



등록특허 10-2598203



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월03일

(11) 등록번호 10-2598203

(24) 등록일자 2023년10월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 513/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7021152
- (22) 출원일자(국제) 2020년11월24일
심사청구일자 2022년11월11일
- (85) 번역문제출일자 2022년06월21일
- (65) 공개번호 10-2022-0106159
- (43) 공개일자 2022년07월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/062020
- (87) 국제공개번호 WO 2021/108408
국제공개일자 2021년06월03일
- (30) 우선권주장
62/939,821 2019년11월25일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Comptes Rendus Chimie, 2002, 5, 177-183
WO2011114148 A1
US20090253704 A1
- (73) 특허권자
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원
암젠 센터 드라이브
- (72) 발명자
알렌 제니퍼 알.
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
엠에스 28-5-에이, 로 디파트먼트 - 페이턴트 오
페레이션즈, 원 암젠 센터 드라이브
벨트라니 미켈라
이탈리아, 37135 베로나, 4, 비아 알레산드로 플
레밍, 언 에보텍 컴퍼니, 씨/오 앱튜이트 (
베로나) 에스알엘
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 38 항

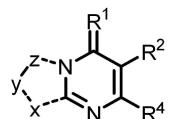
심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 **델타-5 불포화효소 억제제로서의 혜테로시클릭 화합물 및 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 델타-5 불포화효소("D5D")의 억제에 유용한 화합물을 제공한다. 화합물은 일반 화학식 I을 가지며, 화학식 I의 변수는 본원에서 정의된다. 본 발명은 또한 이 화합물을 포함하는 약학 조성물, 이 화합물의 용도, 및 예를 들어 대사성 또는 심혈관 장애의 치료를 위한 조성물을 제공한다. 추가로, 본 발명은 화학식 I의 합성에 유용한 중간체를 제공한다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 3/00 (2018.01)

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/06 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자

부르보 매튜 피.

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
엠에스 28-5-에이, 로 디파트먼트 - 페이턴트 오퍼
레이션즈, 원 암젠 센터 드라이브

다미야노바 테오도라 피.

이탈리아, 37135 베로나, 4, 비아 알레산드로 플레
밍, 언 에보텍 컴퍼니, 씨/오 앱튜이트 (베로나)
에스알엘

링가드 이언

이탈리아, 37135 베로나, 4, 비아 알레산드로 플레
밍, 언 에보텍 컴퍼니, 씨/오 앱튜이트 (베로나)
에스알엘

미나띠 아나 이.

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
엠에스 28-5-에이, 로 디파트먼트 - 페이턴트 오퍼
레이션즈, 원 암젠 센터 드라이브

빈세티 파올로

이탈리아, 37135 베로나, 4, 비아 알레산드로 플레
밍, 언 에보텍 컴퍼니, 씨/오 앱튜이트 (베로나)
에스알엘

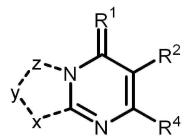
명세서

청구범위

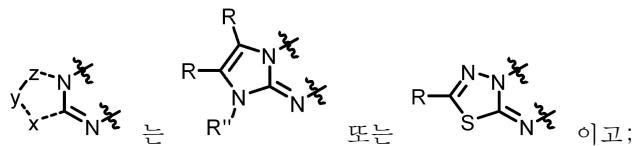
청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



여기서,



각각의 R은 H, 할로겐, -OH, -CN, -CO(C₁₋₄알킬), -S(O)_n(C₁₋₄알킬), -COOH, -COO(C₁₋₄알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄알킬), -CO(디C₁₋₄알킬아미노), -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, -NH(COC₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)C(=O)F, C₁₋₄알킬, -(CH₂)_m(C₃₋₅시클로알킬), -CH₂(C₃₋₅혜테로시클로알킬), C₁₋₄듀테로알킬, C₃₋₅시클로알킬, C₃₋₄혜테로시클로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄듀테로알콕시, 5원 혜테로아릴, 및 6원 혜테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

C₁₋₄알킬기는 1 내지 4개의 F 원자로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고;

C₁₋₄알콕시기는 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 할로겐으로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고;

-CH₂(C₃₋₅시클로알킬), C₃₋₄혜테로시클로알킬, 5원 혜테로아릴, 및 6원 혜테로아릴 기는 할로겐, -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고; 그리고

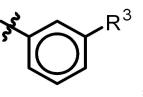
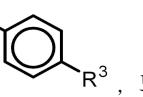
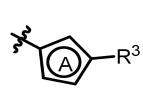
제1 CR 기의 R 및 제2 CR 기의 R은, 존재하는 경우, 이들이 부착되는 원자와 함께 C₃₋₅카보사이클을 형성할 수 있고;

각각의 R''은, 존재하는 경우, H, -OH, -CO(C₁₋₄알킬), -S(O)_n(C₁₋₄알킬), -COO(C₁₋₄알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄알킬), -CO(디C₁₋₄알킬아미노), C₁₋₄알킬, -(CH₂)_m(C₃₋₅시클로알킬), -CH₂(C₃₋₅혜테로시클로알킬), C₁₋₄듀테로알킬, C₃₋₅시클로알킬, C₃₋₄혜테로시클로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, 5원 혜테로아릴, 및 6원 혜테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

C₁₋₄알킬기는 1 내지 4개의 F 원자로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고; 그리고

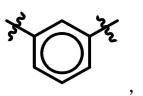
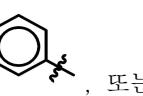
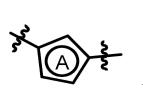
-(CH₂)_m(C₃₋₅시클로알킬), C₃₋₄혜테로시클로알킬, 5원 혜테로아릴, 또는 6원 혜테로아릴 기는 할로겐, -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^1 은 O, S, 또는 NH이고;

R^2 는 , , 또는 이고;

고리 A는 N, S, 및 O로부터 선택되는 1개의 헤테로원자 및 임의로 1 또는 2개의 추가 N 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이고, 5원 헤�테로아릴의 나머지 고리 원자는 탄소이고,

- i) 고리 A는 C 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 은 N 원자를 통해 부착되거나; 또는
- ii) 고리 A는 N 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 은 C 원자를 통해 부착되거나; 또는
- iii) 고리 A는 C 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 은 C 원자를 통해 부착되고;

그리고 R^2 의 , , 또는 부분은 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기 $R^{3'}$ 으로 추가로 임의로 치환되고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, C_{2-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, $-S(O)_n(C_{1-6}$ 알킬), $-CH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-OCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-NHCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-S(O)_nCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-CH_2(C_{3-5}$ 헤테로시클로알킬), 또는 페닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, C_{2-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, $-S(O)_n(C_{1-6}$ 알킬), $-CH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-OCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-NHCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), 및 $-S(O)_nCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬)기는 1 내지 9개의 할로겐 원자로 임의로 치환되고, $-CN$ 으로 임의로 치환되고, 페닐은 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{3'}$ 은, 존재하는 경우, 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 C_{1-4} 할로알콕시이고;

R^4 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-5} 시클로알킬, 또는 C_{3-5} 시클로할로알킬이고;

n 은 0, 1, 또는 2이고; 그리고

m 은 1 또는 2임.

청구항 2

제1항에 있어서,

각각의 R은 H, 할로겐, $-COO(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_m(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-CH_2(C_{3-5}$ 헤테로시클로알킬), C_{1-4} 듀테로알킬, C_{3-5} 시클로알킬, C_{3-4} 헤테로시클로알킬, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

C_{1-4} 알킬기는 1 내지 4개의 F 원자로 임의로 치환되거나 또는 $-OH$, $-CN$, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디 C_{1-4} 알킬아미노로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고; 그리고

$-(CH_2)_m(C_{3-5}$ 시클로알킬), 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴기는 할로겐, $-OH$, 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되는,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

각각의 R은 H, 할로겐, $-COO(C_{1-4}\text{알킬})$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $-CH_2(C_{3-5}\text{헤테로시클로알킬})$, $C_{1-4}\text{듀테로알킬}$, $C_{3-5}\text{시클로알킬}$, $C_{3-4}\text{헤테로시클로알킬}$, $C_{2-4}\text{알카닐}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

$C_{1-4}\text{알킬기}$ 는 1 내지 4개의 F 원자로 임의로 치환되거나 또는 $-OH$, $-CN$, 및 $C_{1-4}\text{알콕시}$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되는,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

각각의 R은 H, $C_{1-4}\text{알킬}$, $C_{1-4}\text{듀테로알킬}$, 및 $C_{1-4}\text{알콕시}$ 로부터 독립적으로 선택되고; $C_{1-4}\text{알킬기}$ 는 $-OH$ 및 $-CN$ 으로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되는,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

각각의 R은 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

각각의 R''은, 존재하는 경우, H, $-COO(C_{1-4}\text{알킬})$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $-CH_2(C_{3-5}\text{헤테로시클로알킬})$, $C_{1-4}\text{듀테로알킬}$, $C_{3-5}\text{시클로알킬}$, $C_{3-4}\text{헤테로시클로알킬}$, $C_{2-4}\text{알카닐}$, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

$C_{1-4}\text{알킬기}$ 는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 $-OH$, $-CN$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고; 그리고

$-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴기는 할로겐, $-OH$, 및 $C_{1-4}\text{알킬}$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되는,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

각각의 R''은, 존재하는 경우, H, $-COOMe$, 메틸, 에틸, 이소프로필, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, $-CH_2CN$, 2-하이드록시프로필, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, 디메틸아미노메틸, 2-(디메틸아미노)에틸, 시클로프로필메틸, (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸, (3,3-디플루오로시클로부틸)메틸, (1-하이드록시시클로프로필)에틸, $-CD_3$, 시클로프로필, (옥세탄-3-일)메틸, 옥세탄-3-일, 프로프-2-인-1-일, 피라졸릴, 1-메틸-피라졸-4-일, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 6-메틸피리딘-2-일, 및 6-클로로피리딘-2-일로부터 독립적으로 선택되는,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

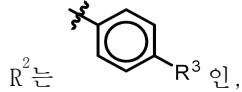
제1항에 있어서,

R^1 은 0인,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

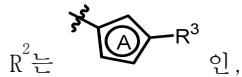
제1항에 있어서,



화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

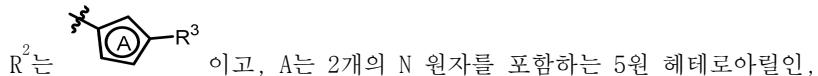
제1항에 있어서,



화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

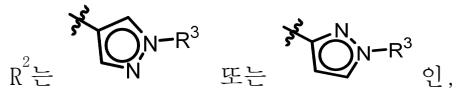
제1항에 있어서,



화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

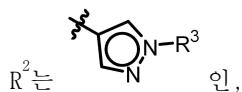
제1항에 있어서,



화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서,



화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항에 있어서,

R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, $-CH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-OCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-CH_2(C_{3-5}$ 헵테로시클로알킬), 또는 페닐이고; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, $-CH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), 및 $-OCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬)기는 1 내지 9개의 할로겐 원자로 임의로 치환되고 $-CN$ 으로 임의로 치환되고, 페닐은 1개의 할로겐 치환기로 임의로 치환되는,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항에 있어서,

R^3 는 2,2,2-트리플루오로에틸, 프로필, 2,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, $-OCH_2CN$, $-OC(CH_3)_2CN$, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, $-OCH(CN)CH_3$, 2-플루오로에톡시, 2,2,-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2-디플루오로프로폭시, 2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 시클로프로필메틸, (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸, (3,3-디플루오로시클로부틸)메틸, 시클로프로필메톡시, (2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시, (옥세탄-3-일)메틸, 폐닐, 3-플루오로페닐, 또는 4-플루오로페닐인,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항에 있어서,

R^3 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, $-CH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), 또는 $-CH_2(C_{3-5}$ 헵테로시클로알킬)이고; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, 및 $-CH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬)기는 2 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되는,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항에 있어서,

R^4 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 C_{3-5} 시클로알킬인,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항에 있어서,

R^4 는 C_{1-4} 할로알킬인,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항에 있어서,

R^4 는 메틸, 에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 또는 시클로프로필인,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항에 있어서,

화합물이

1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

3-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

2-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

2-클로로-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

2-시클로프로필-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

2-클로로-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1,2-디메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

2-(메톡시메틸)-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1-에틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-(프로판-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일}-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

6-{1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-1H-피라졸-4-일}-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

6-[1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

2-(메톡시메틸)-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1-(2-하이드록시프로필)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1,2-디메틸-6-{1-[(옥세탄-3-일)메틸]-1H-피라졸-4-일}-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-3-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-

a]파리미딘-5-온,

2-메톡시-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-파라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-(²H₃)메틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-(²H₃)메틸-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

메틸 2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-카복실레이트,

1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(프로프-2-인-1-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-{2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일}아세토니트릴,

2-[2-메틸-5-옥소-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일]아세토니트릴,

1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-[2-(1-하이드록시시클로프로필)에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-1-[(옥세탄-3-일)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-

1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-티온,

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(파리딘-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-1-(파리딘-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(파라진-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-1-(6-메틸파리딘-2-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-1-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-(6-클로로파리딘-2-일)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(파리딘-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(1H-파라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

6-(1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온, 또는

1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

인,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제1항에 있어서,

화합물이

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아

졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-시클로프로필-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-시클로프로필-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

7-에틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-파라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-메틸-6-{1-[(옥세탄-3-일)메틸]-1H-파라졸-4-일}-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-3-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

7-에톡시-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-(메톡시)메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-메톡시-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-(하이드록시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-(플루오로메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

2-[(디메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온;

6-(1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온; 또는

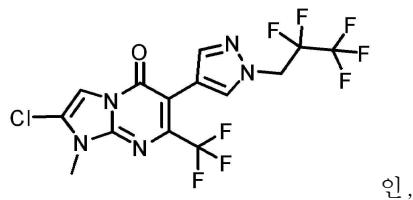
6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

인,

화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

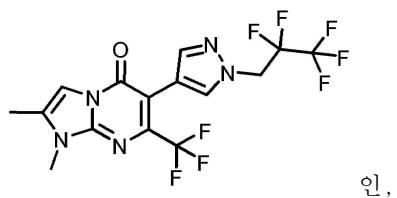
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

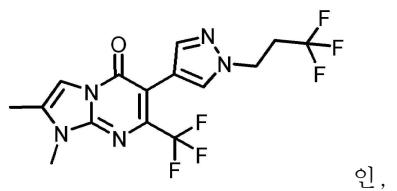
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

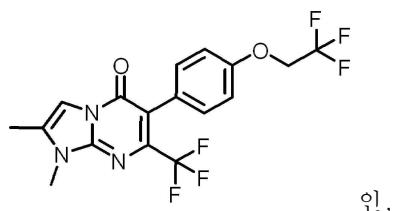
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

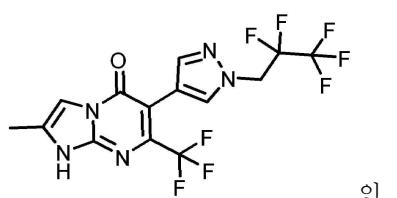
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

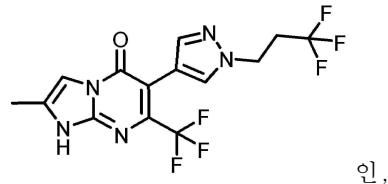
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

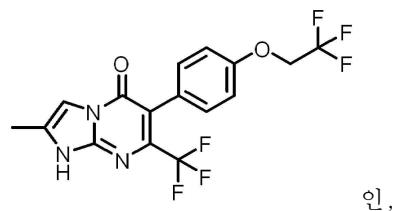
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

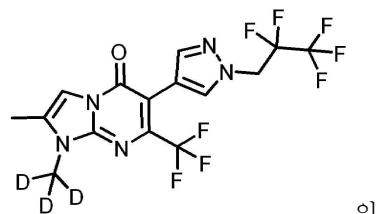
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

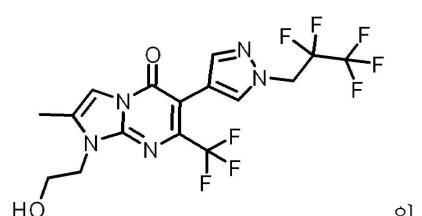
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

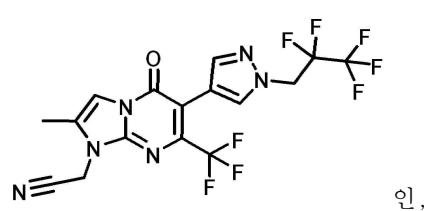
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

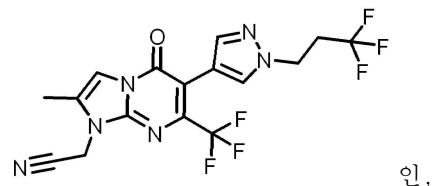
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

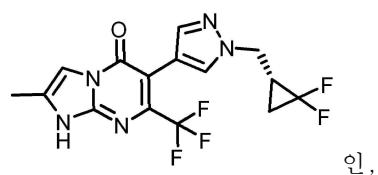
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

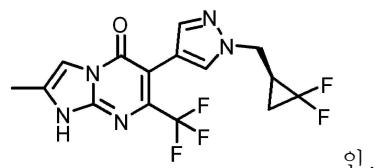
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

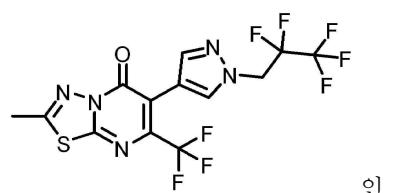
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

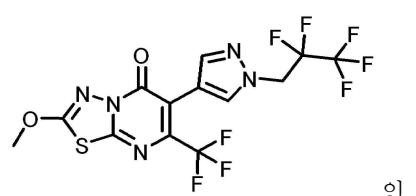
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 36

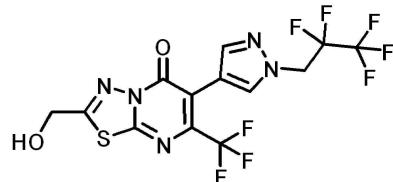
제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

제1항에 있어서,



인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

대상체에서 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

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

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 11월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/939,821호의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

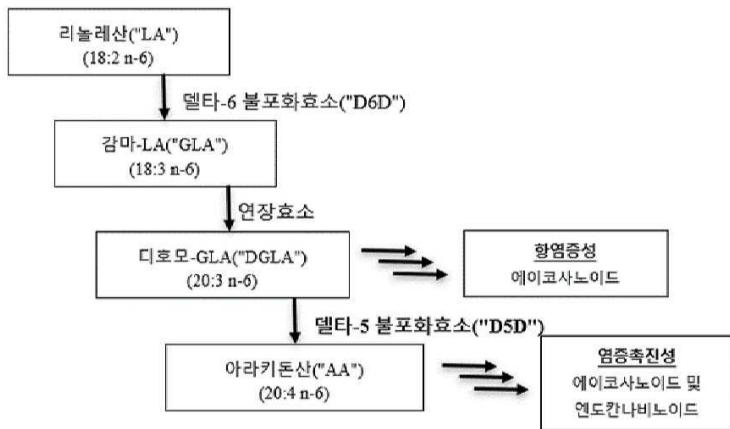
기술분야

[0004] 본 발명은 델타-5 불포화효소("D5D")의 억제에 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 이 화합물을 포함하는 약학 조성물, 이 화합물의 용도, 및 예를 들어 대사성 또는 심혈관 장애의 치료를 위한 조성물을 제공한다. 추가로, 본 발명은 화학식 I의 합성에 유용한 중간체를 제공한다.

배경 기술

[0005] 다가불포화 지방산("PUFA")은 인체에서 중요한 생리학적 기능을 발휘한다. 문헌[Kroeger J and Schulze MB, 2012, page 4.] PUFA는 에너지원 및 세포막의 구조적 구성요소로서의 역할을 한다. *Id.* PUFA는 또한 유전자를 조절하고, 에이코사노이드 및 엔도칸나비노이드와 같은 생리학적으로 관련된 다른 바이오분자의 생합성 전구체이다. *Id.* 문헌[Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585.]

[0006] 에이코사노이드는 여러 기능을 갖는, 특히 인간의 염증 반응을 조절하는 신호 분자이다. 문헌[Harizi H et al., 2008.] 엔도칸나비노이드 N-아라키도노일 에탄올아민(아난다미드) 및 2-아라키도노일 글리세롤(2-AG)은 음식물 섭취와 에너지 균형에서 역할을 하는 것으로 확립된 칸나비노이드 수용체에 대한 내인성 리간드이다. 문헌[Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585.]



문헌[Yashiro H et al., 2016, page 2/18. Obukowicz MG et al., 1998, page 158. Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585.]

[0007]

특히 항염증 및 염증촉진 에이코사노이드와 엔도칸나비노이드의 형성을 유도하는 특정 PUFA, 리놀레산("LA")의 대사 경로의 관련 부분이 위의 반응식에 표시되어 있다.

[0008]

AA에서 LA 변환의 특정 단계를 촉매하는 불포화효소는 델타-6 불포화효소(유전자 지방산 불포화효소 2("FADS 2"))에 의해 암호화되는 "D6D" 및 델타-5 불포화효소(유전자 지방산 불포화효소 1("FADS1"))에 의해 암화화되는 "D5D")이다. 문헌[Yashiro H et al., 2016, page 2/18.] D5D 활성을 선택적으로 억제하면 생성되는 AA의 양이 감소하고 DGLA의 양은 증가한다. 이러한 약리학적 개입은 예를 들어 염증촉진성 에이코사노이드 및 엔도칸나비노이드의 다운스트림 생성을 감소시키고 항염증성 에이코사노이드의 촉력을 유도하며, 둘 다 염증 관련 병태를 전반적으로 완화하고 에너지 균형을 개선할 수 있다. 문헌[Yashiro H et al., 2016, page 3/18. Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585.] 이것은 LA를 많이 섭취하는 대상체, 예를 들어 서구식 식단에 노출된 인간과 특히 관련이 있다. 문헌[Yashiro H et al., 2016, page 3/18.]

[0009]

공복 혈당, 혈장 지질, 및 체중을 비롯한 인간 게놈 전반의 관련 연구에서 FADS1-3 유전자좌는 많은 대사 특성과 관련이 있었다. 문헌[Fumagalli M et al., 2015. Willer CJ et al., 2013. Dupuis J et al., 2010.] 각 대사 특성의 증가 또는 상승은 FADS1-3 유전자좌와 관련되며, AA:DGLA 비로 추정되는 D5D 활성의 증가와도 관련이 있다. 문헌[Fumagalli M et al., 2015. Merino DM et al., 2011.]

[0010]

대사성 장애에서 FADS1/D5D의 역할을 뒷받침하는 인간의 유전적 증거뿐만 아니라, FADS1 녹아웃("KO") 마우스도 낮은 체지방 함량, 개선된 혈당 조절, 및 감소된 순환 지질 수치를 포함하여 식이 유발 비만으로부터 보호되는 표현형을 보여준다. 문헌[Powell DR et al., 2016, page 197.] 또한, FADS1 KO 마우스는 동맥 죽상판의 발생에 내성이 있다. Id.

[0011]

불포화효소 활성은 다양한 질환, 특히 비만, 당뇨병, 비알코올성 지방간염("NASH"), 이상지질혈증 및 관상동맥 질환과 같은 대사성 및 심혈관 질환과 관련되어 있다. 문헌[Tosi F et al., 2014; Kroeger J and Schulze MB, 2012; 및 Merino DM et al., 2010.] 따라서, D5D의 약리학적 억제는 대사성, 심혈관, 및 기타 질환을 치료하기 위한 관심의 대상이다. 문헌[Powell DR et al., 2016, page 197.]

[0012]

소분자 치료제의 분야의 일부 진전에도 불구하고(예를 들어, 문헌[Miyahisa I et al., 2016; Yashiro H et al., 2016; 및 Baugh SD et al., 2015]), 치료제로 사용하기에 적합할 수 있는 D5D 억제제에 대한 필요성은 예를 들어 대사성 및 심혈관 질환으로 인한 상당한 지속적인 사회적 부담을 고려할 때 여전히 남아 있다(예를 들어, 문헌[Haidar YM and Cosman BC, 2011; Mendis S et al., 2007; Chopra M et al., 2002; 및 Monteiro CA et al., 2004]).

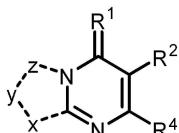
발명의 내용

[0013]

첫째, 화학식 I의 화합물

[0015]

[화학식 I]



[0016]

또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다



() 기는 이것이 부착되는 N 원자 및 C 원자와 함께 5원 고리를 형성하고, 고리는 방향족, 불포화, 부분 포화, 또는 포화이고,

[0018]

x, y, 및 z는 CR, CRR', N, NR'', O, S(O)_n, C=O, C=S, 및 C=N로부터 독립적으로 선택되고,

[0019]

각각의 R 및 R'은 H, 할로겐, -OH, -CN, -CO(C₁₋₄알킬), -S(O)_n(C₁₋₄알킬), -COOH, -COO(C₁₋₄알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄알킬), -CO(디C₁₋₄알킬아미노), -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, -NH(COC₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)C(=O)F, C₁₋₄알킬, -(CH₂)_m(C₃₋₅시클로알킬), -CH₂(C₃₋₅헤테로시클로알킬), C₁₋₄듀테로알킬, C₃₋₅시클로알킬, C₃₋₄헤테로시클로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알카릴, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄듀테로알콕시, 폐닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,

[0020]

C₁₋₄알킬기는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0021]

C₁₋₄알콕시기는 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 할로겐으로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0022]

-CH₂(C₃₋₅시클로알킬), C₃₋₄헤테로시클로알킬, 폐닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴 기는 할로겐, -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0023]

제1 CR 또는 CRR' 기의 R 및 제2 CR 또는 CRR' 기의 R은, 존재하는 경우, 이들이 부착되는 원자와 함께 C₃₋₅카보사이클을 형성하고,

[0024]

각각의 R''은 H, -OH, -CO(C₁₋₄알킬), -S(O)_n(C₁₋₄알킬), -COO(C₁₋₄알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄알킬), -CO(디C₁₋₄알킬아미노), C₁₋₄알킬, -(CH₂)_m(C₃₋₅시클로알킬), -CH₂(C₃₋₅헤테로시클로알킬), C₁₋₄듀테로알킬, C₃₋₅시클로알킬, C₃₋₄헤테로시클로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알카릴, 폐닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,

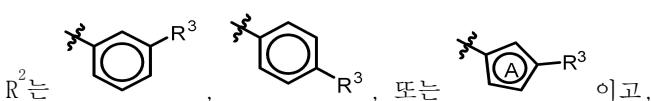
[0025]

C₁₋₄알킬기는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0026]

-(CH₂)_m(C₃₋₅시클로알킬), C₃₋₄헤테로시클로알킬, 폐닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴 기는 할로겐, -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0027]

R¹은 O, S, 또는 NH이고,

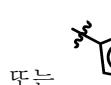
[0029]

고리 A는 N, S, 및 O로부터 선택되는 1개의 헤테로원자 및 임의로 1 또는 2개의 추가 N 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이고, 5원 헤테로아릴의 나머지 고리 원자는 탄소이고,

[0030] i) 고리 A는 C 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R³는 N 원자를 통해 부착되거나, 또는

[0031] ii) 고리 A는 N 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R³는 C 원자를 통해 부착되거나, 또는

[0032] iii) 고리 A는 C 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R³는 C 원자를 통해 부착되고,

[0033] R²의  ,  , 또는  부분은 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기 R³으로 추가로 임의로 치환되고,

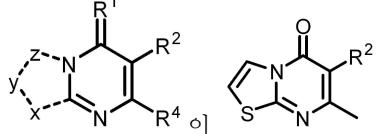
[0034] R³는 C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, C₂₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노, 디C₁₋₆알킬아미노, -S(O)_n(C₁₋₆알킬), -CH₂(C₃₋₅시클로알킬), -OCH₂(C₃₋₅시클로알킬), -NHCH₂(C₃₋₅시클로알킬), -S(O)_nCH₂(C₃₋₅시클로알킬), -CH₂(C₃₋₅헵테로시클로알킬), 또는 페닐이고(C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, C₂₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노, 디C₁₋₆알킬아미노, -S(O)_n(C₁₋₆알킬), -CH₂(C₃₋₅시클로알킬), -OCH₂(C₃₋₅시클로알킬), -NHCH₂(C₃₋₅시클로알킬), 및 -S(O)_nCH₂(C₃₋₅시클로알킬) 기는 1 내지 9개의 할로겐 원자로 임의로 치환되고, -CN으로 임의로 치환되고, 페닐은 할로겐, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시, 및 C₁₋₄할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환됨),

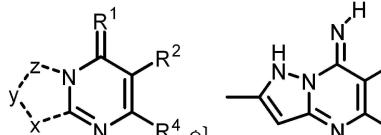
[0035] R³은 독립적으로 할로겐, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시, 또는 C₁₋₄할로알콕시이고,

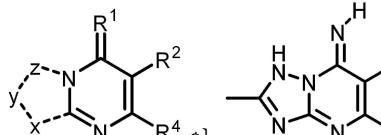
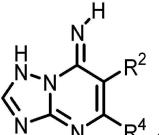
[0036] R⁴는 C₁₋₃알킬, C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄할로알콕시, C₃₋₅시클로알킬, 또는 C₃₋₅시클로할로알킬이고,

[0037] n은 0, 1, 또는 2이고,

[0038] m은 1 또는 2이고, 단,

[0039] (1)  인 경우, R²는  R³이 아니고,

[0040] (2)  인 경우, R²는  R³이 아니고,

[0041] (3)  또는  인 경우, R²는  R³이 아니고,

[0042] (4) R, R' 또는 R'' 중 어느 하나가 페닐인 경우, R³는 비치환 C₁₋₆알킬이 아니고 R³는 C₁₋₂알콕시가 아님).

[0043] 둘째, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0044] 셋째, 대상체의 체중 또는 체질량지수를 감소시키는 데 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 기재된 바와 같은 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0045] 넷째, 대사성 장애 또는 심혈관 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 기재된 바와 같은 약학 조성물

이 본원에 제공된다.

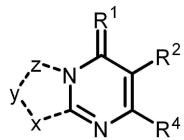
[0046] 다섯째, 대사성 장애, 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 기재된 바와 같은 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0047] 이제 본 발명의 구현예를 상세히 언급할 것이다. 본 발명의 특정 구현예가 설명될 것이지만, 본 발명의 구현예를 설명된 구현예로 제한하도록 의도되지 않음이 이해될 것이다. 반대로, 본 발명의 구현예에 대한 언급은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 본 발명의 구현예의 사상 및 범위 내에 포함될 수 있는 대안, 수정, 및 균등물을 포함하도록 의도된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 구현예 1로서, 화학식 I의 화합물

[화학식 I]



[0050] 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다

()

기능 이것이 부착되는 N 원자 및 C 원자와 함께 5원 고리를 형성하고, 고리는 방향족, 불포화, 부분 포화, 또는 포화이고,

[0052] x, y, 및 z는 CR, CRR', N, NR'', O, S(O)_n, C=O, C=S, 및 C=NH로부터 독립적으로 선택되고,

[0053] 각각의 R 및 R'은 H, 할로겐, -OH, -CN, -CO(C₁₋₄알킬), -S(O)_n(C₁₋₄알킬), -COOH, -COO(C₁₋₄알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄알킬), -CO(디C₁₋₄알킬아미노), -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, -NH(COC₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)C(=O)F, C₁₋₄알킬, -(CH₂)_m(C₃₋₅시클로알킬), -CH₂(C₃₋₅헤테로시클로알킬), C₁₋₄듀테로알킬, C₃₋₅시클로알킬, C₃₋₄헤테로시클로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄듀테로알콕시, 페닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,

[0054] C₁₋₄알킬기는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0055] C₁₋₄알콕시기는 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 할로겐으로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0056] -CH₂(C₃₋₅시클로알킬), C₃₋₄헤테로시클로알킬, 페닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴기는 할로겐, -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬아미노, 및 -S(O)_n(C₁₋₄알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0057] 제1 CR 또는 CRR' 기의 R 및 제2 CR 또는 CRR' 기의 R은, 존재하는 경우, 이들이 부착되는 원자와 함께 C₃₋₅카보사이클을 형성하고,

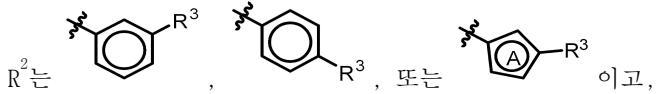
[0058] 각각의 R''은 H, -OH, -CO(C₁₋₄알킬), -S(O)_n(C₁₋₄알킬), -COO(C₁₋₄알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄알킬), -CO(디C₁₋₄알킬아미노), C₁₋₄알킬, -(CH₂)_m(C₃₋₅시클로알킬), -CH₂(C₃₋₅헤테로시클로알킬), C₁₋₄듀테로알킬, C₃₋₅시클로알킬, C₃₋₄헤테로시클로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, 페닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,

[0059] C₁₋₄알킬기는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, C₁₋₄알콕시, -NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디C₁₋₄알킬

아미노, 및 $-S(O)_n(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0060] $-(CH_2)_m(C_{3-5}$ 시클로알킬), C_{3-4} 헵테로시클로알킬, 페닐, 5원 헵테로아릴, 및 6원 헵테로아릴 기는 할로겐, $-OH$, $-CN$, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, $-NH_2$, C_{1-4} 알킬아미노, 디 C_{1-4} 알킬아미노, 및 $-S(O)_n(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0061] R^1 은 0, S, 또는 NH이고,

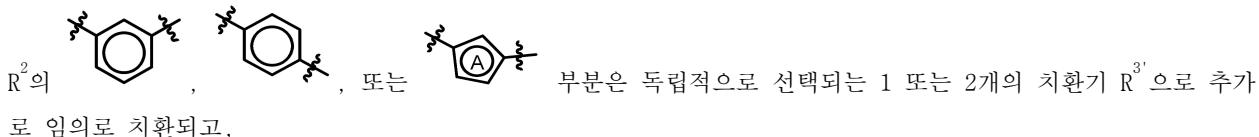


[0063] 고리 A는 N, S, 및 0로부터 선택되는 1개의 헵테로원자 및 임의로 1 또는 2개의 추가 N 원자를 포함하는 5원 헵테로아릴이고, 5원 헵테로아릴의 나머지 고리 원자는 탄소이고,

[0064] i) 고리 A는 C 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 은 N 원자를 통해 부착되거나, 또는

[0065] ii) 고리 A는 N 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 은 C 원자를 통해 부착되거나, 또는

[0066] iii) 고리 A는 C 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 은 C 원자를 통해 부착되고,



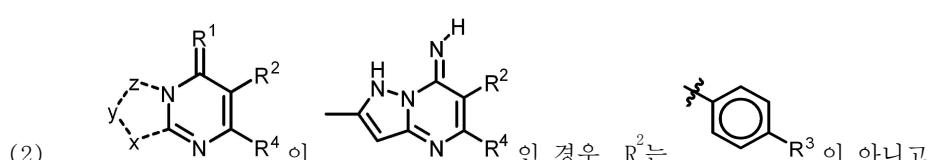
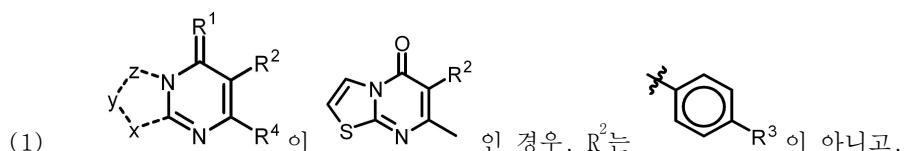
[0068] R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, C_{2-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, $-S(O)_n(C_{1-6}$ 알킬), $-CH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-OCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-NHCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-S(O)_nCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-CH_2(C_{3-5}$ 헵테로시클로알킬), 또는 페닐이고(C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, C_{2-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, $-S(O)_n(C_{1-6}$ 알킬), $-CH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-OCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-NHCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬), 및 $-S(O)_nCH_2(C_{3-5}$ 시클로알킬) 기는 1 내지 9개의 할로겐 원자로 임의로 치환되고, $-CN$ 으로 임의로 치환되고, 페닐은 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환됨),

[0069] $R^{3'}$ 은 독립적으로 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 C_{1-4} 할로알콕시이고,

[0070] R^4 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-5} 시클로알킬, 또는 C_{3-5} 시클로할로알킬이고,

[0071] n은 0, 1, 또는 2이고,

[0072] m은 1 또는 2이고, 단,



(3)  또는 인 경우, R^2 는  아니고,

(4) R , R' 또는 R'' 중 어느 하나가 페닐인 경우, R^3 는 비치환 C_{1-6} 알킬이 아니고 R^3 는 C_{1-2} 알콕시가 아님).

구현예 2로서, 구현예 1에 있어서,

화합물이 1,3,3-트리메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온,

2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(파리미딘-5-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온, 또는

2-[(메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페리졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온이 아닌, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

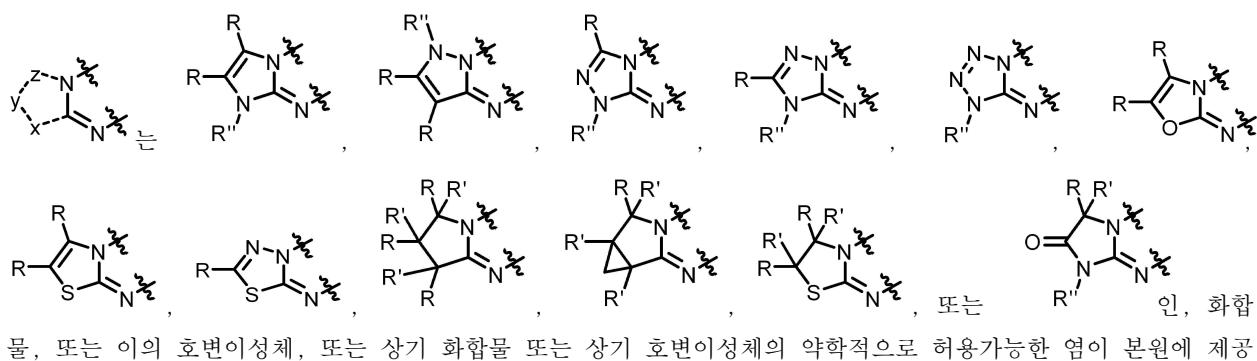
구현 예 3으로서, 구현 예 1 또는 구현 예 2에 있어서,

x, y, 및 z는 CR, N, 및 NR'으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

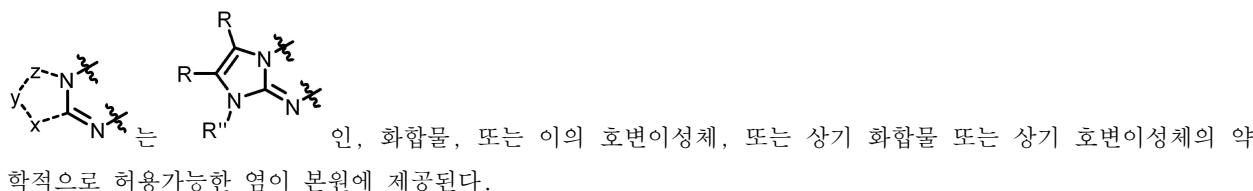
구현예 4로서, 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서,

x, y, 및 z는 CR, N, 및 S로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

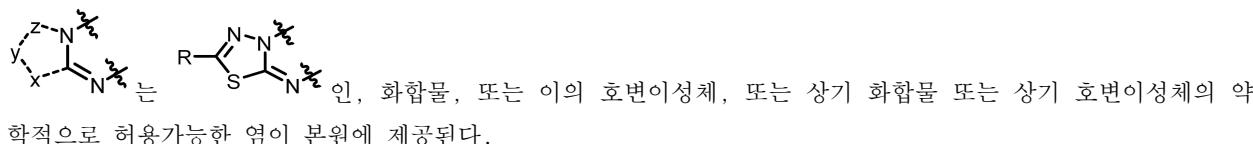
구현예 5로서 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서,



구현 예 6으로서, 구현 예 1 또는 구현 예 2에 있어서,



구현예 7로서, 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서,



- [0091] 구현예 8로서, 구현예 1 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [0092] 각각의 R 및 R'은, 존재하는 경우, H, 할로겐, $-COO(C_{1-4}\text{알킬})$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $-CH_2(C_{3-5}\text{헤테로시클로알킬})$, $C_{1-4}\text{듀테로알킬}$, $C_{3-5}\text{시클로알킬}$, $C_{3-4}\text{헤테로시클로알킬}$, $C_{2-4}\text{알키닐}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, 페닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,
- [0093] $C_{1-4}\text{알킬기}$ 는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 $-OH$, $-CN$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,
- [0094] $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴 기는 할로겐, $-OH$, 및 $C_{1-4}\text{알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.$
- [0095] 구현예 9로서, 구현예 1 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [0096] 각각의 R 및 R'은, 존재하는 경우, H, 할로겐, $C_{1-4}\text{알킬}$, $C_{1-4}\text{듀테로알킬}$, 및 $C_{1-4}\text{알콕시로부터 독립적으로 선택되고, }C_{1-4}\text{알킬기는 }-OH\text{ 및 }-CN\text{으로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.}$
- [0097] 구현예 10으로서, 구현예 1 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [0098] 각각의 R 및 R'은, 존재하는 경우, H 및 $C_{1-4}\text{알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.}$
- [0099] 구현예 11로서, 구현예 1 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [0100] 각각의 R 및 R'은, 존재하는 경우, H, F, Cl, $-COOMe$, 메틸, 에틸, 이소프로필, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, $-CH_2OH$, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, $-CH_2CN$, 2-하이드록시프로필, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 2-(디메틸아미노)에틸, 시클로프로필메틸, (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸, (3,3-디플루오로시클로부틸)메틸, (1-하이드록시시클로프로필)에틸, $-CD_3$, 시클로프로필, (옥세탄-3-일)메틸, 옥세탄-3-일, 프로프-2-인-1-일, 메톡시, 페닐, 피라졸릴, 1-메틸-피라졸-4-일, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 6-메틸피리딘-2-일, 및 6-클로로피리딘-2-일로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0101] 구현예 12로서, 구현예 1 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [0102] 각각의 R 및 R'은, 존재하는 경우, H, Cl, 메틸, $-CH_2OH$, 2-하이드록시에틸, $-CH_2CN$, $-CD_3$, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0103] 구현예 13으로서, 구현예 1 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [0104] 각각의 R 및 R'은, 존재하는 경우, H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0105] 구현예 14로서, 구현예 1 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [0106] 각각의 R''은, 존재하는 경우, H, $-COO(C_{1-4}\text{알킬})$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $-CH_2(C_{3-5}\text{헤테로시클로알킬})$, $C_{1-4}\text{듀테로알킬}$, $C_{3-5}\text{시클로알킬}$, $C_{3-4}\text{헤테로시클로알킬}$, $C_{2-4}\text{알키닐}$, 페닐, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고,
- [0107] $C_{1-4}\text{알킬기}$ 는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 $-OH$, $-CN$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,
- [0108] $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴 기는 할로겐, $-OH$, 및 $C_{1-4}\text{알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.}$

호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0109] 구현예 15로서, 구현예 1 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0110] 각각의 R''은, 존재하는 경우, H, C₁₋₄알킬, 및 C₁₋₄듀테로알킬로부터 독립적으로 선택되고, C₁₋₄알킬기는 -OH 및 -CN으로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0111] 구현예 16으로서, 구현예 1 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0112] 각각의 R''은, 존재하는 경우, H 및 C₁₋₄알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0113] 구현예 17로서, 구현예 1 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0114] 각각의 R''은, 존재하는 경우, H, -COOMe, 메틸, 에틸, 이소프로필, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, -CH₂CN, 2-하이드록시프로필, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, 디메틸아미노메틸, 2-(디메틸아미노)에틸, 시클로프로필메틸, (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸, (3,3-디플루오로시클로부틸)메틸, (1-하이드록시시클로프로필)에틸, -CD₃, 시클로프로필, (옥세탄-3-일)메틸, 옥세탄-3-일, 프로프-2-인-1-일, 폐닐, 피라졸릴, 1-메틸-피라졸-4-일, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 6-메틸피리딘-2-일, 및 6-클로로피리딘-2-일로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0115] 구현예 18로서, 구현예 1 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0116] 각각의 R''은, 존재하는 경우, H, 메틸, 2-하이드록시에틸, -CH₂CN, 및 -CD₃로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0117] 구현예 19로서, 구현예 1 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0118] 각각의 R''은, 존재하는 경우, H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0119] 구현예 20으로서, 구현예 1 내지 19 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0120] 제1 CR 또는 CRR' 기의 R 및 제2 CR 또는 CRR' 기의 R은, 존재하는 경우, 이들이 부착되는 원자와 함께 시클로프로필을 형성하는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0121] 구현예 21로서, 구현예 1 내지 20 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0122] R¹은 O 또는 S인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0123] 구현예 22로서, 구현예 1 내지 20 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0124] R¹은 0인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0125] 구현예 23으로서, 구현예 1 내지 22 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0126] R²는  R³인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

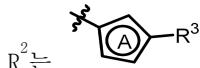
[0127] 구현예 24로서, 구현예 1 내지 22 중 어느 한 구현예에 있어서,



[0128] R^2 는

인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0129] 구현예 25로서, 구현예 1 내지 22 중 어느 한 구현예에 있어서,



[0130] R^2 는

이고, A는 2개의 N 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0131] 구현예 26으로서, 구현예 1 내지 22, 24, 및 25 중 어느 한 구현예에 있어서, A는 C 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 는 N 원자를 통해 부착되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0132] 구현예 27로서, 구현예 1 내지 22, 24, 및 25 중 어느 한 구현예에 있어서, A는 N 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 는 C 원자를 통해 부착되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0133] 구현예 28로서, 구현예 1 내지 22, 24, 및 25 중 어느 한 구현예에 있어서, A는 C 원자를 통해 바이시클릭 코어에 부착되고 R^3 는 C 원자를 통해 부착되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

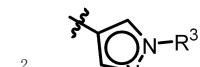
[0134] 구현예 29로서, 구현예 1 내지 22 중 어느 한 구현예에 있어서,



[0135] R^2 는

 또는 인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

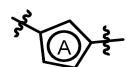
[0136] 구현예 30으로서, 구현예 1 내지 22 중 어느 한 구현예에 있어서,



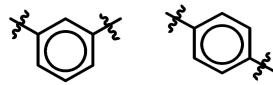
[0137] R^2 는

인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

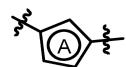

[0138] 구현예 31로서, 구현예 1 내지 30 중 어느 한 구현예에 있어서, R^2 의

, , 또는


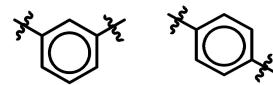
부분은 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기 R^3' 으로 추가로 임의로 치환되지 않는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



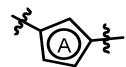
[0139] 구현예 32로서, 구현예 1 내지 30 중 어느 한 구현예에 있어서, R^2 의

, , 또는


부분은 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기 R^3' 으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



[0140] 구현예 33으로서, 구현예 1 내지 30 중 어느 한 구현예에 있어서, R^2 의

, , 또는


부분은 1개의 치환기 R^3' 으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기

호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0141] 구현예 34로서, 구현예 1 내지 33 중 어느 한 구현예에 있어서,

R^3 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, $-CH_2(C_{3-5})$ 시클로알킬, $-OCH_2(C_{3-5})$ 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-5}$ 헵테로시클로알킬), 또는 페닐이고; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, $-CH_2(C_{3-5})$ 시클로알킬, 및 $-OCH_2(C_{3-5})$ 시클로알킬)기는 1 내지 9개의 할로겐 원자로 임의로 치환되고 $-CN$ 으로 임의로 치환되고, 페닐은 1개의 할로겐 치환기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0143] 구현예 35로서, 구현예 1 내지 33 중 어느 한 구현예에 있어서,

R^3 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, $-CH_2(C_{3-5})$ 시클로알킬), 또는 $-CH_2(C_{3-5}$ 헵테로시클로알킬)이고; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, 및 $-CH_2(C_{3-5})$ 시클로알킬)기는 1 내지 9개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0145] 구현예 36으로서, 구현예 1 내지 33 중 어느 한 구현예에 있어서,

R^3 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, $-CH_2(C_{3-5})$ 시클로알킬), 또는 $-CH_2(C_{3-5}$ 헵테로시클로알킬)이고; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알콕시, 및 $-CH_2(C_{3-5})$ 시클로알킬)기는 2 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되는, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0147] 구현예 37로서, 구현예 1 내지 33 중 어느 한 구현예에 있어서,

R^3 는 2,2,2-트리플루오로에틸, 프로필, 2,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, $-OCH_2CN$, $-OC(CH_3)_2CN$, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, $-OCH(CN)CH_3$, 2-플루오로에톡시, 2,2,-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2,2-디플루오로프로포록시, 2,2,3,3-테트라플루오로프로포록시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로포록시, 시클로프로필메틸, (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸, (3,3-디플루오로시클로부틸)메틸, 시클로프로필메톡시, (2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시, (옥세탄-3-일)메틸, 페닐, 3-플루오로페닐, 또는 4-플루오로페닐인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0149] 구현예 38로서, 구현예 1 내지 33 중 어느 한 구현예에 있어서,

R^3 는 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 또는 (2,2-디플루오로시클로프로필)메틸인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0151] 구현예 39로서, 구현예 1 내지 30 및 32 내지 38 중 어느 한 구현예에 있어서,

$R^{3'}$ 은 독립적으로 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0153] 구현예 40으로서, 구현예 1 내지 30 및 32 내지 38 중 어느 한 구현예에 있어서,

$R^{3'}$ 은 독립적으로 F 또는 메틸인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0155] 구현예 41로서, 구현예 1 내지 40 중 어느 한 구현예에 있어서,

R^4 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 또는 C_{3-5} 시클로알킬인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0157] 구현예 42로서, 구현예 1 내지 40 중 어느 한 구현예에 있어서,

R^4 는 C_{1-4} 할로알킬인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용

가능한 염이 본원에 제공된다.

[0159] 구현예 43으로서, 구현예 1 내지 40 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0160] R^4 는 메틸, 에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 또는 시클로프로필인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0161] 구현예 44로서, 구현예 1 내지 40 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0162] R^4 는 트리플루오로메틸인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0163] 구현예 45로서, 구현예 1 내지 44 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0164] n은 0인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0165] 구현예 46으로서, 구현예 1 내지 44 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0166] n은 1인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0167] 구현예 47로서, 구현예 1 내지 44 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0168] n은 2인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0169] 구현예 48로서, 구현예 1 내지 47 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0170] m은 1인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0171] 구현예 49로서, 구현예 1 내지 47 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0172] m은 2인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0173] 구현예 50으로서, 구현예 1에 있어서,

[0174] 화합물이 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온,

[0175] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온,

[0176] 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-2,5-디온,

[0177] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온,

[0178] 3-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온,

[0179] 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-3,7-비스(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온,

[0180] 2-플루오로-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온,

[0181] 7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온,

- [0182] 2-클로로-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0183] 2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0184] 2-시클로프로필-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0185] 2-시클로프로필-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0186] 2,3-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-3H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리미딘-7-온,
- [0187] 2,3-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-3H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리미딘-7-온,
- [0188] 7-에틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0189] 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-1H,7H-페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-온,
- [0190] 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-1H,7H-페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-온,
- [0191] 1,3-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-1H,7H-페라졸로[1,5-a]페리미딘-7-온,
- [0192] 3-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-2-(트리플루오로메틸)-4H,6H,7H,8H-페롤로[1,2-a]페리미딘-4-온,
- [0193] 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0194] 2-(트리플루오로메틸)-3-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-4H,6H,7H,8H-페롤로[1,2-a]페리미딘-4-온,
- [0195] 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-2H,3H,5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0196] 6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-페라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0197] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-2H,3H,5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0198] 8-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-9-(트리플루오로메틸)-6,10-디아자트리시클로[4.4.0.0²,⁴]데카-1(10),8-디엔-7-온,
- [0199] 6-{1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-1H-페라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,
- [0200] 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리미딘-5-온,
- [0201] 3-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-3H,7H-[1,2,3,4]테트라졸로[1,5-a]페리미딘-7-온,
- [0202] 2-메틸-6-{1-[(옥세탄-3-일)메틸]-1H-페라졸-4-일}-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,

- [0203] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-3-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0204] 6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0205] 2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0206] 2-(하이드록시메틸)-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0207] 2-클로로-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0208] 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(프로판-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온,
- [0209] 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0210] 3-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-3H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온,
- [0211] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]옥사졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0212] 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0213] 7-에톡시-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0214] 2-(메톡시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0215] 2-메톡시-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0216] 3-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0217] 2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0218] 2-(하이드록시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,
- [0219] 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온,
- [0220] 2-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0221] 2-클로로-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0222] 2-시클로프로필-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0223] 2-클로로-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0224] 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

- [0225] 1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0226] 1,2-디메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0227] 2-(메톡시메틸)-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0228] 1-에틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0229] 1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0230] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(프로판-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0231] 6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-파라졸-4-일}-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0232] 6-{1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-1H-파라졸-4-일}-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0233] 6-[1-(시클로프로필메틸)-1H-파라졸-4-일]-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0234] 1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0235] 2-(메톡시메틸)-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0236] 1-(2-하이드록시프로필)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0237] 1,2-디메틸-6-{1-[(옥세탄-3-일)메틸]-1H-파라졸-4-일}-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0238] 1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0239] 1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0240] 1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0241] 1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0242] 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-3-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0243] 2-메톡시-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0244] 2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0245] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,
- [0246] 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미

딘-5-온,

[0247] 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0248] 6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-파라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0249] 1-(²H₃)메틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0250] 1-(²H₃)메틸-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0251] 1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0252] 메틸 2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-카복실레이트,

[0253] 1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0254] 1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0255] 1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0256] 1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0257] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(프로프-2-인-1-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0258] 2-{2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일}아세토니트릴,

[0259] 2-[2-메틸-5-옥소-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일]아세토니트릴,

[0260] 1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0261] 1-[2-(1-하이드록시시클로프로필)에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0262] 2-메틸-1-[(옥세탄-3-일)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0263] 2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0264] 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-티온,

[0265] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(파리딘-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0266] 2-메틸-1-(파리딘-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0267] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(파라진-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-

1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0268] 2-메틸-1-(6-메틸파리딘-2-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0269] 2-메틸-1-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0270] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(파리딘-3-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0271] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-페닐-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0272] 1-(6-클로로파리딘-2-일)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0273] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(파리딘-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0274] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(1H-파라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0275] 2-(플루오로메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,

[0276] 2-[(디메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,

[0277] 6-(1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0278] 6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0279] 6-(1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0280] 6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온,

[0281] 6-(1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,

[0282] 6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-파라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,

[0283] (2R)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-2H,3H,5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,

[0284] (2S)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온,

[0285] 1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온, 또는

[0286] 1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0287] 구현예 51로서, 구현예 1에 있어서,

[0288] 화합물이 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아

디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,

[0289] 2-메톡시-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,

[0290] 2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온,

[0291] 2-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

[0292] 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

[0293] 1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

[0294] 1,2-디메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

[0295] 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

[0296] 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

[0297] 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

[0298] 1-(²H₃)메틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

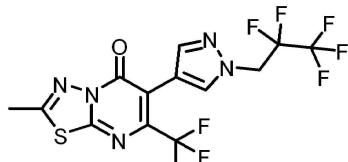
[0299] 1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온,

[0300] 2-{2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ}미다조[1,2-a]페리미딘-1-일]아세토니트릴,

[0301] 2-[2-메틸-5-옥소-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-1-일]아세토니트릴,

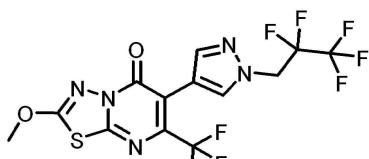
[0302] 6-(1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-페라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온, 또는

[0303] 6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-페라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-օ]미다조[1,2-a]페리미딘-5-온인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



[0304] 구현예 52로서, 구현예 1에 있어서, 한 염이 본원에 제공된다.

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능



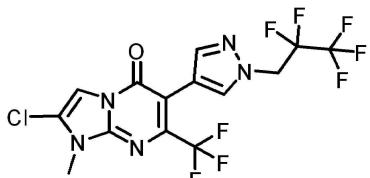
[0305] 구현예 53으로서, 구현예 1에 있어서, 가능한 염이 본원에 제공된다.

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용



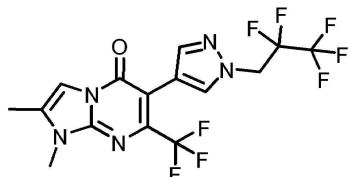
[0306] 구현예 54로서, 구현예 1에 있어서, 가능한 염이 본원에 제공된다.

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



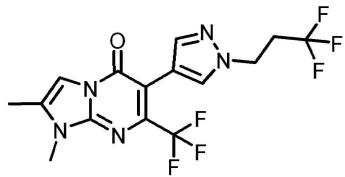
[0307] 구현예 55로서, 구현예 1에 있어서, 가능한 염이 본원에 제공된다.

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



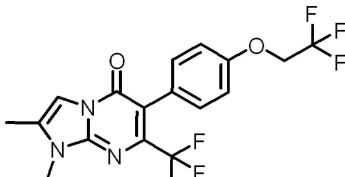
[0308] 구현예 56으로서, 구현예 1에 있어서, 가능한 염이 본원에 제공된다.

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



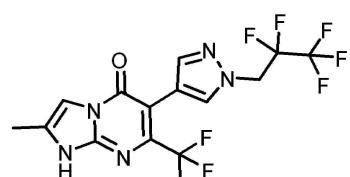
[0309] 구현예 57로서, 구현예 1에 있어서, 가능한 염이 본원에 제공된다.

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



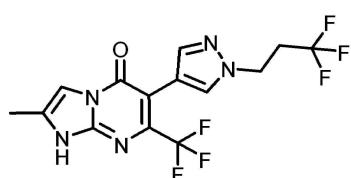
[0310] 구현예 58로서, 구현예 1에 있어서, 가능한 염이 본원에 제공된다.

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



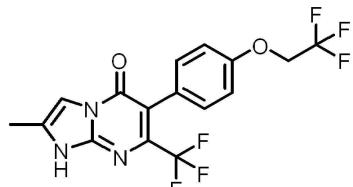
[0311] 구현예 59로서, 구현예 1에 있어서, 가능한 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

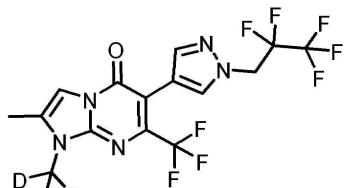


[0312] 구현예 60으로서, 구현예 1에 있어서, 가능한 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

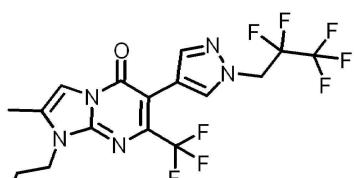
인, 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



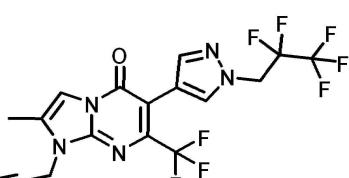
[0313] 구현예 61로서, 구현예 1에 있어서, 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



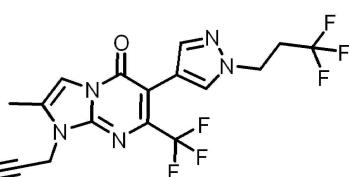
[0314] 구현예 62로서, 구현예 1에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



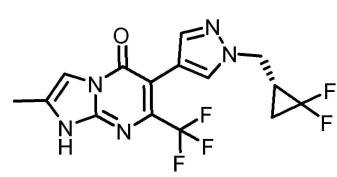
[0315] 구현예 63으로서, 구현예 1에 있어서, HO 가능 한 염이 본원에 제공된다.



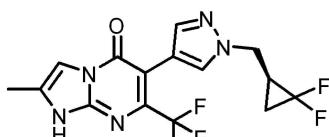
[0316] 구현예 64로서, 구현예 1에 있어서, N≡ 가능 한 염이 본원에 제공된다.



[0317] 구현예 65로서, 구현예 1에 있어서, N≡ 가능 한 염이 본원에 제공된다.



[0318] 구현예 66으로서, 구현예 1에 있어서, 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



[0319] 구현예 67로서, 구현예 1에 있어서, 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.

[0320] 전술한 내용은 단지 본 발명의 특정 양태를 요약한 것일 뿐이며, 어떤 식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 의

도되지도 않고 해석되어서도 안 된다.

[0321] 제형 및 투여 경로

본원에 개시된 화합물을 기재된 용도로 단독으로 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 일반적으로 투여되는 화합물은 약학 조성물에서 활성 성분으로 존재할 것이다. 따라서, 일 구현예에서, 회석제, 담체, 보조제 등과 같은 약학적으로 허용가능한 하나 이상의 부형제, 및 원하는 경우 다른 활성 성분과 조합된, 본원에 개시된 화합물을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Volume I and Volume II, twenty-second edition, edited by Loyd V. Allen Jr., Philadelphia, PA, Pharmaceutical Press, 2012; Pharmaceutical Dosage Forms (Vol. 1-3), Liberman et al., Eds., Marcel Dekker, New York, NY, 1992; Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, 2000; Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms (Drug Discovery), first edition, edited by GD Tovey, Royal Society of Chemistry, 2018] 참조. 일 구현예에서, 약학 조성물은 본원에 개시된 화합물의 치료 유효량을 포함한다.

[0323] 본원에 개시된 화합물(들)은 임의의 적합한 경로를 통해, 이러한 경로에 적합한 약학 조성물의 형태 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본원에 제시된 화합물 및 조성물은 예를 들어 통상적인 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 투여 단위 제형으로, 경구로, 점막으로, 국소적으로, 경피로, 직장으로, 폐로, 비경구로, 비강내로, 혈관내로, 정맥내로, 동강내로, 복강내로, 척수강내로, 피하로, 설하로, 근육내로, 흉골내로, 질내로 또는 주입 기술에 의해 투여될 수 있다.

[0324] 약학 조성물은 예를 들어 정제, 츄어블 정제, 미니정, 캐플릿, 환제, 비드, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 젤라틴 캡슐, 과립, 분말, 로젠지, 패치, 크림, 젤, 사쉐, 마이크로니들 어레이, 시럽, 향 시럽, 주스, 드롭, 주사 용액, 에멀젼, 마이크로에멀젼, 연고, 에어로졸, 수성 혼탁액, 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 약학 조성물은 일반적으로 특정 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다.

[0325] 구현예 68로서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0326] 구현예 69로서, 의약으로 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0327] 추가로, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 화합물과 본원에 개시된 하나 이상의 다른 활성제의 혼합물을 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0328] 사용 방법

[0329] 본원에 논의된 바와 같이("정의" 섹션 참조), 본원에 기재된 화합물은 상기 임의의 화합물의 모든 입체이성체, 호변이성체, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 임의의 화합물의 용매화물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도의 범위는 이러한 모든 형태를 사용하는 방법 및 용도도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0330] 인간 치료에 유용한 것 외에도, 본원에 제공된 화합물은 포유동물, 설치류 등을 비롯한 반려동물, 외래동물, 및 농장동물의 수의학적 치료에 유용할 수 있다. 예를 들어, 말, 개, 및 고양이를 포함하는 동물은 본원에 제공된 화합물로 치료될 수 있다.

[0331] 구현예 70으로서, 대상체의 체중을 감소시키는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0332] 구현예 71로서, 대상체의 체질량지수를 감소시키는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0333] 구현예 72로서, 대사성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구

현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0334] 구현예 73으로서, 심혈관 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0335] 구현예 74로서, 당뇨병을 치료하는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0336] 구현예 75로서, 비만을 치료하는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0337] 구현예 76으로서, 이상지질혈증을 치료하는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0338] 구현예 77로서, 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0339] 구현예 79로서, 대상체의 체중 또는 체질량지수를 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[0340] 구현예 80으로서, 대사성 또는 심혈관 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[0341] 구현예 81로서, 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[0342] 구현예 82로서, 체중 또는 체질량지수의 감소를 필요로 하는 대상체의 체중 또는 체질량지수를 감소시키는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0343] 구현예 83으로서, 대사성 또는 심혈관 장애의 치료를 필요로 하는 대상체의 대사성 또는 심혈관 장애를 치료하는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0344] 구현예 84로서, 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 또는 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료를 필요로 하는 대상체의 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0345] 추가 구현예로서, 허리-엉덩이 둘레비(WHR)의 감소를 필요로 하는 대상체의 WHR를 감소시키는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 추가 구현예로서, 대상체의 허리-엉덩이 둘레비(WHR)를 감소시키기 위한 의약의 제조에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다. 추가 구현예로서, 대상체의 허리-엉덩이 둘레비(WHR)를 감소시키는 데 사용하기 위한, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는

구현예 68에 따른 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0346]

추가 구현예로서, 혈당 강하를 필요로 하는 대상체의 혈당을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이 방법은 혈당을 10% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 혈당을 15% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 혈당을 20% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 혈당을 25% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 최소한의 영향을 미치면서 혈당을 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 영향을 미치지 않으면서 혈당을 낮춘다.

[0347]

추가 구현예로서, 인슐린 강하를 필요로 하는 대상체의 인슐린을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 50% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 60% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 70% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 80% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 혈중 인슐린을 85% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 86% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 87% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 88% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 89% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 90% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 인슐린을 91% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 최소한의 영향을 미치면서 인슐린을 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 영향을 미치지 않으면서 인슐린을 낮춘다.

[0348]

추가 구현예로서, 콜레스테롤 강하를 필요로 하는 대상체의 콜레스테롤을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 10% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 15% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 20% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 30% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 31% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 32% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 33% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 34% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 35% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 혈중 콜레스테롤을 36% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 37% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 38% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 콜레스테롤을 39% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 최소한의 영향을 미치면서 콜레스테롤을 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 영향을 미치지 않으면서 콜레스테롤을 낮춘다.

[0349]

추가 구현예로서, LDL 강하를 필요로 하는 대상체의 LDL을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이 방법은 저밀도 지단백(LDL)을 10% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 LDL을 20% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 LDL을 21% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 LDL을 22% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 LDL을 23% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 LDL을 24% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 LDL을 25% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 LDL을 26% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 혈중 LDL을 27% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 최소한의 영향을 미치면서 LDL을 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 영향을 미치지 않으면서 LDL을 낮춘다.

[0350]

추가 구현예로서, 트리글리세리드 강하를 필요로 하는 대상체의 트리글리세리드를 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이 방법은 트리글리세리드를 30% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 트리글리세리드를 40% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 트리글리세리드를 50% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 트리글리세리드를 51% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 트리글리세리드를 52% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 트리글리세리드를 53% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은

트리글리세리드를 54% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 트리글리세리드를 55% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 혈중 트리글리세리드를 56% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 트리글리세리드를 57% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 최소한의 영향을 미치면서 트리글리세리드를 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 영향을 미치지 않으면서 트리글리세리드를 낮춘다.

[0351] 추가 구현예로서, 체지방량 강하를 필요로 하는 대상체의 체지방량을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 체지방량을 30% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 체지방량을 40% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 체지방량을 45% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 체지방량을 50% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 체지방량을 55% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 혈중 체지방량을 60% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 체지방량을 65% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 체지방량을 70% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 대상체의 체지방량을 75% 이상 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 최소한의 영향을 미치면서 대상체의 체지방량을 낮춘다. 일부 구현예에서, 이 방법은 음식 섭취/식욕에 영향을 미치지 않으면서 대상체의 체지방량을 낮춘다.

[0352] 추가 구현예로서, 아디포넥틴 증가를 필요로 하는 대상체의 아디포넥틴을 높이는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0353] 추가 구현예로서, 렙틴 강하를 필요로 하는 대상체의 렙틴을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0354] 추가 구현예로서, 레지스틴 강하를 필요로 하는 대상체의 레지스틴을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 68에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

조합

[0356] 추가 구현예로서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물 및 하나 이상의 다른 활성제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3 지방산의 공급원을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3 지방산 보충제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3-카복실산(예를 들어, Epanova[®]), 오메가-3-산 에틸 에스테르(예를 들어, Lovaza[®] 또는 Omtryg[®]), 또는 아이코사펜트 에틸(예를 들어, Vascepa[®])을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0357] 추가 구현예로서, 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 또는 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료를 필요로 하는 대상체의 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3 지방산의 공급원을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3 지방산 보충제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3-카복실산(예를 들어, Epanova[®]), 오메가-3-산 에틸 에스테르(예를 들어, Lovaza[®] 또는 Omtryg[®]), 또는 아이코사펜트 에틸(예를 들어, Vascepa[®])을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0358] 추가 구현예로서, 체중 또는 체질량지수의 감소를 필요로 하는 대상체의 체중 또는 체질량지수를 감소시키는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투

여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3 지방산의 공급원을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3 지방산 보충제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3-카복실산(예를 들어, Epanova[®]), 오메가-3-산 에틸 에스테르(예를 들어, Lovaza[®] 또는 Omtryg[®]), 또는 아이코사펜트 에틸(예를 들어, Vascepa[®])을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0359] 추가 구현예로서, 대사성 또는 심혈관 장애의 치료를 필요로 하는 대상체의 대사성 또는 심혈관 장애를 치료하는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3 지방산의 공급원을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3 지방산 보충제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제는 오메가-3-카복실산(예를 들어, Epanova[®]), 오메가-3-산 에틸 에스테르(예를 들어, Lovaza[®] 또는 Omtryg[®]), 또는 아이코사펜트 에틸(예를 들어, Vascepa[®])을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0360] 추가 구현예로서, 허리-엉덩이 둘레비(WHR)의 감소를 필요로 하는 대상체의 WHR를 감소시키는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0361] 추가 구현예로서, 혈당 강하를 필요로 하는 대상체의 혈당을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0362] 추가 구현예로서, 인슐린 강하를 필요로 하는 대상체의 인슐린을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0363] 추가 구현예로서, 콜레스테롤 강하를 필요로 하는 대상체의 콜레스테롤을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0364] 추가 구현예로서, LDL 강하를 필요로 하는 대상체의 LDL을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0365] 추가 구현예로서, 트리글리세리드 강하를 필요로 하는 대상체의 트리글리세리드를 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0366] 추가 구현예로서, 체지방량 강하를 필요로 하는 대상체의 체지방량을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0367] 추가 구현예로서, 아디포넥틴 증가를 필요로 하는 대상체의 아디포넥틴을 높이는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0368] 추가 구현예로서, 렙틴 강하를 필요로 하는 대상체의 렙틴을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0369] 추가 구현예로서, 레지스틴 강하를 필요로 하는 대상체의 레지스틴을 낮추는 방법에 있어서, 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 또는 상기 화합물 또는 상기 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0370] 본원에 기재된 이러한 조합 또는 본원에 기재된 이러한 조합을 이용하는 방법 중의 하나 이상의 활성제는 오메가-3-카복실산(예를 들어, Epanova[®]), 오메가-3-산 에틸 에스테르(예를 들어, Lovaza[®] 또는 Omtryg[®]), 또는 아이코사펜트 에틸(예를 들어, Vascepa[®])을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

정의

[0372] 다음의 정의는 본 발명의 범위를 이해하는 데 도움이 되도록 제공된다.

[0373] 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 반응 조건 등을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 표시되지 않는 한, 하기 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 각각의 시험 측정에서 구해지는 표준편차에 따라 달라질 수 있는 근사치이다.

[0374] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 변수가 화학식에서 두 번 이상 발생하는 경우, 각 경우에서의 정의는 다른 경우에서의 정의와 독립적이다. 화학 구조와 화학명이 상충하는 경우, 화합물의 실체는 화학 구조에 의해 결정된다.

입체이성체

[0376] 본 발명의 화합물은 예를 들어 이중결합, 하나 이상의 비대칭 탄소 원자, 및 회전장애 결합을 함유할 수 있으므로, 이중결합 이성체(즉, 기하이성체(E/Z)), 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 회전장애이성체와 같은 입체이성체로서 존재할 수 있다. 따라서, 입체화학이 구체적으로 확인되지 않는 한, 본 발명의 범위는 입체이성체적으로 순수한 형태(예를 들어, 기하학적으로 순수, 거울상이성체적으로 순수, 부분입체이성체적으로 순수, 및 회전장애이성체적으로 순수) 및 본원에 개시된 임의의 화학 구조(전체 또는 부분)의 입체이성체 혼합물(예를 들어, 기하이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 회전장애이성체의 혼합물, 또는 전술한 임의의 것의 혼합물)을 포함하여, 예시된 화합물의 모든 가능한 입체이성체를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0377] 구조 또는 구조의 일부의 입체화학이 예를 들어 굵은 선 또는 점선으로 표시되지 않을 경우, 구조 또는 구조의 일부는 모든 입체이성체를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 구조 또는 구조의 일부의 입체화학이 예를 들어 굵은 선 또는 점선으로 표시되는 경우, 구조 또는 구조의 일부는 표시된 입체이성체만을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 물결선으로 그려진 겹합은 두 입체이성체를 모두 포괄함을 나타낸다. 이것은 분자의 나머지 부분에 대한 기의 부착점을 나타내는 결합에 수직으로 그려진 물결선과 혼동되어서는 안 된다.

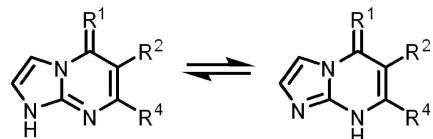
[0378] 본원에서 사용되는 "입체이성체" 또는 "입체이성체적으로 순수한" 화합물이란 용어는 해당 화합물의 다른 입체이성체가 실질적으로 없는 화합물의 하나의 입체이성체(예를 들어, 기하이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 회전장애이성체)를 지칭한다. 예를 들어, 1개의 키랄 중심을 갖는 입체이성체적으로 순수한 화합물은 그 화합물의 미러 이미지 거울상이성체가 실질적으로 없을 것이고, 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성체적으로 순수한 화합물은 그 화합물의 다른 거울상이성체 또는 부분입체이성체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성체적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과의 그 화합물의 하나의 입체이성체 및 약 20 중량% 이하의 그 화합물의 다른 입체이성체, 약 90 중량% 초과의 그 화합물의 하나의 입체이성체 및 약 10 중량% 이하의 그 화합물의 다른 입체이성체, 약 95 중량% 초과의 그 화합물의 하나의 입체이성체 및 약 5 중량% 이하의 그 화합물의 다른 입체이성체, 약 97 중량% 초과의 그 화합물의 하나의 입체이성체 및 약 3 중량% 이하의 그 화합물의 다른 입체이성체를 포함한다.

[0379] 본 발명은 또한 입체이성체적으로 순수한 형태를 포함하는 약학 조성물, 및 본원에 개시된 임의의 화합물의 입체이성체적으로 순수한 형태의 용도를 포괄한다. 추가로, 본 발명은 또한 본원에 개시된 임의의 화합물의 입체

이성체의 혼합물을 포함하는 약학 조성물, 및 상기 약학 조성물 또는 입체이성체의 혼합물의 용도를 포괄한다. 이러한 입체이성체 또는 이의 혼합물은 당업계에 잘 알려진 방법 및 본원에 개시된 방법에 따라 합성될 수 있다. 입체이성체의 혼합물은 키랄 컬럼 또는 키랄 분해제와 같은 표준기술을 사용하여 분해될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (WileyInterscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725; Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGrawHill, NY, 1962); 및 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, page 268 (Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)] 참조.

[0380] 호변이성체

[0381] 당업자에게 알려진 바와 같이, 본원에 개시된 특정 화합물은 하나 이상의 호변이성체의 형태로 존재할 수 있다. 하나의 화학 구조는 하나의 호변이성체의 형태를 나타내기 위해서만 사용될 수 있기 때문에, 편의상 소정 구조식의 화합물에 대한 언급은 상기 구조식의 다른 호변이성체를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 다음은 x, y, 및 z가 각각 N, C, 및 C인, 화학식 I의 화합물의 호변이성체를 예시한다.



[0382] 따라서, 본 발명의 범위는 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성체 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0384] 동위원소-표지 화합물

[0385] 추가로, 본 발명의 범위는 하나 이상의 원자가 원자 번호는 동일하지만 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 화학식 I의 화합물과 같은 본원에 개시된 화합물의 약학적으로 허용가능한 모든 동위원소-표지 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 ^2H 및 ^3H 와 같은 수소의 동위원소, ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C 와 같은 탄소의 동위원소, ^{36}Cl 과 같은 염소의 동위원소, ^{18}F 와 같은 불소의 동위원소, ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 아이오딘의 동위원소, ^{13}N 및 ^{15}N 과 같은 질소의 동위원소, ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O 와 같은 산소의 동위원소, ^{32}P 과 같은 인의 동위원소, 및 ^{35}S 와 같은 황의 동위원소를 포함한다. 화학식 I의 특정 동위원소-표지 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소(^3H) 및 탄소-14(^{14}C)는 혼입 용이성 및 손쉬운 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다. 중수소(^2H 또는 D)와 같은 동위원소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료적 이점(예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 투여량 감소)을 제공할 수 있으므로 일부 상황에서 유리할 수 있다. ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , 및 ^{13}N 과 같은 양전자 방출 동위원소에 의한 치환은 예를 들어 표적 점유율 조사를 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 동위원소-표지 화합물은 일반적으로, 당업자에게 알려진 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비표지 시약 대신 적절한 동위원소-표지 시약을 사용하여, 첨부된 일반 합성 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0386] 용매화물

[0387] 상기 논의된 바와 같이, 본원에 개시된 화합물 및 이의 입체이성체, 호변이성체, 및 동위원소-표지 형태, 또는 전술한 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염은 용매화 또는 비용매화 형태로 존재할 수 있다.

[0388] 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 약학적으로 허용가능한 하나 이상의 용매 분자를 포함하는 분자 복합체를 지칭한다. 용매가 물인 경우의 용매화물을 "수화물"이라고 한다.

[0389] 따라서, 본 발명의 범위는 본원에 개시된 화합물 및 이의 입체이성체, 호변이성체, 및 동위원소-표지 형태 또는 전술한 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염의 모든 용매화물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

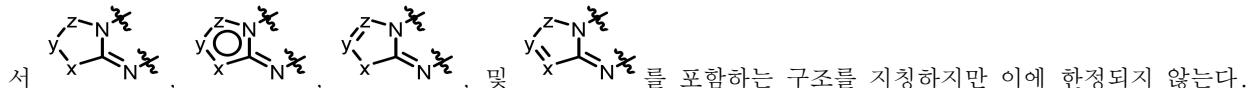
[0390] 기타 정의

[0391] 본 섹션은 본원에 개시된 화합물, 조성물, 및 용도의 범위를 설명하기 위해 사용되는 추가 용어를 정의한다.

- [0392] 본원에서 사용되는 용어 "C₁₋₃알킬", "C₁₋₄알킬", "C₂₋₆알킬", 및 "C₁₋₆알킬"은 각각 1 내지 3개, 1 내지 4개, 2 내지 6개, 및 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다. C₁₋₃알킬, C₁₋₄알킬, C₂₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0393] 본원에서 사용되는 용어 "C₂₋₄알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소를 지칭한다. 알케닐기는 직쇄 및 분지쇄 모이어티를 둘 다 포함한다. C₂₋₄알케닐의 대표적인 예는 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 및 부테닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0394] 본원에서 사용되는 용어 "C₂₋₄알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소를 지칭한다. 이 용어는 직쇄 및 분지쇄 모이어티를 둘 다 포함한다. C₃₋₆알키닐의 대표적인 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 및 3-부티닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0395] 본원에서 사용되는 용어 "C₁₋₄알킬아미노" 또는 "C₁₋₆알킬아미노"는 -NHR*을 지칭하며, 여기서 R*은 각각 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₄알킬 및 C₁₋₆알킬을 나타낸다. C₁₋₄알킬아미노 또는 C₁₋₆알킬아미노의 대표적인 예는 -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, 및 -NHCH(CH₃)₂를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0396] 본원에서 사용되는 용어 "C₃₋₅시클로알킬"은 고리 골격이 3 내지 5개의 탄소를 갖는 포화 탄소환 분자를 지칭한다. C₃₋₅시클로알킬의 대표적인 예는 시클로프로필 및 시클로부틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0397] 화학기에 대한 다른 용어의 접두사로 본원에서 사용된 용어 "듀테로"는 하나 이상의 수소 원자가 중수소("D" 또는 "²H")로 치환된 화학기의 변형을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₄듀테로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 D로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₄알킬을 지칭한다. C₁₋₄듀테로알킬의 대표적인 예는 -CH₂D, -CHD₂, -CD₃, -CH₂CD₃, -CDHCD₃, -CD₂CD₃, -CH(CD₃)₂, -CD(CHD₂)₂, 및 -CH(CH₂D)(CD₃)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0398] 본원에서 사용되는 용어 "디C₁₋₄알킬아미노" 또는 "디C₁₋₆알킬아미노"는 -NR*R**을 지칭하며, 여기서 R* 및 R**은 독립적으로 각각 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₄알킬 및 C₁₋₆알킬을 나타낸다. 디C₁₋₄알킬아미노 또는 디C₁₋₆알킬아미노의 대표적인 예는 -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₂CH₃)₂, 및 -N(CH(CH₃)₂)₂를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0399] 본원에서 사용되는 용어 "C₁₋₄알콕시" 또는 "C₂₋₆알콕시"는 -OR[#]을 지칭하며, 여기서 R[#]은 각각 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₄알킬기 또는 C₂₋₆알킬기를 나타낸다. C₁₋₄알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시, 및 부톡시를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. C₂₋₆알콕시의 대표적인 예는 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시, 및 부톡시를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0400] 본원에서 사용되는 용어 "할로겐"은 -F, -Cl, -Br, 또는 -I를 지칭한다.
- [0401] 화학기에 대한 다른 용어의 접두사로 본원에서 사용된 용어 "할로"는 하나 이상의 수소 원자가 본원에 정의된 바와 같은 할로겐으로 치환된 화학기의 변형을 지칭한다. 할로겐은 각각의 경우에 독립적으로 선택된다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₄할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₄알킬을 지칭한다. C₁₋₄할로알킬의 대표적인 예는 -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CHFCl, -CH₂CF₃, -CFHCF₃, -CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF(CHF₂)₂, 및 -CH(CH₂F)(CF₃)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0402] 본원에서 사용되는 용어 "5원 헤테로아릴" 또는 "6원 헤�테로아릴"은 하나 이상의 고리 탄소 원자 대신 N, S, 및 O로부터 선택되는 1개의 고리 헤�테로원자 및 임의로 1 또는 2개의 추가 고리 N 원자를 포함하는 2 또는 3개의 이중결합을 갖는 5 또는 6원 탄소 고리를 지칭한다. 5원 헤�테로아릴의 대표적인 예는 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 옥사졸릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 6원 헤테로아릴의 대표적인 예는 피리딜, 피리미딜, 피라질, 및 피리다질을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0403] 본원에서 사용되는 용어 "C₃₋₅헤테로시클로알킬" 또는 "C₃₋₄헤테로시클로알킬"은 고리 골격이 3 내지 5개의 탄소

또는 3 내지 4개의 탄소를 갖고 하나의 탄소 원자가 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자로 치환된 포화 탄소 환 분자를 지칭한다. C₃₋₅-헤테로시클로알킬의 대표적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 및 피롤리디닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. C₃₋₄-헤테로시클로알킬의 대표적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 및 옥세타닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0404] 본원에서 사용되는 "고리가 방향족, 불포화, 부분 포화, 또는 포화인 5원 고리"라는 어구는 화학식 I의 맥락에



[0405] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용가능한"이란 용어는 대상체, 특히 인간에게 사용되는 것으로 일반적으로 인식되는 편을 의미한다.

[0406] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능하고 모 화합물의 목적하는 약리활성을 갖는 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산, 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산 등과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염, 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알리미늄 이온으로 대체되거나, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민, 디시클로헥실아민 등과 같은 유기 염기와 배위결합할 때, 형성되는 염을 포함한다. 이러한 염의 추가 예는 문헌[Berge et al., J. Pharm. Sci. 66(1):1-19 (1977)]에서 찾을 수 있다. 또한, 문헌[Stahl et al., Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition (2011)] 참조.

[0407] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 본원에 개시된 화합물 또는 염과 조합하여 약학 조성물 또는 제형을 제조할 수 있는 광범위한 성분을 지칭한다. 일반적으로, 부형제는 희석제, 착색제, 비히클, 접착방지제, 활택제, 붕해제, 착향제, 코팅제, 결합제, 감미제, 윤활제, 흡착제, 보존제 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0408] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 인간 및 포유동물(영장류, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랙트, 및 마우스를 포함하지만 이에 한정되지 않음)을 지칭한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0409] 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상의가 기대하는 조직, 시스템, 또는 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어낼 본원에 개시된 화합물의 양을 지칭한다.

[0410] 본원에서 사용되는 용어 "체질량지수" ("BMI")는 대상체의 체중(kg)을 측정하고 이를 키(m)의 제곱으로 나누어 계산할 수 있다. 예를 들어, <https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/index.html>(마지막 접속일: 2019년 11월 4일) 참조. BMI는 인간과 같은 대상체의 체지방량을 나타내는 지표이다. BMI는 대상체가 건강한 체중인지 또는 체중 감소 치료를 받아야 하는지를 확인하기 위한 스크리닝 도구로 사용된다.

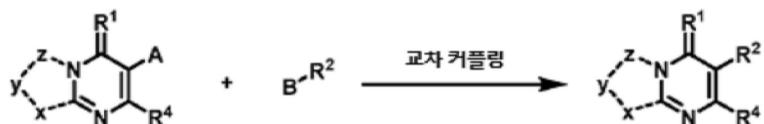
일반 합성 절차

[0412] 본원에 기재된 화합물은 본 섹션 및 다음 섹션에 설명된 절차에 따라 합성될 수 있다. 본원에 기재된 합성 방법은 단지 예시일 뿐이며, 본원에 개시된 화합물은 또한 당업자가 이해하는 바와 같이, 대안적 합성 전략을 사용하는 대안적 경로에 의해 합성될 수 있다. 본원에 제공된 일반 합성 절차 및 특정 실시예는 단지 예시일 뿐이며 어떠한 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.

[0413] 일반적으로, 화학식 I의 화합물은 하기의 반응식에 따라 합성될 수 있다. 하기의 반응식에 사용된 모든 변수는 달리 명시되지 않는 한, 화학식 I에 대해 정의된 변수이다. 모든 출발 물질은 예를 들어 Merck Sigma-Aldrich Inc., Fluorochem Ltd, 및 Enamine Ltd.로부터 상업적으로 이용가능하거나 당업계에 알려져 있으며, 공지된 절차에 따라 통상의 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 출발 물질은 또한 본원에 개시된 절차를 통해 합성될 수 있다. 본 섹션에서 논의되는 반응식에 대한 용매, 반응 온도, 및 시약과 같은 적합한 반응 조건은 본원에 제공된 예에서 찾을 수 있다.

[0414]

반응식 1



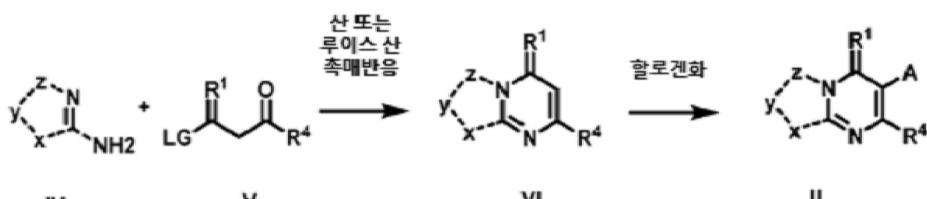
[0415]

[0416]

반응식 1에 예시된 바와 같이, 문헌에 기재되고 당업자에게 알려진 방법에 따라 적절한 리간드와 함께 팔라듐 또는 유사한 전이금속 촉매를 사용하여, 화학식 II의 중간체(A는 적합한 할로겐 원자(예를 들어, Br) 또는 유사한 반응성기를 나타냄)와 화학식 III의 중간체(B는 교차 커플링 반응(예를 들어, Suzuki)에서 보론산 에스테르와 같은 적합한 반응성 모이어티를 나타냄)의 반응에 의해 화학식 I의 화합물이 제조될 수 있다.

[0417]

반응식 2



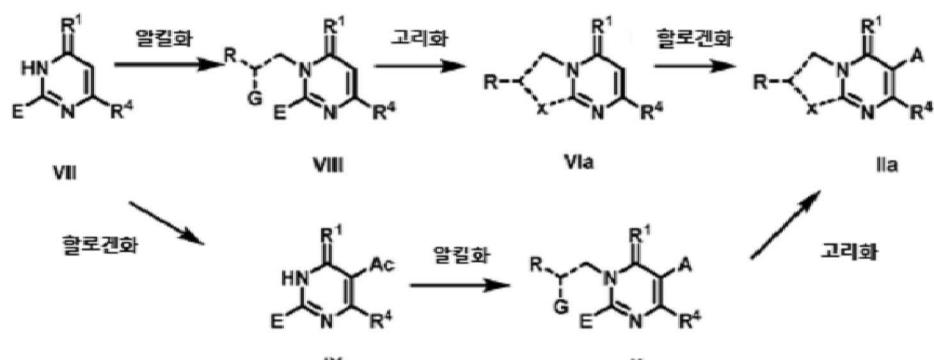
[0418]

[0419]

본원에 개시된 일부 화합물의 경우, 반응식 2에 예시된 바와 같이, 화학식 VI의 중간체를 적합한 용매 중의 N-브로모숙신이미드와 같은 적합한 할로겐화 시약으로 처리함으로써 화학식 II의 중간체가 제조될 수 있다. 화학식 VI의 중간체는 차례대로 화학식 IV의 중간체 또는 이의 염과 화학식 V의 시약(LG는 필요한 경우 가열 및/또는 산 또는 루이스 산의 존재에 의해 보조될 수 있는 축합 반응에서 알콕시기와 같은 적합한 이탈기를 나타냄)의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0420]

반응식 3



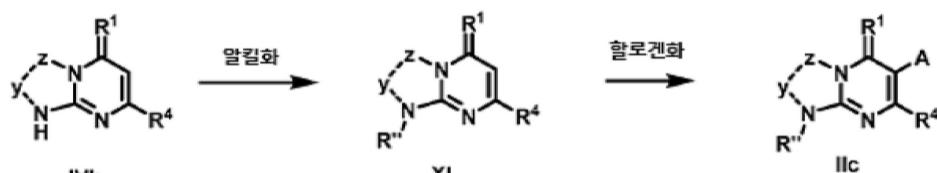
[0421]

[0422]

본원에 개시된 일부 화합물의 경우, 반응식 3에 예시된 바와 같이, x가 N, O 또는 S이고 y 및 z가 C인 화학식 IIa의 중간체는 다음과 같이 제조될 수 있다. E가 OH, NH₂, SH를 나타내는 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 호변이성체 및/또는 염을 적합한 이관능성 시약으로 알킬화하고, 이어서 고리화를 통해 E가 제2 반응성기 G와 반응하여 화학식 VIa의 바이시클릭 중간체를 형성할 수 있다. 화학식 VIa의 일부 화합물의 경우, 고리화 단계는 화학식 VIII의 중간체의 단리 없이 자발적으로 일어날 수 있다. 본원에 전술한 바와 같은 할로겐화는 화학식 IIa의 중간체를 제공할 것이다(예를 들어, 반응식 2 참조). 대안적으로, 화학식 VII의 화합물을 할로겐화하여 화학식 IX의 중간체를 제공하고, 이어서 알킬화를 통해 화학식 X의 중간체를 제공한 다음 고리화할 수 있다. 상기와 같이, 화합물 IIa의 일부 화합물의 경우, 고리화 단계가 자발적으로 일어날 수 있다.

[0423]

반응식 4

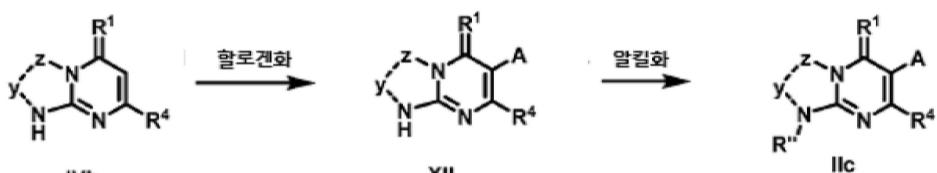


[0424]

본원에 개시된 일부 화합물의 경우, 반응식 4에 예시된 바와 같이, x 가 $\text{N}-\text{R}''$ 인 화학식 IIc의 중간체는 다음과 같이 제조될 수 있다. 상기 반응식 2 또는 반응식 3에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 IVb의 화합물을 염기 및 적합한 용매의 존재하에 적합한 알킬화제와 반응시켜 화학식 XI의 중간체를 제공하고, 이어서 이를 본원에 전술한 바와 같이 할로겐화하여 목적하는 화학식 IIc의 중간체를 제공할 수 있다.

[0426]

반응식 5



[0427]

본원에 개시된 일부 화합물의 경우, 반응식 5에 예시된 바와 같이, x 가 $\text{N}-\text{R}''$ 인 화학식 IIc의 중간체는 다음과 같이 제조될 수 있다. 상기 반응식 2 또는 반응식 3에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 IVb의 화합물을 전술한 바와 같이 할로겐화하여 화학식 XII의 중간체를 제공하고, 이어서 이를 염기 및 적합한 용매의 존재하에 적합한 알킬화제와 반응시켜 목적하는 화학식 IIc의 중간체를 제공할 수 있다.

[0429]

반응식 6

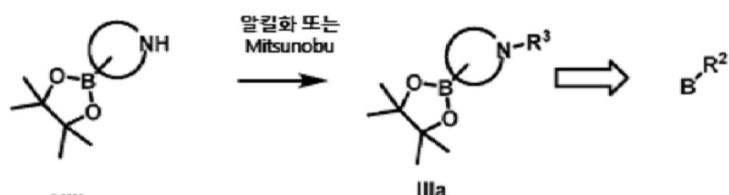


[0430]

본원에 개시된 일부 화합물의 경우, 반응식 6에 예시된 바와 같이, 상기 반응식 5에 기재된 바와 같이 제조된 화학식 XII의 중간체를 문헌에 기재되고 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 적합한 시약으로 처리하여 목적하는 중간체를 제공함으로써, x 가 N 이고 N 원자가 적합한 보호기 PG로 보호되는 화학식 IIId의 중간체를 제조할 수 있다. 적합한 보호기는 특히 당업자에게 알려진 *tert*-부틸옥시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(Cbz), 트리페닐메틸(Triptyl), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM), 플루오렌일메톡시카보닐(Fmoc)을 포함할 수 있다.

[0432]

반응식 7

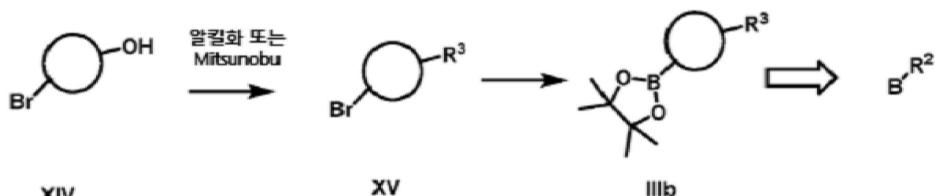


화학식 IIIa의 중간체를 제조할 수 있다.

예 정의된 바와 같은 (질소 원자 상에서 R^3 로 치환됨)인 화학식 IIIa의 중간체를 제조할 수 있다.

[0435]

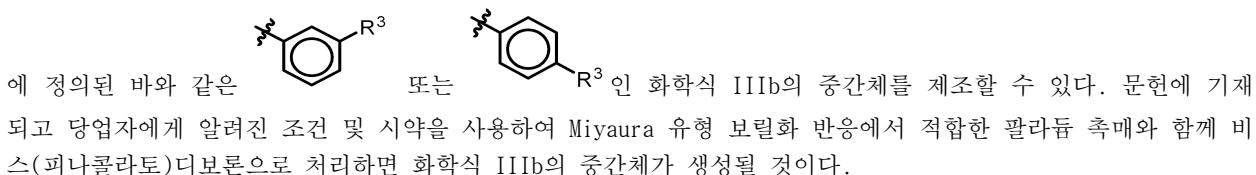
반응식 8



[0436]

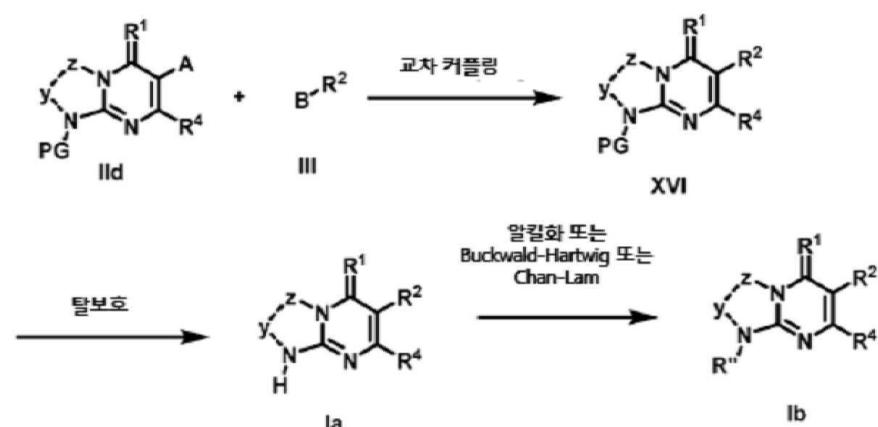
[0437]

본원에 개시된 일부 화합물의 경우, 반응식 8에 예시된 바와 같이, 화학식 XIV의 하이드록시 치환 브로모벤젠을 Mitsunobu 유형 반응에서 문헌에 기재되고 당업자에게 알려진 활성화 시약의 존재하에 적합한 알코올과, 또는 적합한 염기의 존재하에 적합한 알킬화제와 반응시켜 화학식 XV의 중간체를 제공함으로써, 고리 시스템이 본원



[0438]

방정식 9



[0439]

[0440]

반응식 9에 예시된 바와 같이 x가 N-H 또는 N-R'인 본원에 개시된 일부 화합물의 경우, 상기 방응식 6에 기재된 바와 같이 합성된 화학식 IIId의 중간체(PG는 적합한 보호기임)를 반응식 1에 기재된 바와 같은 교차 커플링 반응에서 화학식 III의 중간체와 반응시켜(예를 들어, 반응식 7 및 8 참조) 화학식 XVI의 중간체를 제공할 수 있다. 이어서, 적합한 조건에서 보호기를 제거하여 화학식 Ia의 생성물을 제공할 수 있다. 이는 임의로, 문헌에 기재되고 당업자에게 알려진 조건 및 시약을 사용하여 Buckwald-Hartwig, Chan-Lam과 같은 전이금속 촉매 교차 커플링 반응, 또는 유사한 반응에서 적합한 (헤테로)방향족 보론산 또는 에스테르, 브롬화물, 할로겐화물 또는 유사 물질과 함께, 또는 염기의 존재하에 적합한 알킬화 시약과 함께 알킬화에 의해 추가로 치환되어 화학식 Ib의 생성물을 제공할 수 있다.

[0441]

당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 합성 반응식 및 대표적인 예는 본 출원에 기재되고 청구된 화합물이 합성될 수 있는 모든 수단의 포괄적인 목록을 포함하고자 하는 것이 아니다. 추가의 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 또한, 상기 다양한 합성 단계를 대안적인 시퀀스 또는 순서로 수행하여 목적 화합물을 제공할 수 있다.

[0442]

본원에 기재된 화합물의 정제 방법은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어, 결정화, 크로마토그래피(예를 들어, 액상 및 기상), 추출, 증류, 분쇄, 및 역상 HPLC를 포함한다.

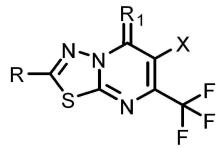
[0443]

본 발명은 최종 목적 화합물을 수득하기 전에, 단리되었든 인시튜로 생성되어 단리되지 않았든, 기재된 합성 절차로부터 생성된 구조를 포함하여, "중간체" 화합물을 추가로 포함한다. 이를 중간체는 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 중간체 화합물의 예시적인 구현예가 이하 제시되어 있다.

[0444]

구현 예 84로서, 화학식 I-1의 화합물이 본원에 제공되며,

[0445] [화학식 I-1]



[0446] 상기 식에서

[0448] X는 H 또는 Br이고,

[0449] R^1 은 O, S, 또는 NH이고,[0450] R은 H, F, Cl, -OH, -CN, $-CO(C_{1-4}\text{알킬})$, $-S(O)_n(C_{1-4}\text{알킬})$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}\text{알킬})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}\text{알킬})$, $-CO(\text{디}C_{1-4}\text{알킬아미노})$, $-NH(COC_{1-4}\text{알킬})$, $-N(C_{1-4}\text{알킬})C(=O)F$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $-CH_2(C_{3-5}\text{헤테로시클로알킬})$, $C_{1-4}\text{드테로시클로알킬}$, $C_{3-4}\text{드테로시클로알킬}$, $C_{2-4}\text{알케닐}$, $C_{2-4}\text{알카닐}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{드테로알콕시}$, 5원 헤테로아릴, 또는 6원 헤테로아릴이고,[0451] $C_{1-4}\text{알킬}$ 기는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $-NH_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 $-S(O)_n(C_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,[0452] $C_{1-4}\text{알콕시}$ 기는 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 할로겐으로 임의로 치환되거나 또는 -OH, -CN, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $-NH_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 $-S(O)_n(C_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,[0453] $-CH_2(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $C_{3-4}\text{헤테로시클로알킬}$, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴 기는 할로겐, -OH, -CN, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-NH_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 $-S(O)_n(C_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0454] 구현예 85로서, 구현예 84에 있어서, X는 H인, 화합물이 본원에 제공된다.

[0455] 구현예 86로서, 구현예 84에 있어서, X는 Br인, 화합물이 본원에 제공된다.

[0456] 구현예 87로서, 구현예 84 내지 86 중 어느 한 구현예에 있어서, R^1 은 O인, 화합물이 본원에 제공된다.

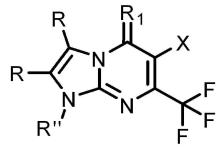
[0457] 구현예 88로서, 구현예 84 내지 87 중 어느 한 구현예에 있어서, R은 메틸인, 화합물이 본원에 제공된다.

[0458] 구현예 89로서, 구현예 84 내지 87 중 어느 한 구현예에 있어서, R은 메톡시인, 화합물이 본원에 제공된다.

[0459] 구현예 90으로서, 구현예 84 내지 87 중 어느 한 구현예에 있어서, R은 하이드록시메틸인, 화합물이 본원에 제공된다.

[0460] 구현예 91로서, 화학식 I-2의 화합물

[0461] [화학식 I-2]



[0463] 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공되며, 상기 식에서

[0464] X는 H 또는 Br이고,

[0465] R^1 은 O, S, 또는 NH이고,[0466] R은 H, 할로겐, -OH, -CN, $-CO(C_{1-4}\text{알킬})$, $-S(O)_n(C_{1-4}\text{알킬})$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}\text{알킬})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}\text{알킬})$, $-CO(\text{디}C_{1-4}\text{알킬아미노})$, $-NH_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, $-NH(COC_{1-4}\text{알킬})$, $-N(C_{1-4}\text{알킬})C(=O)F$, $C_{1-4}\text{알킬}$,

$-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $-CH_2(C_{3-5}\text{헵테로시클로알킬})$, $C_{1-4}\text{헵테로알킬}$, $C_{3-5}\text{시클로알킬}$, $C_{3-4}\text{헵테로시클로알킬}$, $C_{2-4}\text{알케닐}$, $C_{2-4}\text{알키닐}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{헵테로알콕시}$, 페닐 , 5원 헵테로아릴, 및 6원 헵테로아릴이고,

[0467] $C_{1-4}\text{알킬기}$ 는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $-\text{NH}_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 $-\text{S(O)}_n(C_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0468] $C_{1-4}\text{알콕시기}$ 는 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 할로겐으로 임의로 치환되거나 또는 $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $-\text{NH}_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 $-\text{S(O)}_n(C_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0469] $-(CH_2(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $C_{3-4}\text{헵테로시클로알킬}$, 페닐 , 5원 헵테로아릴, 및 6원 헵테로아릴 기는 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{NH}_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 $-\text{S(O)}_n(C_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0470] R'' 은 H, 2-트리메틸실릴에톡시메틸, $-\text{OH}$, $-\text{CO}(C_{1-4}\text{알킬})$, $-\text{S(O)}_n(C_{1-4}\text{알킬})$, $-\text{COO}(C_{1-4}\text{알킬})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(C_{1-4}\text{알킬})$, $-\text{CO}(\text{디}C_{1-4}\text{알킬아미노})$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $-\text{CH}_2(C_{3-5}\text{헵테로시클로알킬})$, $C_{1-4}\text{헵테로알킬}$, $C_{3-5}\text{시클로알킬}$, $C_{3-4}\text{헵테로시클로알킬}$, $C_{2-4}\text{알케닐}$, $C_{2-4}\text{알키닐}$, 페닐 , 5원 헵테로아릴, 또는 6원 헵테로아릴이고,

[0471] $C_{1-4}\text{알킬기}$ 는 1 내지 4개의 F로 임의로 치환되거나 또는 $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $-\text{NH}_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 $-\text{S(O)}_n(C_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되고,

[0472] $-(CH_2)_m(C_{3-5}\text{시클로알킬})$, $C_{3-4}\text{헵테로시클로알킬}$, 페닐 , 5원 헵테로아릴, 및 6원 헵테로아릴 기는 할로겐, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{NH}_2$, $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 디 $C_{1-4}\text{알킬아미노}$, 및 $-\text{S(O)}_n(C_{1-4}\text{알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0473] 단, X가 H이고 R'' 이 2-트리메틸실릴에톡시메틸이 아닌 경우, R은 H, $C_{1-4}\text{알킬}$, 또는 페닐 이 아니다.

[0474] 구현예 92로서, 구현예 91에 있어서, X는 H인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0475] 구현예 93으로서, 구현예 91에 있어서, X는 Br인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0476] 구현예 94로서, 구현예 91 내지 93 중 어느 한 구현예에 있어서, R^1 은 0인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0477] 구현예 95로서, 구현예 93 또는 94에 있어서, R은 H인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0478] 구현예 96으로서, 구현예 93 또는 94에 있어서, R은 Cl인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0479] 구현예 97로서, 구현예 93 또는 94에 있어서, R은 하이드록시메틸인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0480] 구현예 98로서, 구현예 93 또는 94에 있어서, R은 메틸인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0481] 구현예 99로서, 구현예 91 내지 98 중 어느 한 구현예에 있어서, R'' 은 H인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0482] 구현예 100으로서, 구현예 91 내지 98 중 어느 한 구현예에 있어서, R'' 은 메틸인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0483] 구현예 101로서, 구현예 91 내지 98 중 어느 한 구현예에 있어서, R'' 은 CD_3 인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0484] 구현예 102로서, 구현예 91 내지 98 중 어느 한 구현예에 있어서, R'' 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0485] 구현예 103으로서, 구현예 91 내지 98 중 어느 한 구현예에 있어서, R'' 은 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 인, 화합물 또는 이의 호변이성체가 본원에 제공된다.

[0486] 구현예 104로서, 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)파라졸인 화합물이 본원에 제공된다.

실시예

[0488] 본 섹션은 화학식 I의 화합물의 특정 실시예 및 이의 제조 방법을 제공한다.

약어 목록

표 1

AcOH	아세트산
aq 또는 aq.	수성
BOC 또는 Boc	tert-부틸옥시카보닐
Cu(OTf) ₂	구리 트리플루오로메탄설포네이트
Cy	시클로헥산
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIAD	디이소프로필 아조디포르메이트
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 셀록사이드
Dppf, DPPF, 또는 dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
ESI 또는 ES	전기분무 이온화
Et	에틸
Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
g	그램
h	시간
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
iPr	이소프로필
iPr ₂ NEt 또는 DIPEA	N-에틸 디이소프로필아민(Huenig 염기)
KOAc	포타슘 아세테이트
LC MS, LCMS, LC-MS, 또는 LC/MS	액체 크로마토그래피 질량 분광법
m/z	질량을 전하로 나눈 값
Me	메틸
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
μL	마이크로리터
mg	밀리그램
min	분
mL 또는 ml	밀리리터
MS	질량 스펙트럼
Ms	메탄설포닐
MsCl	염화메탄설폰일
NBS	N-브로모숙신이미드
NCS	N-클로로석신이미드
NIS	N-아이오도숙신이미드
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
NMR	핵자기 공명
Pd(amphos)Cl ₂	비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
Pd(dtbpf)Cl ₂	1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센-팔라듐 디클로라이드
Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
Ph	페닐

PPh ₃	트리페닐포스핀
PPSE	트리메틸실릴 폴리포스페이트
RuPhos Pd G2	클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로포시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)
p-TsOH	p-톨루엔설판산
RP	역상
RT 또는 rt 또는 r.t.	실온
sat. 또는 satd.	포화
SEMC1	2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸실란
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
SPhos	2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐
TBAF	테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
TBAI	테트라-n-부틸암모늄 아이오다이드
TBDMSCl	tert-부틸-클로로-디메틸실란
TEA 또는 Et ₃ N	트리메틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TTIP	티타늄(IV) 이소프로포사이드
XPhos Pd G1	(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 클로라이드

[0491] 일반 분석 및 정제 방법

[0492] 본원에 제공된 특정 화합물을 제조하는 데 사용된 일반 분석 및 정제 방법에 대한 설명이 본 섹션에 제공된다.

크로마토그래피:

[0494] 달리 명시되지 않는 한, 플래시 실리카(SiO₂)로 미리 충전된 Biotage 브랜드 실리카겔 컬럼 또는 역상 플래시 실리카(C18)를 통해 미정제 물질 또는 농축물을 통과시켜 미정제 생성물을 함유 잔류물을 정제하고, 표시된 용매 구배로 컬럼에서 생성물을 용리시켰다. 예를 들어, (330 g SiO₂, 0~40% EtOAc/헥산)의 기재는 330 g의 실리카로 충전된 컬럼으로부터 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc의 용매 구배로 용리시켜 생성물을 얻었음을 의미한다.

분취용 HPLC 방법:

[0496] 본원에 기재된 화합물은 그렇게 명시된 경우 다음 2개의 HPLC 컬럼 중 하나를 사용하는 Waters Fractionlynx 세미-분취용 HPLC-MS 시스템을 사용하여 역상 HPLC를 통해 정제된 것이다: (a) Phenomenex Gemini 컬럼(5 미크론, C18, 150x30 mm) 또는 (b) Waters X-select CSH 컬럼(5 미크론, C18, 100x30 mm).

[0497] 기기를 통한 일반적인 실행은 물(0.1% 포름산) 중 10%(v/v)에서 100% MeCN(0.1% v/v 포름산)으로의 선형 구배로 10분에 걸쳐 45 mL/분으로 용리시키는 것을 포함하며, 조건은 최적의 분리를 달성하기 위해 변경될 수 있다.

양성자 NMR 스펙트럼:

[0499] 달리 명시되지 않는 한, 모든 ¹H NMR 스펙트럼은 300, 400, 또는 500 MHz에서 Bruker NMR 기기로 수집되었다. 그렇게 특성화 될 경우, 관찰된 모든 양성자는 내부 용매 피크를 기준으로 사용하여 테트라메틸실란(TMS)으로부터 다운필드로 백만분율(ppm)로 보고된다.

질량 스펙트럼(MS)

[0501] 달리 명시되지 않는 한, 출발물질, 중간체, 및/또는 예시 화합물에 대한 모든 질량 스펙트럼 데이터는 [M+H]⁺ 분자 이온을 갖는 질량/전하(m/z)로 보고된다. 보고된 분자 이온은 Waters Acquity UPLC/MS 시스템을 사용하여 전자분무 검출 방법(일반적으로 ESI MS라고 함)에 의해 얻어졌다. 브롬 등과 같은 동위원소 원자를 갖는 화합물은 일반적으로, 당업자가 이해하는 바와 같이, 검출된 동위원소 패턴에 따라 보고된다.

화합물명

[0503] 본원에 개시되고 기재된 화합물은 ChemAxon Ltd의 JChem for Excel 18.22.1.7과 함께 제공되는 IUPAC 명명 기능을 사용하여 명명되었다.

[0504]

특정 실시예

[0505]

본 섹션에서는 본원에 제공된 특정 실시예의 화합물을 합성하는 절차를 제공한다. 모든 출발 물질은 달리 명시되지 않는 한, Merck Sigma-Aldrich Inc., Fluorochem Ltd 또는 Enamine Ltd로부터 상업적으로 이용가능하거나 당업계에 알려져 있으며, 공지된 절차에 따라 통상의 기술을 사용하여 합성될 수 있다.

[0506]

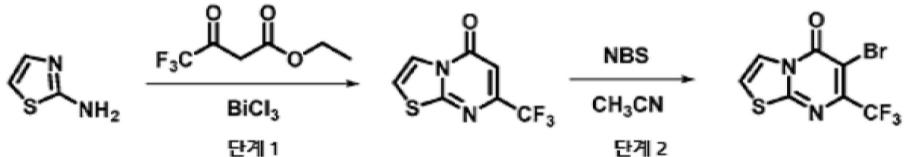
중간체의 합성:

[0507]

중간체 1A

[0508]

6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온



[0509]

단계 1: 7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온

[0510]

2-티아졸아민(1.0 g, 9.99 mmol), 에틸 4,4,4-트리플루오로아세토아세테이트(7.3 mL, 49.93 mmol), 및 비스무트(III) 트리클로라이드(0.31 g, 1.0 mmol)의 반응 혼합물을 120°C에서 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 20~80% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(0.53 g, 2.4 mmol, 24% 수율)을 미색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 221.0 [M+H]⁺.

[0511]

단계 2: 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온

[0512]

N-브로모속신이미드(420 mg, 2.36 mmol)를 CH₃CN(16.3 mL) 중 7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(520 mg, 2.36 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(654 mg, 2.19 mmol, 93% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 299.0/301.0 [M+H]⁺.

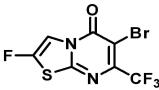
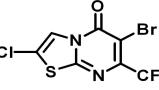
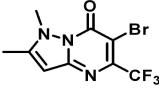
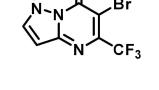
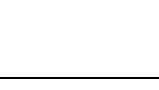
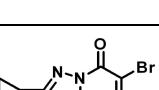
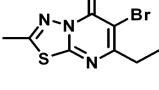
[0513]

아래 표 2에 기재된 중간체 1B 내지 1M을 상기 중간체 1A, 단계 1 및 2에 대해 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 2

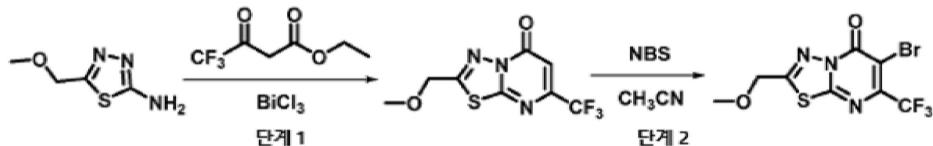
[0514]

Int.#	화학 구조	명칭	LC/MS (ESI ⁺) m/z	조건	시약
1B		6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온	단계 1: 235.0 단계 2: 312.9/314.9	단계 1: 100 °C, 15시간 단계 2: 50°C, 3시간	단계 1: 5-메틸-2-티아졸아민 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1C		6-브로모-3-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온	단계 1: 235.3 단계 2: 313.1/315.2	단계 1: 120 °C, 6시간 단계 2: 50°C, 3시간	단계 1: 4-메틸-2-티아졸아민 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1D		6-브로모-3,7-비스(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온	단계 1: 289.0 단계 2: 367.0/369.0	단계 1: 120 °C, 72시간 단계 2: 90°C, 16시간	단계 1: 4-(트리플루오로메틸)-2-티아졸아민 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르

1E		6-브로모-2-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	단계 1: 239. 0단계 2: 317.0/319.0	단계 1: 120 °C, 6시간 단계 2: 80°C, 6시간	단계 1: 5-플루오로-1,3-티아졸-2-아민 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1F		6-브로모-2-클로로-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	단계 1: 255. 1단계 2: 333.0/335.0/ 337.0	단계 1: 100 °C, 2시간 단계 2: 50°C, 5시간	단계 1: 5-클로로-1,3-티아졸-2-아민(Enamine) 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1G		6-브로모-1,2-디메틸-5-(트리플루오로메틸)파라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	단계 1: 232. 0단계 2: 310.0/312.0	단계 1: 120 °C, 24시간 단계 2: 실온, 6시간	단계 1: 1,5-디메틸-1H-파라졸-3-아민 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1H		6-브로모-1-메틸-5-(트리플루오로메틸)파라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	단계 1: 218. 0단계 2: 296.0/298.0	단계 1: 120 °C, 24시간 단계 2: 실온, 4시간	단계 1: 3-아미노-1-메틸-1H-파라졸 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1I		6-브로모-1,3-디메틸-5-(트리플루오로메틸)파라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	단계 1: 232. 1단계 2: 310.2/312.2	단계 1: 120 °C, 24시간 단계 2: 실온, 2시간	단계 1: 1,4-디메틸파라졸-3-아민(Enamine) 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1J		6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5-온	단계 1: 219.1 단계 2: 296.9/298.9	단계 1: 100 °C, 48시간 단계 2: 실온, 48시간	단계 1: 2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-아민(Enamine) 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1K		6-브로모-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	단계 1: 220.0 단계 2: 297.9/299.9	단계 1: 100 °C, 48시간 단계 2: 실온, 96시간	단계 1: 1-메틸테트라졸-5-아민 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1L		6-브로모-2-시클로프로필-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	단계 1: 262. 1단계 2: 340.0/342.0	단계 1: MW, 120°C, 14시간 단계 2: 80°C, 20시간	단계 1: 5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-아민(Enamine) 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
1M		6-브로모-7-에틸-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	단계 1: 196. 0단계 2: 274.0/276.0	단계 1: MW, 120°C, 10시간 단계 2: 실온, 2시간	단계 1: 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-아민(Enamine) 및 3-옥소펜탄산 에틸 에스테르

[0516]

6-브로모-2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



[0517]

[0518]

단계 1: 2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온

[0519]

5-(메톡시메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-아민(1.50 g, 10.33 mmol, Enamine), 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르(8.47 mL, 51.66 mmol), 및 비스무트(III) 트리클로라이드(190 mg, 1.03 mmol)의 혼합물을 120°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 10~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(1.04 g, 3.92 mmol, 38% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 266.1 [M+H]⁺.

[0520]

단계 2: 6-브로모-2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온.

[0521]

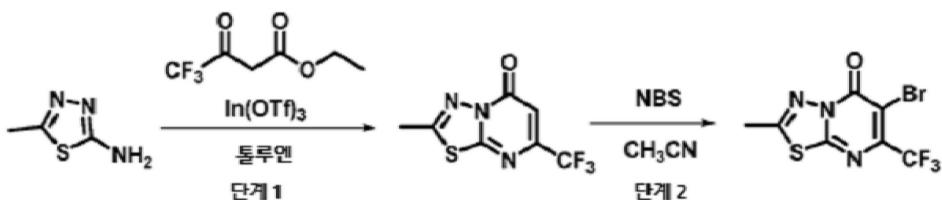
MeCN(7.2 mL) 중 2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(600 mg, 2.24 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(598 mg, 3.36 mmol)의 용액을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 추가의 N-브로모숙신이미드(100 mg, 0.56 mmol)를 첨가하고 6시간 동안 계속 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고, EtOAc에 용해한 후, 포화 수성 Na₂S₂O₃, NaHCO₃ 용액, 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 30~60% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 6-브로모-2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(350 mg, 1.02 mmol, 45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 344.0/346.0 [M+H]⁺.

[0522]

중간체 3A

[0523]

6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온



[0524]

단계 1: 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1.3.4]티아디아졸로[3.2-a]페리미딘-5-온

[0526]

4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르(33.14 mL, 225.36 mmol) 및 인듐(III) 트리플루오로메탄설포네이트(5.31 g, 9.39 mmol)를 톨루엔(210 mL) 중 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-아민(21.63 g, 187.8 mmol, Enamine)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 24시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각하고 진공하에 여과하였다. 고체를 버리고 용액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(600 mL)와 물(600 mL) 사이에 분배하고 2개의 상을 분리하였다. 유기층을 물(600 mL)로 세척하고 감압하에 농축하였다. 시클로헥산(100 mL)을 잔류물에 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 시클로헥산으로 세척하고 진공하에 건조하여 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(24.1 g, 102.47 mmol, 55% 수율)을 미색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 236.0 [M+H]⁺.

[0527]

단계 2: 6-부로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸류[3,2-a]페리미티-5-온

[0528]

N-브로모숙신이미드(20.06 g, 112.72 mmol)를 MeCN(206.6 mL) 중 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(24.1 g, 102.47 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(200 mL) 및 물(800 mL)을 밴용 혼합물에 천천히 첨가하였고, 100 mL의 1M HCl 용액을 첨가하여 pH 7.0으로 조절하였다. 혼합물을 0°C에서 10분간 저온에서 치광하였다. 치광된 혼합물을 100 mL의 1M HCl 용액을 첨가하여 pH 7.0으로 조절하였다. 혼합물을 0°C에서 10분간 저온에서 치광하였다.

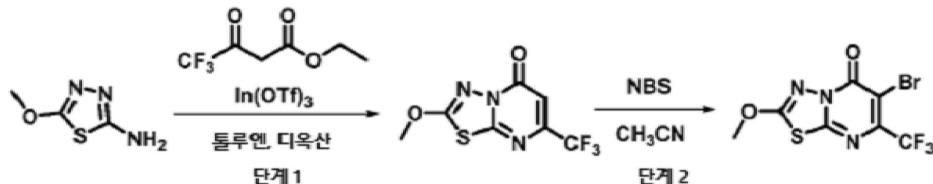
다. 혼탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 얻어진 고체를 진공하에 여과하고, 물(50 mL)로 세척하고 고진공 하에 건조하여 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(25.47 g, 81.09 mmol, 79% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 313.9/316.0 [M+H]⁺.

[0529]

중간체 4A

[0530]

6-브로모-2-메톡시-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



[0531]

단계 1: 2-메톡시-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0532]

톨루엔(50 mL) 및 1,4-디옥산(5 mL) 중 5-메톡시-1,3,4-티아디아졸-2-아민(1.7 g, 12.96 mmol, Enamine), 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르(9.47 mL, 64.81 mmol), 및 인듐(III) 트리플루오로메탄설포네이트(728.5 mg, 1.3 mmol)의 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 감압하에 농축하였다. 수득한 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 3~100% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 2-메톡시-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(548 mg, 2.18 mmol, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 252.0 [M+H]⁺.

[0533]

단계 2: 6-브로모-2-메톡시-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0534]

MeCN(10 mL) 중 2-메톡시-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(548.0 mg, 2.18 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(582.43 mg, 3.27 mmol)의 혼합물을 80°C에서 48시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc로 회석한 후, 포화 수성 Na₂S₂O₃ 및 NaHCO₃ 용액과 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 수득한 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~80% EtOAc / 시클로헥산)로 정제하여 6-브로모-2-메톡시-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(577 mg, 1.75 mmol, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 329.9/332.0 [M+H]⁺.

[0535]

[0536] 아래 표 3에 기재된 중간체 4B를 상기 중간체 4A, 단계 1 및 2에 대해 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 3

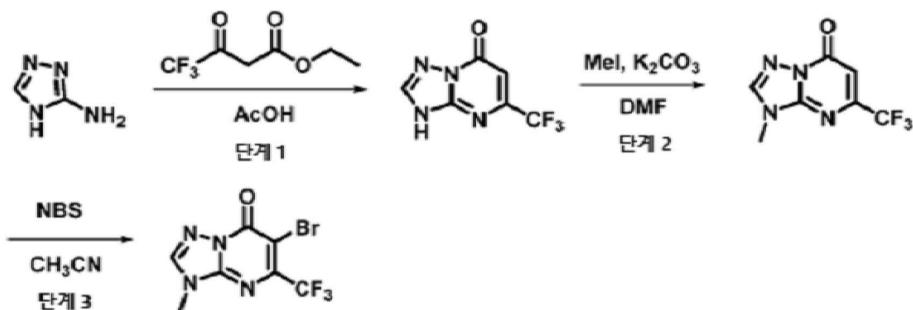
Int.#	화학 구조	명칭	LC/MS (ESI ⁺) m/z	방법 변경	시약
4B		6-브로모-2-(하이드록시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온	단계 1: 251.1 단계 2: 329.0/331.0	단계 1: 80°C, 48시간 단계 2: 80°C, 48시간	단계 1: (2-아미노-1,3-티아졸-5-일)메탄올 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르

[0537]

중간체 5A

[0539]

6-브로모-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온



[0540]

단계 1: 5-(트리플루오로메틸)-3H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온

[0542]

4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르(2.09 mL, 14.27 mmol)를 아세트산(9 mL) 중 4H-1,2,4-트리아졸-3-아민(1.0 g, 11.89 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 침전물을 여과하고, Et₂O로 세척하고 건조하여 5-(트리플루오로메틸)-3H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온(910 mg, 4.458 mmol, 37% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 205.0 [M+H]⁺.

[0543]

단계 2: 3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온

[0544]

탄산포타슘(731 mg, 5.29 mmol)을 DMF(30 mL) 중 5-(트리플루오로메틸)-3H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온(900.0 mg, 4.41 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 이어서 10분 후에 아이오도메탄(0.3 mL, 4.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂: 40~100% EtOAc/ 시클로헥산)로 정제하여 3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온(130 mg, 0.6 mmol, 14% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 219.1 [M+H]⁺.

[0545]

단계 3: 6-브로모-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온

[0546]

중간체 1-A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온을 사용하여 반응을 수행하고 혼합물을 2시간 동안 80 °C로 가열하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 297.1/299.1 [M+H]⁺.

[0547]

표 4에 기재된 중간체 5B를 상기 중간체 5A, 단계 1, 2, 및 3에 대해 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 4

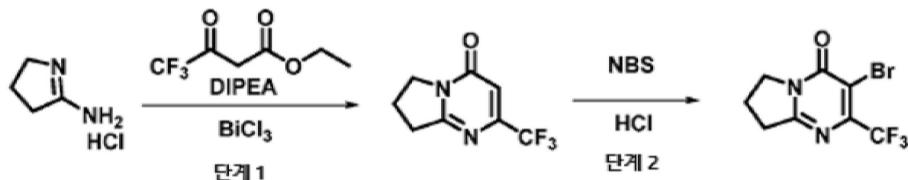
Int.#	화학 구조	명칭	LC/MS (ESI ⁺) m/z	방법 변경	시약
5B		6-브로모-2,3-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온	단계 1: 219.1 단계 2: 233.3 단계 3: 311.0/313.0	단계 2: 실온, 22시간 단계 3: 80 °C, 8시간	단계 1: 5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-아민 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르

[0549]

중간체 6A

[0550]

3-브로모-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]파리미딘-4-온



[0551]

단계 1: 2-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]파리미딘-4-온

[0553]

3,4-디하이드로-2H-피롤-5-아민 하이드로클로라이드(1.0 g, 8.29 mmol), 에틸 4,4,4-트리플루오로아세토아세테이트(6.1 mL, 41.47 mmol), 비스무트(III) 트리클로라이드(0.26 g, 0.83 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.44 mL, 8.29 mmol)의 반응 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~70% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 2~50% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 2-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]파리미딘-4-온(440 mg, 2.16 mmol, 26% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 205.0 [M+H]⁺.

[0554]

단계 2: 3-브로모-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]파리미딘-4-온

[0555]

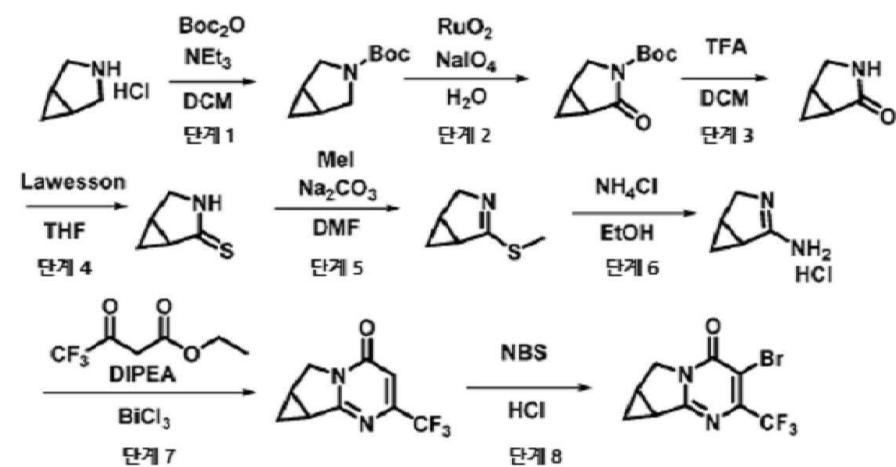
물(15 mL) 및 HCl(물 중 2N 용액, 0.92 mL, 1.84 mmol) 중 2-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]파리미딘-4-온(375 mg, 1.84 mmol)의 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. N-브로모모숙신이미드(409 mg, 2.3 mmol)를 첨가하고 밤새 교반을 계속하였다. 추가로 N-브로모모숙신이미드(490 mg, 2.75 mmol)를 첨가하고 24시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각하고, 1N NaOH 수용액으로 처리하고(pH 8까지), DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~70% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 3-브로모-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]파리미딘-4-온(190 mg, 0.67 mmol, 37% 수율)을 미색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 283.0/285.0 [M+H]⁺.

[0556]

중간체 7A

[0557]

3-브로모-2-(트리플루오로메틸)-6,6a,7,7a-테트라하이드로시클로프로파[1,2]피롤로[4,5-a]파리미딘-4-온



[0558]

단계 1: tert-부틸 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

[0560]

건조 DCM(41.7 mL) 중 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 하이드로클로라이드(2.5 g, 20.9 mmol), 트리에틸아민(6.1 mL, 43.9 mmol), 및 디-tert-부틸 디카보네이트(5 g, 23 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl 용액을 첨가하고, 2개의 상을 분리하고, 수성상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 tert-부틸 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(3.83 g, 20.9

mmol, 100% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 184.0 [M+H]⁺.

[0561] 단계 2: tert-부틸 4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

[0562] 이산화류테늄 수화물(32.2 mg, 0.21 mmol)을 물(168 mL) 중 파아이오딘산소듐(16.8 g, 78.74 mmol)의 10% 용액에 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, EtOAc(56 mL) 중 tert-부틸 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(3.83 g, 20.9 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상에 이소프로필 알코올(20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 침전물을 여과하여 제거하였다. 여액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 조심스럽게 농축하여 tert-부틸 4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(4.1 g, 20.9 mmol, 100% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 198.3 [M+H]⁺.

[0563] 단계 3: 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-4-온

[0564] DCM(15 mL) 중 tert-부틸 4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(4.1 g, 20.9 mmol) 및 트리플루오로아세트산(3.81 mL, 49.74 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 훈청하고, DCM(3x)으로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 조심스럽게 농축하여 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-4-온(1.5 g, 15.44 mmol, 74% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.03 (br. s., 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.14 (d, J=10.3 Hz, 1H), 1.90 (dq, J=4.4, 5.9 Hz, 1H), 1.62 (tddd, J=1.5, 3.1, 5.8, 8.6 Hz, 1H), 1.01 (dt, J=4.0, 8.0 Hz, 1H), 0.45 (q, J=4.0 Hz, 1H).

[0565] 단계 4: 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-4-티온

[0566] THF(5.7 mL) 중 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-4-온(500 mg, 5.15 mmol) 및 Lawesson 시약(1.25 g, 3.09 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-4-티온(450 mg, 3.98 mmol, 77% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33 – 0.46 (m, 1H) 1.10 – 1.26 (m, 1H) 2.04 (m, 1H) 2.22 – 2.32 (m, 1H) 3.46 (d, J=12.54 Hz, 1H) 3.65 (dd, J=12.54, 6.16 Hz, 1H) 9.40 – 9.63 (m, 1H).

[0567] 단계 5: 4-메틸설파닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-엔

[0568] DMF(18.8 mL) 중 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-4-티온(425 mg, 3.76 mmol), 탄산소듐(438 mg, 4.13 mmol), 및 아이오도메탄(0.26 mL, 4.13 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 조심스럽게 농축하여 4-메틸설파닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-엔(475 mg, 3.76 mmol, 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 127.9 [M+H]⁺.

[0569] 단계 6: 3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-엔-4-아민 하이드로클로라이드

[0570] 무수 에탄올(9 mL) 중 4-메틸설파닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-엔(475 mg, 3.76 mmol) 및 염화암모늄(221 mg, 4.13 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 환류 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 미정제 3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-엔-4-아민 하이드로클로라이드(500 mg, 3.76 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.62 – 0.69 (m, 1H) 1.34 (m, 1H) 2.16 – 2.26 (m, 1H) 2.34 (m, 1H) 3.47 – 3.55 (m, 1H) 3.66 (m, 1H) 8.31 – 9.81 (m, 3H).

[0571] 단계 7: 2-(트리플루오로메틸)-6,6a,7,7a-테트라하이드로시클로프로파[1,2]페리미딘-4-온

[0572] 중간체 6A, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-엔-4-아민 하이드로클로라이드, DIPEA, 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 217.0 [M+H]⁺.

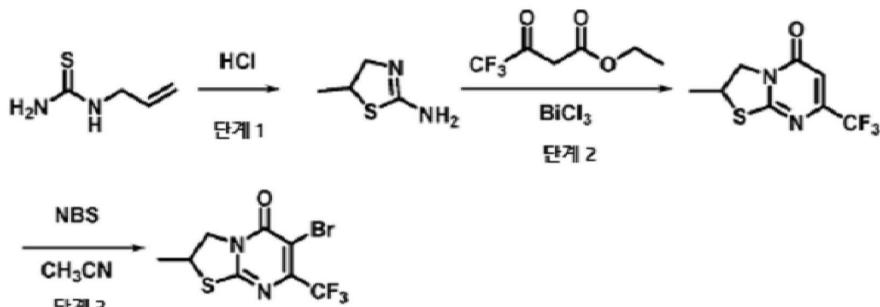
[0573] 단계 8: 3-브로모-2-(트리플루오로메틸)-6,6a,7,7a-테트라하이드로시클로프로파[1,2]페리미딘-

4-온

[0574] 중간체 1 6A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-(트리플루오로메틸)-6,6a,7,7a-테트라하이드로시클로프로파[1,2]페롤로[4,5-a]페리미딘-4-온으로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 295.0/297.0 [M+H]⁺.

중간체 8A

[0576] 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온



[0577]

단계 1: 5-메틸-4,5-디하이드로-1,3-티아졸-2-아민

[0579] 3N 수성 HCl(30.0 mL, 103.5 mmol) 중 프로프-2-에닐티오우레아(2.0 g, 17.21 mmol)의 용액을 70°C에서 16시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 갑압하에 증발시켰다. 미정제 물질을 강한 양이온 교환 크로마토그래피로 정제하여 5-메틸-4,5-디하이드로-1,3-티아졸-2-아민(1.67 g, 14.37 mmol, 84% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 116.9 [M+H]⁺.

[0580]

단계 2: 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온

[0581]

중간체 1A, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 5-메틸-4,5-디하이드로-1,3-티아졸-2-아민 및 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄산 에틸 에스테르를 사용하여 반응을 수행하고 반응 혼합물을 24시간 동안 100°C로 가열하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 237.0 [M+H]⁺.

[0582]

단계 3: 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온

[0583]

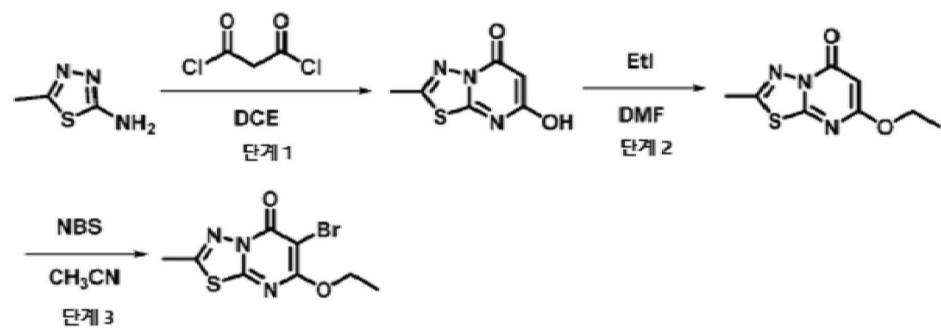
중간체 1A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온으로 반응을 수행하고 반응 혼합물을 20시간 동안 80°C로 가열하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 315.1/317.1 [M+H]⁺.

[0584]

중간체 9A

[0585]

6-브로모-7-에톡시-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온



[0586]

단계 1: 7-하이드록시-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온

[0588]

말로닐 디클로라이드(0.84 mL, 8.68 mmol)를 0°C까지 냉각된 DCE(8.2 mL) 중 5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-아민(1 g, 8.68 mmol, Enamine)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 48시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 여과하고, DCM(3x30mL) 및 물(2x20 mL)로 세척하고, 진공하에 건조하여 7-하이드록시-2-메틸-

[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(950 mg, 5.19 mmol, 60% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 183.9 [M+H]⁺.

[0589] 단계 2: 7-에톡시-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온

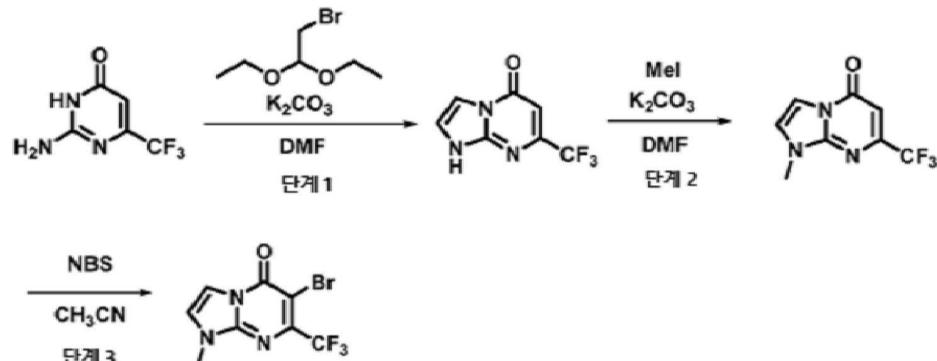
아이오도에탄(625.79 mg, 4.01 mmol)을 DMF(18.67 mL) 중 7-하이드록시-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(700.0 mg, 3.82 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~10% MeOH/DCM)로 정제하여 7-에톡시-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(306 mg, 1.45 mmol, 38% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 212.0 [M+H]⁺.

[0591] 단계 3: 6-브로모-7-에톡시-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온

중간체 1A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 7-에톡시-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온으로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 289.9/291.9 [M+H]⁺.

[0593] 중간체 10A

[0594] 6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온



[0595] 단계 1: 7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

2-브로모-1-디에톡시에탄(4.4 g, 22.33 mmol)을 DMF(16 mL) 중 2-아미노-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리미딘-4-온(2.0 g, 11.17 mmol) 및 탄산포타슘(3.86 g, 27.92 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각하고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산(10.66 mL, 186.33 mmol)에 용해하고 120°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 유기상을 교반 포화 수성 NaHCO₃ 용액에 천천히 첨가하였다. 2개의 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~60% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(580 mg, 2.86 mmol, 26% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 204.2 [M+H]⁺.

[0598] 단계 2: 1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

중간체 5A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온으로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 218.2 [M+H]⁺.

[0600] 단계 3: 6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

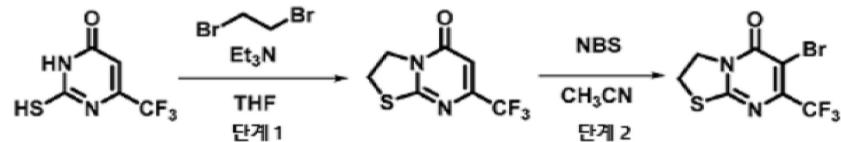
중간체 1A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온으로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 296.2/298.2 [M+H]⁺.

[0602]

중간체 11A

[0603]

6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



[0604]

단계 1: 7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0605]

1,2-디브로모에탄(105.35 mg, 0.560 mmol)을 THF(3 mL) 중 2-설파닐-4-(트리플루오로메틸)-1H-파리미딘-6-온(100.0 mg, 0.51 mmol) 및 트리에틸아민(0.14 mL, 1.02 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(110 mg, 0.5 mmol, 97% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 223.1 [M+H]⁺.

[0606]

단계 2: 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0607]

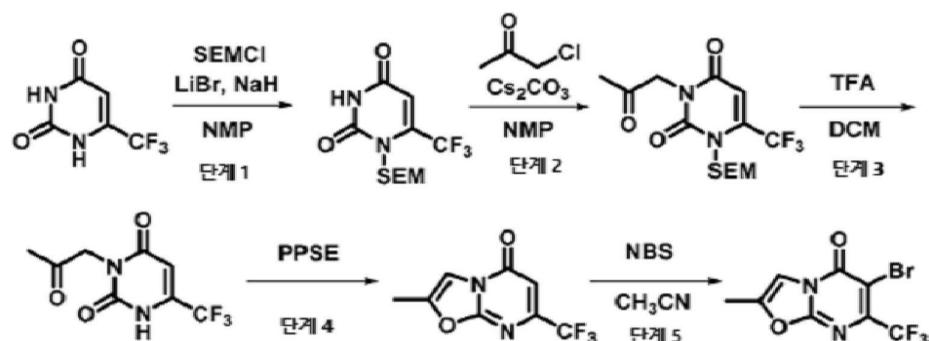
중간체 1A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온으로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 301.1/303.1 [M+H]⁺.

[0608]

중간체 12A

[0609]

6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]옥사졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



[0610]

단계 1: 6-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)파리미딘-2,4-디온

[0611]

수소화소듐(미네랄 오일 중 60%, 55.50 mg, 1.39 mmol)을 무수 NMP(4.8 mL) 중 6-(트리플루오로메틸)우라실(250 mg, 1.39 mmol) 및 리튬브로마이드(122 mg, 1.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸실란(0.25 mL, 1.39 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 10% Na₂CO₃ 수용액으로 희석하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 10~30% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 6-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)파리미딘-2,4-디온(165 mg, 0.53 mmol, 38% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ -0.02 (s, 9H), 0.89 ~ 0.85 (m, 2H), 3.66 ~ 3.61 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.31 (d, J=2.1Hz, 1H), 12.00 ~ 11.94 (m, 1H).

[0612]

단계 2: 3-(2-옥소프로필)-6-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)파리미딘-2,4-디온

[0613]

1-클로로-2-프로파논(0.02 mL, 0.27 mmol)을 NMP(1 mL) 중 6-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)파리미딘-2,4-디온(70 mg, 0.23 mmol) 및 탄산세슘(148 mg, 0.45 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 염수

(3x)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 10~30% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 3-(2-옥소프로필)-6-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)파리미딘-2,4-디온(74 mg, 0.2 mmol, 90% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ -0.02 (s, 9H), 0.89 ~ 0.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.64 ~ 3.60 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.55 (s, 1H).

[0616] 단계 3: 3-(2-옥소프로필)-6-(트리플루오로메틸)-1H-파리미딘-2,4-디온

TFA(0.5 mL) 중 3-(2-옥소프로필)-6-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)파리미딘-2,4-디온(72 mg, 0.2 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 3-(2-옥소프로필)-6-(트리플루오로메틸)-1H-파리미딘-2,4-디온(45 mg, 0.19 mmol, 97% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI^+) m/z = 237.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0618] 단계 4: 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]옥사졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

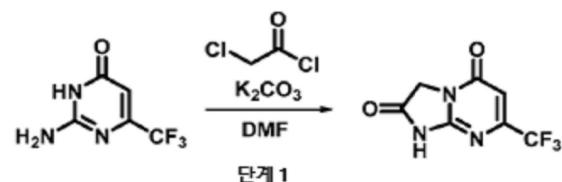
트리메틸실릴 폴리포스페이트(2 mL) 중 3-(2-옥소프로필)-6-(트리플루오로메틸)-1H-파리미딘-2,4-디온(45 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 160°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]옥사졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(42 mg, 0.19 mmol, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI^+) m/z = 219.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0620] 단계 5: 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]옥사졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

중간체 1A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]옥사졸로[3,2-a]파리미딘-5-온으로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI^+) m/z = 297.0/299.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0622] 중간체 13A

[0623] 7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온



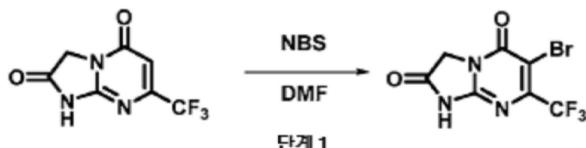
[0625] 단계 1: 7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온

2-클로로아세틸 클로라이드(1.96 mL, 24.57 mmol)를 DMF(13 mL) 중 2-아미노-6-(트리플루오로메틸)-1H-파리미딘-4-온(2.0 g, 11.17 mmol)의 교반 용액에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 가열하고 실온에서 밤새 교반하였다. 탄산포타슘(4.63 g, 33.5 mmol)을 첨가하고 혼탁액을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, HCl 1M 수용액으로 pH=4까지 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~5% MeOH/DCM)로 정제하여 7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(1.31 g, 5.98 mmol, 54% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI^+) m/z = 220.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0627] 중간체 14A

[0628]

7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]피리미딘-2,5-디온



[0629]

[0630]

단계 1: 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온

[0631]

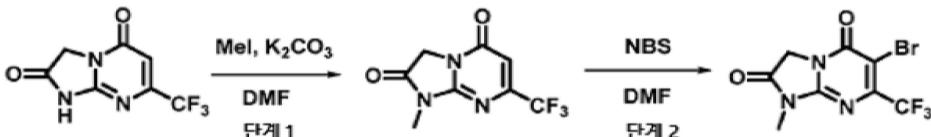
DMF(13 mL) 중 7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(중간체 13A, 700 mg, 3.19 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(682 mg, 3.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 10% MeOH/DCM)로 정제하여 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(708 mg, 2.38 mmol, 59% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) $m/z = 296.1/298.1$ [M-H]⁻.

[0632]

중간체 15A

[0633]

6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온



[0634]

단계 1: 1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피리미딘-2,5-디온

[0636]

아이오도메탄(1.79 mL, 28.73 mmol)을 DMF(100 mL) 중 7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(중간체 **13A**, 5.3 g, 23.95 mmol) 및 탄산포타슘(3.97 g, 28.73 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~30% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(3.18 g, 13.64 mmol, 57% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 234.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0637]

단계 2: 6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온

[0638]

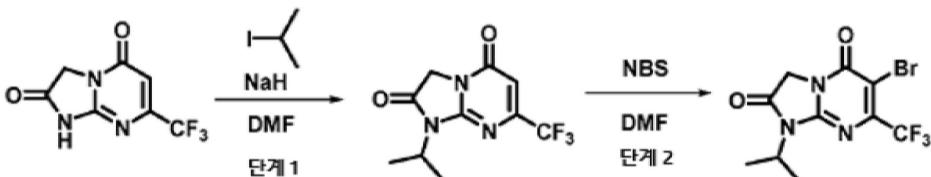
중간체 14A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온으로 반응을 수행하고 혼합물을 1시간 동안 50°C로 가열하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 310.1/312.2 [M-H]⁻.

[0639]

중간체 16A

[0640]

6-브로모-1-프로판-2-일-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피리미딘-2,5-디온



[0641]

단계 1: 1-프로판-2-일-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온

[0643]

수소화소듐(미네랄 오일 중 60%, 54.80 mg, 1.37 mmol)을 무수 DMF(2.7 mL) 중 7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(중간체 13A, 300.0 mg, 1.37 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 2-아이오도프로판(0.15 mL, 1.51 mmol)을 첨가하고, 혼합

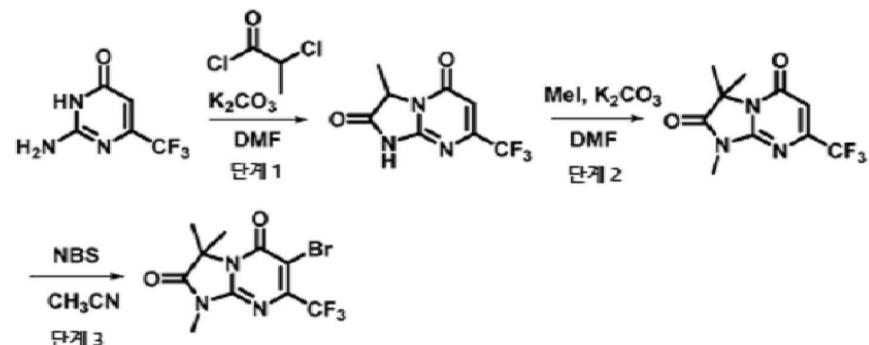
물을 70°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 훈청하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~25% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1-프로판-2-일-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(78 mg, 0.30 mmol, 22% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 262.3 [M+H]⁺.

[0644] 단계 2: 6-브로모-1-프로판-2-일-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온

[0645] 중간체 14A, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 1-프로판-2-일-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온으로 반응을 수행하고 혼합물을 3시간 동안 50°C로 가열하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 338.2/340.1 [M-H].

[0646] 중간체 17A

[0647] 6-브로모-1,3,3-트리메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온



[0648]

[0649] 단계 1: 3-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온

[0650] 중간체 14A, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-아미노-6-(트리플루오로메틸)-1H-페리미딘-4-온 및 2-클로로프로파노일 클로라이드로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 234.2 [M+H]⁺.

[0651] 단계 2: 1,3,3-트리메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온

[0652] 아이오도메탄(70 μL, 1.16 mmol)을 DMF(4 mL) 중 3-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(225.0 mg, 0.970 mmol) 및 탄산포타슘(160 mg, 1.16 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~40% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1,3,3-트리메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(90 mg, 0.35 mmol, 36% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 262.2 [M+H]⁺.

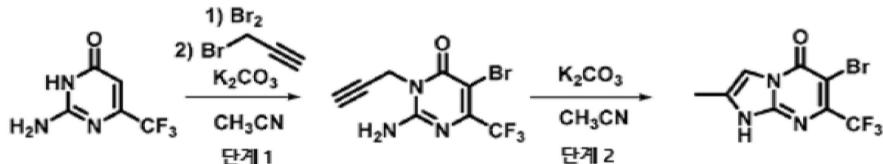
[0653] 단계 3: 6-브로모-1,3,3-트리메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온

[0654] MeCN(4 mL) 중 1,3,3-트리메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(90 mg, 0.34 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(80 mg, 0.45 mmol)의 용액을 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 추가의 N-브로모숙신이미드(80 mg, 0.45 mmol)를 첨가하고 밤새 계속 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~40% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 6-브로모-1,3,3-트리메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(55 mg, 0.16 mmol, 47% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 340.2/342.2 [M+H]⁺.

[0655] 중간체 18A

[0656]

6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온



[0657]

단계 1: 2-아미노-5-브로모-3-프로프-2-이닐-6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-온

[0659]

분자 브롬(1.76 mL, 34.28 mmol)을 MeCN(61.4 mL) 중 2-아미노-4-하이드록시-6-(트리플루오로메틸)페리미딘(6.14 g, 34.28 mmol)의 교반 혼탁액에 적가하였다. 첨가 완료 후, 탄산포타슘(9.48 g, 68.57 mmol)을 한번에 첨가하고, 이어서 5분 후에 3-브로모-1-프로핀(3.05 mL, 27.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각하고 16시간 동안 교반하였다. 추가로 3-브로모-1-프로핀(0.150 mL, 0.35 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, DCM(20 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, DCM(20 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여액을 감압하에 증발시켜 2-아미노-5-브로모-3-프로프-2-이닐-6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-온(8.05 g, 27.19 mmol, 79% 수율)을 얻은 주황색 고체로서수득하였다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 295.9 [M+H]⁺.

[0660]

단계 2: 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0661]

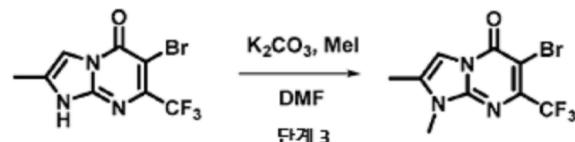
탄산포타슘(4.9 g, 35.47 mmol)을 MeCN(70 mL) 중 2-아미노-5-브로모-3-프로프-2-이닐-6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-온(7.0 g, 23.65 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, DCM(70 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, DCM(50 mL)으로 세척하였다. 얻어진 고체를 HCl(1 M 수용액, 90 mL)로 연화처리하고, 여과하고, H₂O(15 mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(5.95 g, 20.1 mmol, 85% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 296.1 [M+H]⁺.

[0662]

중간체 19A

[0663]

6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온



[0664]

단계 1: 6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0666]

탄산포타슘(840.4 mg, 6.08 mmol)을 DMF(50 mL) 중 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 18A, 1.5 g, 5.07 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 이어서 10분 후에 아이오도메탄(0.35 mL, 5.57 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 염금물(x2) 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~20% EtOAc/DCM)로 정제하여 6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(1.38 g, 4.45 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 310.0/311.9 [M+H]⁺.

[0667]

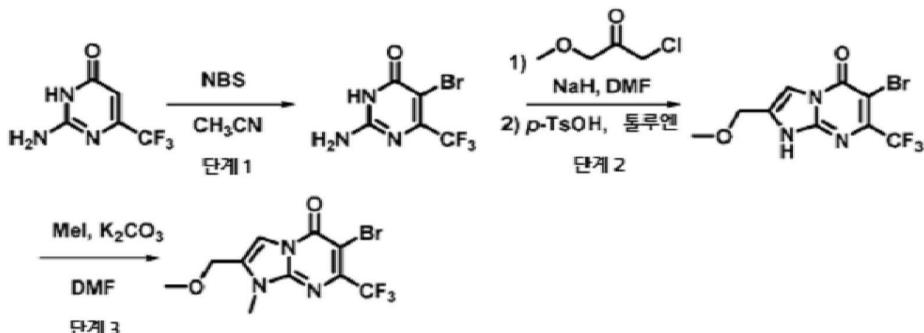
아래 표 5에 기재된 중간체 19B 내지 19D를 상기 중간체 19A, 단계 1에 대해 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 5

[0668]	Int.#	화학 구조	명칭	LC/MS (ESI ⁺) m/z	조건 변경	시약
	19B		6-브로모-1-에틸-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	324.0/ 325.9	실온, 16시간	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 18A) 및 아이오도에탄
	19C		6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	353.9/ 356.0	60°C, 24시간	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 18A) 및 1-브로모-2-메톡시에탄
	19D		6-브로모-2-메틸-1-프로판-2-일-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	338.0/ 340.0	50°C, 6시간	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 18A) 및 2-아이오도프로판

[0669] 중간체 20A

[0670] 6-브로모-2-(메톡시메틸)-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온



[0671]

단계 1: 2-아미노-5-브로모-4-(트리플루오로메틸)-1H-피리미딘-6-온

[0672]

MeCN(25 mL) 중 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)-1H-피리미딘-6-온(2.5 g, 13.96 mmol) 및 N-브로모속신이미드(2.61 g, 14.66 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물, 포화 수성 NaHCO₃, 및 포화 수성 Na₂S₂O₃ 용액으로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하여 농축하여 2-아미노-5-브로모-4-(트리플루오로메틸)-1H-피리미딘-6-온(1.75 g, 6.78 mmol, 49% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 258.0/260.0 [M+H]⁺.

[0673]

단계 2: 6-브로모-2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

[0674]

수소화소듐(미네랄 오일 중 60%, 151 mg, 3.78 mmol)을 무수 DMF(12 mL) 중 2-아미노-5-브로모-4-(트리플루오로메틸)-1H-피리미딘-6-온(750 mg, 2.91 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 15분 후에 1-클로로-3-메톡시프로판-2-온(463 mg, 3.78 mmol, Enamine)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하고, 잔류물을 톨루엔(10 mL)에 용해하였다. p-톨루엔설휘산 수화물(55 mg, 0.29 mmol)을 첨가하고 혼합물을 75°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 처리하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하여 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 3~45% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 6-브로모-2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(312 mg, 0.96 mmol, 33% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 326.0/328.0 [M+H]⁺.

[0676] 단계 3: 6-브로모-2-(메톡시메틸)-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0677] 중간체 19A, 단계 3에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 6-브로모-2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온으로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 340.0/342.0 [M+H]⁺.

[0678] 중간체 21A

[0679] 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온



[0680]

[0681] 단계 1: 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0682] 수소화소듐(미네랄 오일 중 60%, 243 mg, 6.08 mmol)을 무수 DMF(50.7 mL) 중 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 18A, 1.5 g, 5.07 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 15분 후, 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸실란(1.17 mL, 6.59 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 열음물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(1.8 g, 4.22 mmol, 83% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 426.0/428.0 [M+H]⁺.

[0683] 표 6에 기재된 중간체 21B 내지 21C를 상기 중간체 21A, 단계 1에 대해 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 6

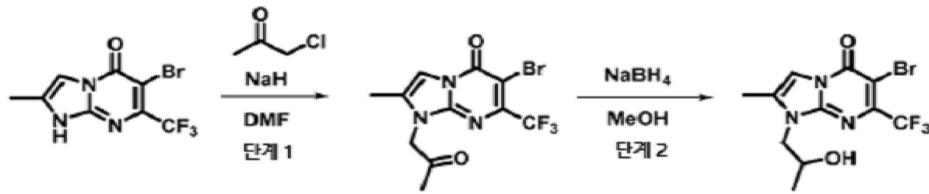
Int. #	화학 구조	명칭	LC/MS (ESI ⁺) m/z	조건	시약
21B		6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온	350.0/ 352.0	80°C, 5시간	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 18A) 및 브로모메틸 시클로프로판
21C		6-브로모-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온	367.2/369.2	80°C, 16시간	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 18A) 및 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 하이드로클로라이드

[0685]

중간체 22A

[0686]

6-브로모-1-(2-하이드록시프로필)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온



[0687]

단계 1: 6-브로모-2-메틸-1-(2-옥소프로필)-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0689]

중간체 21A에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 18A) 및 1-클로로-2-프로파논으로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 352.0/354.0 [M+H]⁺.

[0690]

단계 2: 6-브로모-1-(2-하이드록시프로필)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0691]

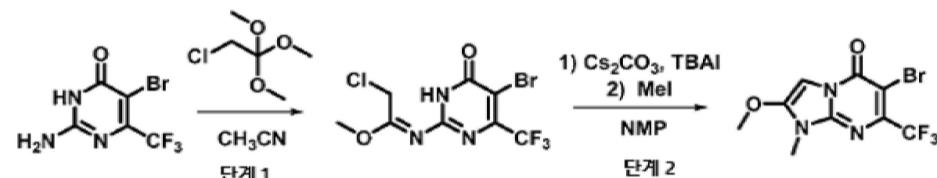
NaBH₄ (10.7 mg, 0.28 mmol)를 0°C까지 냉각된 메탄올(2.8 mL) 중 6-브로모-2-메틸-1-(2-옥소프로필)-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(100.0 mg, 0.280 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 훈청하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~100% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 6-브로모-1-(2-하이드록시프로필)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(67 mg, 0.19 mmol, 67% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 354.0/356.0 [M+H]⁺.

[0692]

중간체 23A

[0693]

6-브로모-2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온



[0694]

단계 1: 메틸 N-(5-브로모-6-옥소-4-(트리플루오로메틸)-1,6-디하이드로페리미딘-2-일)-2-클로로아세트이미데이트

[0696]

MeCN(10 mL) 중 2-아미노-5-브로모-4-(트리플루오로메틸)-1H-페리미딘-6-온(1 g, 3.88 mmol) 및 2-클로로-1,1,1-트리메톡시에탄(3.0 mL, 22.26 mmol)의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 감압하에 증발시켜 메틸 N-(5-브로모-6-옥소-4-(트리플루오로메틸)-1,6-디하이드로페리미딘-2-일)-2-클로로아세트이미데이트(1.35 g, 3.88 mmol)를 수득하였다. 미정제물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 348.0/350.0/351.9 [M+H]⁺.

[0697]

단계 2: 6-브로모-2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

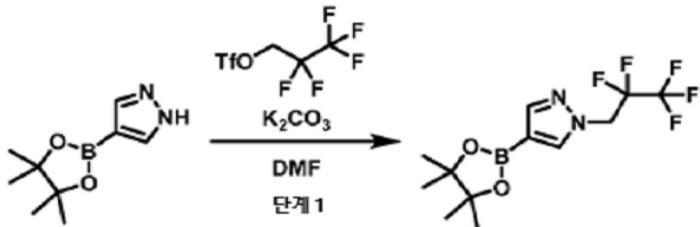
[0698]

미정제 메틸 N-(5-브로모-6-옥소-4-(트리플루오로메틸)-1,6-디하이드로페리미딘-2-일)-2-클로로아세트이미데이트(1.35 g, 3.88 mmol)를 NMP(13 mL)에 혼탁하고, 테트라부틸암모늄 아이오다이드(143.2 mg, 0.39 mmol) 및 탄산세슘(2.53 g, 7.75 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각하였다. MeI(0.27 mL, 4.26 mmol)를 첨가하고 반응물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 처리하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~60% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 6-브로모-2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 326.0/328.0 [M+H]⁺.

[0699]

중간체 24A

[0700] 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸



[0701]

[0702] 단계 1: 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸.

[0703]

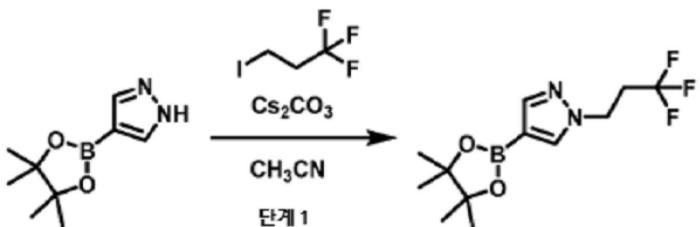
재밀봉 가능한 바이알을 4-피라졸보론산 피나콜 에스테르(0.5 g, 2.6 mmol), 탄산포타슘(0.7 g, 5 mmol), DMF(3 mL), 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트(1.0 g, 3.5 mmol, Matrix Scientific)로 채웠다. 반응 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 실리카겔 패드에 흡착시켰다. 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~60% EtOAc/헵탄)에 의한 정제로 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸(289 mg, 0.9 mmol, 34% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 16H) 4.75 (t, J=14.10 Hz, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.84 (s, 1H).

[0704]

중간체 25A

[0705]

4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸



[0706]

[0707] 단계 1: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸

[0708]

재밀봉 가능한 바이알을 4-피라졸보론산 피나콜 에스테르(500 mg, 2.6 mmol), 아세토니트릴(5 mL), 탄산세슘(1.7 g, 5.1 mmol), 및 1,1,1-트리플루오로-3-아이오도프로판(604 μL, 5.15 mmol, Oakwood)으로 채웠다. 반응 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 염수로 세척하고, 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 여액을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~60% EtOAc/헵탄)로 정제하여 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸(137 mg, 0.47 mmol, 18% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 13H) 2.74 (dt, J=10.37, 7.36 Hz, 2H) 4.37 (t, J=7.36 Hz, 2H) 7.71 (s, 1H) 7.81 (s, 1H).

[0709]

중간체 26A

[0710]

포타슘 트리플루오로-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피라졸-4-일]보라누이드



[0711]

[0712] 단계 1: 포타슘 트리플루오로-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피라졸-4-일]보라누이드

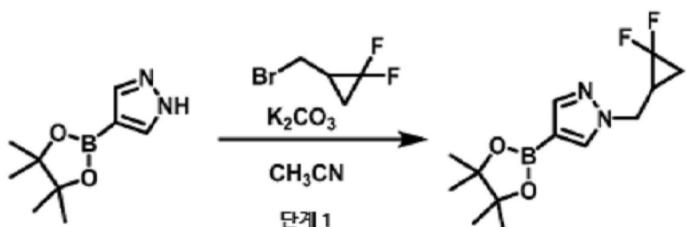
[0713]

아세톤(15 mL) 및 물(5 mL) 중 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-

2-일)피라졸(중간체 24A, 1.0 g, 3.07 mmol) 및 중불화포타슘(0.79 g, 10.12 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 뜨거운 아세톤(25 mL)에 혼탁하고, 여과하여 용해되지 않은 염을 제거하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 뜨거운 에서톤에 재용해하고, 실온까지 냉각하고, 밤새 방치하였다. 결정화된 생성물을 수집하고, 차가운 아세톤으로 세척하고, 진공하에 건조하여 포타슘 트리플루오로-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피라졸-4-일]보라누이드(270 mg, 0.88 mmol, 29% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.98 (t, J=15.30 Hz, 2H), 7.03 – 7.33 (m, 2H).

[0714] 중간체 27A

[0715] 1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸



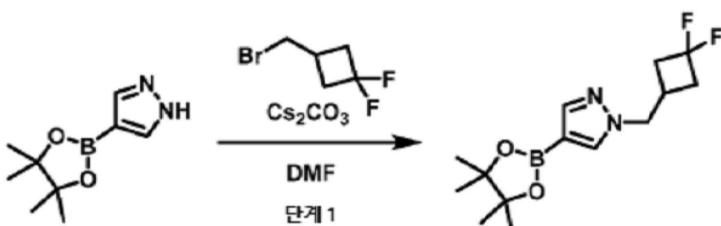
[0716]

[0717] 단계 1: 1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸

재밀봉 가능한 바이알을 4-피라졸보론산 피나콜 에스테르(1 g, 5.15 mmol), 탄산포타슘(1.42 g, 10.3 mmol), 아세토니트릴(20 mL), 및 2-(브로모메틸)-1,1-디플루오로시클로프로판(1.06 g, 6.18 mmol)으로 채웠다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각하고, 여과하고, MeCN으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(460 mg, 1.62 mmol, 31% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 285.2 [M+H]⁺.

[0719] 중간체 28A

[0720] 1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸



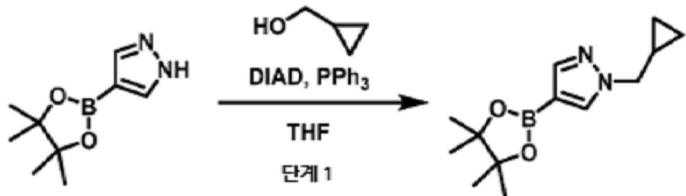
[0721]

[0722] 단계 1: 1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸

DMF(0.6 mL) 중 3-(브로모메틸)-1,1-디플루오로시클로부탄(195 mg, 1.05 mmol)의 용액을 DMF(1.4 mL) 중 4-피라졸보론산 피나콜 에스테르(200 mg, 1.03 mmol) 및 탄산세슘(537 mg, 1.65 mmol)의 교반 혼탁액에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 염수(2x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(270 mg, 0.9 mmol, 88% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 299.1 [M+H]⁺.

[0724] 중간체 29A

[0725] 1-(시클로프로필메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸



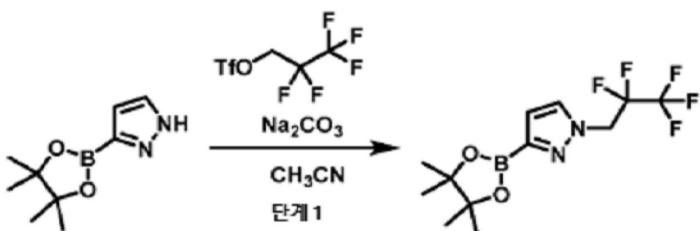
[0726]

[0727] 단계 1: 1-(시클로프로필메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸

[0728] 시클로프로판메탄올(0.89 g, 12.37 mmol)을 THF(30 mL) 중 4-피라졸보론산 피나콜 에스테르(2.0 g, 10.31 mmol), 트리페닐포스핀(2.7 g, 10.31 mmol), 및 DIAD(2.0 mL, 10.31 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기하의 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고, 시클로헥산을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하여 제거하였다. 여액을 증발시키고 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1-(시클로프로필메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸(1.78 g, 7.17 mmol, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 249.1 [M+H]⁺.

[0729] 중간체 30A

[0730] 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸



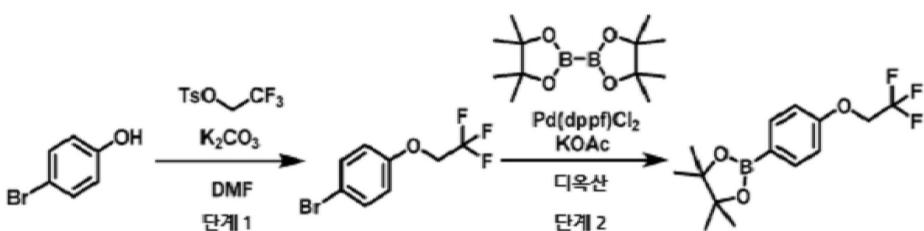
[0731]

[0732] 단계 1: 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸

[0733] 재밀봉 가능한 바이알을 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-피라졸(1.0 g, 5.15 mmol), 탄산 소듐(1.09 g, 10.31 mmol), MeCN(5 mL), 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트(1.32 mL, 7.99 mmol)로 채웠다. 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각하고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸(1 g, 3.07 mmol, 60% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 327.2 [M+H]⁺.

[0734] 중간체 31A

[0735] 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보를란



[0736]

[0737] 단계 1: 1-브로모-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠

[0738] 4-메틸벤젠설폰산 2,2,2-트리플루오로에틸 에스테르(14.7 g, 57.9 mmol)를 DMF(80 mL) 중 4-브로모페놀(10 g, 57.8 mmol) 및 탄산포타슘(39.9 g, 289 mmol)의 교반 혼합물에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조

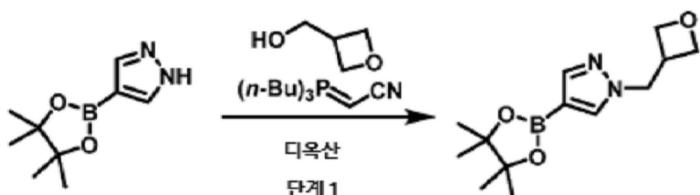
하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 50% EtOAc/시클로헥산)에 의한 정제로 1-브로모-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠(10.9 g, 42.73 mmol, 74% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (q, J=8.88 Hz, 2H), 7.02 – 7.08 (m, 2H), 7.48 – 7.56 (m, 2H).

[0739] 단계 2: 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란

[0740] 1,4-디옥산(50 mL) 중 1-브로모-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠(5.0 g, 19.61 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(5.48 g, 21.57 mmol), 포타슘 아세테이트(5.77 g, 58.82 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(719 mg, 0.98 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 펴지한 후, 110°C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~3% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(2.76 g, 9.13 mmol, 47% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 303.1 [M+H]⁺.

[0741] 중간체 32A

[0742] 1-(옥세탄-3-일메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸



[0743]

[0744] 단계 1: 1-(옥세탄-3-일메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸

[0745] 마이크로웨이브 바이알을 4-피라졸보론산 피나콜 에스테르(194 mg, 1 mmol), 옥세탄-3-일메탄올(88 mg, 1 mmol), 2-트리부틸포스포라닐리덴아세토니트릴(0.52 mL, 2 mmol), 및 1,4-디옥산(3 mL)으로 채웠다. 반응 혼합물을 150°C에서 45분 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 50~90% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1-(옥세탄-3-일메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(270 mg, 1 mmol, 100% 수율)을 갈색오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 265.0 [M+H]⁺.

[0746] 중간체 33A

[0747] 트리메틸-[2-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-일]메톡시]에틸]실란



[0748]

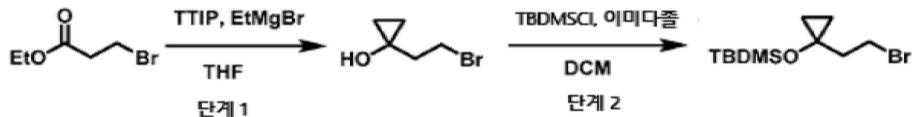
[0749] 단계 1: 트리메틸-[2-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-일]메톡시]에틸]실란

[0750] 수소화소듐(미네랄 오일 중 60%, 309 mg, 7.73 mmol)을 무수 DMF(10 mL) 중 4-피라졸보론산 피나콜 에스테르(1 g, 5.15 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 0°C까지 냉각하고 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸실란(1.19 mL, 6.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에 도달하게 하고 4시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH_4Cl 용액에 붓고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 0~20% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 트리메틸-[2-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-일]메톡시]에틸]실란(830 mg, 2.56 mmol, 50% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 325.3

$$[M+H]^+$$

중간체 34A

[1-(2-브로모에틸)시클로프로필]옥시-tert-부틸-디메틸실란



[0753]

단계 1: 1-(2-브로모에틸)시클로프로판-1-올

[0755]

티타늄(IV) 이소프로록사이드(3.14 g, 11.05 mmol)를 무수 THF(40 mL) 중 3-브로모프로판산 에틸 에스테르(2.0 g, 11.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -5°C까지 냉각한 후, 에틸 마그네슘 브로마이드(THF 중 1 M 용액, 24.3 mL, 24.31 mmol)를 4°C 미만의 온도를 유지하면서 2시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 펜칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1-(2-브로모에틸)시클로프로판-1-올(417 mg, 2.53 mmol, 23% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.61 – 0.53 (m, 2H), 0.88 – 0.81 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 2.15 (tt, J=7.1, 0.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J=7.2 Hz, 2H).

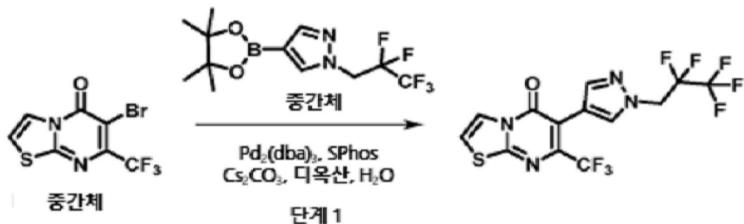
[0756] 단계 2: [1-(2-브로모에틸)시클로프로필]옥시-tert-부틸-디메틸실란

[0757] tert-부틸-클로로-디메틸실란(685.5 mg, 4.55 mmol)을 DCM(10 mL) 중 1-(2-브로모에틸)시클로프로판-1-올(417 mg, 2.53 mmol) 및 이미다졸(344.0 mg, 5.05 mmol)의 혼합물에 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 물과 DCM 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 100% 시클로헥산)로 정제하여 [1-(2-브로모에틸)시클로프로필]옥시-tert-부틸-디메틸실란(536 mg, 1.92 mmol, 76% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.12 (s, 6H), 0.54 – 0.48 (m, 2H), 0.80 – 0.73 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 2.06 (ddt, $J=8.1$, 7.5, 0.7 Hz, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 2H).

[0758] 실시예의 합성:

[0759] 방법 1

[0760] 실시예 1: 6-[1-(2,2,3,3,3-펜ти플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



[0761]

단계 1: 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온

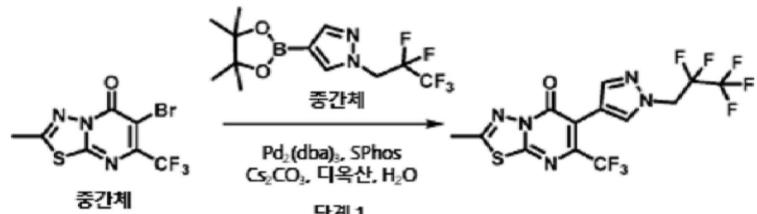
[0763]

스크류 캡 바이알을 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(중간체 1A, 100 mg, 0.33 mmol), 1,4-디옥산(5.5 ml), 물(0.55 ml), 탄산세슘(274 mg, 0.84 mmol), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페라졸(중간체 24A, 142 mg, 0.43 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐(27 mg, 0.07 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(31 mg, 0.033 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지한 후, 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물 실은 까지 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 ,

20~100% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(95 mg, 0.23 mmol, 68% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 419.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J=5.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, J=4.82 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27 (t, J=15.02 Hz, 2H).

[0764]

실시예 2: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온



[0765]

[0766]

단계 1: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온

[0767]

스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 3A, 1.63 g, 5.19 mmol), 1,4-디옥산(15 mL), 물(3 mL), 탄산세슘(4.25 g, 12.97 mmol), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸(중간체 24A, 3.38 g, 10.37 mmol), 2-디시클로헥실포스파노-2',6'-디메톡시바이페닐(639 mg, 1.56 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(475 mg, 0.52 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지한 후, 90°C에서 5시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 3~80% MeCN/0.1% 포름산에 이어 SiO₂, 10~90% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(1.10 g, 2.55 mmol, 49% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 434.17 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.29 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

[0768]

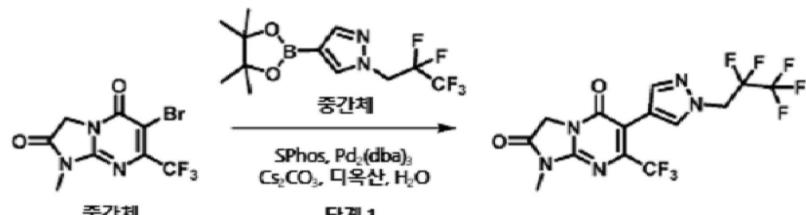
대안적으로, 실시예 2는 다음과 같이 제조될 수 있다.

[0769]

스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 3A, 105 mg, 0.33 mmol), 1,4-디옥산(0.8 mL), 물(0.2 mL), 탄산세슘(329 mg, 1.00 mmol), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸(중간체 24A, 171 mg, 0.52 mmol), 및 클로로(2-디시클로헥실포스파노-2',6'-디이소프로록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) (34 mg, 0.04 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지한 후, 110°C에서 50분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 50~100% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(108 mg, 0.25 mmol, 75% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 434.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.29 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

[0770]

실시예 3: 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-2,5-디온



[0771]

[0772] 단계 1: 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-2,5-디온

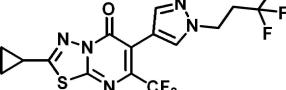
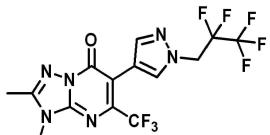
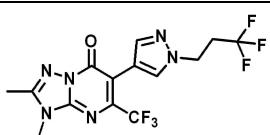
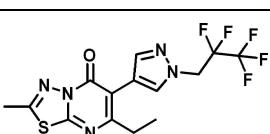
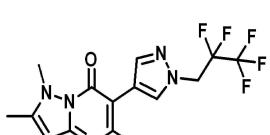
[0773] 스크류 캡 바이알을 6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피리미딘-2,5-디온(중간체 15A, 1.12 g, 3.34 mmol), 1,4-디옥산(35 mL), 물(3.5 mL), 탄산세슘(2.74 g, 8.35 mmol), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A, 2.18 g, 6.68 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐(274 mg, 0.67 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(306 mg, 0.33 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 0~70% 아세토니트릴/물)로 정제하여 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-2,5-디온(445 mg, 1.03 mmol, 31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 432.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.12 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.27 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).

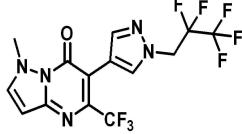
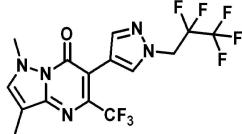
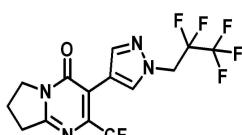
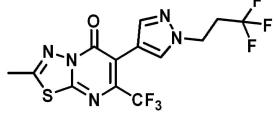
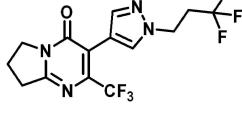
[0774] 아래 표 7에 기재된 실시예 4 내지 36을 상기 방법 1, 단계 1에서 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

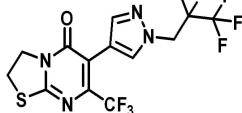
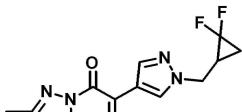
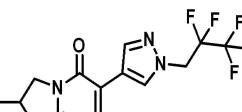
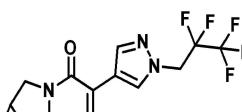
표 7

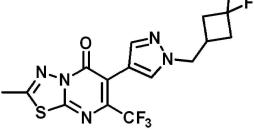
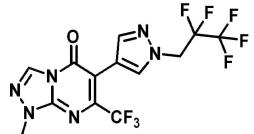
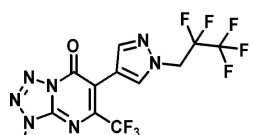
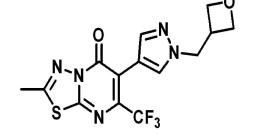
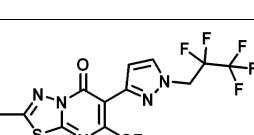
Ex.#	화학 구조	명칭	조건 변경	시약
4		2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 1B) 및	90°C에서 4시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , Cy/DCM/EtOAc 6:2:2)로 정제	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 1B) 및
5		3-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	90°C에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 10~50% EtOAC/Cy)로 정제	6-브로모-3-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 1C) 및
6		6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-3,7-비스(트리플루오로메틸)-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	90°C에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~20% EtOAC/Cy)로 정제	6-브로모-3,7-비스(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 1D) 및

7		2-플루오로-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 피리미딘-5-온	90%에서 4시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~50% EtOAC/Cy)로 정제	6-브로모-2-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 1E) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
8		7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온	90%에서 6시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~80% EtOAC/Cy)로 정제	6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 1A) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸(중간체 25A)
9		2-클로로-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 피리미딘-5-온	90%에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~50% EtOAC/Cy)로 정제 이어 RP HPLC, H ₂ O 중 40~100% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-2-클로로-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 1F) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
10		2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온	90%에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 30~50% EtOAC/Cy)로 정제	6-브로모-2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 2A) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸(중간체 25A)
11		2-시클로프로필-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 피리미딘-5-온	90%에서 1시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 5~80% EtOAC/Cy)로 정제	6-브로모-2-시클로프로필-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 1L) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)

12		2-시클로프로필-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	90°C에서 1시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 5~80% EtOAC/Cy)로 정제	6-브로모-2-시클로프로필-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 1L) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸(중간체 25A)
13		2,3-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-3H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	90°C에서 9시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 30~100% EtOAC/Cy에 이어 C18, H ₂ O 중 5~50% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-2,3-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-온(중간체 5B) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
14		2,3-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-3H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	90°C에서 24시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 5~50% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 0~5% MeOH/DCM)로 정제	6-브로모-2,3-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-온(중간체 5B) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸(중간체 25A)
15		7-에틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	90°C에서 1시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 5~100% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 5~80% EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-7-에틸-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 1M) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
16		1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-1H,7H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	80°C에서 5시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~80% EtOAc/Cy에 이어 C18, 0~50% MeCN/H ₂ O)로 정제	6-브로모-1,2-디메틸-5-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온(중간체 1G) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)

17		1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-1H,7H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	80°C에서 5시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피[SiO ₂ , 0~100% (EtOAc 중 10% MeOH)/Cy]로 정제	6-브로모-1-메틸-5-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온(중간체 1H) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
18		1,3-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-1H,7H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온	80°C에서 6시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피[SiO ₂ , 0~100% (EtOAc 중 10% MeOH)/Cy]로 정제	6-브로모-1,3-디메틸-5-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온(중간체 1I) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
19		3-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-2-(트리플루오로메틸)-4H,6H,7H,8H-피롤로[1,2-a]피리미딘-4-온	90°C에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 0~60% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 0~40% EtOAc/Cy)로 정제	3-브로모-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]피리미딘-4-온(중간체 6A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
20		2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온	90°C에서 5시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 10~90% EtOAc/Cy에 이어 C18, H ₂ O 중 5~100% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 3A) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸(중간체 25A)
21		2-(트리플루오로메틸)-3-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-4H,6H,7H,8H-피롤로[1,2-a]피리미딘-4-온	90°C에서 7시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 5~50% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 0~50% EtOAc/Cy)로 정제	3-브로모-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피롤로[1,2-a]피리미딘-4-온(중간체 6A) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸(중간체 25A)

22		6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-2H,3H,5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 80°C에서 5시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~80% EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 11A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
23		6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 90°C에서 4시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , EtOAc 중 20% Cy)로 정제	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 3A) 및 1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 27A)
24		2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-2H,3H,5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 85°C에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~100% (EtOAc 중 10% MeOH)/Cy)로 정제	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온(중간체 8A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
25		8-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-9-(트리플루오로메틸)-6,10-디아자트리시클로[4.4.0.0 ² .4]데카-1(10),8-디엔-7-온 90°C에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~50% EtOAc/Cy에 이어 C18, 5~60% MeCN/H ₂ O)로 정제	3-브로모-2-(트리플루오로메틸)-6,6a,7,7a-테트라하이드로시클로프로파[1,2]피롤로[4,5-a]피리미딘-4-온(중간체 7A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)

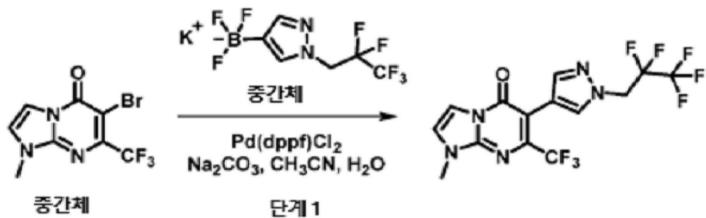
26		6-{1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-1H-파라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 90°C에서 24시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 5~80% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , EtOAc 중 20% Cy)로 정제	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 3A) 및 1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파라졸(중간체 28A)
27		1-메틸-6-{1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일}-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리미딘-5-온 85°C에서 1시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리미딘-5-온(중간체 1J) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파라졸(중간체 24A)
28		3-메틸-6-{1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일}-5-(트리플루오로메틸)-3H,7H-[1,2,3,4]테트라졸로[1,5-a]파리미딘-7-온 85°C에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라졸로[1,5-a]파리미딘-7-온(중간체 1K) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파라졸(중간체 24A)
29		2-메틸-6-{1-[(옥세탄-3-일)메틸]-1H-파라졸-4-일}-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 90°C에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 5~60% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 0~5% MeOH/DCM)로 정제	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 3A) 및 1-(옥세탄-3-일메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파라졸(중간체 32A)
30		2-메틸-6-{1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-3-일}-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 90°C에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 3A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파라졸(중간체 30A)

31		6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-1-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 90%에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 20~80% EtOAc/Cy에 이어 C18, H ₂ O 중 40~80% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 1A) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(중간체 31A)
32		2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파리졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 90%에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 20~80% EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-2-(하이드록시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 4B) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리졸(중간체 24A)
33		2-(하이드록시메틸)-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 90%에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 20~100% EtOAc/Cy에 이어 C18, H ₂ O 중 0~100% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-2-(하이드록시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 4B) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(중간체 31A)
34		2-클로로-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온 90%에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~50% EtOAc/Cy에 이어 C18, H ₂ O 중 0~80% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-2-클로로-7-(트리플루오로메틸)-[1,3]티아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(중간체 1F) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(중간체 31A)
35		6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파리졸-4-일]-1-(프로판-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온 80%에서 6시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~60% EtOAc/Cy에 이어 C18, 0~70% MeCN/H ₂ O)로 정제	6-브로모-1-프로판-2-일-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(중간체 16A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리졸(중간체 24A)

36		1,3,3-트리메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온 80°C에서 16시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~50% EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-1,3,3-트리메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(중간체 17A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
----	--	---	---

방법 2

[0777] 실시예 37: 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0778] 단계 1: 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0779] [0780] 마이크로웨이브 바이알을 6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(중간체 10A, 50 mg, 0.17 mmol), MeCN(2.3 mL), 탄산소듐(물 중 1M 용액, 0.42 mL, 0.42 mmol), 포타슘 트리플루오로-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피라졸-4-일]보라누이드(중간체 26A, 77.50 mg, 0.25 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(12.40 mg, 0.02 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 120°C에서 30분 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 EtOAc 로 여과하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~100% $\text{EtOAc}/\text{시클로헥산}$ 에 이어 $\text{C}18$, 물 중 0~70% MeCN)로 정제하여 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(42 mg, 0.10 mmol, 44% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 416.4 [\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 (s, 3H), 5.24 (t, $J=14.96$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 ~ 7.78 (m, 1H), 7.78 ~ 7.83 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

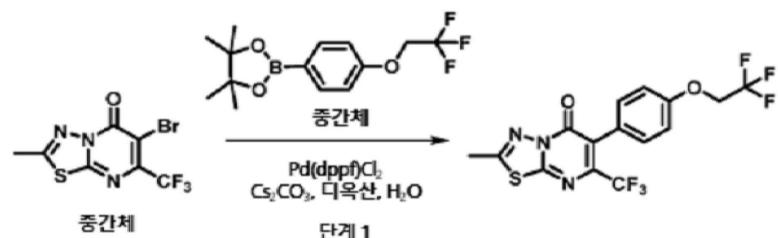
[0781] 아래 표 8에 기재된 실시예 38 및 39를 상기 방법 2, 단계 1에서 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 8

Ex.#	화학 구조	명칭	조건 변경	시약
38		3-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5-(트리플루오로메틸)-3H,7H-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온	플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 2~5% MeOH/DCM 에 이어 RP HPLC, 3~100% MeCN 중 0.1% $\text{HCOOH/H}_2\text{O}$ 중 0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리미딘-7-온(중간체 5A) 및 포타슘 트리플루오로-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피라졸-4-일]보라누이드(중간체 26A)

방법 3

실시예 40: 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온

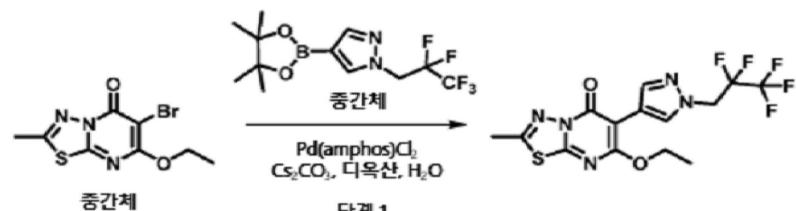


단계 1: 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(중간체 3A, 200 mg, 0.64 mmol), 1,4-디옥산(1.8 mL), 물(0.36 mL), 탄산세슘(622 mg, 1.91 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보를란(중간체 31A, 385 mg, 1.27 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(70 mg, 0.10 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지 한 후, 95°C에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~100% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 0~50% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(140 mg, 0.34 mmol, 54% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.0 [M+H]⁺. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 4.82 (q, J=8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H).

방법 4

실시예 41: 7-에톡시-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온



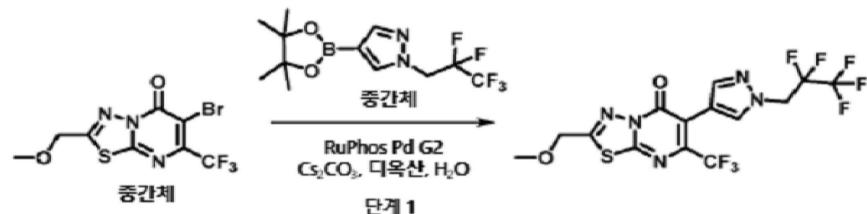
단계 1: 7-에톡시-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-
1,2]헥타인

스크류 캡 바이알을 6-브로모-7-에톡시-2-메틸-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(중간체 9A, 40.0 mg, 0.140 mmol), 1,4-디옥신(1.4 mL), 4-부(0.28 mL), 톤실세스(125 μL, 0.41 mmol), 1-(2,2,2,2,2-페리프로필)우크로

로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페라졸(중간체 **24A**, 89.91 mg, 0.280 mmol), 및 비스(디-*tert*-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(9.8 mg, 0.01 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 0~50% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 7-에톡시-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(21 mg, 0.051 mmol, 37% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 5.28 (t, J=15.1 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

방법 5

실시예 42: 2-(메톡시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



[0795]

[0796]

단계 1: 2-(메톡시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜탈루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0797]

스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(중간체 2A, 295 mg, 0.86 mmol), 1,4-디옥산(4.7 mL), 물(1.2 mL), 탄산세슘(843 mg, 2.57 mmol), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페라졸(중간체 24A, 608 mg, 1.71 mmol), 및 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로포록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)(100 mg, 0.13 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지한 후, 110°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 30~80% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 20~80% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 2-(메톡시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(224 mg, 0.48 mmol, 48% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 464.1 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.46 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.30 (t, $J=15.10$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

[0798]

방법 6

[0799]

실시예 43: 2-메톡시-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1.3.4]티아디아졸로[3.2-a]파리미딘-5-온



[0800]

단계 1: 2-메톡시-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온

[0802]

1,2-디메톡시에탄(12.4 mL), 에탄올(7.4 mL), 및 물(2.5 mL)의 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지하였다. 6-브로모-2-메톡시-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온(중간체 4A, 121 mg, 0.36 mmol),

1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파라졸(중간체 24A, 176 mg, 0.54 mmol), 인산이수소포타슘(50.5 mg, 0.37 mmol), 및 제삼인산포타슘(79.4 mg, 0.37 mmol)을 첨가하고 혼합물을 질소로 10분 동안 페지하였다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(23.5 mg, 0.04 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 추가로 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파라졸(중간체 24A, 176 mg, 0.54 mmol), [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(23.5 mg, 0.04 mmol), 인산이수소포타슘(50.5 mg, 0.37 mmol), 및 제삼인산포타슘(79.4 mg, 0.37 mmol)을 첨가하고 48시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~80% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-메톡시-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(14 mg, 0.031 mmol, 9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 449.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.23 (s, 3H), 5.29 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

[0803]

방법 7

[0804]

실시예 44: 3-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0805]

단계 1: 3-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0806]

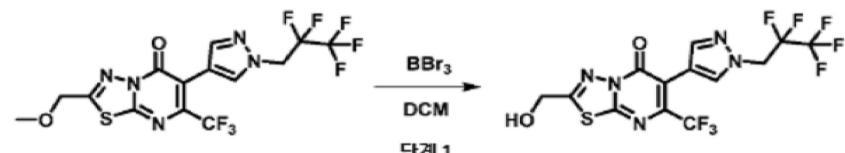
DMF(0.6 mL) 중 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 37, 24.9 mg, 0.06 mmol) 및 N-클로로숙신이미드(9.6 mg, 0.07 mmol)의 용액을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 3-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(9.3 mg, 0.021 mmol, 34% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 450.4/452.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.65 (s, 3H), 5.24 (t, J=14.82 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

[0808]

방법 8

[0809]

실시예 45: 2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



[0810]

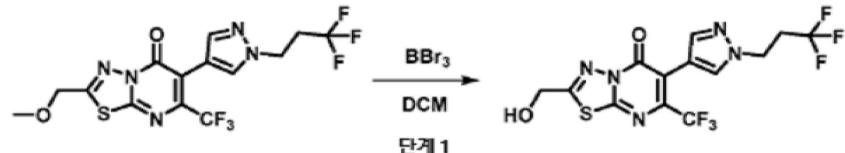
단계 1: 2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0812]

삼브롬화붕소(DCM 중 1 M 용액, 1.9 mL, 1.9 mmol)를 0°C까지 냉각된 무수 DCM(43 mL) 중 2-(메톡시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(실시예 42, 220 mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 0°C까지 냉각하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 처리하고,

DCM(2x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 50~70% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 5~50% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(160 mg, 0.36 mmol, 75% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 450.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.87 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.30 (t, J=15.0 Hz, 2H), 6.68 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

[0813] 실시예 46: 2-(하이드록시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

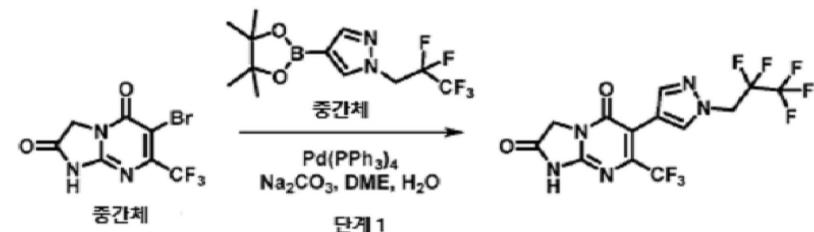


[0814] 단계 1: 2-(하이드록시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0815] 실시예 45, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(실시예 10)으로 반응을 수행하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 5~40% 아세토니트릴/0.1% 포름산에 이어 SiO_2 , 70% EtOAc/시클로헥산)로 정제하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 414.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 ~ 3.06 (m, 2H), 4.47 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.87 (d, J=5.3 Hz, 2H), 6.67 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

방법 9

[0816] 실시예 47: 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온



[0817] 단계 1: 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온

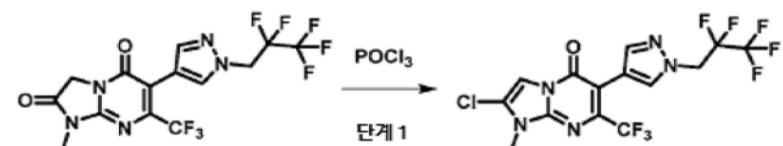
[0818] 스크류 캡 바이알을 6-브로모-7-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(중간체 14A, 700 mg, 1.9 mmol), 1,2-디메톡시에탄(24 mL), 물(3.7 mL), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)파라졸(중간체 24A, 1.55 g, 4.75 mmol), 탄산소듐(604 mg, 5.7 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(329 mg, 0.29 mmol)으로 채웠다. 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지한 후, 100°C에서 6시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, HCl 1 M 수용액으로 pH=4까지 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 0~40% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(152 mg, 0.36 mmol, 19% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 418.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.26 (t, J=14.96 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H).

[0822]

방법 11

[0823]

실시예 48: 2-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0824]

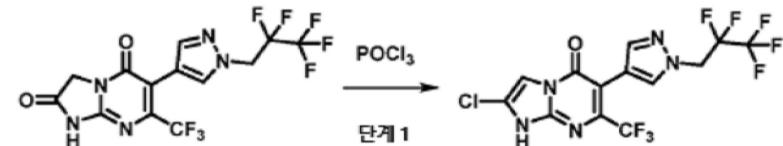
단계 1: 2-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0825]

인(V) 옥시클로라이드(2.18 mL, 23.35 mmol) 중 1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(실시예 3, 95.0 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 150°C에서 3일 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 엘음물에 봇고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(19 mg, 0.04 mmol, 19% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 450.3/452.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.67 (s, 3H), 5.25 (t, J=14.91 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

[0826]

실시예 49: 2-클로로-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0827]

단계 1: 2-클로로-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0828]

실시예 48, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(실시예 47)으로 반응을 수행하고 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 가열하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 0~60% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 436.0/438.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.23 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.75 – 7.90 (m, 2H).

[0829]

방법 11

[0830]

실시예 48, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,2H,3H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-2,5-디온(실시예 47)으로 반응을 수행하고 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 가열하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 0~60% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 436.0/438.0 [M+H]⁺.

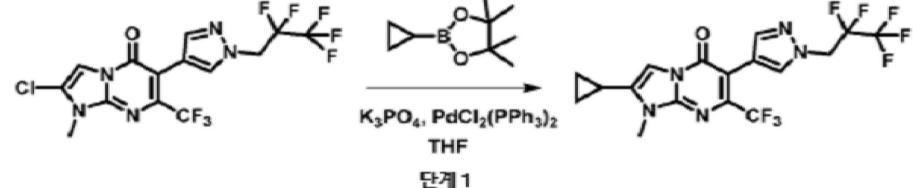
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.23 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.75 – 7.90 (m, 2H).

[0831]

방법 11

[0832]

실시예 50:
2-시클로프로필-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0833]

단계 1: 2-시클로프로필-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0835]

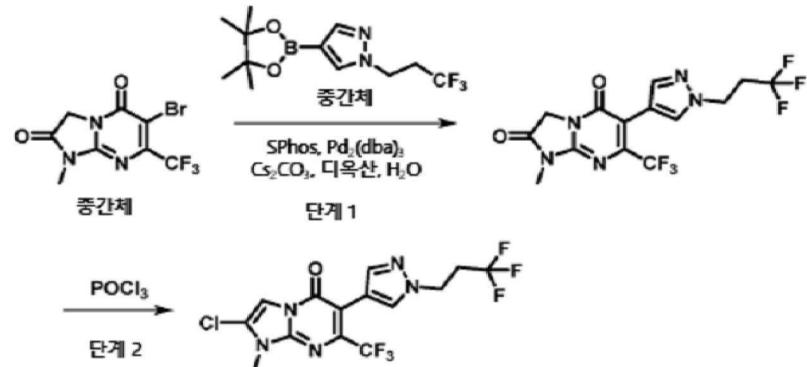
스크류 캡 바이알을 2-클로로-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(실시예 48, 20 mg, 0.04 mmol), THF(2.5 mL), 제삼인산포타슘(18.9 mg, 0.09 mmol), 2-시클로프로필-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란(18.7 mg, 0.11 mmol), 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(3.1 mg, 0.004 mmol)로 채웠다. 혼합물을 질소로 퍼지하고, 75°C에서 밤새 가열하였다. 추가로 2-시클로프로필-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란(18.7 mg, 0.11 mmol), 제삼인산포타슘(18.9 mg, 0.09 mmol), 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(3.1 mg, 0.004 mmol)를 첨가하고 7시간 동안 계속 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, EtOAc로 회석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 5~55% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하고 이어서 HPLC(40/60% v/v *n*-헥산/에탄올)로 정제하여 2-시클로프로필-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(1 mg, 0.002 mmol, 5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 456.1 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.78 ~ 0.83 (m, 2H), 1.11 ~ 1.12 (m, 1H), 1.11 ~ 1.18 (m, 1H), 1.76 ~ 1.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.79 (t, $J=13.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.68 ~ 7.75 (m, 2H).

[0836]

방법 12

[0837]

실시예 51: 2-클로로-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온



[0838]

단계 1: 1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)페라졸-4-일]-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온

[0840]

실시예 3, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 6-브로모-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온(중간체 15A) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)페라졸(중간체 25A)로 반응을 수행하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 396.1 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0841]

단계 2: 2-클로로-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0842]

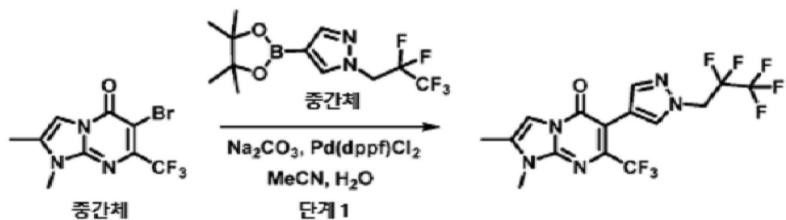
실시예 48, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)페라졸-4-일]-3H-이미다조[1,2-a]페리미딘-2,5-디온으로 반응을 수행하고 혼합물을 160°C에서 24시간 동안 교반하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~50% EtOAc/시클로헥산)에 이어 C18, 0~60% 아세토니트릴/물)로 정제하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 414.1/416.0 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.88 (qt, $J=11.2$, 6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.43 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

[0843]

방법 13

[0844]

실시예 52: 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

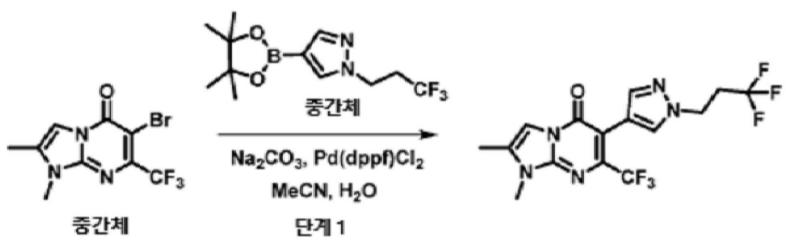


[0845]

[0846] 단계 1: 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0847] 스크류 캡 바이알을 6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 19A, 355 mg, 1.14 mmol), 아세토니트릴(14.2 mL), 물(3.6 mL), 탄산소듐(303.4 mg, 2.86 mmol), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페라졸(중간체 24A, 560 mg, 1.72 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센]디클로로팔라듐(II)(84 mg, 0.11 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~100% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 0~50% MeCN/물)로 정제하여 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(155 mg, 0.36 mmol, 32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 430.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.54 – 7.57 (m, 1H), 7.58 – 7.62 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

[0848] 실시예 53: 1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

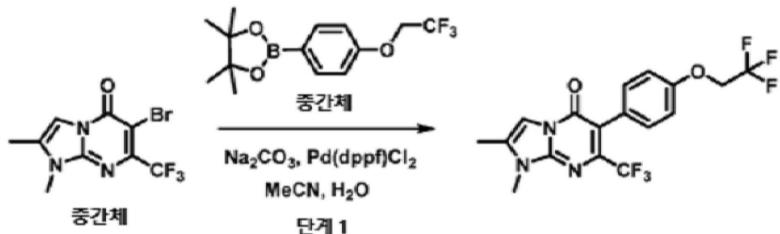


[0849]

[0850] 단계 1: 1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페리졸-4-일]-1H,5H-이미다조
[1,2-a]페리미딘-5-온

[0851] 스크류 캡 바이알을 6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 19A, 100 mg, 0.32 mmol), 아세토니트릴(4 mL), 물(1 mL), 탄산소듐(85.5 mg, 0.81 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)페라졸(중간체 25A, 140 mg, 0.48 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(23.70 mg, 0.03 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지한 후, 110°C에서 6시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc로 회석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~100% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 0~50% MeCN/물)로 정제하여 1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(30 mg, 0.076 mmol, 24% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) $m/z = 394.1$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 2.88 (qt, $J=11.2$, 6.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.42 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (q, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H).

[0852] 실시예 54: 1,2-디메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온



[0853]

[0854]

단계 1: 1,2-디메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0855]

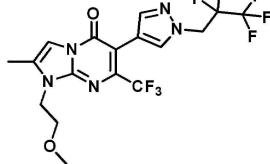
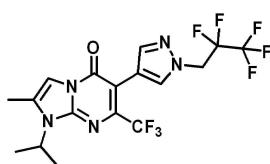
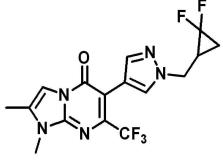
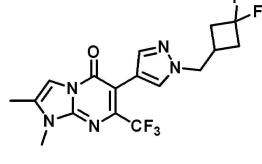
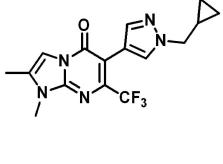
스크류 캡 바이알을 6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 19A, 60 mg, 0.19 mmol), 아세토니트릴(2.4 mL), 물(0.6 mL), 탄산소듐(51.3 mg, 0.48 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(중간체 31A, 58.5 mg, 0.19 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(14.2 mg, 0.02 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~10% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 0~50% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 1,2-디메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(27 mg, 0.067 mmol, 34% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 406.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.80 (q, J=8.9 Hz, 2H), 7.03 – 7.11 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J=1.1 Hz, 1H).

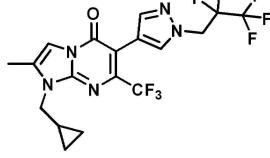
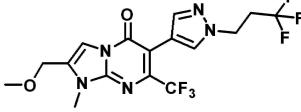
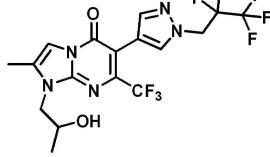
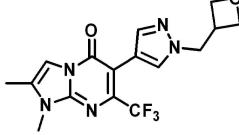
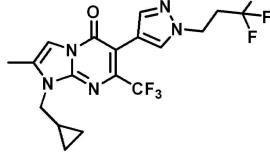
[0856]

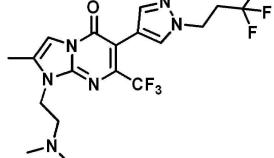
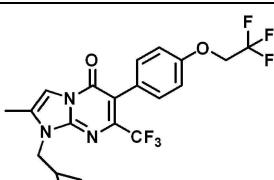
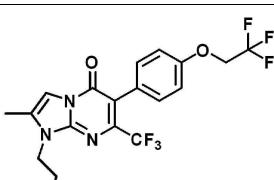
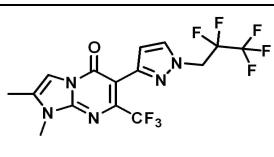
아래 표 9에 기재된 실시예 55 내지 70을 상기 방법 13, 단계 1에서 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

五九

Ex.#	화학 구조	명칭	방법 변경	시약
55		2-(메톡시메틸)-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	110°C에서 30분 동안 MW 조사. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~25% MeCN/DCM에 이어 C18, H ₂ O 중 0~55% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-2-(메톡시메틸)-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 20A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸(중간체 24A)
56		1-에틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	110°C에서 시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~25% MeCN/DCM)로 정제	6-브로모-1-에틸-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 19B) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피라졸(중간체 24A)

57		1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	110°C에서 30분 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~25% MeCN/DCM에 이어 C18, H ₂ O 중 0~55% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 19C) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
58		2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-(프로판-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	110°C에서 1시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~25% MeCN/DCM)로 정제	6-브로모-2-메틸-1-프로판-2-일-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 19D) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
59		6-{1-[(2,2-디플루오로에틸)메틸]-1H-피라졸-4-일}-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	90°C에서 4시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~5% MeOH/EtOAc)로 정제	6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 19A) 및 1-[(2,2-디플루오로에틸)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 27A)
60		6-{1-[(3,3-디플루오로부틸)메틸]-1H-피라졸-4-일}-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	90°C에서 18시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 50~100% EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 19A) 및 1-[(3,3-디플루오로부틸)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 28A)
61		6-[1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일]-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	90°C에서 4시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 19A) 및 1-(시클로프로필메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 29A)

62		1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	110°C에서 1시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy에 이어 C18, 0~70% MeCN/H ₂ O)로 정제	6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 21B) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
63		2-(메톡시메틸)-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	110°C에서 30분 동안 MW 조사. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~30% MeCN/DCM에 이어 C18, H ₂ O 중 0~50% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-2-(메톡시메틸)-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 20A) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸(중간체 25A)
64		1-(2-하이드록시프로필)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	110°C에서 3시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy에 이어 C18, 0~50% MeCN/H ₂ O)로 정제	6-브로모-1-(2-하이드록시프로필)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 22A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 24A)
65		1,2-디메틸-6-{1-[(옥세탄-3-일)메틸]-1H-피라졸-4-일}-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	용매로서 1,4-디옥산. 90°C에서 24시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 5~60% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 0~5% MeOH/DCM)로 정제	6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 19A) 및 1-(옥세탄-3-일메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 32A)
66		1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로프로필)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	용매로서 1,4-디옥산. 110°C에서 5시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy에 이어 C18, H ₂ O 중 0~80% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 21B) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸(중간체 25A)

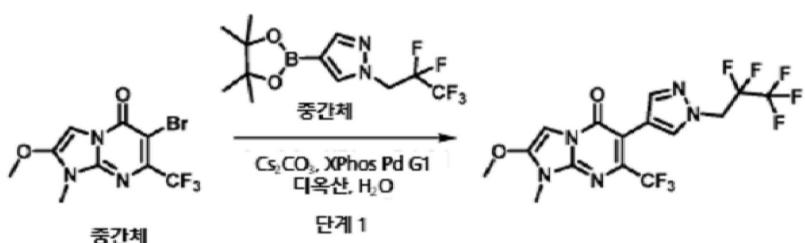
67		1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	용매로서 1,4-디옥산. 110°C에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~10% MeOH/DCM에 이어 C18, H ₂ O 중 0~30% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(중간체 21C) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)파라졸(중간체 25A)
68		1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	용매로서 1,4-디옥산. 110°C에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~70% EtOAc/Cy에 이어 C18, H ₂ O 중 0~30% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(중간체 21B) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(중간체 31A)
69		1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	용매로서 1,4-디옥산. 110°C에서 2시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~5% MeOH/DCM에 이어 C18, H ₂ O 중 0~30% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	6-브로모-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(중간체 21C) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(중간체 31A)
70		1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-3-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	용매로서 1,4-디옥산. 90°C에서 18시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 5~100% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 70~100% EtOAc/Cy)로 정제	6-브로모-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(중간체 19A) 및 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파라졸(중간체 30A)

[0858]

방법 15

[0859]

실시예 71: 2-메톡시-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0860]

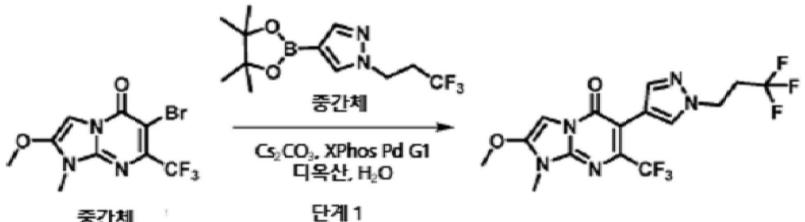
[0861] 단계 1: 2-메톡시-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0862]

스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(중간체 23A, 70 mg, 0.21 mmol), 1,4-디옥산(1.75 mL), 물(0.35 mL), 탄산세슘(210 mg, 0.64 mmol), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)파라졸(중간체 24A, 140 mg, 0.43 mmol), 및 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 클로라이드(16 mg, 0.02 mmol)로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 세라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~60% MeCN/DCM)로 정제하여 2-메톡시-1-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(40 mg, 0.09 mmol, 42% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 446.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.53 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

[0863]

[0863] 실시예 72: 2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0864]

[0865] 단계 1: 2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

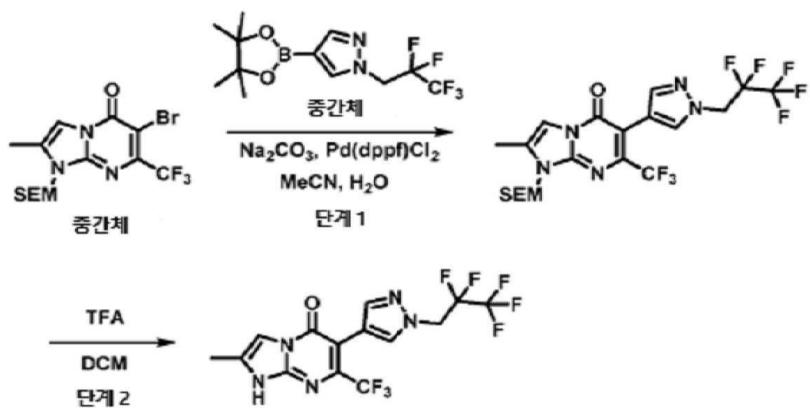
[0866]

[0866] 실시예 71, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 6-브로모-2-메톡시-1-메틸-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(중간체 23A) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)파라졸(중간체 25A)로 반응을 수행하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~60% MeCN/DCM에 이어 SiO₂, 시클로헥산 중 20% EtOAc)로 정제하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (qt, J=11.2, 6.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

방법 15

[0868]

[0868] 실시예 73: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0869]

[0870] 단계 1: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0871]

스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(중간체 21A, 3 g, 7.04 mmol), 1,4-디옥산(100 mL), 탄산소듐(1M 수용액, 21.11 mL, 21.11 mmol), 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)파라졸(중간체 24A, 4.59 g, 14.07 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(516 mg, 0.7 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 펴지하고 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하고, Na2SO4로 건조하고, 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~60% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 0~80% MeCN/물)로 정제하여 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(2.17 g, 3.978 mmol, 57% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 546.0 [M+H]⁺.

[0872]

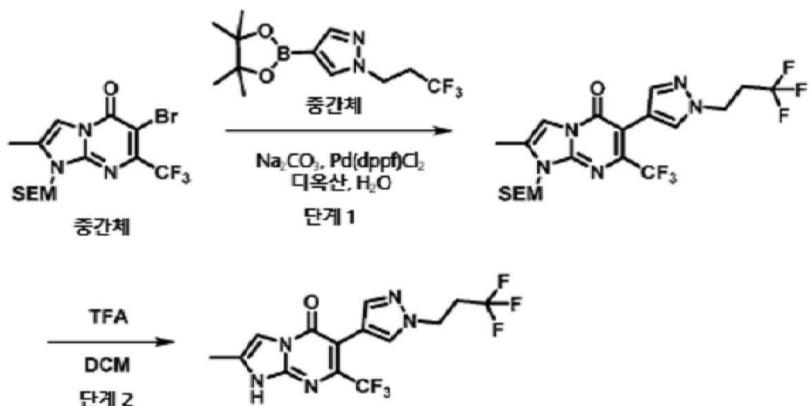
[0872] 단계 2: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0873]

TFA(42 mL, 3.94 mmol)를 0°C로 냉각된 DCM(42 mL) 중 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(2.17 g, 3.94 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 증발시켰다. Et₂O를 첨가하고, 침전물을 여과로 수집하고, 진공하에 건조하여 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(1.34 g, 3.23 mmol, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 416.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.31 (d, J=1.4 Hz, 3H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 13.23 (br s, 1H).

[0874]

[0874] 실시예 74: 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0875]

[0876]

단계 1: 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)페라졸-4-일]-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0877]

스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(중간체 21A, 1.11 g, 2.6 mmol), 1,4-디옥산(20 mL), 물(7.8 mL), 탄산소듐(827.9 mg, 7.81 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)페라졸(중간체 25A, 1.51 g, 5.21 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(191 mg, 0.26 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc로 회석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~60% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)페라졸-4-일]-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(502 mg, 0.99 mmol, 38% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) $m/z = 510.2$ [$\text{M}^+ \text{H}$]⁺.

[0878]

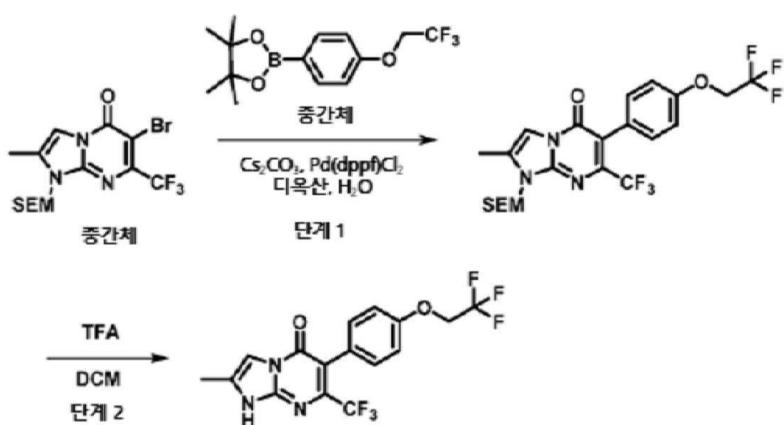
단계 2: 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-օ미다조[1,2-a]페리미드-5-온

[0879]

TFA(2.0 mL, 0 mmol)를 0°C로 냉각된 DCM(10 mL) 중 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)페라졸-4-일]-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(502 mg, 0.99 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~100% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 0~50% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-페라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(225 mg, 0.59 mmol, 61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 380.1 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 (s, 3H), 2.80 – 2.94 (m, 2H), 4.42 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.38 – 7.49 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 13.21 (br s, 1H).

[0880]

실시예 75: 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미더-5-온



[0881]

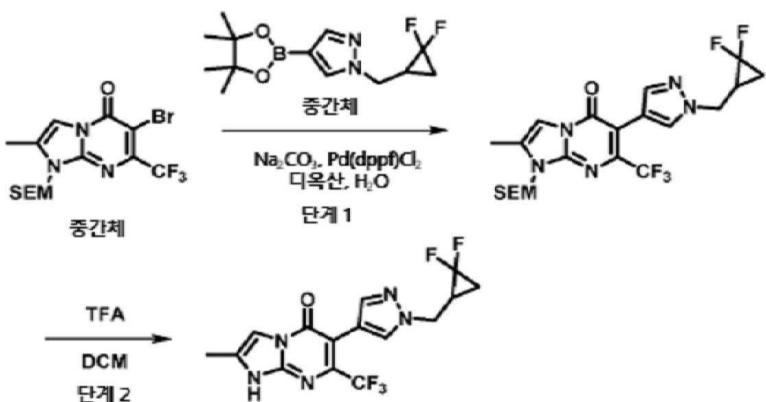
[0882] 단계 1: 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 21A, 200 mg, 0.46 mmol), 1,4-디옥산(3.6 mL), 물(2.0 mL), 탄산세슘(449.4 mg, 1.38 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(중간체 31A, 278 mg, 0.920 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센]디클로로팔라듐(II)(33.80 mg, 0.05 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 110°C에서 30분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(160 mg, 0.31 mmol, 67% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 522.0 [M+H]⁺.

[0884] 단계 2: 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

[0885] TFA(4.2 mL, 54.54 mmol)를 0°C로 냉각된 DCM(3.1 mL) 중 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(165 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 감압하에 증발시키고, 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 0~50% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 2-메틸-6-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(52 mg, 0.13 mmol, 42% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 392.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.80 (q, J=9.1 Hz, 2H), 7.06 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 13.13 (br s, 1H).

[0886] 실시예 76: 6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온



[0887]

[0888] 단계 1: 6-[1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]피라졸-4-일]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

[0889] 스크류 캡 바이알을 6-브로모-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(중간체 21A, 130 mg, 0.30 mmol), 1,4-디옥산(5 mL), 탄산소듐(1M 수용액, 0.91 mL, 0.91 mmol), 1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(중간체 27A, 173 mg, 0.61 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센]디클로로팔라듐(II)(22 mg, 0.03 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼지한 후, 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~60% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 6-[1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]피라졸-4-일]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(92 mg, 0.18 mmol, 60% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 504.1 [M+H]⁺.

[0890] 단계 2: 6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0891] TFA(0.5 mL, 31.49 mmol)를 0°C로 냉각된 DCM(2 mL) 중 6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]피라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(92 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 0.1 mL의 물을 첨가하고, 3시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~100% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 0~50% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-피라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(25 mg, 0.07 mmol, 37% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48 (dtd, J=13.5, 7.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (tdd, J=12.0, 12.0, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 2.17 ~ 2.29 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.28 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 13.20 (br s, 1H).

방법 16

[0893] 실시예 77: 1-(²H₃)메틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0894] 단계 1: 1-(²H₃)메틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0895] 수소화소듐(미네랄 오일 중 60%, 8.7 mg, 0.22 mmol)을 0°C로 냉각된 무수 DMF(1.9 mL) 중 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73, 75 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 트리뷰테리오(아이오도)메탄(12 μL, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl 용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수(2x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 5~80% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 1-(²H₃)메틸-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(43 mg, 0.099 mmol, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 433.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.23 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (q, J=0.9 Hz, 1H), 7.82 ~ 7.95 (m, 1H).

[0896] 실시예 78: 1-(²H₃)메틸-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



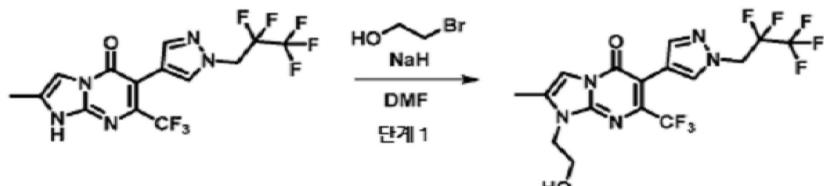
[0897] 단계 1: 1-(²H₃)메틸-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0898] 실시예 77, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-메틸-7-(트

리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시 예 74)으로 반응을 수행하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~100% EtOAc/시클로헥산)로 정제하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 397.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (s, 3H), 2.80 ~ 2.99 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H).

[0901]

실시 예 79: 1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0902]

단계 1: 1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0904]

수소화소듐(미네랄 오일 중 60%, 12 mg, 0.29 mmol)을 0°C로 냉각된 무수 DMF(4 mL) 중 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시 예 73, 100 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 2-브로모에탄올(0.1 mL, 1.44 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 가열하였다. 포화 수성 NH₄Cl 용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수(2x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 10~70% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 5~80% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(36 mg, 0.08 mmol, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 460.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (d, J=1.0 Hz, 3H), 3.75 (q, J=5.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.96 (t, J=5.8 Hz, 1H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (m, J=1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

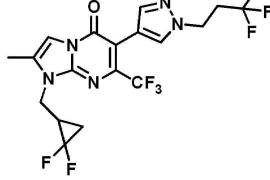
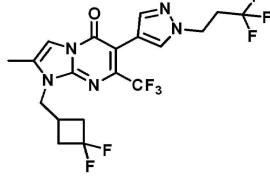
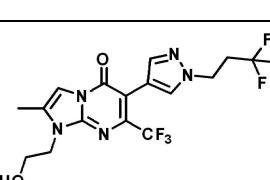
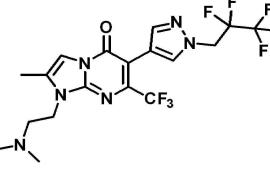
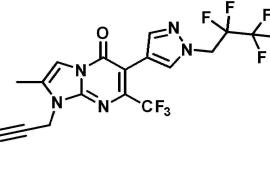
[0905]

아래 표 10에 기재된 실시 예 80 내지 85를 상기 방법 16, 단계 1에서 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 10

[0906]

Ex.#	화학 구조	명칭	방법 변경	시약
80		메틸 2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온-1-카복실레이트	실온에서 5시간 동안 교반. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy에 이어 C18, 0~50% MeCN/H ₂ O)로 정제	2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시 예 73) 및 카보노클로라이드 산 메틸 에스테르

81		1-[2-(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	70°C에서 24시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy에 이어 C18, 0~50% MeCN/H ₂ O)로 정제	2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 74) 및 1-브로모메틸-2,2-디플루오로시클로프로판
82		1-[2-(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸]-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	70°C에서 16시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 10~100% EtOAc/Cy에 이어 SiO ₂ , 50~100% EtOAc/Cy)로 정제	2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 74) 및 3-(브로모메틸)-1,1-디플루오로시클로부탄
83		1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	70°C에서 16시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 5~80% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 100% EtOAc)로 정제	2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 74) 및 2-브로모에탄올
84		1-[2-(디메틸아미노에틸)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	60°C에서 6시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~10% MeOH/DCM에 이어 C18, H ₂ O 중 0~20% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73) 및 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 하이드로클로라이드
85		2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(프로프-2-인-1-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	70°C에서 24시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy에 이어 C18, H ₂ O 중 0~100% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73) 및 3-브로모-1-프로핀

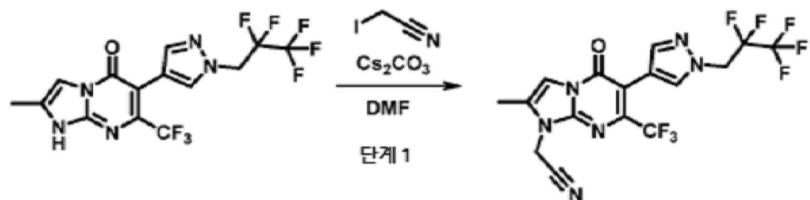
[0907]

방법 17

[0908]

실시예 86: 2-{2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-

1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일}아세토니트릴



[0909]

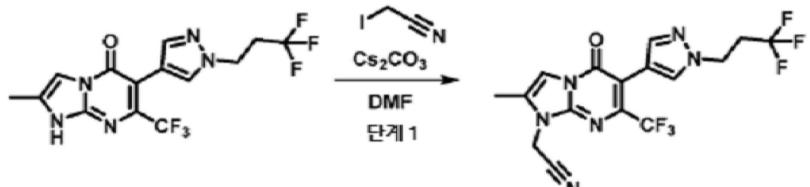
[0910] 단계 1: 2-{2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일}아세토니트릴

[0911]

아이오도아세토니트릴(18 μ L, 0.24 mmol)을 0°C로 냉각된 DMF(1.85 mL) 중 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73, 100 mg, 0.22 mmol) 및 탄산세슘(144 mg, 0.44 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 열음물로 회석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~100% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-{2-메틸-5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일}아세토니트릴(40 mg, 0.09 mmol, 40% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI $^+$) m/z = 455.2 [M+H] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.67 (q, J=1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H).

[0912]

실시예 87: 2-[2-메틸-5-옥소-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일]아세토니트릴



[0913]

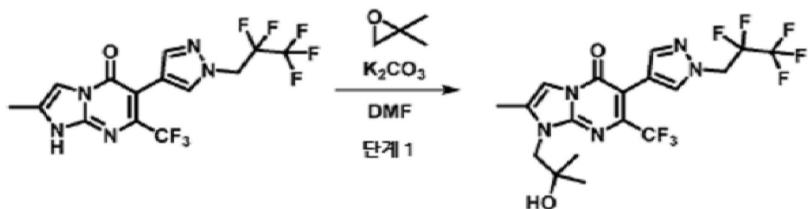
[0914] 단계 1: 2-[2-메틸-5-옥소-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일]아세토니트릴

[0915]

아이오도아세토니트릴(13 μ L, 0.17 mmol)을 0°C로 냉각된 DMF(1.2 mL) 중 2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 74, 60 mg, 0.16 mmol) 및 탄산세슘(103 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 0.5 M 수성 HCl 용액으로 펜칭하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0~5% (MeCN 중 0.1% 포름산)/DCM)로 정제하여 2-[2-메틸-5-옥소-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-1-일]아세토니트릴(40 mg, 0.096 mmol, 60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI $^+$) m/z = 419.2 [M+H] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.7 Hz, 2H), 4.44 (t, J=6.7 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (q, J=1.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).

[0916]

실시예 88: 1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0917]

[0918]

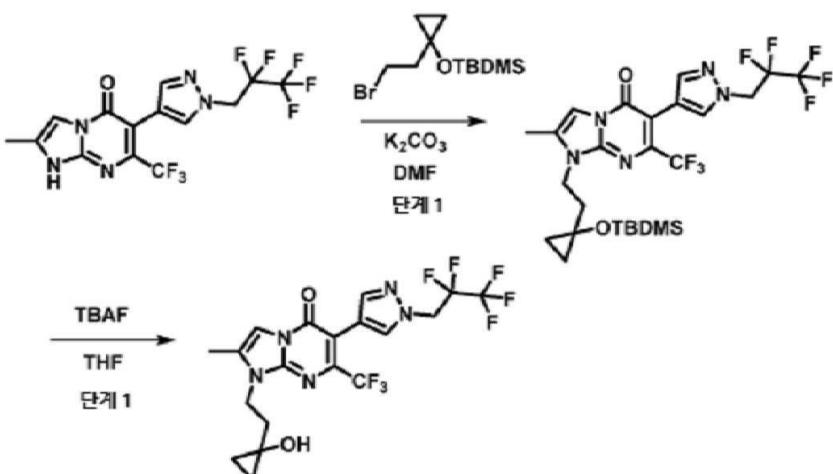
단계 1: 1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

[0919]

실시예 86, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온 (실시예 73), 탄산포타슘, 및 2,2-디메틸옥시란으로 반응을 수행하고 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 80~100% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 0~100% 아세토니트릴 /0.1% 포름산)로 정제하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 488.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (s, 6H), 2.44 (d, J=1.2 Hz, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

[0920]

실시예 89: 1-[2-(1-하이드록시시클로프로필)에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온



[0921]

[0922]

단계 1: 1-[2-[1-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시시클로프로필]에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

[0923]

실시예 86, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온 (실시예 73), 탄산포타슘, 및 [1-(2-브로모에틸)시클로프로필]옥시-tert-부틸-디메틸실란(중간체 34A)으로 반응을 수행하고 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 0~40% EtOAc/시클로헥산)로 정제하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 614.2 [M+H]⁺.

[0924]

단계 2: 1-[2-(1-하이드록시시클로프로필)에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온

[0925]

무수 THF(5 mL) 중 1-[2-[1-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시시클로프로필]에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온(134 mg, 0.22 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M, 0.66 mL, 0.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 10~100% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1-[2-(1-하이드록시시클로프로필)에틸]-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘

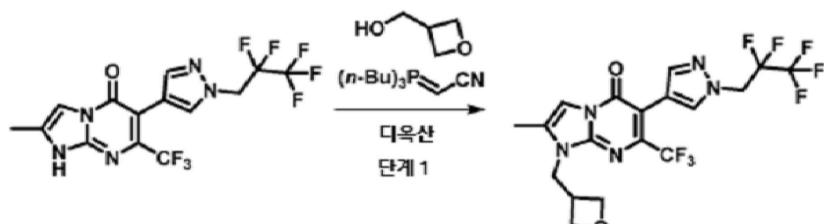
-5-온(65 mg, 0.13 mmol, 60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 500.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.21 – 0.28 (m, 2H), 0.47 – 0.55 (m, 2H), 1.91 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.43 (d, J=1.4 Hz, 3H), 4.30 (t, J=6.9 Hz, 2H), 5.18 – 5.31 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

[0926]

방법 18

[0927]

실시예 90: 2-메틸-1-[(옥세탄-3-일)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0928]

[0929]

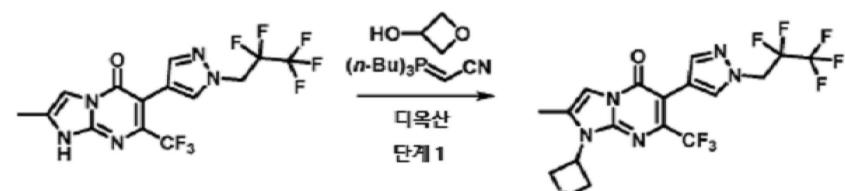
단계 1: 2-메틸-1-[(옥세탄-3-일)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0930]

마이크로웨이브 바이알을 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73, 50 mg, 0.12 mmol), 1,4-디옥산(0.5 mL), 옥세탄-3-일메탄올(13 mg, 0.14 mmol), 및 2-트리부틸포스포라닐리텐아세토니트릴(58 mg, 0.24 mmol)로 채웠다. 용액을 질소로 5분 동안 퍼지한 후, 150°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 10~40% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 20~100% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 2-메틸-1-[(옥세탄-3-일)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(13 mg, 0.027 mmol, 22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 486.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J=0.9 Hz, 3H), 3.40 – 3.54 (m, 1H), 4.44 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.52 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.63 (dd, J=7.7, 6.3 Hz, 2H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (br q, J=1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

[0931]

실시예 91: 2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0932]

[0933]

단계 1: 2-메틸-1-(옥세탄-3-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0934]

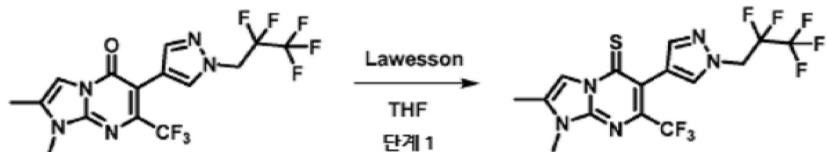
실시예 90, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73) 및 3-옥세탄올로 반응을 수행하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 80~100% EtOAc/시클로헥산)로 정제하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 472.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (d, J=1.0 Hz, 3H), 4.89 (dd, J=8.1, 7.1 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 5.35 (t, J=6.9 Hz, 2H), 5.68 (quin, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (br q, J=1.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H).

[0935]

방법 19

[0936]

실시예 92: 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-티온



[0937]

단계 1: 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-티온

[0939]

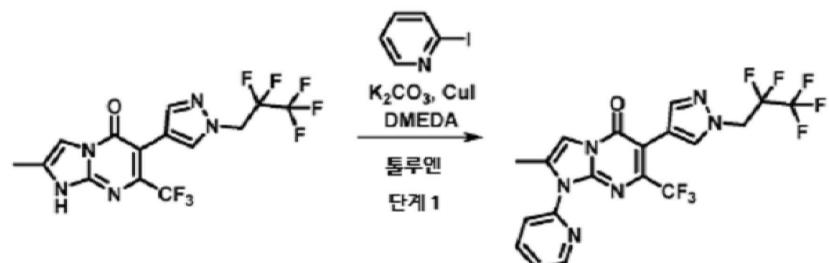
THF(0.58 mL) 중 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 52, 70 mg, 0.16 mmol) 및 Lawesson 시약(2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디티온, 78.4 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류 가열하였다. 실온 까지 냉각한 후, 혼합물을 갑입하여 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 0~100% MeCN/0.1% 포름산에 이어 SiO₂, 0~60% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 1,2-디메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-티온(22 mg, 0.05 mmol, 31% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 446.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.48 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.24 (t, J=14.7 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.12 – 8.17 (m, 1H).

[0940]

방법 20

[0941]

실시예 93: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-(파리딘-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0942]

단계 1: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-(파리딘-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

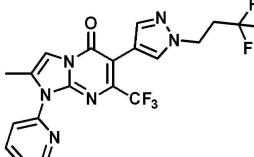
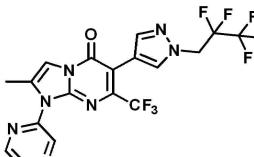
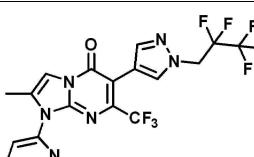
[0943]

스크류 캡 바이알을 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73, 200 mg, 0.47 mmol), 툴루엔(2.6 mL), 탄산포타슘(161 mg, 1.17 mmol), 2-아이오도파리딘(75 μL, 0.7 mmol), 구리(I) 아이오다이드(22.2 mg, 0.12 mmol), 및 N,N'-디메틸 에틸렌디아민(25.14 μL, 0.23 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소 흐름으로 5분 동안 펴지한 후, 120°C에서 16시간 동안 가열하였다. 추가의 2-아이오도파리딘(50 μL, 0.47 mmol), 구리(I) 아이오다이드(18 mg, 0.09 mmol), 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민(19 μL, 0.18 mmol)을 첨가하고 24시간 동안 계속 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 10~50% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 10~80% MeCN/0.1% 포름산)로 정제하여 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-(파리딘-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(34 mg, 0.07 mmol, 15% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 493.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.36 (s, 3H), 5.25 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.59 – 7.67 (m, 2H), 7.80 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.18 (td, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.67 – 8.74 (m, 1H).

[0945]

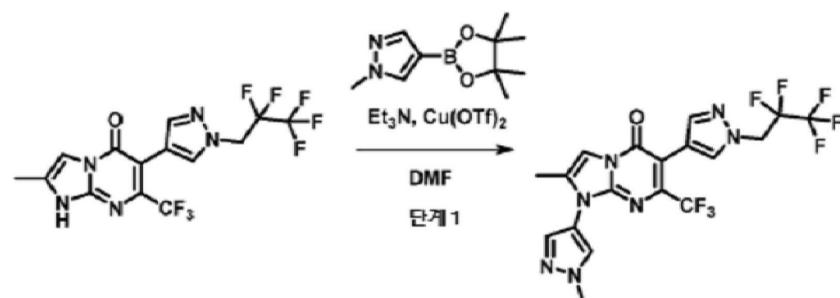
아래 표 11에 기재된 실시예 94 내지 96을 상기 방법 20, 단계 1에서 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 11

[0946] Ex.#	화학 구조	명칭	방법 변경	시약
94		2-메틸-1-(피리딘-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	120°C에서 22시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(C18, H ₂ O 중 0~60% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 0~50% EtOAc/Cy)로 정제	2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 74) 및 2-아이오도파리딘
95		2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-(파라진-2-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	120°C에서 16시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 0~20% EtOAc/Cy에 이어 C18, 0~60% MeCN/H ₂ O)로 정제	2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73) 및 2-아이오도파라진
96		2-메틸-1-(6-메틸파리딘-2-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	120°C에서 16시간 동안 가열. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , 40~80% EtOAc/Cy)로 정제	2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73) 및 2-아이오도-6-메틸파리딘(Combiblocks Inc.)

방법 21

실시예 97: 2-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0949]

단계 1: 2-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0950]

트리에틸아민(48 μL, 0.34 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(38.7 mg, 0.19 mmol), 및 구리 트리플루오로메탄설포네이트(56.0 mg, 0.16 mmol)를 DMF(3.2 mL) 중 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73, 70 mg, 0.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 공기의 존재하에 실온에서 16시간 동안 교반한

후, EtOAc로 희석하고, 10% NH₄OH 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 30~70% EtOAc/시클로헥산에 이어 C18, 물 중 5~80% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 2-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(25 mg, 0.05 mmol, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺) m/z = 496.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (d, J=1.0 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.74 (q, J=1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).

[0952] 아래 표 12에 기재된 실시예 98 내지 102를 상기 방법 21, 단계 1에서 설명한 절차에 따라 다음과 같이 제조하였다.

표 12

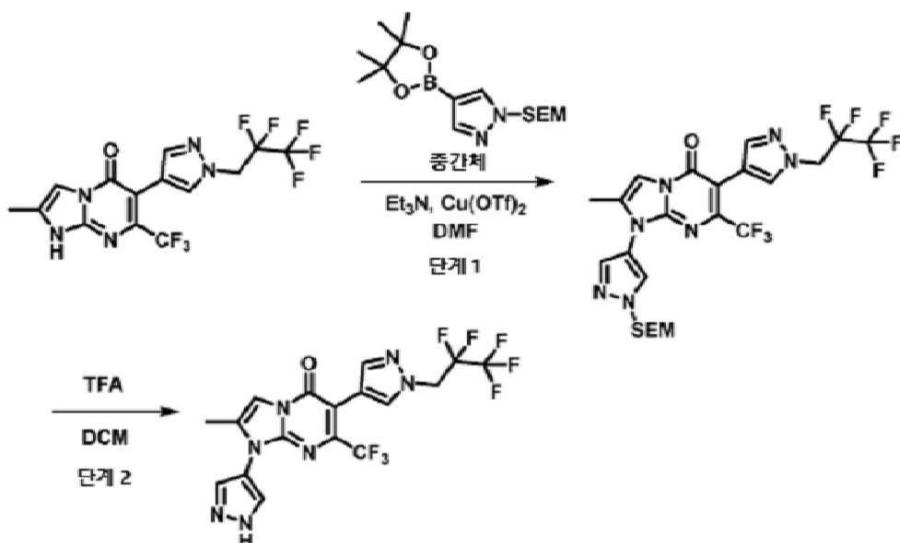
[0953]

Ex.#	화학 구조	명칭	방법 변경	시약
98		2- 메틸-6-[1-(2,2,3,3, 3- 펜타플루오로프로필)- 1H-피라졸-4-일]-1-(페리미딘-3-일)-7-(트리 플루오로메틸)-1H,5H- -이미다조[1,2-a]페리 미딘-5-온	공기의 존재 하에 실온에 서 5시간 동 안 교반. 플 래시 크로마 토그래피(SiO ₂ , 0~100% EtOAc/Cy에 이어 SiO ₂ , 0~50% MeCN/EtOAc) 로 정제	2- 메틸-6-[1-(2,2,3, 3,3-펜타플루오로 프로필)-1H- 피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)- 1H,5H- 이미다조[1,2-a]페 리미딘-5-온(실시 예 73) 및 3-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사 보롤란-2-일)페리 딘
99		2- 메틸-6-[1-(2,2,3,3, 3- 펜타플루오로프로필)- 1H-피라졸-4-일]-1-(페리미딘-5-일)-7-(트 리플루오로메틸)-1H,5 H-이미다조[1,2-a]페 리미딘-5-온	공기의 존재 하에 실온에 서 16시간 동 안 교반. 플 래시 크로마 토그래피(C18, H ₂ O 중 20~100% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 50~90% EtOAc/Cy)로 정제	2- 메틸-6-[1-(2,2,3, 3,3-펜타플루오로 프로필)-1H- 피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)- 1H,5H- 이미다조[1,2-a]페 리미딘-5-온(실시 예 73) 및 5-페리 미딘보론산
100		2- 메틸-6-[1-(2,2,3,3, 3- 펜타플루오로프로필)- 1H-피라졸-4-일]-1-페 닐-7-(트리플루오로메 틸)-1H,5H- -이미다조[1,2-a]페리 미딘-5-온	공기의 존재 하에 실온에 서 16시간 동 안 교반. 플 래시 크로마 토그래피(C18, H ₂ O 중 0~60% MeCN/0.1% HCOOH에 이어 SiO ₂ , 0~80% EtOAc/Cy)로 정제	2- 메틸-6-[1-(2,2,3, 3,3-펜타플루오로 프로필)-1H- 피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)- 1H,5H- 이미다조[1,2-a]페 리미딘-5-온(실시 예 73) 및 페닐보 론산

101		1-(6-클로로파리딘-2-일)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	공기의 존재 하에 실온에서 36시간 동안 교반. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , EtOAc/Cy에 이어 H ₂ O 중 10~100% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제	2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시 예 73) 및 6-메틸파리딘-2-보론산 피나콜 에스테르
102		2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-(파리딘-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온	공기의 존재 하에 실온에서 40시간 동안 교반. 플래시 크로마토그래피(SiO ₂ , EtOAc/Cy)로 정제	2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시 예 73) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)파리딘

방법 22

[0954] 실시예 103: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-(1H-피라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온



[0956]

[0955] 단계 1: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)파라졸-4-일]이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0958]

실시예 97, 단계 1에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온(실시예 73) 및 트리메틸-[2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)파라졸-1-일]메톡시]에틸]실란(중간체 33A)으로 반응을 수행하고 혼합물을 공기의 존재하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/Cy에 이어 H₂O 중 10~100% MeCN/0.1% HCOOH)로 정제

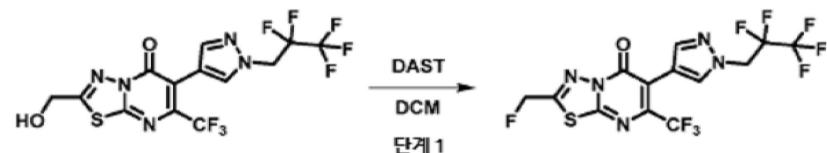
시 크로마토그래피(SiO_2 , 30~70% $\text{EtOAc}/\text{시클로헥산}$)로 정제하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 612.4 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0959] 단계 2: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-1-(1H-파라졸-4-일)-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온

[0960] 실시예 73, 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: 2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-1-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)파라졸-4-일]이미다조[1,2-a]파리미딘-5-온으로 반응을 수행하고 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 5~80% 아세토니트릴/0.1% 암모니아)로 정제하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 482.1 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.26 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 5.25 (t, $J=15.0$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.66 ~ 8.50 (m, 2H), 7.75 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 13.40 (br s, 1H).

방법 23

[0962] 실시예 104: 2-(플루오로메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



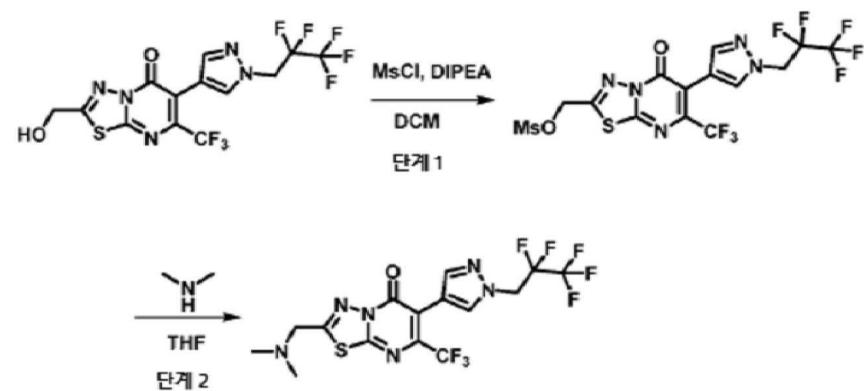
[0963]

[0964] 단계 1: 2-(플루오로메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0965] 2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(실시예 45, 55.0 mg, 0.12 mmol)을 무수 DCM(1 mL) 중 (디메틸아미노)삼불화황(20 μL , 0.16 mmol)의 교반 용액에 -78°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 방치한 후, DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(C18, 물 중 40~80% 아세토니트릴/0.1% 포름산)로 정제하여 2-(플루오로메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(15 mg, 0.033 mmol, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI^+) $m/z = 452.1 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.30 (t, $J=15.0$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J=45.6$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

방법 24

[0967] 실시예 105: 2-[(디메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



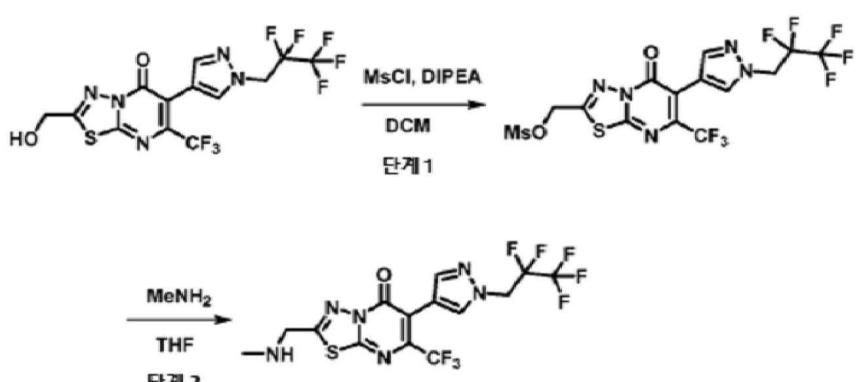
[0968] 단계 1: [5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)파라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-2-일]메틸 메탄설포네이트

[0970] *N,N*-디이소프로필에틸아민(87 μ L, 0.50 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(16 μ L, 0.20 mmol)를 DCM(1.25 mL) 중 2-(하이드록시메틸)-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(실시예 45, 75.0 mg, 0.17 mmol)의 용액에 0°C에서 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 10% NaHCO₃ 수용액을 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 [5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-2-일]메틸 메탄설포네이트(88 mg, 0.17 mmol, 100% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC/MS (ESI+) m/z = 528.2 [M+H]⁺.

[0971] 단계 2: 2-[(디메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0972] *N*-메틸메탄아민(THF 중 2M 용액, 0.42 mL, 0.83 mmol)을 무수 THF(0.7 mL) 중 [5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-2-일]메틸 메탄설포네이트(88.0 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온까지 냉각하고, DCM으로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 50~80% EtOAc/시클로헥산에 이어 SiO₂, 20~50% EtOAc/시클로헥산)로 정제하여 2-[(디메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온(20 mg, 0.042 mmol, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI+) m/z = 477.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.35 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 5.30 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

[0973] 실시예 106:
2-[(메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온



[0974] 단계 1: [5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-2-일]메틸 메탄설포네이트

[0975] 단계 2: 2-[(메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0976] 단계 1에 대해 설명한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LC/MS (ESI+) m/z = 528.2 [M+H]⁺.

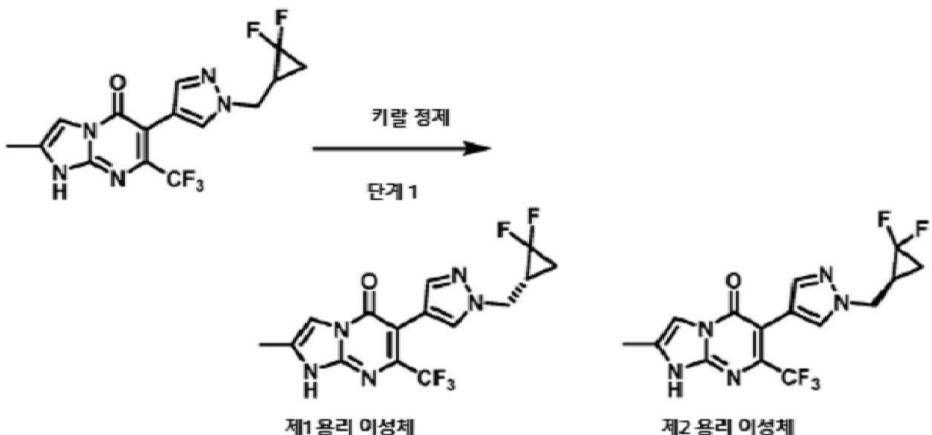
[0977] 단계 2: 2-[(메틸아미노)메틸]-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-5-온

[0978] 단계 2에 대해 설명한 절차를 다음과 같이 변형 사용하여 표제 화합물을 제조하였다: [5-옥소-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]파리미딘-2-일]메틸 메탄설포네이트 및 메탄아민(THF 중 2M 용액)으로 반응을 수행하고 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 50~100% EtOAc/시클로헥산에 이어 SiO₂, 80~100% EtOAc/시클로헥산)로 정제하였다. LC/MS (ESI+) m/z = 463.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 (d, J=4.7 Hz,

3H), 3.77 (s, 2H), 5.27 (t, $J=14.9$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

방법 25

실시예 107 및 108 6-(1-[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸)-1H-페라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온 및 6-(1-[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸)-1H-페라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온



단계 1: 6-(1-[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸)-1H-페라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온 및 6-(1-[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸)-1H-페라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온

[0983]

6-{1-[(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸]-1H-페라졸-4-일}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온(실시예 76, 19 mg, 0.05 mmol)의 라세미 혼합물을 키랄 SFC(Chiralcel OD-H 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 10% (EtOH+0.1% 이소프로필아민)/CO₂, 유량 2.5 ml/분, 120 bar)로 정제하여 2개의 피크를 얻었다: 제1 용리 이성체(5.5 mg, 0.015 mmol) 및 제2 용리 이성체(6 mg, 0.016 mmol). 제1 용리 이성체로서 6-(1-[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸)-1H-페라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온 및 제2 용리 이성체로서 6-(1-[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸)-1H-페라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온으로 이성체의 입체화학을 임의로 지정하였다. 제1 용리 이성체: LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 1.40 (dtd, J=13.4, 7.8, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.66 (m, 1H), 2.22 (ddq, J=13.0, 11.4, 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.25 - 4.41 (m, 2H), 7.39 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H). 제2 용리 이성체: LC/MS (ESI+) m/z = 374.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 1H), 2.22 (ddq, J=13.1, 11.5, 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.18 - 4.46 (m, 2H), 7.39 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

[0984]

아래 표 13에 기재된 실시예 109 내지 116을 상기 방법 25, 단계 1에서 설명한 절차에 따라 다음과 같이 수득하였다.

五 13

Ex.#	화학 구조	명칭	라세미 SM / 분리 조건
109	 제1 용리 이성체	6-(1-((1R)-2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-1H-피라졸-4-일)-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온	실시예 59/키랄 HPLC: Chiralcel OD-H 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 60/40 %v/v n-헥산/(EtOH+0.1% 이소프로필아민), 1 mL/분

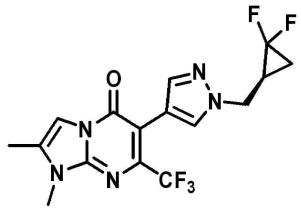
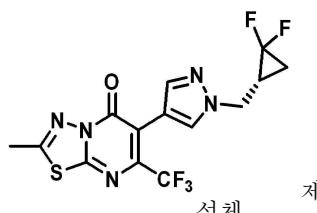
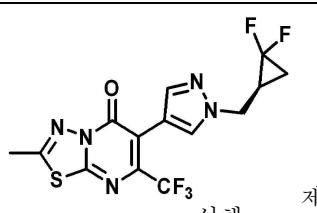
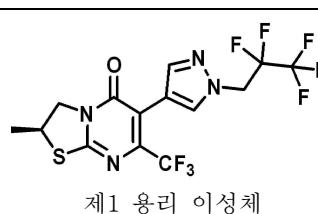
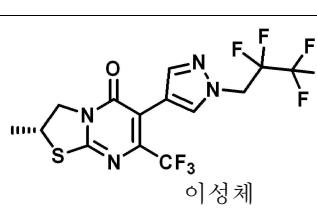
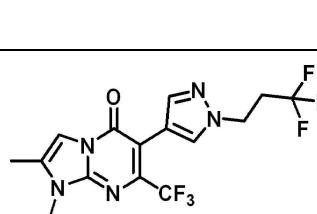
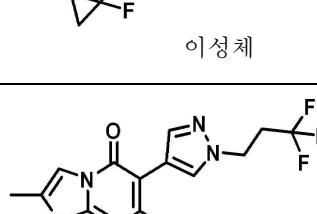
110		제2 용리 이성체	6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-피라졸-4-일)-1,2-디메틸-7-(트리플루오로메틸)-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온	실시예 59/키랄 HPLC: Chiralcel OD-H 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 60/40 %v/v n-헥산/(EtOH+0.1% 이소프로필아민), 1 ml/분
111		제1 용리 이성체	6-(1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온	실시예 23/키랄 HPLC: Chiraldak IC 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 50/50 %v/v n-헥산/(EtOH+0.1% 이소프로필아민), 1 ml/분
112		제2 용리 이성체	6-(1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온	실시예 23/키랄 HPLC: Chiraldak IC 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 50/50 %v/v n-헥산/(EtOH+0.1% 이소프로필아민), 1 ml/분
113		제1 용리 이성체	(2S)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-2H,3H,5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온	실시예 24/키랄 SFC: Chiralcel OD-H 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 20% (EtOH+0.1% 이소프로필아민)/CO ₂ , 2.5 ml/분, 120 bar
114		제2 용리 이성체	(2R)-2-메틸-6-[1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-7-(트리플루오로메틸)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]티아졸로[3,2-a]페리미딘-5-온	실시예 24/키랄 SFC: Chiralcel OD-H 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 20% (EtOH+0.1% 이소프로필아민)/CO ₂ , 2.5 ml/분, 120 bar
115		제1 용리 이성체	1-{[(1S)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온	실시예 81/키랄 HPLC: Chiraldak AS-H 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 65/35 %v/v n-헥산/(2-프로판올+0.1% 이소프로필아민), 1 ml/분
116		제2 용리 이성체	1-{[(1R)-2,2-디플루오로시클로프로필]메틸}-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-6-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1H,5H-이미다조[1,2-a]페리미딘-5-온	실시예 81/키랄 HPLC: Chiraldak AS-H 컬럼, 25 x 0.46 cm, 5 μm, 65/35 %v/v n-헥산/(2-프로판올+0.1% 이소프로필아민), 1 ml/분

표 14

분석 데이터

[0986]

Ex. #	LRMS: m/z (ESI, +ve 이온): (M+H) ⁺	NMR
4	433.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.49 (br. s., 3H), 5.28 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.99 (q, J=1.40 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)
5	433.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.70 (s, 3H), 5.27 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
6	487.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 5.29 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)
7	437.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 4.82 (t, J=13.72 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
8	383.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.81 - 2.97 (m, 2H), 4.46 (t, J=6.65 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (d, J=4.70 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.70 Hz, 1H).
9	453.3/455.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 5.27 (t, J=14.92 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)
10	428.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.90 (qt, J=11.21, 6.79 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 4.48 (t, J=6.72 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)
11	460.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 - 1.19 (m, 2H), 1.30 - 1.39 (m, 2H), 2.61 (tt, J=8.24, 4.77 Hz, 1H), 5.29 (t, J=14.87 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)
12	424.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 - 1.18 (m, 2H), 1.30 - 1.36 (m, 2H), 2.60 (tt, J=8.23, 4.80 Hz, 1H), 2.82 - 2.99 (m, 2H), 4.47 (t, J=6.72 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
13	431.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.56 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)
14	395.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.55 (s, 3H), 2.89 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.44 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)
15	394.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.17 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.63 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 5.26 (t, J=15.2 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)
16	430.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.46 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 5.23 (t, J=14.9 Hz, 2H), 6.53 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)
17	416.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.42 (s, 3H), 4.80 (t, J=13.9 Hz, 2H), 6.54 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
18	430.3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.29 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.30 (s, 3H), 4.80 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
19	403.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (quin, J=7.7 Hz, 2H), 3.13 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.99 - 4.15 (m, 2H), 5.27 (t, J=15.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)

20	398.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.76 (s, 3H), 2.90 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)
21	367.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 - 2.22 (m, 2H), 2.88 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.1 Hz, 2H), 4.02 - 4.07 (m, 2H), 4.45 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)
22	421.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 3.57 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J=7.7 Hz, 2H), 4.79 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
23	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
24	435.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.6 Hz, 3H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.9, 7.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
25	415.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.88 - 0.97 (m, 1H), 1.37 (td, J=8.2, 4.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 4.01 - 4.18 (m, 2H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
26	406.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.38 - 2.48 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.32 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)
27	417.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 4.04 (s, 3H), 4.81 (t, J=13.9 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 8.66 (s, 1H)
28	418.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.11 (s, 3H), 5.29 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)
29	372.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.76 (s, 3H), 3.38 - 3.49 (m, 1H), 4.43 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.48 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.64 (dd, J=7.8, 6.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)
30	434.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.24 (t, J=14.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3 Hz, 1H)
31	395.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.82 (q, J=9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=4.8 Hz, 1H)
32	449.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.39 (br s, 1H), 4.81 (t, J=13.9 Hz, 2H), 4.90 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (t, J=1.1 Hz, 1H)
33	425.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.34 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.45 (m, 1H), 4.89 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.95 (s, 1H)
34	429.0/431.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.82 (q, J=9.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)
35	460.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.44 (d, J=7.02 Hz, 6H), 4.32 - 4.60 (m, 3H), 5.27 (t, J=14.91 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)
36	460.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.81 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 4.79 (t, J=13.81 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)

38	417.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.71 (s, 3H), 5.26 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.02 (s, 1H)
39	417.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.41 (d, J=1.37 Hz, 3H), 5.27 (t, J=14.96 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.37 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)
55	460.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.80 (t, J=13.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (s, 2H)
56	444.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.41 (d, J=1.4 Hz, 3H), 4.16 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)
57	474.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.43 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.72 - 3.81 (m, 2H), 4.31 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.79 (t, J=13.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (s, 2H)
58	458.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.60 (d, J=6.9 Hz, 6H), 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.74 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (q, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H)
59	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.55 - 1.66 (m, 1H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.20 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 7.42 (q, J=1.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)
60	402.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.64 - 0.71 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.42 (q, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
61	352.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.64 - 0.71 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.42 (q, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
62	470.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.45 - 0.58 (m, 4H), 1.24 - 1.34 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 4.02 (d, J=7.1 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)
63	424.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.81 (qt, J=10.4, 7.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.38 - 4.45 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.67 (s, 1H)
64	474.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.40 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 2H), 5.00 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (q, J=1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)
65	368.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.37 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.40 - 4.47 (m, 4H), 4.64 (dd, J=7.7, 6.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H)
66	434.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.45 - 0.56 (m, 4H), 1.21 - 1.32 (m, 1H), 2.44 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.9 Hz, 2H), 4.02 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)

67	451.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 6H), 2.41 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.61 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.98 (m, 2H), 4.21 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H)
68	446.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.43 - 0.60 (m, 4H), 1.19 - 1.37 (m, 1H), 2.44 (d, J=0.9 Hz, 3H), 4.03 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.80 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.2 Hz, 1H)
69	463.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (s, 6H), 2.42 (d, J=0.7 Hz, 3H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.80 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J=1.1 Hz, 1H)
70	430.2	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.38 (d, J=0.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.19 (t, J=14.8 Hz, 2H), 6.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.61 (q, J=1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.3 Hz, 1H)
80	474.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.48 (d, J=1.1 Hz, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.26 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (q, J=1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)
81	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)
82	484.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.46 - 2.64 (m, 2H), 2.67 - 2.87 (m, 5H), 4.26 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)
83	424.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.76 - 3.00 (m, 2H), 3.75 (q, J=5.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.96 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)
84	487.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (br s, 6H), 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.63 (br dd, J=3.6, 1.9 Hz, 2H), 4.12 - 4.31 (m, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
85	454.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.46 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.54 (t, J=2.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J=2.5 Hz, 2H), 5.24 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
94	457.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.36 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.79 - 3.00 (m, 2H), 4.44 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 8.18 (td, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=4.8, 1.3 Hz, 1H)
95	494.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.41 (d, J=0.9 Hz, 3H), 5.26 (t, J=14.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.82 (dd, J=2.5, 1.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.22 (d, J=1.3 Hz, 1H)
96	507.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.35 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.25 (br t, J=14.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.8 Hz, 1H)

98	493.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.24 (d, J=1.0 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.2, 4.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.07 - 8.16 (m, 1H), 8.79 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1H)
99	494.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.31 (d, J=1.4 Hz, 3H), 5.26 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.86 (q, J=1.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)
100	492.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.69 (m, 6H), 7.80 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H)
101	527.1/529.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.26 (t, J=14.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.25 (t, J=8.0 Hz, 1H)
102	493.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.29 (d, J=1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J=15.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.82 - 8.92 (m, 2H)
109	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.30 (dtd, J=13.1, 7.8, 7.8, 3.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.67 (m, 1H), 2.19 (ddq, J=12.9, 11.4, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.41 (d, J=1.3 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 - 4.40 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H)
110	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.49 - 1.74 (m, 1H), 2.10 - 2.29 (m, 1H), 2.41 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 - 4.43 (m, 2H), 7.42 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 2H)
111	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
112	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J=12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
113	435.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.8 Hz, 3H), 4.11 (sxt, J=6.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.9, 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
114	435.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J=6.6 Hz, 3H), 4.06 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.8, 7.3 Hz, 1H), 4.79 (t, J=13.7 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
115	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)
116	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J=11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)

- [0988] 본 섹션에는 본원에 제공된 특정 실시예의 생물학적 평가가 제공된다. 표 15 내지 표 18 참조.
- [0989] DGLA-CoA 및 아라키도닐-CoA 질량분석법을 사용한 엘타-5 불포화효소 억제 활성의 시험관내 측정
- [0990] 총 단밸질 농도가 5.6 mg/mL인 D5D-파발현 HEK293 6E 세포의 막 제제를 제조하였다. 연속 희석 시험 화합물을 함유하는 분석 플레이트에서 D5D 분석 완충액(25 mM 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올, pH 7.5 10 mM MgCl₂ 함유, 1 mM 옥틸 글루코시드(SigmaAldrich 0-8001), 1 mM 트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드(SigmaAldrich 646547))에 스톡 D5D 막 제제를 10 μg/mL의 최종 D5D 막 농도로 희석하였다. 동일한 D5D 분석 완충액에서 이 D5D 제제 15 μL에 15 μL의 기질 용액(0.25 mM NADH(니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드, Roche Diag. 10107735001), 0.25 mM 아데노신 트리포스페이트(SigmaAldrich A-3377), 0.05 mM 코엔자임 A 수화물(SigmaAldrich C-4282), 및 0.01 mM DGLA(디호모-g-리놀렌산, Sigma E-4504))을 첨가하였다. 상온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 아세토니트릴(30 μL)을 첨가하여 반응을 끁적이고, 플레이트를 3,000 rpm으로 10분 동안 원심분리하였다. 질량분석은 네거티브 모드에서 이온화 기능이 있는 C18 SPE 카트리지(G9203-80105)를 사용하는(용매 A = 100% 물; 용매 B = 100% 아세토니트릴, 각 용매는 5 mM 암모늄 아세테이트 함유) ABSciex API4000 삼중 사중극자 질량 분석기에 결합된 Rapidfire 360 SPE 시스템이 사용되었다. DGLA-CoA 및 아라키도닐-CoA를 각각 m/z 526.6 및 525.6에서 이중-하전 모 이온의 다중 반응 모니터링(MRM)으로 검출하였다.
- [0991] 억제 %는 다음 식에 따라 효소 부재시에 얻은 최대 억제값의 백분율로 표시되었다: 억제 % = 100 - (100*(Sx - Sc)/(So - Sc)). Sx는 미지 시료의 값이고, So는 DMSO 단독의 값이고, Sc는 효소가 없는 웰의 값이다. CRC 분석을 위해, XL 퍼트(IDBS, Guilford, UK)를 사용하여 4 파라미터 로지스틱 모델 또는 S자형 용량-반응 모델로 억제 %를 분석하였다. 시험 항목의 효능은 효소 최대 반응의 50%를 억제할 수 있는 시험 항목 농도에 해당하는 IC₅₀ nM으로 표시하였다. IC₅₀ 값은 최소 2개의 독립적인 실행에 의해 결정된 평균 값이었다.
- [0992] 표 15에 제시된 결과는 전술한 시험관내 분석으로 생성되었다. 이 분석은 본원에 기재된 임의의 화합물을 시험하여 D5D를 억제하는 화합물의 능력을 평가하고 특성화하는 데 사용될 수 있다.
- 표 15**
- | 실시예 번호 | D5D IC ₅₀ (μM) |
|--------|---------------------------|
| 1 | 0.0038 |
| 2 | 0.0196 |
| 3 | 0.0257 |
| 4 | 0.0178 |
| 5 | 0.482 |
| 6 | 0.271 |
| 7 | 0.0013 |
| 8 | 0.0046 |
| 9 | 0.0064 |
| 10 | 0.0274 |
| 11 | 0.133 |
| 12 | 0.248 |
| 13 | 0.249 |
| 14 | 1.43 |
| 15 | 1.51 |
| 16 | 9.41 |
| 17 | 0.363 |
| 18 | 3.63 |
| 19 | 0.0463 |
| 20 | 0.0329 |
| 21 | 0.235 |
| 22 | 0.0143 |
| 23 | 0.158 |
| 24 | 0.168 |

25	0.354
26	0.104
27	0.0026
28	0.0060
29	1.58
30	17.9
31	0.0023
32	0.0456
33	0.0009
34	0.0048
35	0.118
36	> 67
37	0.0115
38	0.0673
39	0.0188
40	0.224
41	0.877
42	0.0274
43	0.0340
44	3.21
45	0.0211
46	0.0361
47	4.95
48	0.0068
49	0.331
50	0.120
51	0.0368
52	0.0475
53	0.0064
54	0.0171
55	0.210
56	0.0343
57	0.146
58	0.0315
59	0.011
60	0.0578
61	0.0737
62	0.0029
63	0.160
64	0.239
65	0.815
66	0.0066
67	1.48
68	0.356
69	13.5
70	5.15
71	0.0328
72	0.135
73	0.0357
74	0.0047
75	0.0063

76	0.026
77	0.024
78	0.028
79	0.0117
80	0.0547
81	0.105
82	2.03
83	0.0115
84	0.193
85	0.0071
86	0.0109
87	0.0037
88	0.631
89	0.0533
90	0.105
91	0.0101
92	0.132
93	0.678
94	0.777
95	0.247
96	0.0194
97	0.0293
98	2.40
99	36.1
100	4.12
101	0.397
102	8.40
103	0.301
104	0.100
105	10.5
106	61.5
107	0.0125
108	0.0120
109	0.0286
110	0.0241
111	0.452
112	0.861
113	0.0118
114	0.0494
115	0.039
116	1.17

[0994] 멜타-5 불포화효소 억제 활성의 생체내 측정

식이 유발 비만(DIO; Jackson Laboratories 규주 #3800050) 마우스를 사용하여 시험 화합물의 약력학(PD) 활성을 스크리닝하였다. 일반적으로, 14 내지 24 주령 DIO 마우스에 2% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 및 1% Tween80의 비히클로 제형화된 시험 화합물을 투여하였다. PD 연구를 위해 동물에게 단회 용량(30 mg/kg)으로 경구 위관 영양법에 의해 체중에 따라 투여하였다. 부검에는 PUFA 분석을 위한 혈장 수집이 포함되었다. 대리 매트릭스(Dulbecco 인산염-완충 식염수 중 65 g/l 소혈청 알부민)에 희석된 표준 또는 혈장 10 μ l를 96웰 플레이트에서 10 μ l의 내부 표준(100 μ M 알파-리놀렌산-d₁₄(ALA-d₁₄, Cayman Chemical))과 혼합하였다. 혼합물에 2N

NAOH 100 μl 를 첨가하여 65°C에서 1시간 동안 후속 비누화하였다. 이어서 혼합물을 50 μl 의 포름산으로 산성화한 다음, 2회 연속 헥산 추출을 실시하였다. 헥산(500 μl)을 첨가하고 혼합물을 불택성에 의해 완전히 혼합한 다음, 4,000 rpm으로 15분 동안 원심분리하였다. 헥산 상을 새로운 1 ml 96웰 플레이트로 옮기고 나머지 수성층을 헥산으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 플레이트를 55°C에서 질소 가스하에 놓아 용매를 제거하였다. 90% 메탄올 250 μl 를 플레이트에 첨가한 후 2분 동안 불택성 하였다. 200 μl 의 샘플을 새로운 96웰 폴리프로필렌 플레이트로 옮겼다. 내부 표준으로 ALA-d₁₄를 사용하여 PUFA(아라키돈산(AA), 디호모-감마-리놀렌산(DGLA))에 대해 LC-MS/MS에서 샘플을 분석하였다. LC-MS/MS 방법의 설명: 5 μl 의 샘플을 Poroshell 120 EC-C18 3.0 x 50 mm, 1.9 μm id 컬럼에 주입하였다. 이동상 A에 대해 5 mM 암모늄 아세테이트를 함유하는 20% 아세토니트릴이었고, 이동상 B에 대해 2 mM 암모늄 아세테이트를 함유하는 99.8% 아세토니트릴이었다. LC 구배는 0분에서 2.25분까지 0% B에서 45% B로, 이어서 6.0분에서 9.5분까지 45% B에서 71% B로, 이어서 9.5분에서 9.6분까지 71% B에서 95% B로, 이어서 9.6분에서 10.10분까지 95% B로 유지하고 10.20분에서 방법의 종료시 11.30분까지 0% B로 되돌리는 것으로 구성된 0.5 mL/분 유량의 11.30분 길이의 방법이었다. SCIEX Analyst 소프트웨어를 사용하여 PUFA 피크 면적을 정량화하였다. D5D 억제도를 결정하기 위해, AA 함량(체류 시간 8.25분)을 DGLA 함량(체류 시간 9.31분)으로 나누어 생성물/기질 비인 AA/DGLA 비를 계산하였다. 비히클 투여군에 대한 시험 화합물 투여군의 AA/DGLA 비의 상대적 감소를 계산하여 D5D 억제도에 대한 지표로 사용하였다.

[0996] 본원에 제공된 화합물이 다가불포화 지방산(PUFA)의 변화와 함께 생체내 D5D 효소 활성을 억제하는 것을 보여주기 위해 이 절차를 사용하였다.

[0997] 표 16에 제시된 결과는 전술한 생체내 프로토콜에서 본원에 기재된 특정 화합물을 사용하여 얻었다.

표 16

실시예 번호	혈장 내인성 AA/DGLA 비로 표현되는 평균 D5D 억제 %
2	66
48	68
52	74

식이 유발 비만(DIO) 마우스에서 D5D 억제제의 평가

[1000] 수컷 C57BL/6J DIO 마우스(Jackson Laboratories, Stock No.: 380050)에게 12주 동안 고지방식(Research Diets, Inc., D12492)을 섭식시켰다. 모든 동물에게 물과 음식을 자유 섭식할 수 있도록 하였다. 실험 시작 전 3일 동안 동물을 경구 투약에 적응시켰다. 체중, 체지방량, 제지방량, 및 혈당 농도에 따라 그룹당 8 내지 10마리 동물의 그룹으로 동물을 무작위 배정하였다. 동물에게 비히클(물 중 2% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 1% tween 80), 10 mg/kg 또는 30 mg/kg의 실시예 2(물 중 2% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 1% tween 80으로 제형화됨), 또는 3 mg/kg 또는 10 mg/kg의 실시예 45(물 중 2% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 1% tween 80으로 제형화됨) 중 하나를 1일 2회 경구 투여하였다. 표 17 및 표 18에 나타낸 바와 같이 표시된 시간에 3일 평균(실시예 2) 또는 1일 평균(실시예 45) 음식물 소비를 측정하였다. 실시예 2의 경우 78일째, 실시예 45의 경우 22일째에 체성분(EchoMRI)을 측정하였다. 실시예 2의 경우, 81일째에 비공복 채혈을 실시하고, 혈당을 즉시 측정하고, 남은 혈액으로부터 혈장 샘플을 생성하여 DGLA 및 AA 농도를 측정하는 데 사용하였다. 84일째에, 4시간 공복 채혈을 실시하고, 혈액으로부터 혈장 샘플을 생성하여 콜레스테롤, 트리글리세리드, 저밀도 지단백(LDL) 콜레스테롤, 인슐린, 및 아디포카인(아디포넥틴, 렙틴, 및 레지스틴) 수치를 측정하는 데 사용하였다. 실시예 45의 경우, 25일째에 4시간 공복 혈액 샘플을 채취하고, 혈당을 즉시 측정하고, 남은 혈액으로부터 혈장 샘플을 생성하여 콜레스테롤, 트리글리세리드, LDL 콜레스테롤, 인슐린, DGLA 및 AA 농도를 측정하는 데 사용하였다. 연구 종료시, 간, 부고환 백색지방 조직, 서혜부 백색지방 조직, 장간막(실시예 2만 해당) 백색지방 조직 중량을 기록하였다. GraphPad Prism v 7.04를 사용하여 데이터를 분석하였다. 모든 데이터는 표 17 및 표 18에 제시되어 있다.

[1001] D5D 억제제는 비히클 대조군과 비교하여 실험 과정 동안 체중 감소를 용량 의존적으로 유도했다(표 17 및 표 18). 부검시 더 낮은 서혜부, 부고환, 및 장간막 백색지방 조직(WAT) 중량과 함께 체지방량이 지속적으로 감소했다. 혈장 콜레스테롤 및 트리글리세리드의 감소와 함께, 혈당 및 혈장 인슐린 수치는 D5D 억제제에 의해 둘

다 감소했다. 혈장 DGLA의 증가와 혈장 AA의 감소를 관찰함으로써 표적 결합의 증거를 확립하였다.

표 17

[1002]

	측정일	비히클	실시예 2	실시예 2
용량 (mg/kg)			10	30
체중 (g)	84	53.1 ± 1.1	38.1 ± 1.0*	32.3 ± 0.9*
혈당 (mg/dL)	81	201.6 ± 10.2	165.3 ± 4.6*	152.1 ± 6.1*
인슐린 (ng/mL)	84	15.8 ± 2.3	1.8 ± 0.3*	1.4 ± 0.2*
콜레스테롤 (mg/dL)	84	341.3 ± 17.2	224.5 ± 7.3*	207.5 ± 4.8*
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	84	110.2 ± 9.5	85.9 ± 3.8*	80.6 ± 3.9*
트리글리세리드 (mg/dL)	84	29.9 ± 3.6	14.3 ± 1.2*	12.8 ± 1.0*
체지방량 (g)	78	22.9 ± 0.6	11.4 ± 0.6*	5.7 ± 0.6*
제지방량 (g)	78	29.5 ± 0.7	26.4 ± 0.6*	26.1 ± 0.4*
음식물 소비 (g/일)	0-2	2.7 ± 0.1	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.2
음식물 소비 (g/일)	70-72	2.8 ± 0.1	2.5 ± 0.1*	2.7 ± 0.1
간 무게 (g)	84	2.7 ± 0.2	3.0 ± 0.2	3.2 ± 0.1
서해부 WAT (g)	84	2.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1*	0.5 ± 0.1*
부고환 WAT (g)	84	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.75 ± 0.1*
장간막 WAT (g)	84	1.1 ± 0.1	0.4 ± 0.0*	0.2 ± 0.0*
DGLA (μg/mL)	81	80.0 ± 4.4	167.8 ± 11.1*	137.7 ± 6.5 *
AA (μg/mL)	81	175.2 ± 7.7	14.5 ± 0.9*	10.7 ± 0.6*
아디포넥틴 (ng/mL)	84	42.0 ± 23.0	48.3 ± 17.7	51.0 ± 24.4
렙틴 (ng/mL)	84	21.9 ± 6.2	10.7 ± 3.6	3.2 ± 1.6
레지스틴 (ng/mL)	84	1.7 ± 0.4	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2

[1003] * 비히클 대비 $P < 0.05$, Dunnett의 사후검정을 수반한 일원분산분석

표 18

[1004]

	측정일	비히클	실시예 45	실시예 45
용량 (mg/kg)			3	10
체중 (g)	27	49.8 ± 2.7	47.8 ± 2.8	43.8 ± 3.1*
혈당 (mg/dL)	25	203.9 ± 21.1	176.1 ± 9.4	156.1 ± 19.8*
인슐린 (ng/mL)	25	11.1 ± 2.2	7.2 ± 1.8	5.2 ± 0.7*
콜레스테롤 (mg/dL)	25	218.0 ± 29.3	160.4 ± 43.7*	162.8 ± 10.0*
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	25	146.5 ± 22.4	130.6 ± 25.1	129.0 ± 15.7
트리글리세리드 (mg/dL)	25	43.3 ± 6.6	32.6 ± 5.2*	26.3 ± 5.5*
체지방량 (g)	22	21.4 ± 1.6	19.7 ± 2.2	16.9 ± 2.3*
제지방량 (g)	22	27.1 ± 1.4	27.4 ± 1.5	26.7 ± 1.1
음식물 소비 (g/일)	0	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3
음식물 소비 (g/일)	7	2.8 ± 0.3	3.0 ± 0.3	2.6 ± 0.3
음식물 소비 (g/일)	14	3.0 ± 0.2	2.7 ± 0.3	2.4 ± 0.2*
음식물 소비 (g/일)	21	2.9 ± 0.2	2.7 ± 0.2	2.5 ± 0.2*
음식물 소비 (g/일)	27	2.8 ± 0.3	2.5 ± 0.2	2.4 ± 0.2
간 무게 (g)	27	2.0 ± 0.5	2.6 ± 0.4*	2.6 ± 0.5*
서해부 WAT (g)	27	2.7 ± 0.3	2.2 ± 0.5*	1.9 ± 0.2*
부고환 WAT (g)	27	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.3
DGLA (μg/mL)	25	61.3 ± 22.4	286.9 ± 47.7*	212.6 ± 23.7*
AA (μg/mL)	25	791.6 ± 175.5	88.6 ± 18.9*	38.2 ± 3.6*

[1005] * 비히클 대비 $P < 0.05$, Dunnett의 사후검정을 수반한 일원분산분석

[1006] 참고문헌

Baugh SD et al., Design, synthesis, and in vivo activity of novel inhibitors of delta-5 desaturase for the treatment of metabolic syndrome, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25(18):3836-3839 (2015).

- [1008] Chopra M *et al.*, A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition, *Bull. World Health Organ.* 80:952-958 (2002).
- [1009] Di Marzo V and Matias I, Endocannabinoid control of food intake and energy balance, *Nat. Neurosci.* 8(5):585-589 (2005).
- [1010] Dupuis J, New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42(2):105-116 (2010).
- [1011] Fumagalli M *et al.*, Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation, *Science* 349(6254):1343-1347 (2015).
- [1012] Haidar YM and Cosman BC, Obesity epidemiology, *Clin. Colon Rectal Surg.* 24:205-210 (2011).
- [1013] Harizi H *et al.*, Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology, *Trends Mol. Med.* 14(10):461-469 (2008).
- [1014] Kroeger J and Schulze MB, Recent insights into the relation of delta5 desaturase and delta6 desaturase activity to the development of type 2 diabetes, *Curr. Opin. Lipidol.* 23(1):4-10 (2012).
- [1015] Mendis S *et al.*, World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries, *J. Hypertens.* 25:1578-1582 (2007).
- [1016] Merino DM *et al.*, Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease, *Lipids Health Dis.* 9:63 (2010).
- [1017] Merino DM *et al.*, Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults, *Mol. Genet. Metab.* 103(2):171-178 (2011).
- [1018] Miyahisa I *et al.*, T-3364366 Targets the Desaturase Domain of Delta-5 Desaturase with Nanomolar Potency and a Multihour Residence Time, *ACS Med. Chem. Lett.* 7(9):868-872 (2016).
- [1019] Monteiro CA *et al.*, Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review, *Bull. World Health Organ.* 82:940-946 (2004).
- [1020] Obukowicz MG *et al.*, Novel, selective delta6 or delta5 fatty acid desaturase inhibitors as antiinflammatory agents in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287(1):157-166 (1998).
- [1021] Powell DR *et al.*, Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycemic control and decreased development of atheromatous plaque, *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 9:185-199 (2016).
- [1022] Tosi F *et al.*, Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease, *Adv. Exp. Med. Biol.* 824:61-81 (2014).
- [1023] Willer CJ *et al.*, Discovery and refinement of loci associated with lipid levels, *Nat. Genet.* 45(11):1274-1283 (2013).
- [1024] Yashiro H *et al.*, A Novel Selective Inhibitor of Delta-5 Desaturase Lowers Insulin Resistance and Reduces Body Weight in Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice, *PLoS One* 11(11):e0166198 (2016).
- [1025] 본원에 인용된 모든 참고문헌, 예를 들어 과학 간행물 또는 특허출원공보는 각각의 참고문헌이 모든 목적을 위해 전체가 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 그 전체가 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.