt2: 15.01 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 4.53 (dd,  $J$  = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.18-3.06 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z$  = 379.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.072 min.

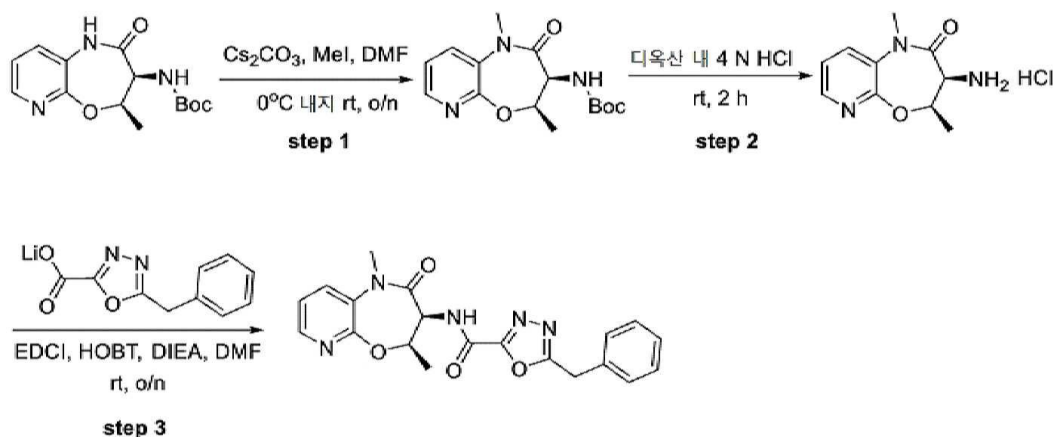
[2815] 실시예 192: 5-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)옥사졸-2-카복사미드



[2816]

[2817] 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35% B 내지 66% B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.98 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.34 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.42 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 393.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.524 min.

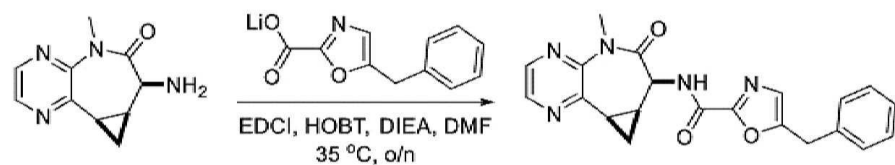
[2818] 실시예 193: 5-벤질-N-((3S,4R)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



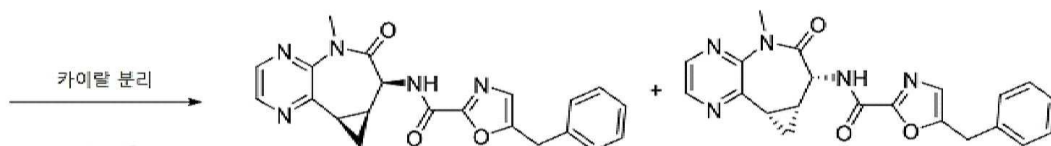
[2819]

[2820] 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.22-8.19 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 394.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.202 min.

[2821] 실시예 194: 5-벤질-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)옥사졸-2-카복사미드



step 1



step 2

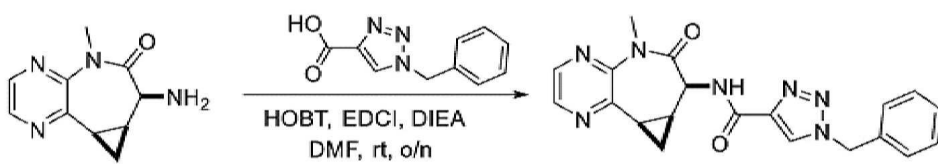
[2822]

[2823]

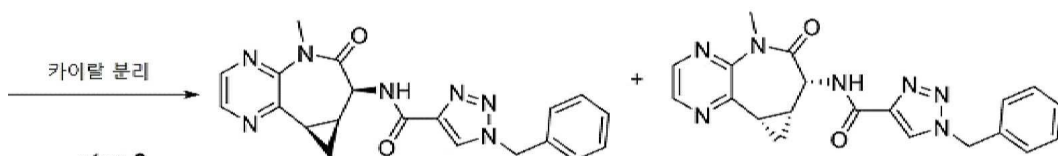
미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 E):  $m/z = 390.2 [M+H]^+$ , 1.018 min. 5-벤질-N-cis-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사하이드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-옥사졸-2-카복사미드 의 라세메이트 (50 mg, 0.13 mmol)을 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: MTBE, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30 B 내지 30 B 15 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt1: 7.635; Rt2: 9.685 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.45-8.40 (m, 2H), 7.39- 7.23 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 390.1 [M+H]^+$ , 1.361 min.

[2824]

실시예 195: 1-벤질-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사하이드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드



step 1



step 2

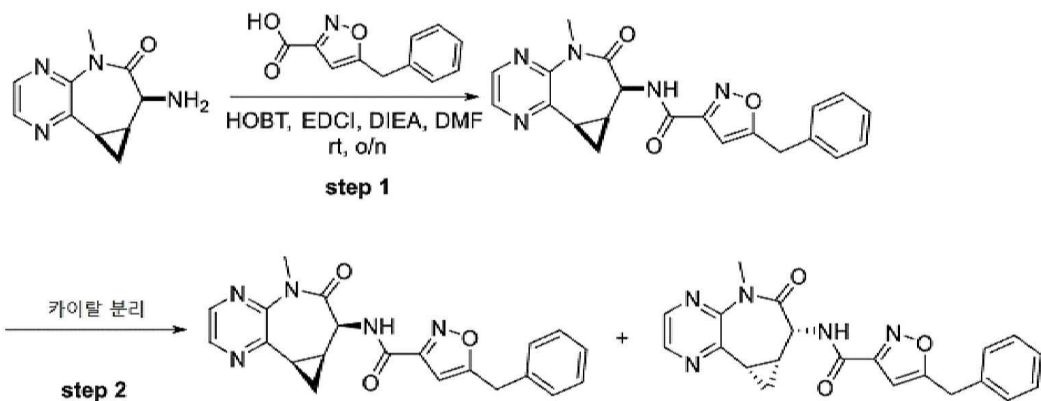
[2825]

[2826]

미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 E):  $m/z = 390.2 [M+H]^+$ , 0.932min. 5-벤질-N-cis-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사하이드로-시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1H-1,2,3-트리아졸-2-카복사미드 (50 mg, 0.129 mmol)의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2.12 x 15 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: IPA; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 20 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 11.273; Rt2: 15.609 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.42-8.38 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H). LC-MS (방법 J):  $m/z = 390.1 [M+H]^+$ , 1.162 min.

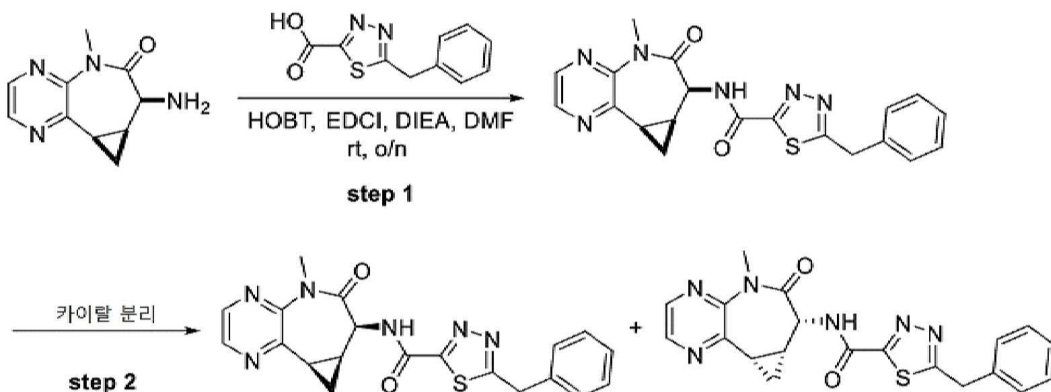
[2827]

실시예 197: 5-벤질-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사하이드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)이속사졸-3-카복사미드



미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 E):  $m/z = 390.2$   $[M+H]^+$ , 1.072min. 5-벤질-N-cis-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로-시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-이속사졸-2-카복사미드 의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산 : DCM= 5: 1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 15 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 24 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt1: 15.4; Rt2: 19.4 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.42-8.38 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 390.0$   $[M+H]^+$ , 1.747 min.

**실시예 198:** 5-벤질-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드

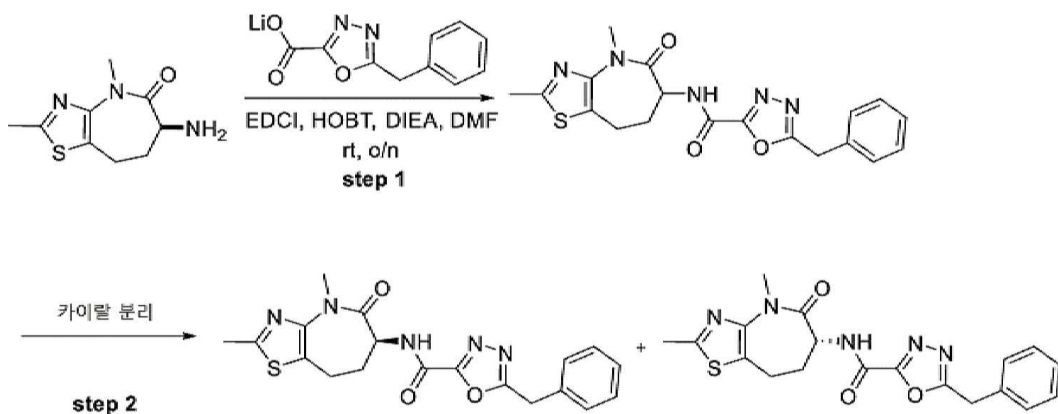


미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 E):  $m/z = 407.1$   $[M+H]^+$ , 1.017min.

5-벤질-N-(cis-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-

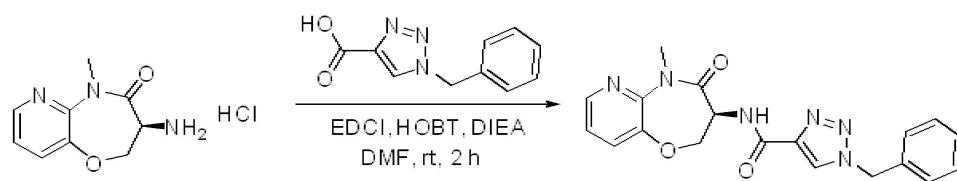
헥사히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: Chiralpak ID-2, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: MTBE, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 30% B 26 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 19.418; Rt2: 22.874 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.41-8.37 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 407.1$   $[M+H]^+$ , 1.680 min.

**실시예 200:** (S)-5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티아졸로[4,5-b]아제핀-6-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



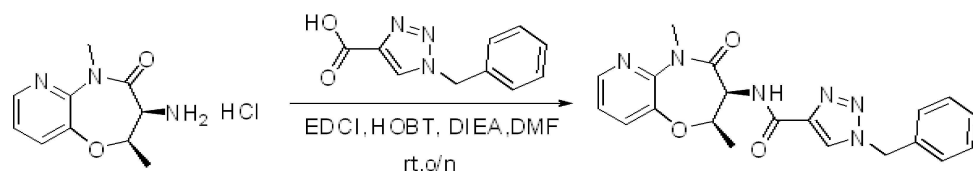
미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 D):  $m/z = 398.10$   $[M+H]^+$ , 1.284 min. 5-벤질-N-(2,4-디메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티아졸로 [4,5-b]아제핀-6-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2.12 x 15 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 13 min 에 걸쳐; UV 220 & 254 nm; Rt1: 7.88; Rt2: 10.109 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  7.41-7.24 (m, 5H), 4.65 (dd,  $J = 11.5, 6.7$  Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.06-2.84 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 4H), 2.46-2.33 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 398.10$   $[M+H]^+$ , 1.283min.

**실시예 201:** (S)-1-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드



미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산 에테르, 2/1) 표제 화합물을 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.41-8.33 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 6H), 5.66 (s, 2H), 5.04 (dd,  $J = 11.6, 7.2$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 9.9, 7.2$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 11.6, 9.8$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 379.1$   $[M+H]^+$ , 1.239 min.

**실시예 203:** 1-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드

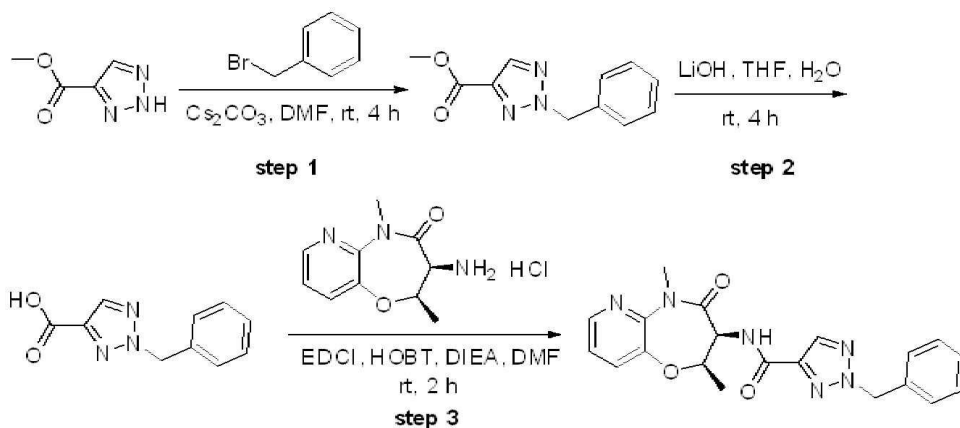


미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1%  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 25% B 내지 66% B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.68 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 6H), 5.54 (s, 2H), 4.97-4.85 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H). LC-MS (방법 Q):  $m/z = 393.2$   $[M+H]^+$ , 1.354 min.

**실시예 204:** 2-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-



2H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드



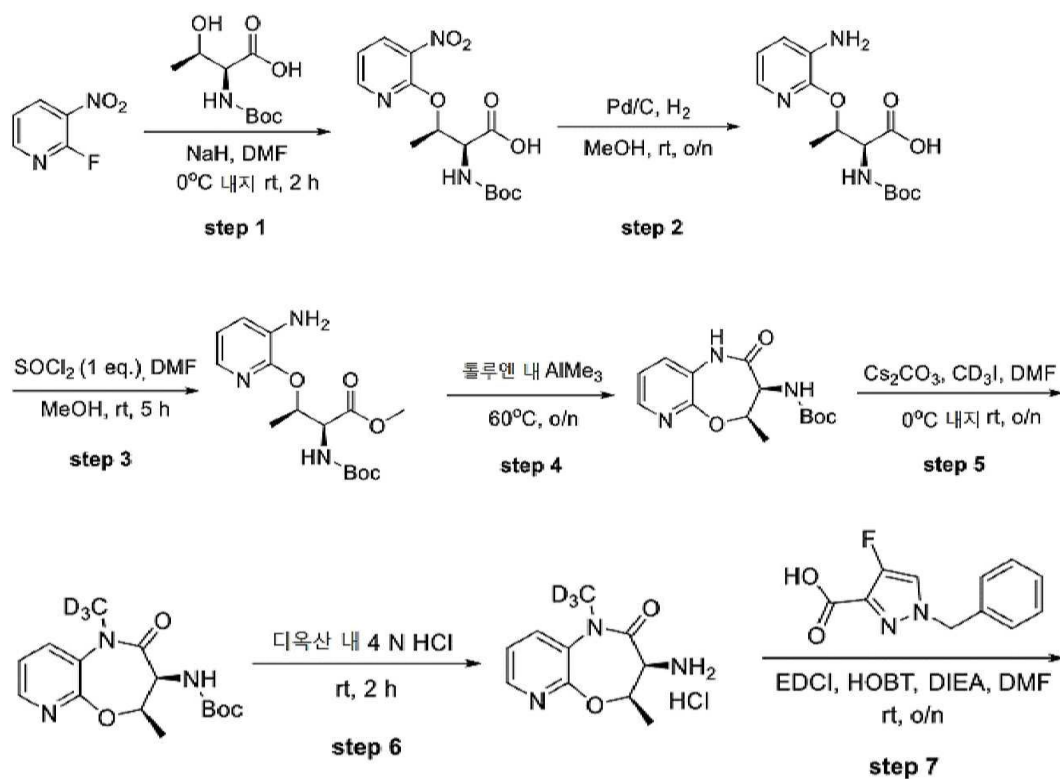
[2845]

[2846]

미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 35 % B 내지 72 % B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 5.95 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.32 (dd,  $J$  = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 6H), 5.70 (s, 2H), 5.09-4.97 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.41 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 393.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.479 min.

[2847]

실시예 205: 1-벤질-N-((3S,4R)-1-트리듀테리오페틸-4-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b][1,4]옥사제핀-3-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드



[2848]

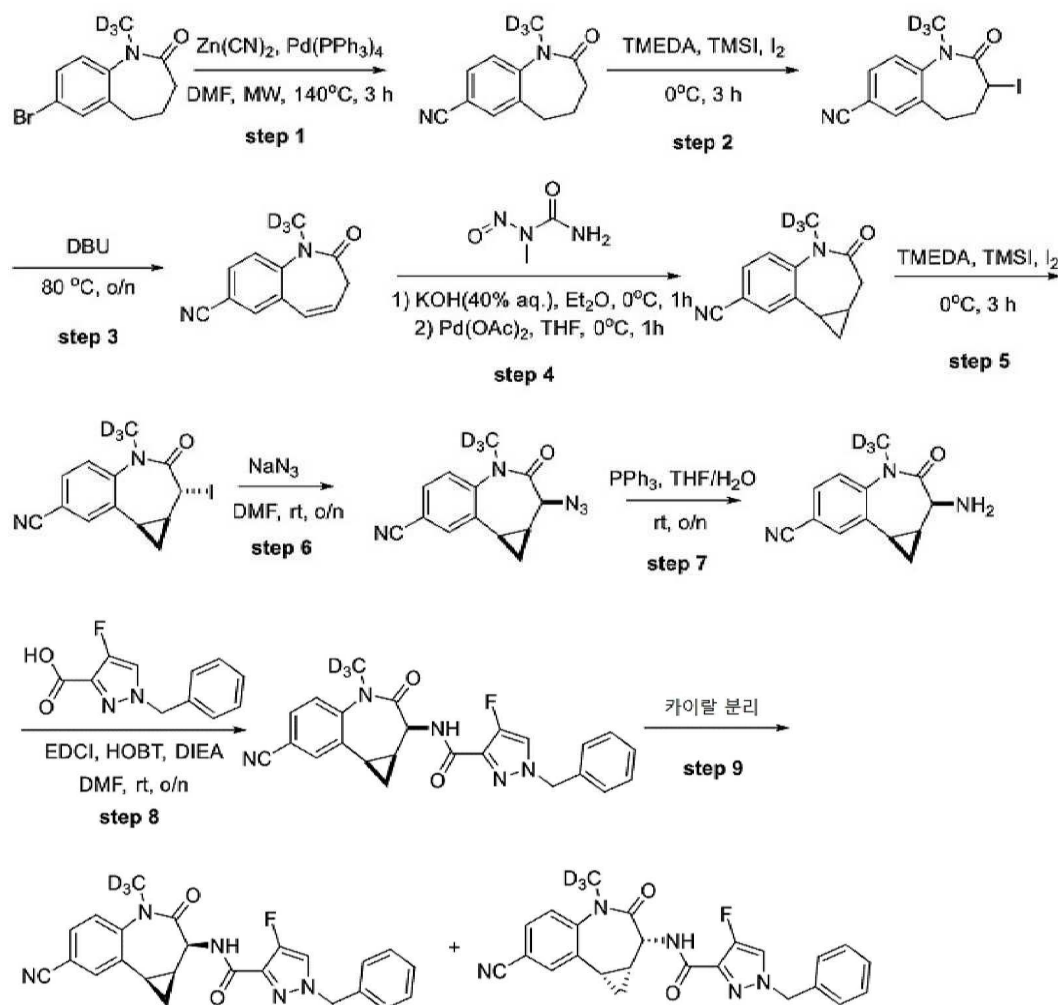
[2849]

[2850]

미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Kinetex 5  $\mu$ m EVO C18 OBD 칼럼, 21.2 x 150 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (0.1% 포름산), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 25 mL/min; 구배: 30% B 내지 60% B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7.52 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.23 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 5.18-5.07 (m, 2H), 1.45 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (방법 O):  $m/z$  = 413.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.472 min.

[2851]

실시예 206: 1-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-7-시아노-4-트리듀테리오메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드



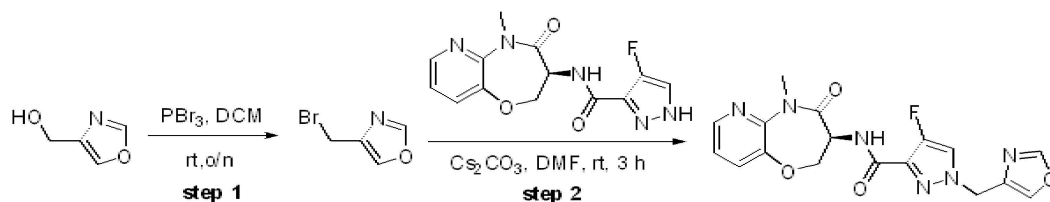
[2853]

[2854]

미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 C):  $m/z$  = 433.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.078 min. 1-벤질-N-(cis-7-시아노-4-트리듀테리오메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로벤조[b]시클로프로파[d]아제핀-2-일)-4-플루오로-1H-피라졸-3-카복사미드 의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IA, 2.12 x 15 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 50% B 내지 50% B 18 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 8.283; Rt2: 14.011 표제 화합물을 제 2 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.46 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 433.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.321 min.

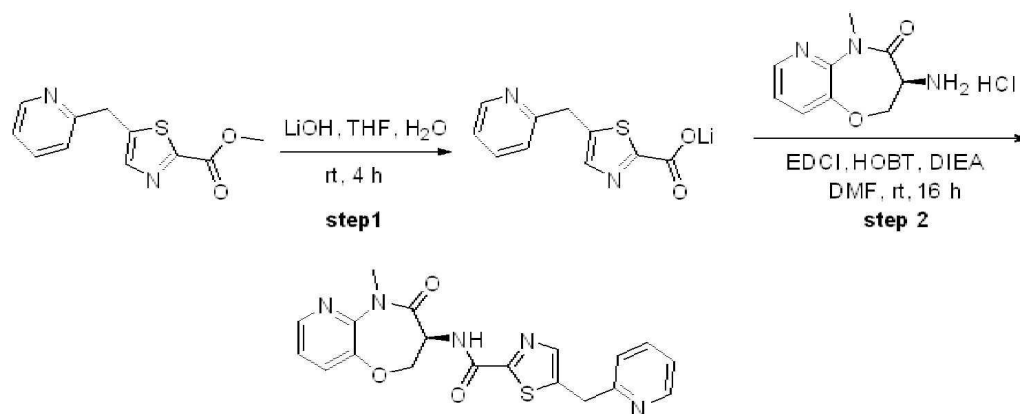
[2855]

실시예 209: (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(옥사졸-4-일메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드



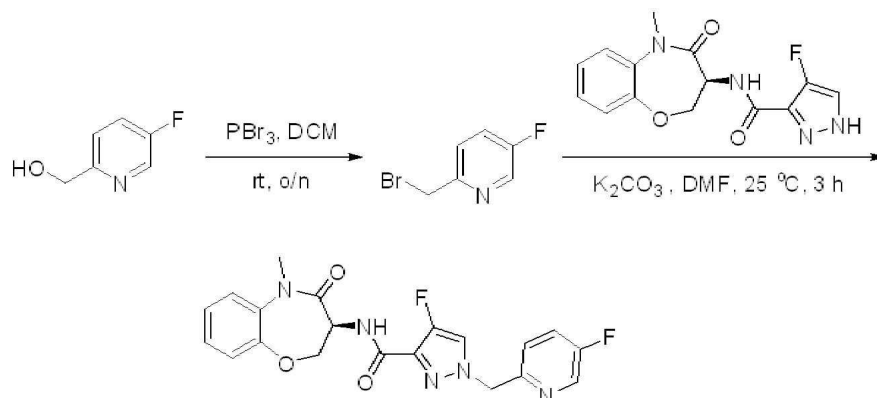
미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18; 19 x 150 mm; 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 물 (0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 21% B 내지 25 % B 10 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.67 (dd,  $J$  = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J$  = 9.6, 7.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (방법 T):  $m/z$  = 387.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0.973 min.

**실시예 213:** (S)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-(피리딘-2-일메틸)티아졸-2-카복사미드



표제 화합물을 여기서 기술된 방법에 따라서 적절한 출발 물질을 사용하여 제조하였다. 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.51-8.48 (m, 1H), 8.33 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.66 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 4.97 (dd,  $J$  = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J$  = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.52 (dd,  $J$  = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 396.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.786 min.

**실시예 214:** (S)-4-플루오로-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드

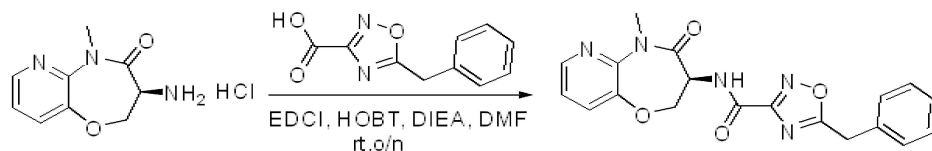


[2863]

미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Gemini-NX/5u, C18 150 x 21.2 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 45% B 내지 50% B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7.33 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.44-7.20 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 4.97 (dd,  $J$  = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J$  = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J$  = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 414.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.579 min.

[2864]

실시예 215: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드



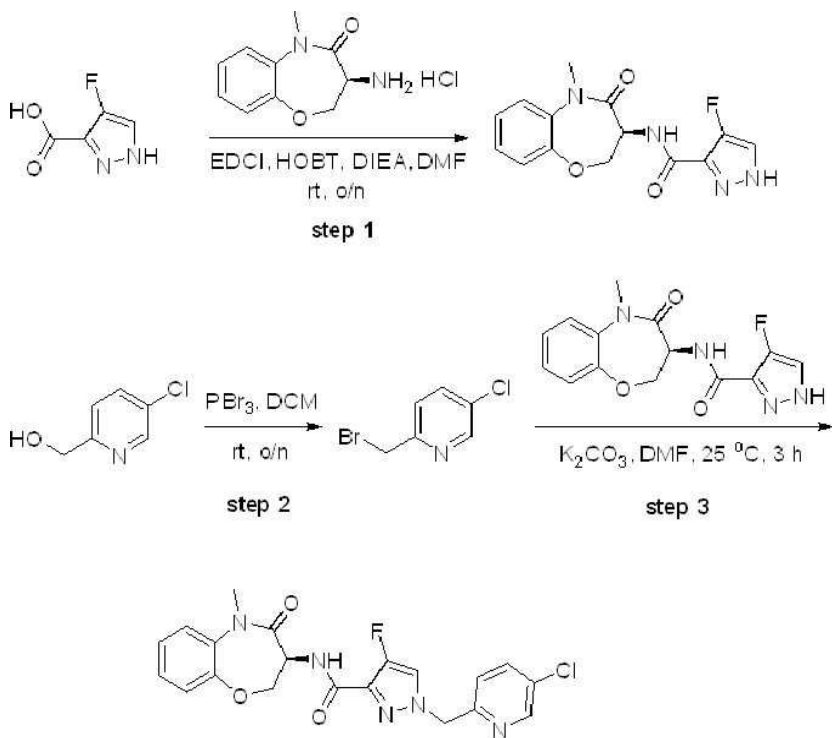
[2865]

[2866]

잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30 % B 내지 60 % B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.65 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.36-8.31 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 6H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.60-4.49 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 380.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.322 min.

[2867]

실시예 216: (S)-1-((5-클로로피리딘-2-일)메틸)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



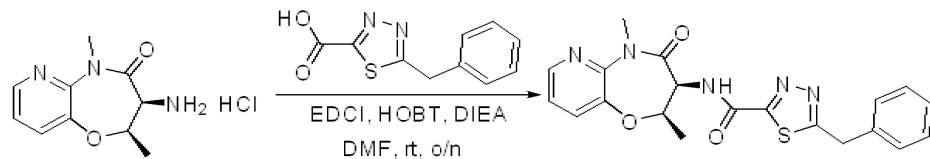
[2868]

[2869]

잔사를 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Gemini-NX/5u, C18 150 x 21.2 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 55% B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.73 min 표제 화합물을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 8.4, 3.6 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 4H), 5.40 (s, 2H), 4.94 (dd,  $J$  = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J$  = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J$  = 11.7, 10.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H). LC-

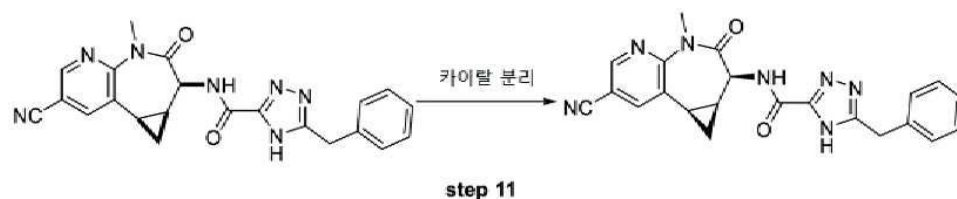
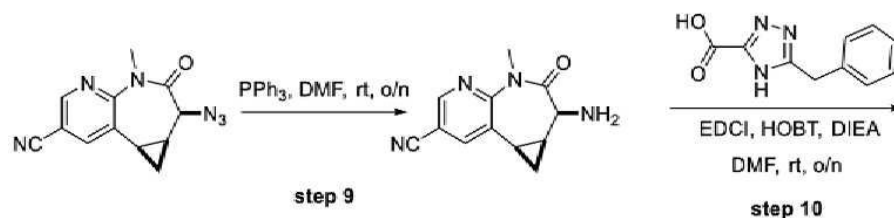
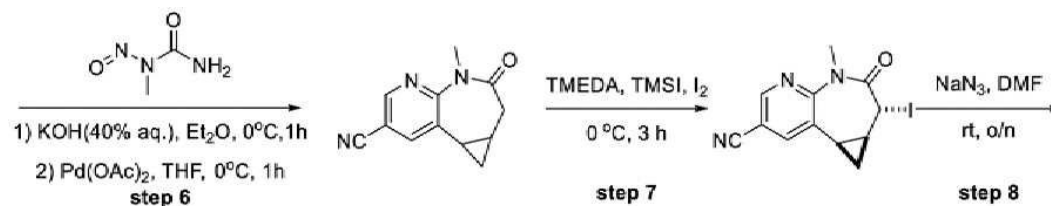
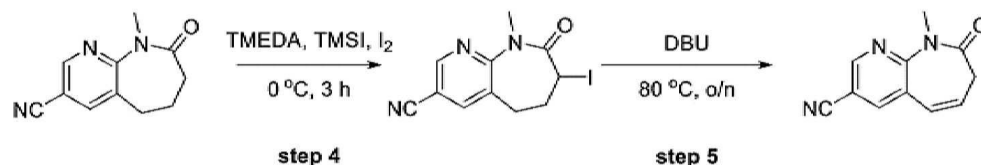
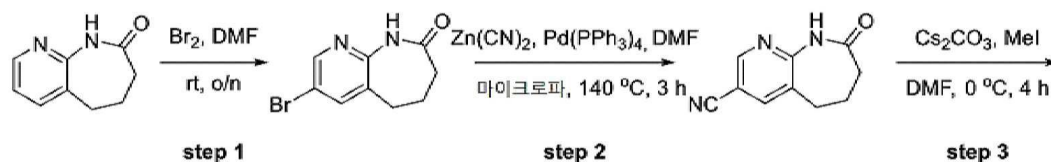
MS (방법 D):  $m/z = 430.1$   $[M+H]^+$ , 1.673 min.

[2870] 실시예 217: 5-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드



[2871] 아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Gemini-NX/5u, C18 150 x 21.2 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 55% B 내지 80% B 6 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 4.60 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.34-8.25 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 6H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 410.0$   $[M+H]^+$ , 1.725 min.

[2873] 실시예 218: 5-벤질-N-((1aS,2S,8bR)-7-시아노-4-메틸-3-옥소-1,1a,2,3,4,8b-헥사히드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드

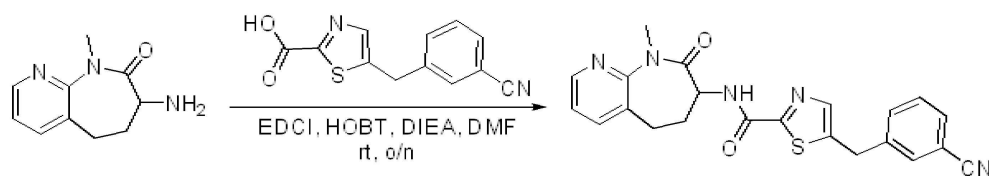


[2875] 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/헥산, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법

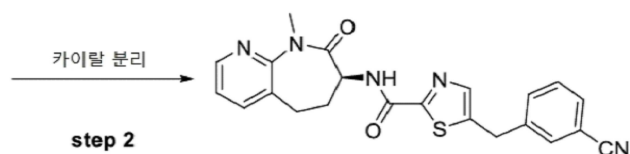
D):  $m/z = 414.1$   $[M+H]^+$ , 1.222 min. 5-벤질-N-(cis-7-시아노-4-메틸-3-옥소-1,2,3,4,8b-헥사하드로시클로프로파[d]피리도[2,3-b]아제핀-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드의 라세메이트를 분리하고 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: MTBE, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 20% B 내지 20% B 16 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 7.89; Rt2: 8.598 표제 화합물을 제 2 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 4.73 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 414.1$   $[M+H]^+$ , 1.221 min.

[2877]

**실시예 219:** (S)-5-(3-시아노벤질)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)티아졸-2-카복사미드



step 1



step 2

[2878]

[2879]

[2880]

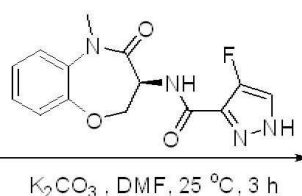
아미드 커플링 절차 C를 사용하여 얻어진 미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 S):  $m/z = 418.1$   $[M+H]^+$ , 1.025 min. 5-(3-시아노벤질)-N-(9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)티아졸-2-카복사미드의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: (R,R)Whelk-O1, 21.1 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: 헥산: 디클로로메탄 = 4.5: 1, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 70% B 내지 70% B 23 min 에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt1: 12.88; Rt2: 18.81 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.44 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.94-2.79 (m, 2H) 2.69-2.58 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 418.0$   $[M+H]^+$ , 1.716 min.

[2881]

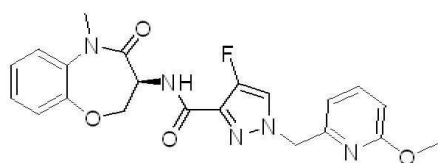
**실시예 220:** (S)-4-플루오로-1-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드



step 1



step 2



[2882]

[2883]

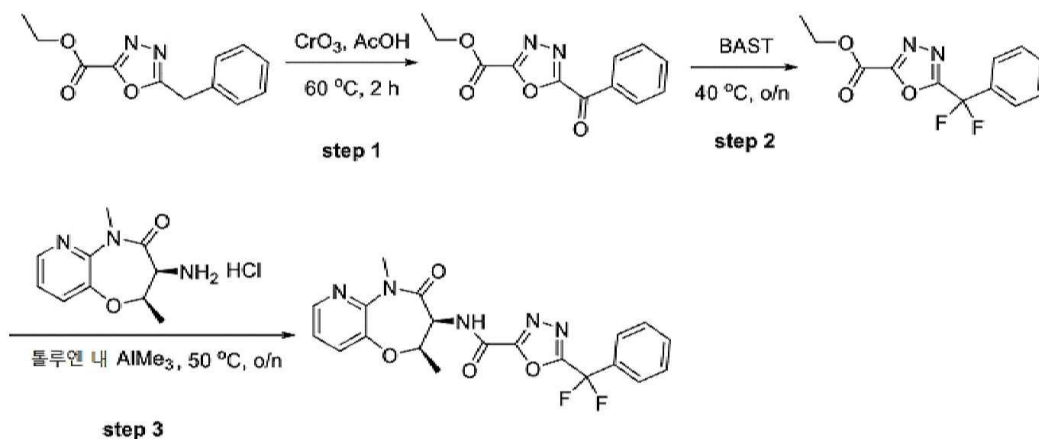
미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Gemini-NX/5u, C18 150 x 21.2 mm; 이동 상



A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40% B 내지 50% B 8 min에 걸쳐;  
UV 254 & 220 nm; Rt: 8.07 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 6.78 (d,  $J$  = 7.2, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.98 (dd,  $J$  = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J$  = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 426.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.755 min.

[2884]

실시예 221: 5-(디플루오로(페닐)메틸)-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



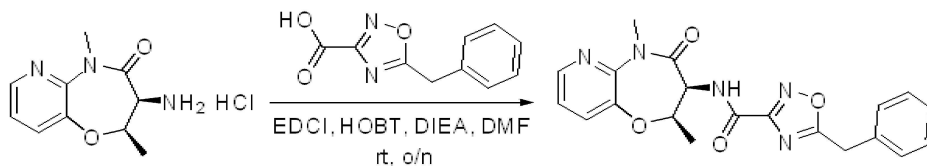
[2885]

[2886]

미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Gemini-NX/5u, C18 150 x 21.2 mm; 이동 상 A: 물 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 47% B 내지 60% B 10 min에 걸쳐;  
UV 254 & 220 nm; Rt: 8.82 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.33 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.32 (dd,  $J$  = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 5.08-4.93 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.44 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H). LC-MS (방법 O):  $m/z$  = 430.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.679 min.

[2887]

실시예 222: 5-벤질-N-((2R,3S)-2,5-디메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피리도[3,2-b][1,4]옥사제핀-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드



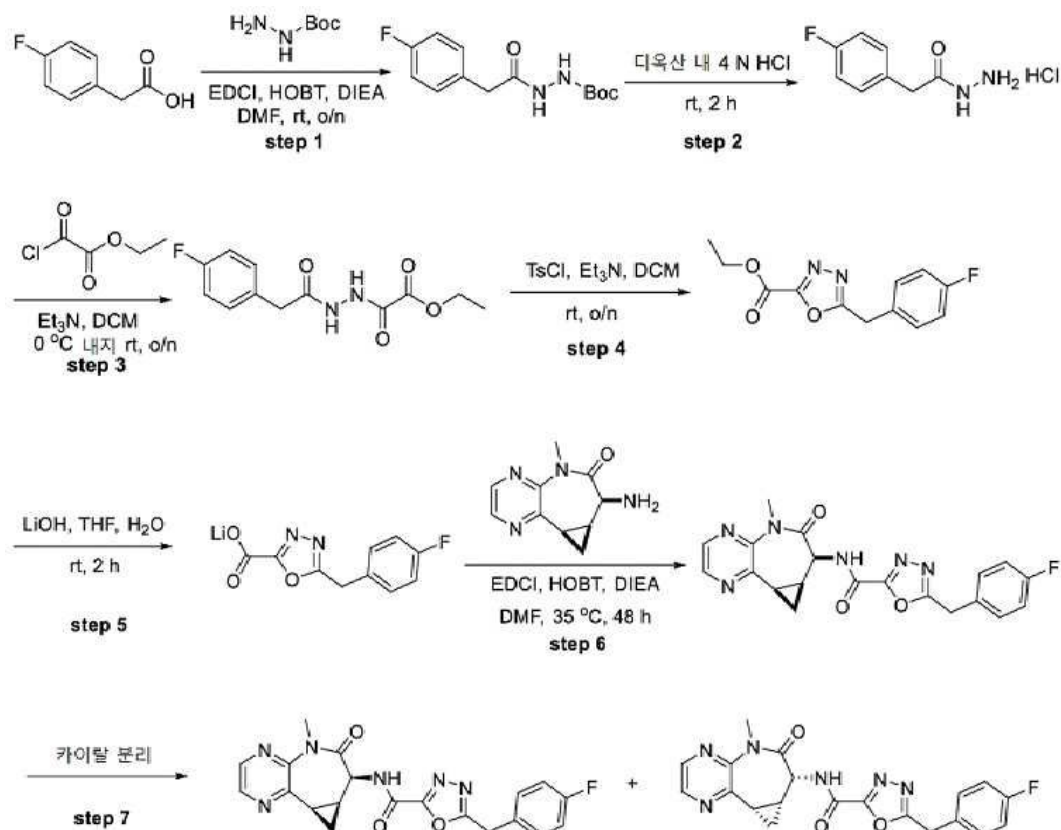
[2888]

[2889]

미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 40 % B 내지 70 % B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 5.87 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  8.35-8.31 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 6H), 5.10-4.97 (m, 2H) 4.39 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.40 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 394.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2.709 min.

[2890]

실시예 223: 5-(4-플루오로벤질)-N-((7S,7aS,8aR)-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사히드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



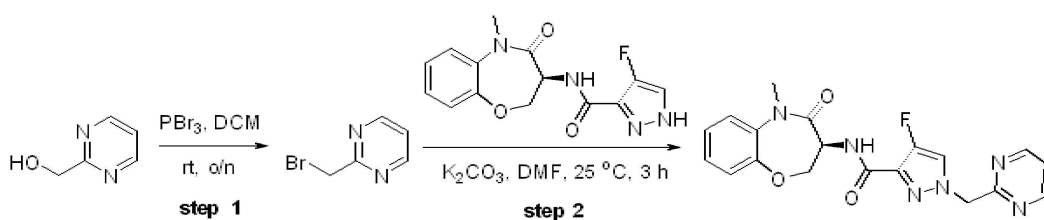
[2891]

[2892]

미정제 생성물을 prep-TLC에 의해 정제하여 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 3/1) 라세메이트를 얻었다. LC-MS (방법 D):  $m/z = 409.05$   $[M+H]^+$ , 1.255min. 5-(4-플루오로벤질)-N-cis-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,8a-헥사하드로시클로프로파[d]피라지노[2,3-b]아제핀-7-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드 의 라세메이트를 다음 조건으로 Prep-Chiral-HPLC에 의해 분리하여: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5  $\mu$ m; 이동 상 A: MTBE, 이동 상 B: EtOH; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 30% B 내지 30% B 16 min 내; UV 254 & 220 nm; Rt1: 10.514; Rt2: 13.482 표제 화합물을 제 1 용리 이성질체로서 얻었다:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3-d$ )  $\delta$  8.49-8.32 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.14-6.94 (m, 2H), 4.85 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H). LC-MS (방법 V):  $m/z = 409.05$   $[M+H]^+$ , 2.450 min.

[2893]

실시예 224: (S)-4-플루오로-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(피리미딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드



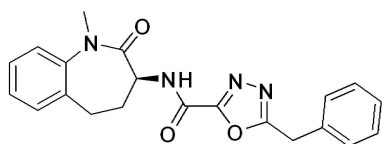
[2894]

[2895]

미정제 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하여: 칼럼: Xbridge Prep C18, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; 이동 상 A: 물 (0.1%  $NH_4HCO_3$ ), 이동 상 B: MeCN; 흐름 속도: 20 mL/min; 구배: 16 % B 내지 43% B 8 min에 걸쳐; UV 254 & 220 nm; Rt: 7.47 min 표제 화합물을 얻었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD-d_4$ )  $\delta$  8.81-8.77 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.42 (s, 3H). LC-MS (방법 D):  $m/z = 397.0$   $[M+H]^+$ , 2.334 min.

[2896]

실시예 225: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라하드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드



[2897]

[2898]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  7.47-7.18 (m, 9H), 4.47 (dd,  $J$  = 11.7, 7.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.73 (dd,  $J$  = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H). LC-MS (방법 D):  $m/z$  = 377.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1.732 min.

[2899] 표 1의 다른 화합물을, 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 및/또는 여기서 기술된 일반적 절차에 따라서 제조하였고 제조할 수 있다.

## [2900] 생물학적 어세이

[2901] 화합물을 다음 프로토콜에 따라서 결합 및 세포 키나제 활성화에 대해 시험하였다. proGST-hRIPK1 (8-327) 효소를 배칼로바이러스 발현 시스템에 의해 Proteros GmbH에 의해 발생시켰다.

[2902] 세포 네크로토시스 어세이 (표 5-7 내 세포  $\text{IC}_{50}$ )은 인간 TNF  $\alpha$ 에 의해 유도된 괴사를 반전시키는 화합물의 능력을 평가한다. 시험 화합물의 10개 농도를 두 개의 상이한 시험에서 이중으로 평가하였다. FADD-결핍 Jurkat 세포를 ATCC (ATCC-CRL-2572)로부터 구입하고 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% Pen-Strep로 보충된 RPMI 배지 내 현탁액 내에서 배양하였다. 실험 날 세포를 배양 배지로  $0.12 \times 10^5$  세포/mL (5,000 세포/웰)의 농도까지 희석하고 0.2  $\mu\text{L}$ /웰의 시험 화합물 및 참조 화합물 (CRCs) (200x)을 함유하는 384-웰 플레이트에 부가하였다 (40  $\mu\text{L}$ ). 세포 플레이트를 이후 37°C -5%  $\text{CO}_2$ 에서 배양하였다. 30 min 후, 인간 TNF  $\alpha$  (10 ng/mL)로 네크로토시스 세포 사멸을 유도하고 CellTiter-Glo® 키트 (Promega)을 사용하여 세포 ATP 수준을 측정함에 의해 세포 생존율을 48h 후 평가하였다. 발광을 Victor V (Perkin Elmer) 멀티라벨 플레이트 리더를 사용함에 의해 판독하였다. 데이터들 이 값을 100% 세포 생존율을 나타내는 TNF  $\alpha$  비처리 대조 세포와 비교하여 계산된 max 생존율의 %로 표현하였다. Dotmatics에 의해 CRCs를 분석하고  $\text{IC}_{50}$  값을 4 파라미터-로그 등식을 사용하는 비-선형 회귀에 의해 계산하였다.

[2903] 형광 편광 결합 (FP 결합) 어세이 (Berger S.B. et al. (2015) *Cell Death Discovery*, 1: 15009; Maki J.L. et al. (2012) *Anal Bi Chem.*, 427(2): 164-174)를, 10 nM의 GST-hRIPK1 (8-327) 효소 및 5 nM의 형광-표지된 리간드 (14-(2-({3-({2-({4-(시아노메틸)페닐}아미노)-6-[(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노]-4-피리미디닐}아미노) 프로필}아미노)-2-옥소에틸)-16,16,18,18-테트라메틸-6,7,7a,8a,9,10,16,18-옥타히드로벤조 [2" ,3" ]인돌리지노[8" ,7" :5',6']피라노 [3',2':3,4]피리도[1,2-a]인돌-5-이움-2-설포네이트를 사용하여 10.1  $\mu\text{L}$ /웰의 최종 부피로 실온에서 (RT) 폴리스티렌 저 부피 384-웰 블랙 플레이트 내에서 수행하였다.

[2904] 시험 화합물을 어세이 (1% DMSO 최종)에서 100 배 최종 농도에서 DMSO 내에서 연속 희석하였다. 384-웰 플레이트의 각각의 웰 내에 0.1  $\mu\text{L}$ 의 화합물 용액 (또는 대조를 위한 DMSO), 이후 어세이 버퍼 내 최종 농도로 2회 5  $\mu\text{L}$ 의 GST-hRIPK1 (8-327) (50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM NaCl, 50 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.02% CHAPS, 0.5 mM DTT 및 0.01% Pluronic F127)를 분배하였다. 음성 대조를 위해 효소 부가를 단지 어세이 버퍼에 의해 대체하였다.

[2905] 어세이 버퍼 내 최종 농도로 2회 5  $\mu\text{L}$ 의 형광-표지된 리간드의 부가 후, 플레이트를 30 min 동안 RT에서 배양하였다. 마지막으로, 여기  $\lambda$  = 531 nm FP 및 입사  $\lambda$  = 595 nm FP (S & P-pol)에 대해 필터를 사용하는 Envision (PerkinElmer) 플레이트 리더를 사용하여 FP 값으로서 결합을 측정하였다.

[2906] GST-hRIPK1 (8-327) 효소를 Proteros GmbH 배칼로바이러스 발현 시스템에 의해 발생시켰다.

[2907] 시험 화합물을 DMSO 내에서 희석하고 0.1  $\mu\text{L}$ 의 용액을 384-웰 백색 고체 마이크로플레이트의 각각의 웰 내로 분배시켰다. 어세이 버퍼는 50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM NaCl, 30 mM  $\text{MgCl}_2$ 이었다. 버퍼를 0.02% CHAPS, 0.01%의 Pluronic F127, 0.1 mg/mL BSA 및 1 mM DTT,  $\text{MnCl}_2$ , 5 mM로 보충하고, 실험 당일 어세이 버퍼 내에 포함시켰다. 효소 반응은 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 및 15  $\mu\text{M}$  ATP에 대해 1.5  $\mu\text{g/mL}$  GST-hRIPK1 (8-327) 및 50  $\mu\text{M}$  ATP를 포함하였다. 5  $\mu\text{L}$ 의 효소 및 5  $\mu\text{L}$ 의 ATP를 최종 어세이 농도로 2회 플레이트에 부가하고 실온에서 3 시간 동안 배양하였다. 이 반응 다음, 10  $\mu\text{L}$ 의 ADP-Glo 시약 (Promega)를 각각의 웰에 부가하고 40 min

동안 실온에서 배양하였다. 이는 키나제 반응을 중지시키고 남은 ATP를 고갈시킨다. 20  $\mu$ L의 ADP-Glo 검출 시약을 이후에 각각의 웰에 부가하고 실온에서 적어도 15 분 동안 배양하였다. 검출 시약은 ADP를 ATP로 전환시키고 루시페라제 및 루시페린을 ATP를 검출하기 위해 도입시킨다. 발광을 이후 Envision (PerkinElmer) 플레이트 리더로 측정하였다. 시험 화합물 저해를 내부 어세이 대조의 퍼센트 저해로서 표현하였다. 농도 반응 곡선에 대해, 정상화 데이터를 피팅하고 Excel에 대해 XL-fit (IDBS)를 사용하여 IC<sub>50</sub>을 결정하였다. IC<sub>50</sub>을 평균화하여 두 개의 독립적 실험의 최소값에 대해 평균 값을 결정하였다.

[2908] 시험 화합물 저해를 내부 어세이 대조의 퍼센트 저해로서 표현하였다. 농도 반응 곡선에 대해, 정상화 데이터를 피팅하고 Excel에 대해 XL-fit (IDBS)를 사용하여 IC<sub>50</sub>을 결정하였다. IC<sub>50</sub>을 평균화하여 두 개의 독립적 실험의 최소값에 대해 평균 값을 결정하였다.

[2909] 예시적 화합물의 수용체-상호작용 단백질 키나제 1 세포 활성 및 결합을 상기 일반적 절차에 따라서 결정하였다. 결과를 표 5에 요약한다. 아래 표에서, 활성은 다음과 같이 제공된다: +++ = 0.0001  $\mu$ M < IC<sub>50</sub> < 1  $\mu$ M; ++ = 1  $\mu$ M < IC<sub>50</sub> < 10  $\mu$ M; + = 10  $\mu$ M < IC<sub>50</sub>; ++\* = 3  $\mu$ M < IC<sub>50</sub>.

[2910] 표 5

화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1A	+++		+++	19		++	
1B	+++			20		++	
2	+++	+++	+++	21		+	
2A	+++		+++	22		+	
2B	+++		+++	23		+	
3	+++		+++	24		+	
4	+++		+++	25		+	
5	+++		+++	26		+	
6	+++		+++	27		+	
7	+++		+++	30	+++		+++
7A	+++		+++	32	+++		+++
7B	+		++	33	+		
8	+++		+++	35	+++		+++
9	+++		+++	38A	+++		+++
10	+++		+++	38B	++*		
11	+++		+++	41	+++		+++
11A	+++		+++	42	+++		+++
11B	++		+++	43	++		
12	+++		+++	44	+++		+++
12A	+++		+++	45	+++		+++
12B	+++		+++	46A	+++		+++
13	+++			46B	++*		
14	+++			49	++		
15		+		50A	+++		
16		+		50B	++		
17		+		51	+++		+++
18		+		52	+++		+++

[2911]

화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
54A	+++		+++
54B	+++		+++
55	+++		+++
56	+++		+++
57	+++		+++
58	+++		+++
59	+++		+++
60			
60A	+++		+++
60B	++*		
61	+++		+++
62	+++		+++
63	+++		+++
64	+++		+++
65		+	
66	+++		+++
67A	+++		
67B	++*		
68A	+++		+++
68B	++*		
69A	+++		+++
69B	++*		
70A	+++		+++
70B	++*		
71A	+++		+++
71B	++*		
72	+++		+++
73	+++		+++
74	+++		+++

화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
75A	+++		+++
75B	++*		
76	+++		+++
77	+++		+++
78	+++		+++
79	+++		+++
80A	+++		+++
80B	++*		
81A	+++		+++
81B	++*		
82A	+++		+++
82B	++*		
83A	+++		+++
83B	++		
84	+++		+++
85	+++		+++
86	+++		+++
87	+++		
88	++*		++
89A	++		
89B	+++		+++
90A	++		
90B	+++		+++
91	+++		
92	+++		+++
93	+++		
94	+++		+++
95	++*		
96	+++		+++

[2912]

화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
98A	+++		
98B	+++		
99	++		+++
100A	+++		+++
100B	+++		
101A	+++		
101B	+++		+++
102A	++		
102B	+++		
103A	+++		
103B	+++		+++
104A	+++		
104B	+++		
105A	+++		+++
105B	+++		
106	+++		
107A	+++		
107B	+++		+++
108	+++		
109A	+++		+++
109B	+++		
110A	+++		
110B	+++		+++
111A	++		
111B	+++		+++
112	+++		+++
113	+++		
114A	+++		+++
114B	+++		

화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
115	+++		+++
116	+++		+++
117	+++		+++
118A	+++		
118B	++		
119A	+++		
119B	+++		+++
120A	+++		+++
120B	+++		
121A	+++		
121B	+++		
122	+++		+++
123	+++		+++
124	+++		+++
125A	+++		
125B	+++		+++
126	+++		+++
127	+++		
128	+++		+++
129A	+++		
129B	+++		
130	+++		+++
131A	+++		
131B	+++		
132	+++		+++
133	+++		+++
134	+++		+++
135	+++		+++
136	+++		+++

[2913]



화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
137	+++		+++
138	+++		+++
139	+++		+++
140	+++		+++
141A	+++		
141B	+++		
142	+++		+++
143	+++		+++
144	+++		+++
145A	+++		+++
145B	+++		
146	+++		+++
147	+++		+++
148A	+++		+++
148B	++		
149	+++		+++
150	+++		+++
151	+++		+++
152A	+++		
152B	+++		+++
153	+++		+++
154A	+++		
154B	+++		+++
155	+++		
156A	+++		
156B	+++		+++
157A	+++		
157B	+++		+++
158	+++		+++

화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
159	+++		
160A	+++		+++
160B	+++		
161	+++		+++
162	+++		+++
163	+++		+++
164	+++		+++
165	+++		+++
166	+++		+++
167	+++		+++
168	+++		+++
169	+++		+++
170A	+++		+++
170B	+++		
171	+++		+++
172	+++		+++
173	+++		+++
174	+++		+++
175	+++		+++
176	+++		
177A	+++		+++
177B	+++		
178A	+++		+++
178B	+++		
179A	+++		+++
179B	+++		
180A	+++		+++
180B	+++		
181A	+++		

[2914]

화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
181B	+++		+++
182A	++*		
182B	+++		+++
183A	++*		
183B	+++		+++
184	+++		
188	+++		+++
190	+++		
192	+++		+++
193	+++		+++
194	+++		
195	+++		+++
197	+++		+++
198	+++		+++
200	+++		+++
201	+++		+++
203	+++		+++
204	+++		
205	+++		+++

화합물	FP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	ADP IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
206	+++		+++
207	++*		
208	+++		
209	+++		+++
213	+++		
214	+++		+++
215	+++		+++
216	+++		+++
217	+++		+++
218	+++		+++
219	+++		+++
220	+++		+++
221	+++		+++
222	+++		+++
223	+++		+++
224	+++		+++
225	+++		+++
226	+++		
227	+++		

[2915]

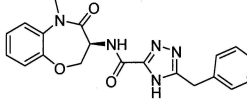
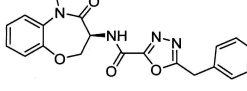
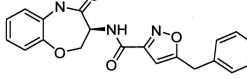
[2916]

표 6

화합물	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	인간 간세포 CL <sub>hep</sub> Avg (mL/min/kg)	ER MDR1	랫 트 비결합된 CL (mL/min/kg)	개 비결합된 CL (mL/min/kg)	원숭이 비결합된 CL (mL/min/kg)
119B	0.002	0	18	20		26
161	0.002	0				
163	0.001	0				
42	0.0006	0.8	19	22	64	42
83A	0.002	1.0	29	116		82
170A	0.003	3.1				
177A	0.002	4.2	1.4	55		58
146	0.0007	4.2	1.0	61		39
94	0.006	4.9	14	44		40
171	0.0007	5.1	19	32		
172	0.001	5.3		65		
183B	0.0008	5.3	36			
66	0.012	6.3	1.6	113	36	116
195	0.016	7.1				
198	0.020	8.5				
134	0.003	9.0	1.1	100		140
75A	0.003	9.1	24	91		93
205	0.021	11				
148A	0.0007	12				
197	0.003	13				
46A	0.002	16	16	188		
142	0.0007	16				
77	0.001	19	0.6	595		
8	0.004	19	0.8	3700		
9	0.008	19				
92	0.0007		1.4	420		
193	0.21					

[2917]

[2918] 표 7 비교 화합물

	구조	세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	인간 간세포 CL <sub>hep</sub> Avg (mL/min/ kg)	ER MDR1	랫 비결합 된 CL (mL/ min/kg)	개 비결합 된 CL (mL/min /kg)	원숭이 비결합 된 CL (mL/min /kg)
A		0.0005	6.8	6.4	77	240	117
B		0.0003	14	1.0			
C		0.001	19	0.9			

[2919]

[2920]

[2921]

표 7 내 비교 화합물을, WO 2014/125444의 실시예 12, 146, 및 77, 각각에서 기술된 바와 같이 제조하였다.

화합물의 생체내 효능은 Duprez et. al. (2011, Immunity 35(6), 908-918) 및 Berger et. al. (2015, Cell Death Disc. 1, 15009)에 의해 기술된 바와 같은 TNF-가동 전신성 염증성 반응 증후군 모델을 사용하여 마우스 내에서 결정될 수 있다. 이 모델 시스템에서 TNF/zVAD (중양 과사 인자/Z-Val-Ala-DL-Asp-플루오로메틸케톤, 카스파제 저해제) 치료는 온도 손실 및 몇 가지 염증성 시토킨 생산을 유발한다. 이들 염증성 효과를 저해하는 시험 화합물의 능력은 TNF/zVAD 투여 15 분 전 시험 화합물을 마우스에 투여하고 염증성 반응을 측정함에 의해 이 모델에서 측정될 수 있다. 염증성 반응을 저해하는데 필요한 투여량은 그 투여량에서 상기 화합물 효능의 척도이다. 이 모델을 사용하여, 화합물 42를 경구로 TNF/zVAD 정맥내 투여 15 분 이전 5 mg/kg에서 예비-투여하고 마우스 내 온도 손실을 이식된 온도 칩에 의해 측정하였다. 5 mg/kg의 화합물 42을 사용한 마우스 치료는 TNF/zVAD 비히클 처리 동물과 비교하여 96% 온도 손실 저해를 유발하였다. 반면, WO 2014/125444는 표 2에서, 상기 표 7의 실시예 A에 상응하는 실시예 12는 93% 저해를 이루기 위해 30 mg/kg 투여량을 필요로 하였다고 기재한다. 투여량 감소는 환자에 대한 투여빈도 감소, 환자 순응도 증가, 및 향상된 안전성 프로파일 가령 유사한 효능을 달성하면서 더 낮은 독성을 포함하여 많은 중요한 잠재적 장점을 가진다.

[2922]

비교 실시예 C 및 수용체-상호작용 단백질 키나제 1의 공지된 결정 구조에 기초하여(Harris et al. J. Med. Chem., 2016, 59 (5), pg. 2163-2178), 아제피논 모이어티 (즉, 여기서 개시된 식의 X<sup>9</sup>)에 인접한 페닐 탄소 원자는 수용체-상호작용 단백질 키나제 1의 친유성 포켓과 상호작용한다.

[2923]

특정의 화합물은 여기서 개시된 식의 X<sup>9</sup> 이 N 원자일 때 탄소 원자와 비교하여 상당히 향상된 대사적 안정성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 화합물 42는, 비교 실시예 A와 비교하여, 아래에 기술된 어세이에 따라서 시험된 때, 비교 실시예 A에 대해 6.8 mL/min/kg에 비해 0.8 mL/min/kg의 평균 인간 간세포 클리어런스를 가지는 것으로 밝혀졌다. 아래에 대사적 안정성 섹션에서 기술된 바와 같이, 6.8 mL/min/kg의 CL<sub>hep</sub>는 대략 32%의 간 혈액 흐름의 클리어런스에 상응하고, 반면 화합물 42에 대해, 0.8 mL/min/kg의 CL<sub>hep</sub> 값은 4% 미만의 간 혈액 흐름의 클리어런스에 상응하여, X<sup>9</sup>은 N 원자인 화합물에 대해 상당한 안정성 향상을 입증한다. 위에서 제시된 데이터로부터, 더 낮은 인간 CL<sub>hep</sub> 값을 갖는 화합물은 인간 임상적 투여량 감소, 환자 순응도 증가, 및 향상된 안전성 프로파일 가령 더 낮은 독성을 가능하게 함이 본 업계에서의 숙련자에게 명백하다.

[2924]

MDCKII-MDR1 투과성

[2925]

혈액 뇌 장벽 (BBB)은 순환하는 혈액을 중추신경계 (CNS)의 세포와 유체로부터 분리한다. 수동적 막 투과성 (Papp) 및 P-gp (P-glyco단백질) 기질 유출 전위를 BBB를 통해 화합물의 유효한 투과성의 시험관 내 모델로서 MDCKII-MDR1 세포 주를 사용하여 결정하였다. GF120918 (P-gp 저해제)의 부재 및 존재 하에서 2방향 어세이 (Apical에서 Basolateral로 (A→B) 및 Basolateral에서 Apical로 (B→A))를 SOLVO Biotechnology로부터 얻어진 예비-플레이트된 MDCKII-MDR1 세포 (Corning HTS Transwell -96)를 사용하여 수행하였다. 이 어세이를 HBSS + 12.5 mM HEPES pH 7.4 수송 버퍼를 사용하여 3중으로 90 min (분) 동안 3  $\mu$ M에서 수행하였다. 도너 및 리시버로

부터의 샘플 배양 이후, 웰을 제거하고 LC-MS/MS에 의해 측정하였다. 공지된 질량 및 분자량을 갖는 적절한 내부 표준 (IS)을 함유하는 아세트니트릴을 사용한 단백질 침전에 의해 샘플을 추출하였다. 침전물을 10 min 동안 3000 rpm (분당 회전수)에서 원심분리하였다. 상청액을 이후 수집하고, 필요시 희석하고, LC-MS/MS 시스템 상으로 주사하였다. 시험 물질 및 IS에 대한 특정의 부모/딸 이온쌍을 사용하여 시험 물질을 선택적으로 측정하였다. Papp (nm/sec [나노미터/제 2]로 표현된 겔보기 투과성) 값을 다음 등식에 따라서 계산하였다:

$$Papp(nm/sec) = \left( \frac{dQ}{dt} \right) \times \left( \frac{1}{C_0} \right) \times \left( \frac{1}{A} \right)$$

여기서 dQ/dt는 투과성 속도, C<sub>0</sub>는 도너 용액 내 초기 농도 (IS 비로서 표현), A 및 B는 필터의 표면적 (세포 모노층의 표면적).

모노층 유출 비율 (ER)을 다음 등식을 사용하여 구했다:

$$EffluxRatio = \left( \frac{B - APapp(nm/sec)}{A - BPapp(nm/sec)} \right)$$

2.5 이하의 MDCKII-MDR1 유출 비율을 갖는 화합물은 혈액-뇌-장벽을 통과하는 능력을 입증할 가능성이 있다.

대사적 안정성 (간세포)

화합물의 대사적 안정성을 인간 동결보존 간세포 (BioreclamationIVT, NY, USA) 내에서 2중으로 평가하였다. 시험 물질 (또는 대조)을 현탁액 내 0.5 x 10<sup>6</sup> 간세포/mL을 함유하는 24-웰 배양 플레이트 (Becton Dickinson Labware, USA)에 부가하였다. 플레이트를 37 °C에 두고 일정한 속도 교반(350 rpm에서 속도)으로 교반하였다. 각각의 시점 (0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 및 180 min)에서 Tec Evo 로봇은 50 µL의 배양 혼합물 및 반응을 퀀칭하기 위한 내부 표준을 함유하는 100 µL의 아세트니트릴을 흡입하였다. 퀀칭된 혼합물을 120 µL의 수성 용액과 함께 96-웰 플레이트 내로 분배하여 37°C에서 용매 함량을 평형화시켰다. 샘플을 원심분리하고 (10 분 동안 3000 rpm) 플레이트를 LC-MS/MS 시스템으로의 주사 이전 밀봉하였다.

적절한 부모/ 딸 이온을 LC-MS/MS 시스템을 사용하여 시험 물질 및 IS에 대해 모니터링하였다. 내인성 클리어런스 (CL<sub>int</sub>; µL/min/백만세포로 표현)를 시험 물질 붕괴의 제 1 차원 제거 상수 (k, min<sup>-1</sup>) 및 배양 부피로부터 결정하였다. 이들 값을 인간 특정의 스케일링 인자 (139 X 10<sup>6</sup> 간세포/g 간 및 25.7 g 간/kg 체중)를 사용하는 내인성 조직 클리어런스 (CL<sub>int</sub>)에 대해 스케일링하였다. 내인성 조직 CL를 이후 아래에 나타낸 잘-교반된 모델을 사용하여 간 클리어런스 (CL<sub>hep</sub>)로 전환하였고, 여기서 Q<sub>h</sub>는 인간 간 혈액 흐름이다.

$$CL_{hep} = \frac{Q_h * CL_{int}}{(Q_h + CL_{int})}$$

간 클리어런스는 mL/min/kg로 표현하였다. 간 클리어런스는 상기 화합물이 완전히 제거된 간을 통한 혈액의 흐름에 관한 것이다. 20.9 mL/min/kg의 인간 CL<sub>hep</sub>는 간에 의한 대략 완전한 화합물 클리어런스 또는 100%의 간 혈액 흐름에 상응한다. 따라서, 6 mL/min/kg의 인간 CL<sub>hep</sub>는 대략 29%의 간 혈액 흐름의 클리어런스에 상응한다. 2 mL/min/kg의 인간 CL<sub>hep</sub>는 대략 10%의 간 혈액 흐름의 클리어런스에 상응한다. 1 mL/min/kg 이하의 인간 CL<sub>hep</sub>는 대략 5% 이하의 간 혈액 흐름의 클리어런스에 상응한다. 0 mL/min/kg의 인간 CL<sub>hep</sub>는 간에 의한 미검출 화합물 클리어런스에 상응한다.

특정의 구체예에서 제공된 것은 상기 인간 간 안정성 어세이에 따라서 시험된 때 5, 4, 3, 2, 또는 1 미만 mL/min/kg의 CL<sub>hep</sub>를 갖는 화합물이다. 특정의 구체예에서 그러한 화합물은 혈액 뇌 장벽을 쉽게 통과하지 않는다. 특정의 구체예에서 그러한 화합물은 2.5 초과의 MDCKII-MDR1 유출 비율을 가진다.

특정의 구체예에서 제공된 것은 상기 인간 간 안정성 어세이에 따라서 시험된 때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 미만 mL/min/kg의 CL<sub>hep</sub>를 갖는 화합물이다. 특정의 구체예에서 그러한 화합물은 혈액 뇌 장벽을 통과할

수 있다. 특정의 구체예에서 그러한 화합물은 2.5 이하의 MDCKII-MDR1 유출 비율을 가진다.

[2938]

단백질 결합

[2939]

혈장 내 단백질 결합을 Rapid Equilibrium Dialysis Device (Thermo Scientific RED Device) 또는 96-웰 투석 장치 (HTDialysis LLC)를 사용하여 결정하였다. 혈장을 시험 / 대조 화합물과 혼합하여 0.5  $\mu$ M (혈장)의 최종 농도를 얻었다. 필요시, 혈장 샘플을 디이소프로필 플루오로포스페이트 (DFP)과, 100  $\mu$ M의 최종 농도에서 예비-배양하여 (37  $^{\circ}$ C에서 2 시간) 아마이드 가수분해로 인한 화합물 분해를 예방하였다. 블랭크 포스페이트 버퍼와 함께 혼합 샘플의 적절한 부피를 장치에 추가하고 37  $^{\circ}$ C에서 총 5 시간 동안 500 rpm에서 교반과 함께 배양하였다. 배양 이후, 같은 분취량의 투석 매트릭스 (혈장 또는 버퍼)를 혈장에 대한 버퍼 부피가 같도록 같은 부피의 반대 블랭크 매트릭스에 추가하였다. 혼합 매트릭스 샘플을 적절한 IS을 함유하는 아세트오니트릴을 사용하는 단백질을 침전에 의해 추출하였다. 샘플을 이후 10 min 동안 2800 rpm에서 원심분리하였다. 상청액을 수집하고 희석하고 이후 HPLC-MS/MS 또는 UPLC-MS/MS 시스템에 주사하였다. 샘플을 시험 및 대조 화합물에 대해 적절한 부모/딸 전이를 모니터링하여 분석하였다. 시험 항목 농도를 측정하기 위해 피크 면적 비를 사용하였다. 비결합된 분획 (Afu)를, 혈장 내 피크 면적 비로 나눈 버퍼 내 피크 면적 비의 비로서 결정하였다.

[2940]

생체내 약물운동학 (PK) 연구

[2941]

시험 물품의 PK 특성을 수컷 Sprague-Dawley Cr1:CD(SD) 래트, 수컷 비글 개 및 수컷 시노몰구스 원숭이에서 결정하였다. 국가 법률에 따라서 및 내부 동물 케어 및 사용 위원회의 승인 하에서 동물 복지의 최고 표준에 따라서 연구를 수행하였다.

[2942]

화합물을 밤새 절식 후 동물에 IV 볼루스로 투여하였다. IV 투여에 대한 화합물을 1% DMSO (디메틸 설펍사이드):20% PEG400 (폴리에틸렌 글리콜 400):79% 식염수, 또는 D5W 내 5-50% NMP (물 내 5% 텍스트로스)을 사용하여 용액으로서 제제화하였다. 제제를 0.5-2 mL/kg 범위의 투여량 부피에서 투여하였다. IV 투여량은 0.5-1 mg/kg 범위였다.

[2943]

투여량 투여 후, 8-9 연속 혈액 샘플을 24 시간에 걸쳐 수집하였다. 샘플을 혈액응고 방지제와 혼합하고 가공 이전 습윤 얼음 상에 배치하였다. 원심분리 후 혈장을 수확하고, 다음 IS을 함유하는 아세트오니트릴로 단백질을 침전을 사용하여 추출하였다. 가공된 상청액을 시험 물품 및 IS에 대한 특정의 부모/딸 이온 쌍을 사용하여 UPLC 또는 LC-MS/MS를 사용하여 분석하였다. 혈장 농도를 분석물의 공지된 농도를 사용하여 제조된 검정 곡선을 사용하여 결정하였다. 측정 농도를 사용하여 약물운동학 파라미터를 Phoenix WinNonlin를 사용하여 계산하였다. 비결합된 혈장 클리어런스를 비결합된 혈장 내 분획에 의해 나누어진 총 바디 클리어런스의 비로서 계산하였다.

[2944]

다르게 정의되지 않는다면, 여기서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 이 발명이 속하는 기술에서의 숙련가에 의해 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[2945]

여기서 예시적으로 기술된 본 발명은 여기서 특히 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들 없이 적절히 실행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 용어 “를 포함하는”, “를 포함하는,” “을 함유하는”, 등은 확장적으로 및 제한 없이 읽혀져야 한다. 부가적으로, 여기서 사용된 용어 및 표현은 설명의 면에서이고 제한이 아닌 것으로 사용되었고, 그러한 용어 및 표현의 사용은 나타난 및 기술된 특징과 그의 일부의 어떠한 동등물도 배제하는 의도가 아니고 청구된 본 발명 범위 내에서 다양한 변형이 가능함이 이해된다.

[2946]

여기서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 문헌은, 마치 각각이 개별적으로 참고로서 포함되는 것과 동일한 정도로, 그 전체가 참고로서 명시적으로 포함된다. 충돌의 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선한다.

[2947]

본 개시물은 상기 구체예와 관련하여 기술되었지만, 상기 설명 및 실시에는 본 개시물의 범위를 설명하는 것이고 제한하는 의도가 아님이 이해된다. 본 개시물의 범위 내의 다른 양상, 장점 및 변형은 본 개시물이 속하는 업계에서의 숙련가에게 명백하다.