



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0012195
(43) 공개일자 2016년02월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) C07D 249/18 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
C07D 249/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7036224
(22) 출원일자(국제) 2014년05월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년12월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/061736
(87) 국제공개번호 WO 2014/191906
국제공개일자 2014년12월04일
(30) 우선권주장
13169441.6 2013년05월28일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
블란크, 유타
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인
스티튜츠 포 바이오메드, 리서치 노파르티스 파마
아게
볼트, 귀도
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인
스티튜츠 포 바이오메드, 리서치 엔아이비알 클라
이백 노파르티스 파마 아게
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

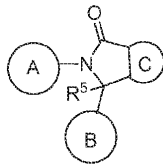
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 BET 억제제로서의 피라졸로-피롤리딘-4-온 유도체 및 질환의 치료에서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 본 발명의 화합물을 제조하는 방법, 및 그의 치료 용도를 제공한다. 본 발명은 약리학적 활성제들의 조합물 및 제약 조성물을 추가로 제공한다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/04 (2013.01)

(72) 발명자

코테스타, 시모나

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인
스티튜츠 포 바이오메드. 리서치 엔아이비알 클라
이벡 노파르티스 파마 아게

구아그나노, 비토

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인
스티튜츠 포 바이오메드. 리서치 엔아이비알 클라
이벡 노파르티스 파마 아게

뤼거, 하인리히

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인
스티튜츠 포 바이오메드. 리서치 엔아이비알 클라
이벡 노파르티스 파마 아게

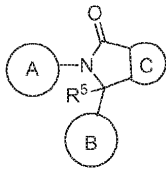
명세서

청구범위

청구항 1

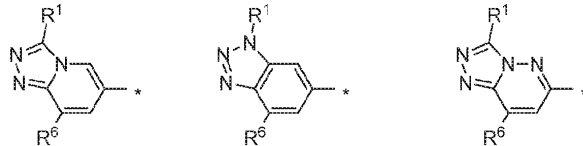
하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

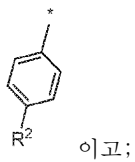
A는



및

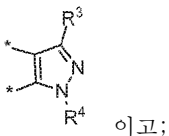
로부터 선택되고;

B는



이고;

C는

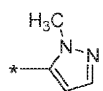


이고;

R¹은 1 또는 2개의 플루오로로 임의로 치환된 메틸이고;

R²은 클로로 및 플루오로로부터 선택되고;

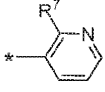
R³은 (C₁-C₄)알킬 및 시클로프로필로부터 선택되고; R⁴은 -OH 또는 -O-(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬; -OH에 의해 치환된 할로(C₁-C₄)알킬; 또는



로부터 선택되거나

또는

R³은

 이고; R⁴는 H; -OH 또는 -O-(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬; 및 시클로프로필로부터 선택되고;

R⁵는 H이고;

R⁶은 메틸, 메톡시, -NH₂ 및 -NH-C(O)-(C₁-C₄)알킬로부터 선택되고;

R⁷은 메톡시이고;

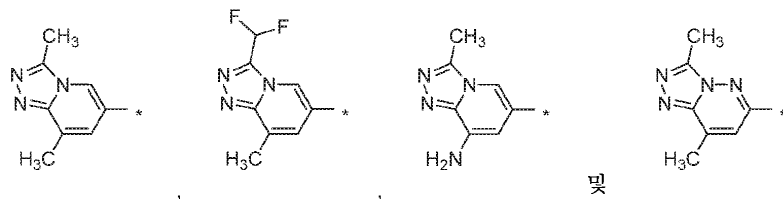
*는 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 메틸 및 디플루오로메틸로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, A가



로부터 선택되는 것인

화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

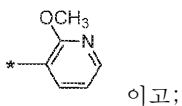
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 메틸, 에틸 및 시클로프로필로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 메틸 또는 -CH₂CH₂OCH₃인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R³이



R⁴가 H인

화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

실시예 1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 2: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 3: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 4: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 5: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 6: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 7: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 8: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 9: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 10: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 11: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 12: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 13: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 14: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(8-메톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 15: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 16: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 17: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 18: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 19: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 20: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 21: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-(1-메틸-

1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 22: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 23: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 24: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 25: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 26: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

실시예 27: tert-부틸 (6-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-4-옥소피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H,4H,6H)-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트;

실시예 28: 5-(8-아미노-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온; 및

실시예 29: 에틸 (6-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-4-옥소피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H,4H,6H)-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트

로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

치료 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

치료 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 치료 활성제를 포함하는 조합물.

청구항 10

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 BET 단백질 활성을 조절하는 방법.

청구항 11

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피라졸로-피롤리딘-4-온 유도체 및 상태 또는 질환 예컨대 암의 치료를 위한 BET 억제제로서의 그의 용도를 제공한다.

배경 기술

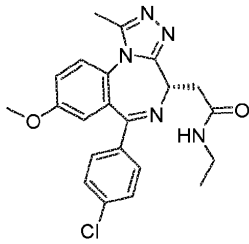
[0002] BET 단백질은 유전자 BRD2, BRD3, BRD4, 또는 BRDT 중 어느 하나에 의해 코딩된 단백질이다. 각각의 이들 단백질은 2개의 N-말단 브로모도메인을 보유한다. 브로모도메인은 예를 들어 히스톤 꼬리 상에서 발생하는 아세틸화 리신과 특이적으로 상호작용하는 적어도 42개의 다양한 단백질에서 발견되는 보존된 ~110개의 아미노산 절편으로 구성된다 (Filippakopoulos and Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692-2704). 히스톤은 염색질의 구성 성분 부분이고, 리신 아세틸화를 포함하는 그의 공유 변형은 유전자 전사를 조절한다. 브로모도메인은 따라서 단백질을 리신 아세틸화의 특정한 패턴으로 표시된 유전자에 동원함으로써 전사를 조절하는 것으로 여겨진다.

[0003] 여러 공개된 보고서는 BET 단백질 패밀리를 암, 대사 질환 및 염증을 포함하는 질환과 연결시켜 왔다. 염색체 전위에 의해 유발되는 BRD4 또는 BRD3 및 고환 내 핵 단백질 (NUT)의 종양원성 융합은 NUT 정중선 암종으로 명명되는 공격성 암을 기저로 한다 (French et al., J Clin Oncol, 22 (2004), 4135-9; French et al., J Clin Pathol, 63 (2008), 492-6). BRD3/4 브로모도메인은 이들 융합 단백질에서 보존되고, 녹다우에 의한 또는 선택적 BET 브로모도메인 억제제 JQ1로의 그의 억제는 시험관내 및 동물 종양 모델 둘 다에서 이들 암 세포의 사망 및/또는 분화를 유발한다 (Filippakopoulos et al., Nature, 468 (2010), 1067-73). JQ1 및 여러 다른 선택적 BET 억제제는 BET 브로모도메인에 결합하고, 그에 의해 아세틸-리신 결합을 방지하며, 이는 BET 단백질이 염색질과 상호작용하는 것을 방지하고, 그에 의해 전사를 조절하는 것을 방지하는 것으로 밝혀졌다. BRD4는 또한 급성 골수성 백혈병 (AML)에서 RNAi 스크린로부터 표적으로서 확인되었다 (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). 이 발견은 시험관내 및 생체내에서 BET 억제제 JQ1 및 JQ1과 화학적으로 관련되어 있지 않은 I-BET151로 명명되는 또 다른 선택적 BET 억제제를 사용하여 검증되었다 (Dawson et al., Nature, 478 (2011), 529-33). 이들 및 다른 연구는 BET 억제제가 급성 백혈병, 다발성 골수종 및 다른 혈액 악성종양에서 광범위한 항암 활성을 갖는다는 것을 제시하였다. 여러 암 모델에서 BET 억제 시 종양원성 전사 인자 Myc의 급성 하향조절이 관찰되었다 (Delmore et al., Cell, 146 (2011), 904-17; Mertz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 108 (2011), 16669-74). 보다 최근의 연구는 BET 억제제의 치료 잠재력이 다른 암 표시, 예를 들어 폐 및 뇌암으로 확장됨을 시사한다.

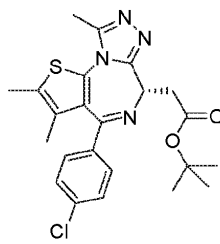
[0004] 화학 구조 및 BET 브로모도메인에 결합하는 방식에서 JQ1과 밀접하게 관련된 I-BET762로 명명되는 또 다른 BET 억제제는 마우스 모델에서 주요 염증성 유전자의 발현을 조절하고, 그에 의해 내독소성 쇼크 및 박테리아-유도된 패혈증에 대해 보호하는 것으로 보고되었다 (Nicodeme et al., Nature, 468 (2010), 1119-23). 이러한 데이터의 바디를 사용하여 아테롬성동맥경화증, 관상 동맥 질환, 이상지혈증, 당뇨병, 및 다른 심혈관 질환을 앓고 있는 환자에서의 임상 시험에서 BET 억제제 RVX-208의 임상 평가를 지지하는데 사용하였다 (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357-64 및 www.clinicaltrials.gov). RVX-208 및 I-BET762 둘 다는, 콜레스테롤의 조직 수준을 감소시키는데 있어서 결정적으로 수반되는 아포지단백질 A-I를 상향조절하는 것으로 밝혀졌다. 최종적으로, BET 단백질은 여러 바이러스의 전파 및 전사 조절과 연결되었고, 따라서 BET 억제제가 항바이러스 활성을 가질 수 있었던 것으로 여겨진다 (Weidner-Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537-549).

[0005]

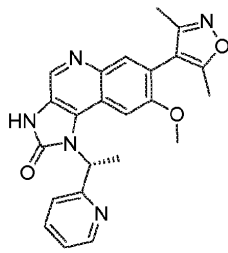
요약컨대, BET 브로모도메인의 억제제는 여러 인간 질환에서 치료 잠재력을 갖는다.



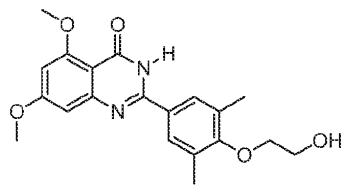
I-BET 762



JQ1



I-BET 151



RVX-208

[0006]

발명의 내용

[0007]

암의 치료를 위한 신규 치료 및 요법에 대한 필요성이 남아있다. 본 발명은 BET 억제제로서의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 제약 조성물 및 그의 조합물을 제공한다. 본 발명은 암의 치료, 예방 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 BET 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료, 예방 또는 개선하는 방법을 추가로 제공한다.

[0008]

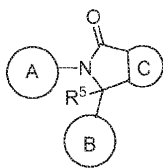
본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 본 발명의 특히 관심있는 화합물은 본원에 기재된 생물학적 검정에서 우수한 효력을 갖는다. 또 다른 측면에서 이들은 유리한 안전성 프로파일을 가져야 한다. 또 다른 측면에서, 이들은 유리한 약동학적 특성을 보유하여야 한다.

[0009]

본 발명의 제1 측면, 실시양태 1에 따르면, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0010]

<화학식 I>



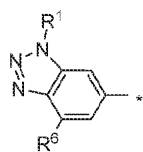
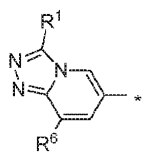
[0011]

[0012]

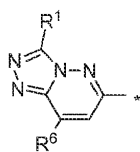
상기 식에서,

[0013]

A는



및



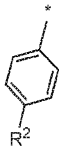
[0014]

[0015]

로부터 선택되고;

[0016]

B는

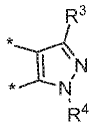


[0017]

이고,

[0018]

C는



[0019]

이고;

[0020]

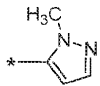
R^1 은 1 또는 2개의 플루오로로 임의로 치환된 메틸이고;

[0021]

R^2 는 클로로 및 플루오로로부터 선택되고;

[0022]

R^3 은 (C_1-C_4) 알킬 및 시클로프로필로부터 선택되고; R^4 는 -OH 또는 -O- (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4) 알킬; -OH에 의해 치환된 할로(C_1-C_4)알킬; 또는



[0023]

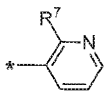
로부터 선택되거나

[0025]

또는

[0026]

R^3 은



[0027]

이고; R^4 는 H; -OH 또는 -O- (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4) 알킬; 및 시클로프로필로부터 선택되고; R^5 는 H이고;

[0028]

R^6 은 메틸, 메톡시, -NH₂ 및 -NH-C(O)- (C_1-C_4) 알킬로부터 선택되고;

[0029]

R^7 은 메톡시이고; *는 분자의 나머지에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0030]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 정의에 따른 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 하위 화학식 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0031]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 정의에 따른 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 하위 화학식 및 1종 이상의 치료 활성제를 포함하는 조합물, 특히 제약 조합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032]

본 발명의 제1 측면의 다수의 실시양태 (E)가 하기에 기재되어 있으며, 여기서 편의상 실시양태 1은 이와 동일하다.

[0033]

달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 발명의 화합물"은 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물, 및 그의 염, 뿐만 아니라 모든 입체이성질체 (부분입체이성질체 및 거울상이성질체 포함), 회전이성질체, 호변이성질체 및 동위원소 표지된 화합물 (중수소 치환 포함), 뿐만 아니라 본래 형성된 모이어티를 지칭한다.

[0034] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 발명의 화합물"은 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물, 및 그의 염, 뿐만 아니라 모든 입체이성질체 (부분입체이성질체 및 거울상이성질체 포함), 회전이성질체, 호변이성질체 및 동위원소 표지된 화합물 (중수소 치환 포함), 뿐만 아니라 본래 형성된 모이어티를 지칭한다.

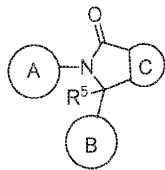
[0035] 본원에 사용된 용어 "C₁₋₄알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. C₁₋₄알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸을 포함한다.

[0036] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 각 실시양태에 명시된 특징은 다른 명시된 특징과 조합되어 본 발명의 추가 실시양태를 제공할 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0037] 본 발명은 따라서 실시양태 1로서 상기 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0038] 실시양태 1.1. 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

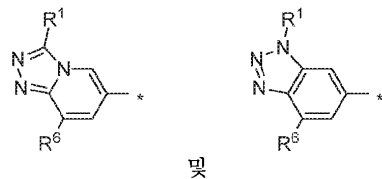
[0039] <화학식 I>



[0040]

[0041] 상기 식에서,

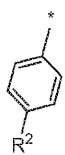
[0042] A는



[0043]

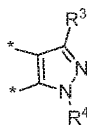
[0044]로부터 선택되고;

[0045] B는



[0046] 이고;

[0047] C는



[0048] 이고;

[0049] R¹은 1 또는 2개의 플루오로로 임의로 치환된 메틸이고;

[0050] R²는 클로로 및 플루오로로부터 선택되고;

[0051] R³은 (C₁-C₄)알킬 및 시클로프로필로부터 선택되고;

[0052] R^4 는 -OH 또는 -O-(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬이고;

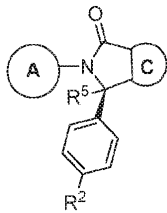
[0053] R^5 는 H이고;

[0054] R^6 은 메틸 및 메톡시로부터 선택되고;

[0055] *는 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0056] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 하기 화학식 Ia를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

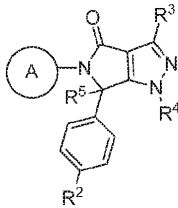
[0057] <화학식 Ia>



[0058]

[0059] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 하기 화학식 II 또는 IIa를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

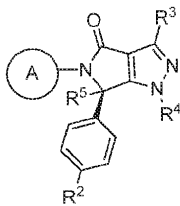
[0060] <화학식 II>



[0061]

[0062] 또는

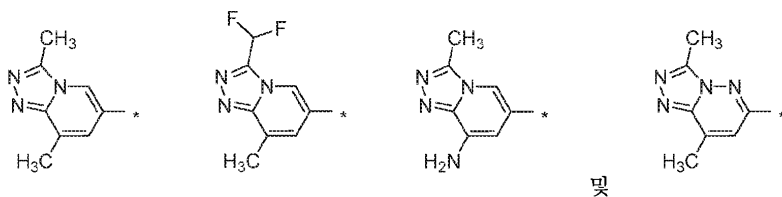
[0063] <화학식 IIa>



[0064]

[0065] 실시양태 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 이 메틸 및 디플루오로메틸로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

[0066] 실시양태 5. 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서, A가



[0067]

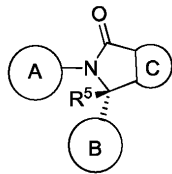
[0068]로부터 선택되는 것인

- [0069] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.
- [0070] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2 가 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.
- [0071] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 이 메틸, 에틸 및 시클로프로필로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.
- [0072] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 이 시클로프로필인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.
- [0073] 실시양태 9. 실시양태 1 내지 8 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^4 가 메틸 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.
- [0074] 실시양태 10. 실시양태 1, 2, 3, 4 및 5 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 이
-
- [0075] 이고,
- [0076] R^4 가 H인
- [0077] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.
- [0078] 실시양태 11. 실시양태 1, 1.1 및 3 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 본원에 개시된 2종의 거울상이성질체 형태 1a 및 1b의 라세미체로서 존재하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.
- [0079] 실시양태 12. 실시양태 1에 있어서, 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염:
- [0080] 실시예 1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0081] 실시예 2: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0082] 실시예 3: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0083] 실시예 4: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0084] 실시예 5: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0085] 실시예 6: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0086] 실시예 7: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0087] 실시예 8: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0088] 실시예 9: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0089] 실시예 10: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0090] 실시예 11: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-

일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

- [0091] 실시예 12: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0092] 실시예 13: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0093] 실시예 14: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(8-메톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0094] 실시예 15: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0095] 실시예 16: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0096] 실시예 17: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0097] 실시예 18: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0098] 실시예 19: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0099] 실시예 20: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0100] 실시예 21: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0101] 실시예 22: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0102] 실시예 23: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0103] 실시예 24: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0104] 실시예 25: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0105] 실시예 26: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0106] 실시예 27: tert-부틸 (6-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-4-옥소피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H,4H,6H)-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트;
- [0107] 실시예 28: 5-(8-아미노-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온; 및
- [0108] 실시예 29: 에틸 (6-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-4-옥소피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H,4H,6H)-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트.
- [0109] 실시양태 13. 실시양태 1에 있어서, 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염:
- [0110] 실시예 2: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0111] 실시예 3: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;

- [0112] 실시예 4: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0113] 실시예 7: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0114] 실시예 11: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온;
- [0115] 실시예 24: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온; 및
- [0116] 실시예 28: 5-(8-아미노-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온.
- [0117] 본 개시내용은 하기 화학식 Ib에 제시된 바와 같은 입체화합물의 화합물을 포함한다.
- [0118] <화학식 Ib>



- [0119]
- [0120] 출발 물질 및 절차의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 개수에 따라, 가능한 이성질체 중 하나의 형태로 또는 그의 혼합물로서, 예를 들어 순수한 광학 이성질체로서, 또는 이성질체 혼합물, 예컨대 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 또는 통상의 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되도록 의도된다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은, 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 다수의 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.
- [0122] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산을 사용하여 형성될 수 있다.
- [0123] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.
- [0124] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술폰살리실산 등을 포함한다.
- [0125] 또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술폰에이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰에이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트

또는 크시나포에이트 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0126]

본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되는 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 존재하는 화합물 또는 그 내부에 비-방사성 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^{13}C 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 사용), 반응 동역학 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT) (약물 또는 기질 조직 분포 검정 포함), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 기존에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 첨부된 실시예 및 제조예에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0127]

추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수에서의 개선으로부터 발생하는 특성의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이 문맥에서 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는, 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표시된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0128]

본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것, 예를 들어 D_2O , d_6 -아세트론, d_6 -DMSO인 것들을 포함한다.

[0129]

수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제를 사용하여 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화 조건 하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 공-결정 형성제와 접촉시키고, 그에 의해 형성된 공-결정을 분리시키는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것들을 포함한다. 따라서 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.

[0130]

본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 통상의 기술자에게 공지된 것들과 같은 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 운활제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 그의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.

[0131]

본 발명의 화합물의 용어 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어, 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) BET 단백질에 의해 매개되거나, 또는 (ii) BET 단백질 활성화와 연관되거나, 또는 (iii) BET 단백질의 활성 (정상적 또는 비정상적)을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선시키는데 효과적이거나; 또는 (2) BET 단백질의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3) BET 단백질의 발현을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에 BET 단백질의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 BET 단백질의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0132] "BET 단백질"은 유전자 BRD2, BRD3, BRD4, 또는 BRDT 중 어느 하나에 의해 코딩된 단백질이다. 달리 나타내지 않는 한 "BET 단백질들" 또는 "BET 단백질"은 교환가능하게 단수 및 복수 형태로 본원에 사용되고, 그의 사용은 제한적이지 않다. 달리 나타내지 않는 한 "BET 단백질들"은 이러한 코딩된 단백질 모두 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0133] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한 예를 들어, 영장류 (예를 들어, 인간, 수컷 또는 암컷), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0134] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성의 상당한 감소를 지칭한다.

[0135] 본원에 사용된 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 임상 증상 중 적어도 하나의 발달의 둔화 또는 정지 또는 감소)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것들을 포함하는 적어도 하나의 물리적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를, 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 이들 둘 다로 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행을 예방 또는 지연하는 것을 지칭한다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 유익할 경우에, 상기 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".

[0137] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히 청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에 달리 나타내거나 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0138] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 또는 달리 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 어휘 (예를 들어 "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위해 의도된 것이고, 달리 청구된 본 발명의 범주에 대한 제한을 제시하는 것은 아니다.

[0139] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상이성질체적으로 풍부한, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배위에서 적어도 50%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 60%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 70%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 80%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 90%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 95%의 거울상이성질체 과잉률 또는 적어도 99%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우에, 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.

[0140] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변 이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다.

[0141] 이성질체의 임의의 생성된 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0142] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득된 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분해될 수 있다. 특히, 염기성 모이어티는 따라서, 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어, 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-O,O'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산을 사용하여 형성된 염의 분별 결정화에 의해, 본 발명의 화합물을 그의 광학 대장체로 분해하는

데 사용될 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 크로마토그래피, 예를 들어, 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분해될 수 있다.

[0143] 게다가, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 1종 이상의 용매 분자와의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는, 제약 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어, 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0144] 본 발명의 화합물의 염, 수화물 및 용매화물을 포함하는 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.

[0145] 조성물:

[0146] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 적어도 2종의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 본원에 기재된 것들을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 달리 지정되지 않는 한, 용매화물 및 수화물은 일반적으로 고려된 조성물이다. 바람직하게는, 제약상 허용되는 담체는 멸균성이다. 제약 조성물은 특정한 투여 경로 예컨대 경구 투여, 비경구 투여, 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (비제한적으로 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함), 또는 액체 형태 (비제한적으로 용액, 현탁액 또는 에멀전 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 통상의 제약 작업 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나 통상의 불활성 희석제, 윤활제, 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0147] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 하기 중 1종 이상과 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:

[0148] a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

[0149] b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한

[0150] c) 결합제, 예를 들어, 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에

[0151] d) 봉해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및

[0152] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제.

[0153] 정제는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.

[0154] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조를 위해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고, 그에 의해 보다 오랜 기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 것인 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 것인 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

[0155] 특정의 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리

하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 또한 다른 치료상 유익한 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 통상의 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 각각 제조되고, 약 0.1-75%, 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.

[0156] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수가 가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 연장된 기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0157] 예를 들어, 피부 및 눈에 대한 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤, 또는, 예를 들어, 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은, 예를 들어, 피부암의 치료를 위해, 예를 들어, 예방적 사용을 위한 선 크림, 로션, 스프레이 등으로의 피부 적용에 특히 적절할 것이다. 이들은 따라서 관련 기술분야에 익히 공지된 국소 (화장품 포함) 제제에 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0158] 본원에 사용된 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이들은 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 또는 사용하지 않고, 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드, 또는, 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서), 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제공물 형태로 전달될 수 있다.

[0159] 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 다음 섹션에 제공된 바와 같은 시험에서 나타내어진 바와 같이 유익한 약리학적 특성, 예를 들어 BET 단백질 조절 특성을 나타내고, 따라서 요법에 또는 연구 화합물로서, 예를 들어 도구 화합물로서의 사용에 지시된다.

[0160] BET 억제제로서의 그의 활성과 관련하여, 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 BET 단백질의 활성에 의해 매개되는 상태, 예컨대 암 및/또는 BET 단백질의 억제에 반응성 (특히 치료상 유익한 방식으로)를 의미함)인 상태, 가장 특히 하기 본원에 언급된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

[0161] 본 발명의 화합물은 질환 또는 장애 예컨대 암의 치료에 유용한 것으로 여겨진다. 특히, 이러한 암은 양성 또는 악성 종양, 연부 조직 육종 또는 육종 예컨대 지방육종, 횡문근육종 또는 골암, 예를 들어 골육종, 암종, 예컨대 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐 (소세포 폐암 포함), 질 또는 갑상선의 암종, 교모세포종, 수막종, 신경교종, 중피종, 신경내분비 종양 예컨대 신경모세포종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종, 두경부의 종양, 흑색종, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특징의 신생물, 혈액 또는 골수로부터 유래된 신생물, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 또는 B-세포 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 예컨대 B- 또는 T-세포 유래, 예컨대 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL), NUT 정중선 암종 또는 BET 유전자의 염색체 재배열을 갖는 임의의 다른 신생물, 및 다른 기관에서의 전이를 포함한다. 특히, 본 발명의 화합물은 혈액 또는 골수로부터 유래된 신생물; 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 또는 B-세포 만성 림프구성 백혈병; 림프종, 예컨대 B- 또는 T-세포 유래, 예컨대 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL); NUT 정중선 암종 또는 BET 유전자의 염색체 재배열을 갖는 임의의 다른 신생물, 신경내분비 종양 예컨대 신경모세포종; 다발성 골수종; 폐암 (소세포 폐암 포함); 및 결장암으로부터 선택된 암에 유용한 것으로 여겨진다.

[0162] 본 발명의 화합물은 또한 아테롬성동맥경화증, 관상 동맥 질환, 이상지혈증, 당뇨병, 및 다른 심혈관 질환의 치료에서, 및/또는 항바이러스제로서 유용할 수 있다.

[0163] 따라서, 추가 실시양태로서, 본 발명은 요법에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 요법은 BET 단백질의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택된 암 질환이다.

[0164] 따라서, 추가 실시양태로서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 추가 실시양태에서, 요법은 BET 단백질의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택된 암 질환이다.

[0165] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료상 허용되는 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 투여를 포함하는, BET 단백질의 억제에 의해 치료되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 질환은 상기 언급

된 목록으로부터 선택된 암 질환이다.

- [0166] 따라서, 추가 실시양태로서, 본 발명은 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 의약은 BET 단백질의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환의 치료를 위한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택된 암 질환이다.
- [0167] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50-70 kg의 대상체에 대해 약 1-1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1-500 mg 또는 약 1-250 mg 또는 약 1-150 mg 또는 약 0.5-100 mg, 또는 약 1-50 mg의 활성 성분의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 그의 제약 조성물 또는 조합물의 치료 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환 또는 그의 중증도에 따라 달라진다. 통상의 기술을 갖는 의사, 임상사 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는데 필수적인 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0168] 상기 언급된 투여량 특성은 유리하게는 포유동물, 예를 들어, 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 그의 단리된 기관, 조직 및 제제를 사용하여 시험관내 및 생체내 시험에서 입증가능하다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를 들어, 수용액의 형태로 시험관내 적용될 수 있고, 경강으로, 비경구로, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어, 현탁액으로서 또는 수용액으로 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1-500 mg/kg 사이, 또는 약 1-100 mg/kg 사이의 범위일 수 있다.
- [0169] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 그 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로, 또는 다른 작용제와 동일한 제약 조성물 내에서 함께 투여될 수 있다. 치료제는, 예를 들어, 본 발명의 화합물과 조합되어 환자에게 투여되는 경우에 치료 활성이거나 또는 치료 활성을 증진시키는 화학적 화합물, 펩티드, 항체, 항체 단편 또는 핵산이다.
- [0170] 조합물
- [0171] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 화학식 I의 화합물 및 적어도 1종의 다른 치료제를 포함하는 제품을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료이다. 조합 제제로서 제공되는 제품은, 동일한 제약 조성물 중에 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 함께 포함하는 조성물, 또는 개별 형태로, 예를 들어 키트의 형태로 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0172] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의로, 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있다.
- [0173] 한 실시양태에서, 본 발명은, 2종 이상의 개별 제약 조성물을 포함하며, 이들 중 적어도 1종은 화학식 I의 화합물을 함유하는 것인 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병, 또는 분할된 호일 패키지를 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 바와 같은 블리스터 팩이다.
- [0174] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어, 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 보조하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.
- [0175] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조되고/거나 제제화될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 (i) 의사에게 조합 생성물로 배포되기 전에 (예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사의 지시 하에); (iii) 예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차적 투여 동안에 환자 자신에서, 조합 요법으로 합해질 수 있다.
- [0176] 따라서, 본 발명은 의약이 또 다른 치료제와 함께 투여되기 위해 제조되는 것인 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 의약이 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 것인 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 또한 제공한다.
- [0177] 본 발명은 화학식 I의 화합물이 또 다른 치료제와 함께 투여되기 위해 제조되는 것인 BET 단백질에 의해 매개되

는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 또한 제공한다. 본 발명은 다른 치료제가 화학식 I의 화합물과 함께 투여되기 위해 제조되는 것인 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 또한 제공한다. 본 발명은 화학식 I의 화합물이 또 다른 치료제와 함께 투여되는 것인 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 또한 제공한다. 본 발명은 다른 치료제가 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 것인 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 또한 제공한다.

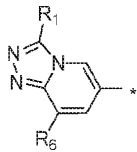
[0178] 본 발명은 환자가 이전에 (예를 들어 24시간 이내에) 또 다른 치료제로 치료되었던 것인 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 또한 제공한다. 본 발명은 환자가 이전에 (예를 들어 24시간 이내에) 화학식 I의 화합물로 치료되었던 것인 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 또한 제공한다.

[0179] 한 실시양태에서, 다른 치료제는 항암제이다.

[0180] 추가 실시양태에서, 다른 치료제는 후성학의 분야에서의 표적의 조절제, 예컨대 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제제, 또는 히스톤 메틸트랜스퍼라제 (HMT)의 억제제이다.

[0181] 일반적 반응식

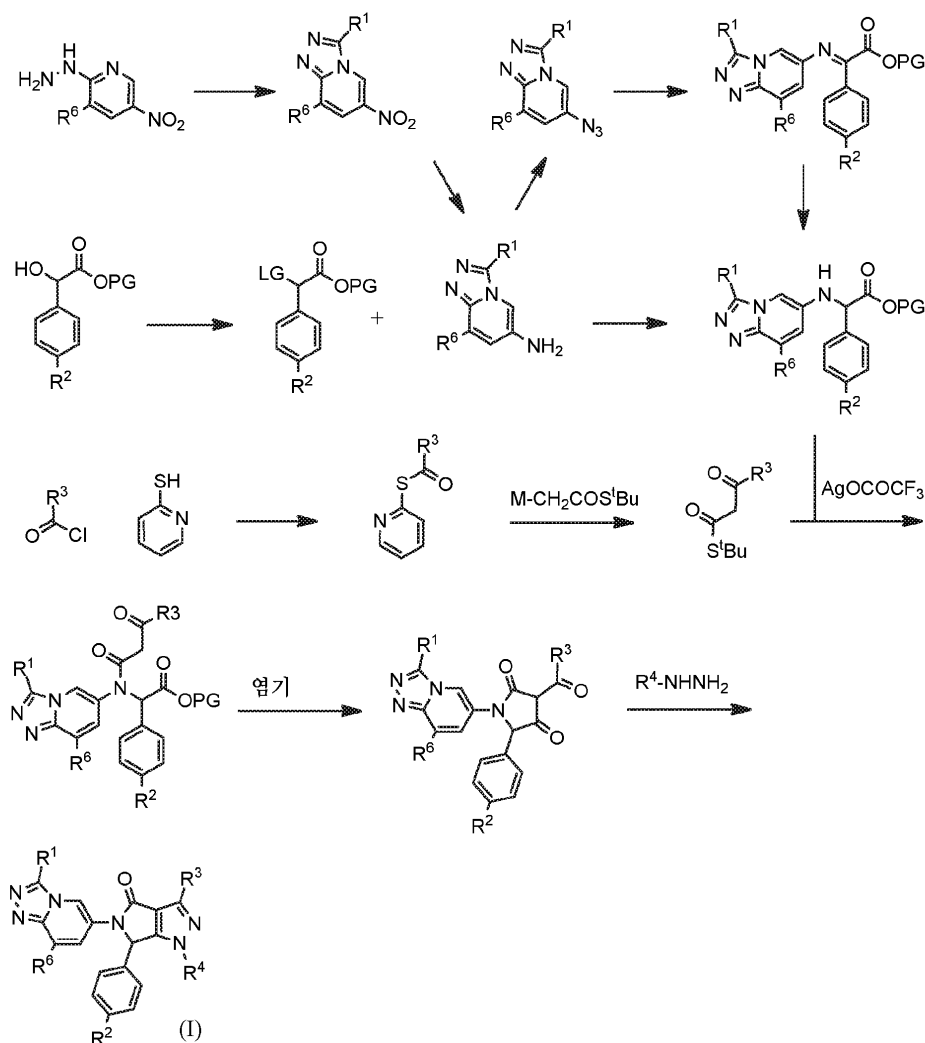
[0182] 전형적으로, 화학식 I의 화합물을 하기 제공된 반응식에 따라 제조할 수 있다.



[0183] A가 이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 실시양태 1에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물을 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0184]

<반응식 1>



[0185]

[0186]

여기서,

[0187]

LG는 적합한 이탈기, 예컨대 메실레이트이고;

[0188]

PG는 적합한 산 보호기, 예컨대 메틸이고;

[0189]

M은 적합한 금속, 예컨대 Li 또는 Na이다.

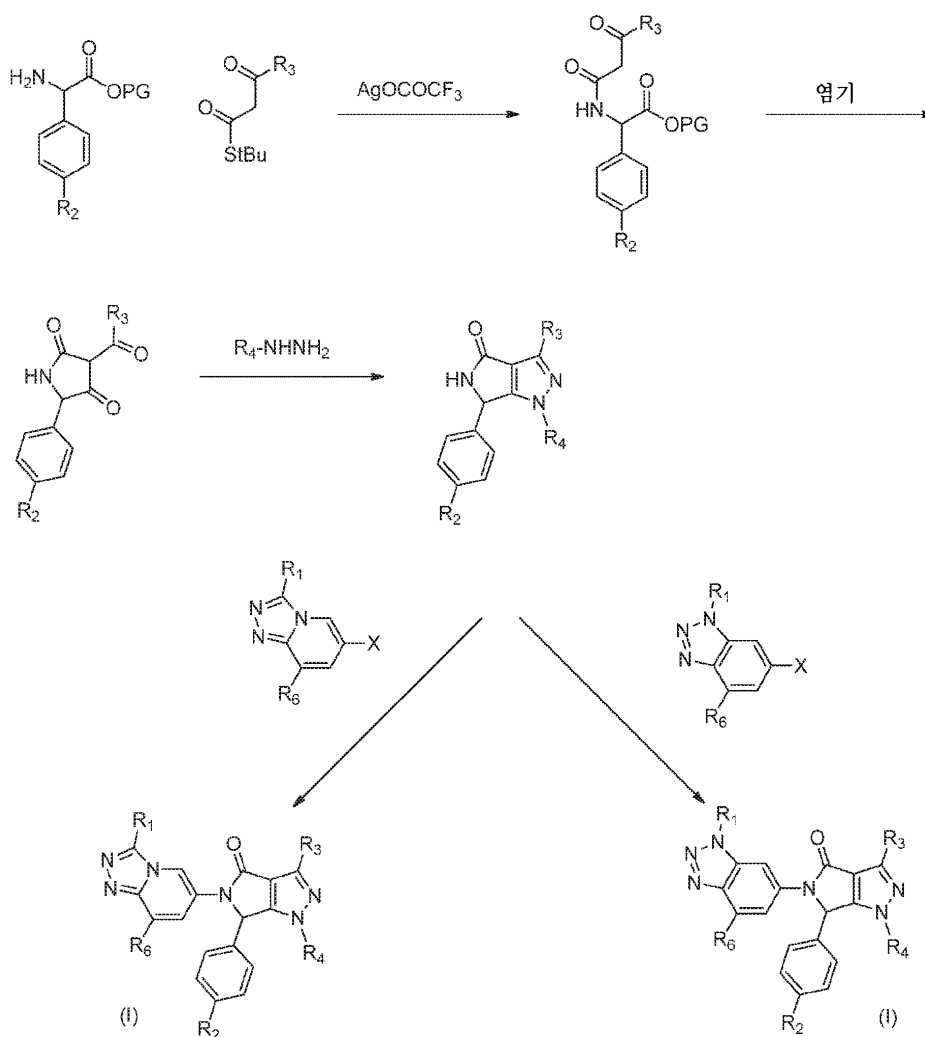
[0190]

반응식 1은 본 발명의 화합물 (예를 들어 실시예 1-3)을 제조하는 하나의 방법을 예시한다. 3-치환된 2-히드라지닐-5-니트로피리딘 유도체를 테트라히드로푸란 또는 디옥산 중에 0℃ - 25℃에서 상응하는 아세트산 무수물 유도체로 아실화시킨다. 계내 아실화된 유도체를 승온, 통상적으로 100-150℃ 사이에서 3,8-이치환된 6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 유도체로 전환시키며, 이는 적절한 용매 (메탄올, 에탄올, 아세트산) 중 바람직한 촉매 시스템으로서의 10% Pd-C 40-50℃를 사용한 촉매 수소화에 의한 니트로 기의 환원 시 3,8-이치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민을 제공한다. 예를 들어 (a) 유기 염기 예컨대 피리딘 (촉매량의 4-디메틸아미노피리딘과 함께) 또는 트리에틸아민의 존재 하에 메탄술폰닐 클로라이드 또는 메탄술폰산 무수물 또는 (b) 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로페닐아민을 사용한 이탈기로 상응하는 2-아릴-2-히드록시-아세테이트 유도체의 2급 알코올의 전환에 이어서, 0℃ 내지 50℃의 온도에서 3,8-이치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민과의 반응으로 2급 아민 유도체를 형성한다. 대안적으로, 3,8-이치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민을 0℃ 내지 20℃의 온도에서 tert-부틸니트라이드의 존재 하에 아세토니트릴 중 트리메틸실릴 아지드를 사용하여 상응하는 6-아지도-3,8-이치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘으로 전환시킨다. 20 내지 100℃의 온도에서 4-치환된 페닐-2-옥소아세테이트의 존재 하에 트리페닐포스핀을 사용한 아지드 중간체의 환원에 이어서,

승온, 최적으로는 80 내지 120℃에서 $[\text{Ru}(\text{CO})_2(\text{Ph}_4\text{C}_6\text{CO})]_2$ 의 존재 하에 이소프로판올-물을 사용한 생성된 이미노-아세테이트의 환원으로 2급 아민 유도체를 수득한다. 주위 온도에서 은(I) 트리플루오로아세테이트의 존재 하에 베타-케토-티오에스테르 유도체를 사용한 후속 아실화로 베타-케토-아미드 유도체를 형성한다. 요구되는 베타-케토-티오에스테르를 저온에서 강염기 (LiHMDS, NaHMDS)의 존재 하에 상응하는 S-피리딘-2-일 카르보티오에이트 유도체 및 S-tert-부틸 에탄티오에이트로부터 생성한다. 고리화된 베타-디케톤으로의 베타-케토-아미드의 클라이젠 축합을 (a) 20℃ 내지 100℃의 온도에서 DMF 중 CsF를 사용한 또는 (b) 승온에서 EtOH 중 소듐 에톡시드를 사용한 염기성 조건 하에 수행할 수 있다. 최종 피라졸로-피롤리딘은 유도체를 상응하는 R^4 -함유 히드라진을 사용한 베타-디케톤 유도체의 축합에 의해 생성한다. 축합 단계를 위한 바람직한 반응 조건은 알콜성 용매 및 마이크로웨이브에서 80-130℃ 사이의 온도이다.

대안적으로, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 실시양태 1에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물을 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

<반응식 2>



여기서, PG는 반응식 1에 대해 정의된 바와 같고, X는 할로이다.

반응식 2는 본 발명의 화합물 (예를 들어 실시예 4-6)을 제조하기 위해 반응식 1에 제시된 방법의 변형을 예시한다. 이 방법은 R^1 -/ R^6 -함유 비시클릭 헤테로아릴 단편을 찬-람(Chan-Lam) 또는 팔라듐-촉매된 C-N 커플링에 의해 도입한다는 것을 제외하고는, 반응식 1에 기재된 것과 유사하다. 2-아릴-아미노-에스테르 유도체를 주위

온도에서 은(I) 트리플루오로아세테이트의 존재 하에 상응하는 베타-케토-티오에스테르와 반응시켜 케토-아미드 유도체를 수득한다. 락탐으로의 고리화 및 N5-비치환된 5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 중간체로의 후속 축합을 반응식 1에 기재된 바와 동일한 방법론에 의해 수행한다. 락탐 중간체를 승온, 바람직하게는 80-120℃ 사이에서 적절한 용매 예컨대 디옥산 또는 톨루엔 중에 상응하는 비시클릭 헤테로아릴-할라이드 및 적절한 금속 촉매, 예를 들어 Cu-염, 바람직하게는 CuI, 및 염기 예컨대 K₂CO₃, Cs₂CO₃ 또는 K₃PO₄를 사용하여 아릴화시킨다. 대안적으로, Pd-촉매된 C-N 결합 형성 조건, 바람직하게는 Pd₂(dba)₃ 및 Xantphos와 염기로서의 Cs₂CO₃을 함께 디옥산 중에 90-120℃에서 적용한다.

[0196] 본 발명은 본 발명의 방법의 임의의 변형을 추가로 포함하며, 여기서 그의 임의의 스테이지에서 수득가능한 중간체 생성물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나, 또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 물질 형태로 사용된다.

[0197] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 통상의 기술자에게 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

[0198] 합성 방법

[0199] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 의도되고, 이에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다. 온도는 섭씨 온도로서 주어진다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발을 감압, 전형적으로 약 15 mm Hg 내지 100 mm Hg (= 20-133 mbar) 하에 수행한다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어, 미량분석 및 분광학적 특성, 예를 들어, MS, IR, NMR에 의해 확인한다. 사용된 약어는 관련 기술분야에 통상적인 것들이다.

[0200] 본 발명의 화합물을 합성하는데 이용된 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 제시된 바와 같이 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0201] 약어

[0202] ACN 아세토니트릴

[0203] Ac₂O 아세트산 무수물

[0204] aq. 수성

[0205] Ar 아르곤

[0206] Boc tert-부톡시카르보닐

[0207] 염수 포화 (실온에서) 염화나트륨 용액

[0208] br. s. 넓은 단일선

[0209] CH₂Cl₂ 디클로로메탄

[0210] CuI 아이오딘화구리 (I)

[0211] d 이중선

[0212] DEA 디에틸아민

[0213] DIPEA 디이소프로필 에틸 아민

[0214] DMAP 4-디메틸아미노피리딘

[0215] DMF N,N-디메틸포름아미드

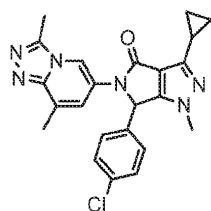
[0216] DMSO 디메틸설폭사이드

[0217] ESI-MS 전기분무 이온화 질량 분광측정법

[0218] EtOAc 에틸 아세테이트

[0219]	EtOH 에탄올
[0220]	h 시간
[0221]	H ₂ O 물
[0222]	K ₂ CO ₃ 탄산칼륨
[0223]	K ₃ PO ₄ 인산칼륨
[0224]	LC-MS 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
[0225]	LiHMDS 리튬 헥사메틸디실라지드
[0226]	MeOH 메탄올
[0227]	MgSO ₄ 황산마그네슘
[0228]	m 다중선
[0229]	min 분
[0230]	mL 밀리리터
[0231]	MS 질량 분광측정법
[0232]	Ms ₂ O 메탄술폰산 무수물
[0233]	MW 마이크로웨이브
[0234]	NaHCO ₃ 중탄산나트륨
[0235]	NaOH 수산화나트륨
[0236]	Na ₂ SO ₄ 황산나트륨
[0237]	NH ₄ Cl 염화암모늄
[0238]	NMR 핵 자기 공명
[0239]	Pd ₂ (dba) ₃ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0240]	POCl ₃ 포스포로옥시클로라이드
[0241]	ppm 백만분율
[0242]	R _f 전개율
[0243]	rt (또는 RT) 실온
[0244]	s 단일선
[0245]	sat. 포화
[0246]	scCO ₂ 초임계 이산화탄소
[0247]	SFC 초임계 유체 크로마토그래피
[0248]	t 삼중선
[0249]	t _R 체류 시간
[0250]	TFA 트리플루오로아세트산
[0251]	THF 테트라히드로푸란

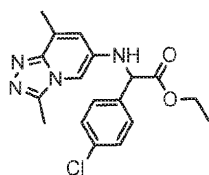
- [0252] UPLC 초고성능 액체 크로마토그래피
- [0253] Xantphos 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
- [0254] UPLC 방법:
- [0255] UPLC 1: 칼럼: 액티비티 UPLC HSS T3 C18, 1.7 μ m 2.1 x 50 mm, 유량: 1.0 mL/분. 칼럼 온도: 30℃. 구배: 1.5분 내 5%에서 100% B, 1분 동안 100% B, A = 물 + 0.1% TFA, B = ACN + 0.1% TFA
- [0256] LC-MS 방법:
- [0257] LC-MS 1:
- [0258] 칼럼: 워터스 액티비티 HSS T3, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm, 60℃에서 오븐. 유량: 1.0 mL/분. 구배: 1.40분 내 5%에서 98% B, 이어서 0.40분 동안 98% B, 0.10분 내 98%에서 5% B, 0.10분 동안 5% B; A = 물 + 0.05% 포름산 + 3.75 mM 아세트산암모늄, B = ACN + 0.04% 포름산. 검출 UV/VIS (DAD), ESI (+/-). 질량 분광계 범위: 100-1200 Da.
- [0259] LC-MS 2:
- [0260] 칼럼: 워터스 액티비티 HSS T3, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm, 60℃에서 오븐. 유량: 1.0 mL/분. 구배: 1.40분 내 5%에서 98% B, 이어서 0.40분 동안 98% B, 0.10분 내 98%에서 5% B, 0.10분 동안 5% B; A = 물 + 0.05% 포름산 + 3.75 mM 아세트산암모늄, B = 아세토니트릴 + 0.04% 포름산. 검출 UV/VIS (DAD), ESI (+/-). 질량 분광계 범위: 100-1200 Da.
- [0261] 실시예 1: 6-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로필)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피콜로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



- [0262]
- [0263] MeOH (2 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)-1-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)피롤리딘-2,4-디온 (0.8 mmol, 339 mg)의 용액에 메틸히드라진 (2.4 mmol, 111 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 MW에서 110℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류 오일을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc/MeOH 80:20:4에서 0:5:1까지)에 의해 정제하여 표제 생성물 (218 mg, 60% 수율)을 담황색 발포체로서 수득하였다. t_R : 0.822분 (UPLC 1); t_R : 0.90분 (LC-MS 1); ESI-MS: 433 / 435 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.79 - 1.19 (m, 4 H) 1.88 - 2.10 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.47 (s, 3 H) 6.61 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.41 (s, 4 H) 8.36 (s, 1 H).

- [0264]
- [0265] 단계 1.1: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)아세테이트



- [0266]
- [0267] CH_2Cl_2 (40 mL) 중 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-히드록시아세테이트 (2.146 g, 10 mmol) 및 NEt_3 (6.97 mL, 50.0 mmol)의 용액에 Ms_2O (3.136 g, 18.00 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반

하였다. 반응 혼합물에 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민 (1.946 g, 12.00 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 40-45℃에서 3시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 EtOAc에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 소량의 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc/MeOH 75:25:3에서 0:50:5)에 의해 정제하여 표제 생성물 (1.15 g, 30% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. t_R: 0.856분 (UPLC 1); t_R: 0.92분 (LC-MS 1); ESI-MS: 359 / 361 [M+H]⁺ (LC-MS 1); R_f = 0.30 (EtOAc/MeOH 9:1);

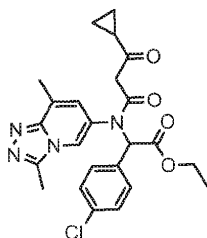
¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 4.04 - 4.15 (m, 1 H) 4.16 - 4.26 (m, 1 H) 4.83 (m, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.6 Hz, 2 H).

[0268]

[0269]

단계 1.2: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-N-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트



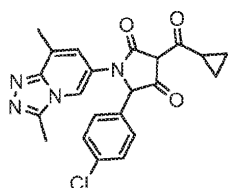
[0270]

[0271]

THF (15 mL) 중 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)아세테이트 (851 mg, 1.5 mmol) 및 S-tert-부틸 3-시클로프로필-3-옥소프로판티오에이트 (390 mg, 1.95 mmol, 단계 1.4)의 용액에 실온에서 은 트리플루오로아세테이트 (431 mg, 1.95 mmol)를 첨가하였다. 생성된 암갈색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시키고, 생성된 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0.1% NEt₃을 함유하는 헥산/EtOAc/MeOH 90:10:1에서 0:100:10)에 의해 정제하여 표제 생성물 (604 mg, 83% 수율)을 황색 발포체로서 수득하였다. t_R: 0.870분 (UPLC 1); t_R: 0.95 분 (LC-MS 1); ESI-MS: 465 / 467 [M-H]⁺ (LC-MS 1).

[0272]

단계 1.3: 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)-1-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)피롤리딘-2,4-디온

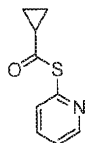


[0273]

[0274]

DMF (10 mL) 중 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-N-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트 (560 mg, 1.20 mmol)의 용액에 CsF (370 mg, 2.4 mmol)를 Ar 하에 실온에서 첨가하고, 생성된 암갈색 용액을 60℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 차가운 1N H₂SO₄에 첨가하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 60℃에서 건조시켜 표제 생성물 (101 mg, 18%)을 황색 발포체로서 수득하였다. t_R: 0.881분 (UPLC 1); t_R: 0.77분 (LC-MS 1); ESI-MS: 423 / 425 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0275] 단계 1.4: S-피리딘-2-일 시클로프로판카르보티오에이트



[0276]

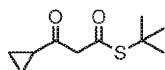
[0277] THF (260 mL) 중 피리딘-2-티올 (29.2 g, 260 mmol)의 용액에 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (27.7 g, 260 mmol)를 Ar 하에 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 침전된 HCl-염을 여과하고, Et₂O-헥산 1:4 및 헥산으로 세척하였다. 담황색 침전물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 EtOAc에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (37.3 g, 80% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. t_R: 0.79분 (LC-MS 1); ESI-MS: 180 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

0.83 - 1.03 (m, 2 H) 1.09 - 1.28 (m, 2 H) 1.91 - 2.16 (m, 1 H) 7.10 - 7.28 (m, 1 H) 7.60 - 7.74 (m, 1 H) 8.55 (dd, J=4.8, 1.1 Hz, 1 H).

[0278]

[0279] 단계 1.5: S-tert-부틸 3-시클로프로필-3-옥소프로판티오에이트



[0280]

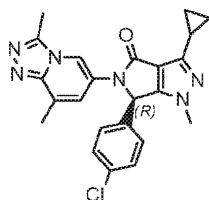
[0281] THF (250 mL) 중 S-피리딘-2-일 시클로프로판카르보티오에이트 (16.5 g, 92 mmol)의 용액에 THF (229 mL, 229 mmol) 중 1M LiHMDS 용액을 Ar 하에 < -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 THF (30 mL) 중 S-tert-부틸 에탄티오에이트 (14.0 mL, 96 mmol)의 용액을 -70℃ 미만에서 첨가하였다. -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -50℃로 1시간의 기간에 걸쳐 천천히 가온하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 300 mL 차가운 1N H₂SO₄ 및 얼음에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 오일을 Et₂O 중에 재용해시키고, 0℃에서 14시간 동안 유지하고, 실리카겔의 짧은 플리그를 통해 여과하고, 다시 농축시켜 표제 생성물 (18.3 g, 95% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. t_R: 1.089분 (UPLC 1); t_R: 1.06분 (LC-MS 1); ESI-MS: 201 [M+H]⁺ (LC-MS 1); R_f = 0.59 (EtOAc);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.80 (m,

2 H) 0.91 - 0.99 (m, 2 H) 1.33 (s, 9 H) 1.92 (m, 1 H) 3.53 (s, 2 H).

[0282]

[0283] 실시예 2: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0284]

[0285] 표제 화합물 (69 mg, 34% 수율)을 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 1) (210 mg, 0.46 mmol)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: SFC-픽업-정제용 100; 칼럼: 키랄팩 AD-H 50 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 40:60 (등용매); 유량: 150 g/분; 검출 UV: 245 nm) 및 Et₂O 중 생성된 잔류물의 연화처리 후 백색 고체로서 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>99%ee). t_R: 0.827분 (UPLC 1); t_R: 0.90분 (LC-MS 1);

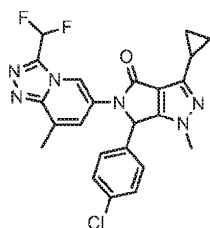
ESI-MS: 433 / 455 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 0.79 - 1.19 (m, 4 H) 1.88 - 2.10 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.47 (s, 3 H) 6.61 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.41 (s, 4 H) 8.36 (s, 1 H).

제2 거울상이성질체, (S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온을 동일한 분리에 의해 백색 고체 (75 mg, 36% 수율)로서 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 수득하였다 (99% ee).

실시예 3: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온

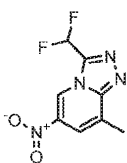


MeOH (5 mL) 중 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-N-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트 (540 mg, 0.941 mmol)의 용액에 메틸히드라진 (0.15 mL, 2.82 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 MW에서 100℃에서 3시간 동안 및 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc/MeOH 90:10:1에서 0:100:10)에 의해 정제하였다. 생성된 잔류물을 추가로 SFC (레프로실70-NH₂ (250 x 30mm, 5 μ m), 구배: 6분 내 11-16% B, A: scCO₂, B: MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하여 표제 생성물 (255 mg, 30% 수율)을 Et₂O 중 연화 처리 후 백색 고체로서 수득하였다. t_R : 1.046분 (UPLC 1); t_R : 1.03분 (LC-MS 1); ESI-MS: 469 / 471 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.24 (EtOAc/MeOH 9:1);

1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.90 - 1.15 (m, 4H) 1.91 - 2.10 (m, 1) 2.52 (s, 3H) 3.34 (s, 3 H) 6.71 (s, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 4 H) 7.59 (s, 1 H) 7.71 (t, J =51.2 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H).

단계 3.1: 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘



THF (50 mL) 중 2-히드라지닐-3-메틸-5-니트로피리딘 (2 g, 11.9 mmol)의 용액에 THF (2 mL) 중 2,2-디플루오로아세트산 무수물 (1.68 mL, 13.08 mmol)의 용액을 0℃에서 0.5시간의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 처음에 형성된 2,2-디플루오로-N'-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)아세트히드라지드를 MW에서 140℃에서 4시간 동안 후속적으로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/CH₂Cl₂/MeOH 90:10:1에서 50:50:5)에 의해 정제하여 표제 생성물 (2.31 g, 85% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.68분 (LC-MS 1); ESI-MS: 229 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.48 (헥산/EtOAc/MeOH 50:50:5);

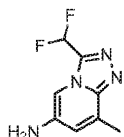
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

2.69 (s, 3 H) 7.77 (t, *J*=56.7 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 9.60 (s, 1 H).

[0295]

[0296]

단계 3.2: 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-아민



[0297]

[0298]

MeOH (30 mL) 중 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘 (3.3 g, 10.12 mmol)의 용액을 10% Pd/C (0.86 g) 상에서 3시간 동안 50℃ 및 1000 mbar H₂에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0.2% NEt₃를 함유하는 헥산/CH₂Cl₂/MeOH 100:100:5에서 0:100:5)에 의해 정제하여 표제 생성물 (1.05 g, 49% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. *t*_R: 0.46분 (LC-MS 1); ESI-MS: 199 [M+H]⁺ (LC-MS 1); *R*_f = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1);

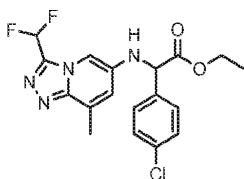
¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.52 (s, 3H) 5.41 (s, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 7.61 (t, *J*=53.9 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H).

[0299]

[0300]

단계 3.3: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)아미노)아세테이트



[0301]

[0302]

디옥산 (12 mL) 중 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-히드록시아세테이트 (890 mg, 4.15 mmol) 및 NEt₃ (2.9 mL, 20.8 mmol)의 용액에 Ms₂O (1.3 g, 7.46 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-아민 (986 mg, 4.98 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 MW에서 160℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 EtOAc에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 소량의 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc/MeOH 90:10:1에서 50:50:5)에 의해 정제하여 표제 생성물 (460 mg, 27% 수율)을 적색빛 발포체로서 수득하였다. *t*_R: 1.07분 (LC-MS 1); ESI-MS: 395 / 397 [M+H]⁺ (LC-MS 1); *R*_f = 0.40 (헥산/EtOAc/MeOH 10:10:1);

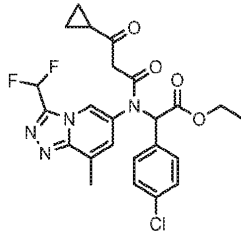
¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 2.53 (s, 3H) 4.07 – 4.12 (m 1 H) 4.14 – 4.23 (m, 1 H) 5.35 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.44 – 7.62 (m, 5 H).

[0303]

[0304]

단계 3.4: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-N-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트



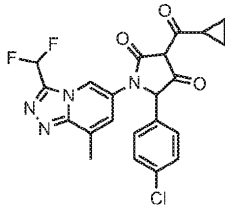
[0305]

[0306]

표제 화합물을 단계 1.2에 기재된 절차와 유사하게 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-N-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트 (단계 3.3) 및 S-tert-부틸 3-시클로프로필-3-옥소프로판티오에이트 (단계 1.5)를 사용하여 제조하였다. t_R : 1.04분 (LC-MS 1); ESI-MS: 503 / 505 $[M-H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.30 (헥산/EtOAc/MeOH 10:10:1).

[0307]

단계 3.5: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-N-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트



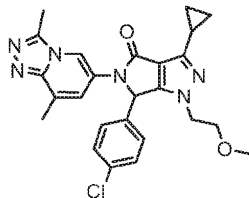
[0308]

[0309]

표제 화합물을 단계 1.3에 기재된 절차와 유사하게 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-N-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트 (단계 3.4)를 사용하여 제조하였다. t_R : 0.86분 (LC-MS 1); ESI-MS: 459 / 461 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0310]

실시예 4: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0311]

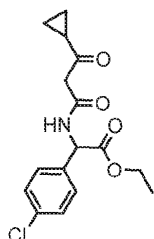
[0312]

디옥산 중 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (170 mg, 0.512 mmol) 및 6-브로모-3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (151 mg, 0.666 mmol)의 현탁액에 CuI (48.8 mg, 0.256 mmol), K_3PO_4 (218 mg, 1.025 mmol) 및 N-N'-디메틸에틸렌디아민 (151 mg, 0.666 mmol)을 Ar 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 30시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 약간의 진한 수성 NH_3 을 함유하는 포화 $NaHCO_3$ 용액에 첨가하고, 생성물을 EtOAc-MeOH 20:1로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc/MeOH 80:20:4에서 0:20:4)에 의해 정제하였다. 생성된 생성물을 SFC (프로필-피리딘-우레아 (250 x 30mm, 5 μm), 구배: 6분 내 15-10% B, A: $scCO_2$, B: MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 표제 생성물 (65 mg, 26% 수율)을 Et_2O 중 연화처리 후 백색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.863분 (UPLC 1); t_R : 0.91분 (LC-MS 1); ESI-MS: 477 / 479 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 - 1.05 (m, 2 H) 1.09 - 1.26 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 1 H)
2.50 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.44 - 3.67 (m, 3 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 5.86 (s, 1 H)
6.82 (s, 1 H) 7.13 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H).

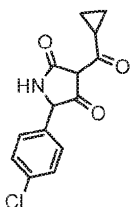
단계 4.1: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-3-옥소프로판아미도)아세테이트



THF (100 mL) 중 에틸 2-아미노-2-(4-클로로페닐)아세테이트 (8.08 g, 37.8 mmol) 및 S-tert-부틸 3-시클로프로필-3-옥소프로판티오에이트 (9.05 g, 45.4 mmol, 단계 1.5)의 용액에 은 트리플루오로아세테이트 (11.07 g, 49.1 mmol)를 실온에서 Ar 하에 첨가하였다. 생성된 암갈색 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시키고, 생성된 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc/MeOH 80:20:4에서 0:20:4)에 의해 정제하여 표제 생성물 (11.5 g, 94% 수율)을 담갈색 오일로서 수득하였다. t_R: 0.998분 (UPLC 1); t_R: 0.98분 (LC-MS 1); ESI-MS: 322 / 324 [M-H]⁺ (LC-MS 1); R_f = 0.63 (EtOAc);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 - 1.31 (m, 7 H) 1.95 - 2.05 (m, 1 H)
3.54 - 3.73 (m, 2 H) 4.11 - 4.31 (m, 2 H) 5.45 - 5.62 (m, 1 H) 7.35 (s, 4 H) 8.46 (br. s., 1 H).

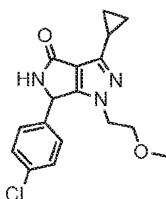
단계 4.2: 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-2,4-디온



표제 화합물을 단계 1.3에 기재된 절차와 유사하게 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(3-시클로프로필-3-옥소프로판아미도)아세테이트 (단계 4.1)를 사용하여 제조하였다. t_R: 0.93분 (LC-MS 1); ESI-MS: 278 / 280 [M+H]⁺ (LC-MS 1); R_f = 0.38 (EtOAc/MeOH 9:1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 - 1.34 (m, 5 H) 2.81 (br. s., 1 H) 5.06 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2 H)
7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H) 9.34 (br. s., 1 H).

단계 4.3: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0324]

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-2,4-디온 (단계 4.2) 및 (2-메톡시에틸)히드라진을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.87분 (LC-MS 1); ESI-MS: 332 / 334 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

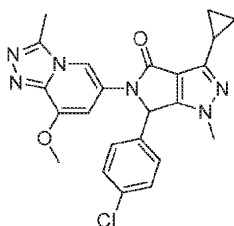
1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.96 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 2 H) 1.06 - 1.21 (m, 2 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.42 (dt, $J=9.7, 3.5$ Hz, 1 H) 3.52 (td, $J=9.6, 2.6$ Hz, 1 H) 3.61 (ddd, $J=14.1, 9.5, 3.8$ Hz, 1 H) 3.86 (dt, $J=14.1, 3.2$ Hz, 1 H) 5.46 (s, 1 H) 5.68 (s, 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 2 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H).

[0325]

[0326]

실시예 5: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0327]

[0328]

표제 화합물을 실시예 4에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 5.1) 및 6-브로모-8-메톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (단계 5.3)을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.86분 (LC-MS 1); ESI-MS: 449 / 451 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.31 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1);

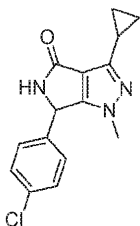
1H NMR (400 MHz,

$DMSO-d_6$) δ ppm 0.94 - 1.17 (m, 4 H) 1.93 - 2.08 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 3.48 (m, 3 H) 3.92 (m, 3 H) 6.66 (s, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.42 (s, 4 H) 8.12 (s, 1 H).

[0329]

[0330]

단계 5.1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0331]

[0332]

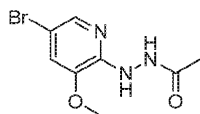
표제 화합물을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-2,4-디온 (단계 4.2) 및 메틸히드라진을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.85분 (LC-MS 1); ESI-MS: 288 / 290 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

0.96 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 2 H) 1.11 (ddd, $J=17.0, 5.1, 2.3$ Hz, 3 H) 1.90 - 2.00 (m, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 5.37 (s, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H).

[0333]

[0334] 단계 5.2: N'-(5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)아세트하이드라지드

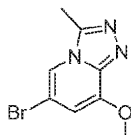


[0335]

[0336] 디옥산 (5 mL) 중 5-브로모-2-히드라지닐-3-메톡시피리딘 (505 mg, 2.3 mmol)의 현탁액에 0-10℃에서 Ac₂O (0.28 mL, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 소량의 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 생성물 (505 mg, 84% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. t_R: 0.56분 (LC-MS 1); ESI-MS: 260 / 263 [M+H]⁺ (LC-MS 1); R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1);

[0337] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.32 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 7.71 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 9.65 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

[0338] 단계 5.3: 6-브로모-8-메톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘

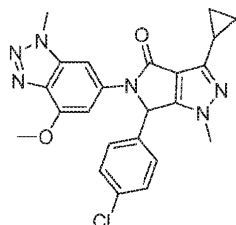


[0339]

[0340] ACN (5 mL) 중 N'-(5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)아세트하이드라지드 (550 mg, 1.672 mmol) 및 DIPEA (0.22 mL, 1.254 mmol)의 현탁액에 POCl₃ (0.30 mL, 3.2 mmol)을 Ar 하에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H₂O에 40℃에서 천천히 첨가하고, NaHCO₃을 사용하여 pH 6.5로 조심스럽게 중화시킨 후에 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 소량의 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 생성물 (340 mg, 82% 수율)을 Et₂O로의 연화처리 후 황색 고체로서 수득하였다. t_R: 0.57분 (LC-MS 1); ESI-MS: 242 / 244 [M+H]⁺ (LC-MS 1); R_f = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1);

[0341] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.66 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 6.85 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H).

[0342] 실시예 6: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온



[0343]

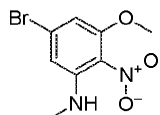
[0344] 디옥산 중 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온 (단계 5.1) (120 mg, 0.417 mmol), 6-브로모-4-메톡시-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (단계 6.3) (151 mg, 0.626 mmol) 및 Cs₂CO₃ (272 mg, 0.834 mmol)의 현탁액에 Xantphos (48.3 mg, 0.083 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (38.2 mg, 0.042 mmol)을 Ar 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SFC (실리카 (250 x 30mm, 5 μm), 구배: 6분 내 19-24%

B, A: scCO_2 , B: MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하여 표제 생성물 (121 mg, 64% 수율)을 Et_2O 중 연화처리 후 백색 고체로서 수득하였다. t_R : 1.03분 (LC-MS 1); ESI-MS: 449 / 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

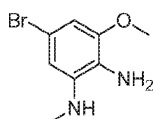
ppm 0.97 - 1.18 (m, 4 H) 1.99 - 2.06 (m, 1 H) 3.48 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.15 - 4.19 (m, 3 H) 6.80 (s, 1 H) 7.01 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.50 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H).

단계 6.1: 5-브로모-3-메톡시-N-메틸-2-니트로아닐린



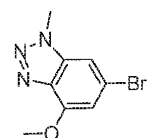
THF (44 mL) 중 5-브로모-1-플루오로-3-메톡시-2-니트로벤젠 (5.5 g, 22.00 mmol)의 용액에 THF 중 메틸아민의 2M 용액 (44.0 mL, 88 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 차가운 반응 혼합물의 형성된 침전물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 생성물 (5.6 g, 98% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

단계 6.2: 5-브로모-3-메톡시-N1-메틸벤젠-1,2-디아민



THF/MeOH 1:1 (400 mL) 중 5-브로모-3-메톡시-N-메틸-2-니트로아닐린 (8.84 g, 33.9 mmol)의 용액을 라니-니켈 (1.0 g) 상에서 21시간 동안 실온 및 1000 mbar H_2 에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 생성물 (7.92 g, 99% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. t_R : 0.90분 (LC-MS 1); ESI-MS: 231 / 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

단계 6.3: 6-브로모-4-메톡시-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸

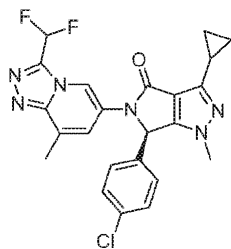


8N HCl (42.2 mL, 338 mmol) 중 5-브로모-3-메톡시-N1-메틸벤젠-1,2-디아민 (7.8 g, 33.8 mmol)의 용액에 H_2O (25 mL) 중 NaNO_2 (2.56 g, 37.1 mmol)의 용액을 0°C 에서 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 0°C 에서 15분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 97:3에서 60:40)에 의해 정제하여 표제 생성물 (4.0 g, 49% 수율)을 암황색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.35분 (LC-MS 1); ESI-MS: 243 / 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.04 (s, 3 H) 4.25 (s, 3

H) 6.99 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H).

실시예 7: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0357]

[0358]

표제 화합물을 라세미 혼합물 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (실시예 3)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: Mg II 정제용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 30 x 250 mm; 이동상: scCO₂/이소프로판올 60:40 (등용매), 유량: 50 mL/분) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>99% ee).

[0359]

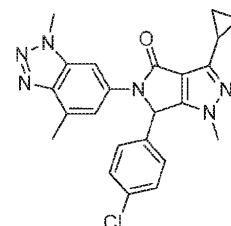
(S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 2.23분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/이소프로판올 (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0360]

(R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 3.19분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/이소프로판올 (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0361]

실시예 8: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0362]

[0363]

표제 화합물을 실시예 4에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 5.1) 및 6-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (단계 8.1)을 사용하여 제조하였다. t_R : 1.07분 (LC-MS 1); ESI-MS: 433 / 435 [M+H]⁺ (LC-MS 1); R_f = 0.50 (EtOAc/MeOH 9:1);

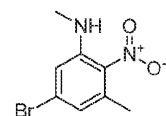
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 0.97 - 1.12 (m, 4 H) 2.01 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 4.20 (s, 3 H) 6.73 (s, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 4 H) 7.74 (s, 1 H).

[0364]

[0365]

단계 8.1: 5-브로모-N,3-디메틸-2-니트로아닐린

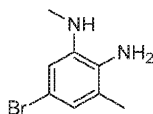


[0366]

[0367]

5-브로모-1-플루오로-3-메틸-2-니트로벤젠 (500 mg, 2.14 mmol) 및 THF 중 메틸아민 2M (5 mL, 10.0 mmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 생성물 (520 mg, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. t_R : 1.19분 (LC-MS 2); ESI-MS: 이온화 없음 (LC-MS 2).

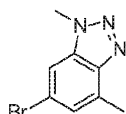
[0368] 단계 8.2: 5-브로모-N1,3-디메틸벤젠-1,2-디아민



[0369]

[0370] THF (100 mL) 및 MeOH (100 mL) 중 5-브로모-N1,3-디메틸-2-니트로아닐린 (단계 8.1) (2.7 g, 11.02 mmol)의 용액에 라니 니켈 (189 mg, 2.203 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 생성된 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 생성물 (2.5 g, 96% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.94분 (LC-MS 2); ESI-MS: 215 / 217 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

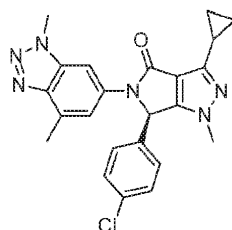
[0371] 단계 8.3: 6-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸



[0372]

[0373] 진한 HCl (15 mL, 494 mmol) 중 5-브로모-N1,3-디메틸벤젠-1,2-디아민 (단계 8.2) (2.5 g, 11.62 mmol)의 용액에 물 (25 mL) 중 $NaNO_2$ (0.962 g, 13.95 mmol)의 용액을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 수성 NaOH로 염기성화시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 표제 생성물 (2.5 g, 86% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.93분 (LC-MS 2); ESI-MS: 226 / 228 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

[0374] 실시예 9: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



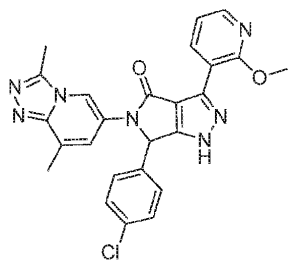
[0375]

[0376] 표제 화합물을 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 8)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: Mg II 정제용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 30 x 250 mm; 이동상: $scCO_2$ /이소프로판올 50:50 (등용매), 유량: 40 mL/분) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>99% ee).

[0377] (S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 3.01분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: $scCO_2$ /이소프로판올 (0.05% DEA) 50:50 (등용매), 유량: 2 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0378] (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 5.65분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: $scCO_2$ /이소프로판올 (0.05% DEA) 50:50 (등용매), 유량: 2 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0379] 실시예 10: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0380]

[0381]

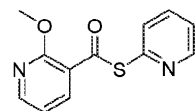
표제 화합물을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-1-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시니코티노일)피롤리딘-2,4-디온 (단계 10.4) 및 히드라진을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.96분 (LC-MS 1); ESI-MS: 486 / 488 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.50 (CH_2Cl_2 /MeOH 10:1);

[0382]

[0383]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.46 (s, 3 H)
2.64 (s, 3 H) 4.07 (m, 3 H) 6.68 (s, 1 H) 7.26 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.47 (m, 5 H) 8.29 (dd, $J=4.9, 1.9$ Hz, 1H) 8.51 (s, 1 H) 9.03 (dd, $J=7.5, 1.9$ Hz, 1 H).

단계 10.1: S-피리딘-2-일 2-메톡시피리딘-3-카르보티오에이트



[0384]

[0385]

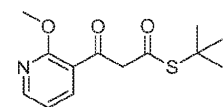
THF (20 mL) 중 2-메톡시니코틴산 (0.766 g, 5 mmol) 및 1,2-디(피리딘-2-일)디술폴 (1.124 g)의 용액에 PPh_3 (1.337 g, 5 mmol)을 아르곤 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 표제 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 80:20에서 50:50) 후 백색 고체 (0.902 g, 72% 수율)로서 수득하였다. t_R : 0.795분 (UPLC 1); t_R : 0.87분 (LC-MS 1); ESI-MS: 247 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.36 (헥산/EtOAc 1:1);

[0386]

[0387]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (ddd, $J=4.9, 1.9, 0.9$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J=4.9, 2.0$ Hz, 1 H), 8.12 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.76 - 7.62 (m, 2 H), 7.26 (ddd, $J=7.4, 4.8, 1.3$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H).

단계 10.2: S-tert-부틸 3-(2-메톡시피리딘-3-일)-3-옥소프로판티오에이트



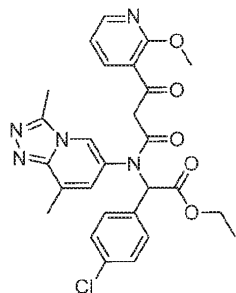
[0388]

[0389]

표제 화합물을 단계 1.5에 기재된 절차와 유사하게 S-피리딘-2-일 2-메톡시피리딘-3-카르보티오에이트 (단계 10.1) 및 S-tert-부틸 에탄티오에이트를 사용하여 제조하였다. t_R : 1.14분 (LC-MS 1); ESI-MS: 268 $[M-H]^+$ (LC-MS 1).

[0390]

단계 10.3: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(N-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트



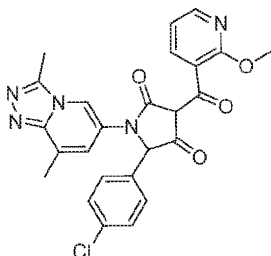
[0391]

[0392]

표제 화합물을 단계 1.2에 기재된 절차와 유사하게 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)아세테이트 (단계 1.1) 및 S-tert-부틸 3-(2-메톡시피리딘-3-일)-3-옥소프로판티오에이트 (단계 10.2)를 사용하여 제조하였다. t_R : 1.00분 및 1.21분 (LC-MS 1); ESI-MS: 534 / 536 $[M-H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.45 (EtOAc/MeOH 9:1).

[0393]

단계 10.4: 5-(4-클로로페닐)-1-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시니코틴-오일)피롤리딘-2,4-디온



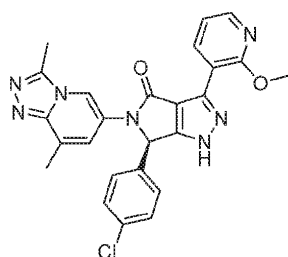
[0394]

[0395]

표제 화합물을 단계 1.3에 기재된 절차와 유사하게 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-(N-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-3-옥소프로판아미도)아세테이트 (단계 10.3)를 사용하여 제조하였다. t_R : 0.65분 (LC-MS 1); ESI-MS: 490 / 492 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0396]

실시예 11: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0397]

[0398]

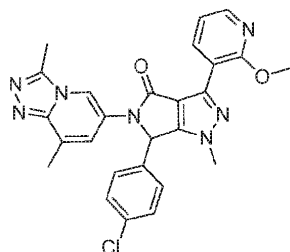
표제 화합물을 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 10)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: Mg II 정제용 SFC; 칼럼: 키랄셀 OD-H 30 x 250 mm; 이동상: $scCO_2$ /EtOH 60:40 (등용매), 유량: 50 mL/분) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>99% ee).

[0399]

(S)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 2.88분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄셀 OD-3 4.6 x 150 mm; 이동상: $scCO_2$ /EtOH (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0400] (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 3.54분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄셀 OD-3 4.6 x 150 mm; 이동상: $\text{scCO}_2/\text{EtOH}$ (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0401] 실시예 12: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0402]

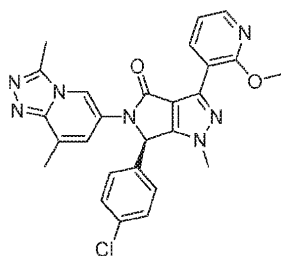
[0403] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-1-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시니코티노일)피롤리딘-2,4-디온 (단계 10.4) 및 메틸 히드라진을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.92분 (LC-MS 1); ESI-MS: 500 / 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.37 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1);

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

2.46 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 3.94 (m, 3 H) 6.73 (s, 1 H) 7.14 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H) 7.51 – 7.36 (m, 4 H) 8.26 (dd, $J=5.0, 1.9$ Hz, 1 H) 8.32 (dd, $J=7.5, 1.9$ Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H).

[0404]

[0405] 실시예 13: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



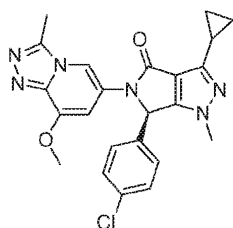
[0406]

[0407] 표제 화합물을 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 12)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: Mg II 정제용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 30 x 250 mm; 이동상: scCO_2 /이소프로판올 50:50 (등용매), 유량: 40 mL/분) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>99% ee).

[0408] (S)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 2.90분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO_2 /이소프로판올 (0.05% DEA) 50:50 (등용매), 유량: 2 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0409] (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 5.51분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO_2 /이소프로판올 (0.05% DEA) 50:50 (등용매), 유량: 2 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0410] 실시예 14: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(8-메톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0411]

[0412]

표제 화합물을 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(8-메톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 5)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: Mg II 정제용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 30 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 60:40 (등용매), 유량: 50 mL/분) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>99% ee).

[0413]

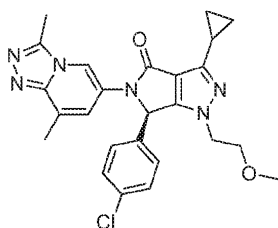
(S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(8-메톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 2.37분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0414]

(R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(8-메톡시-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 3.71분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0415]

실시예 15: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0416]

[0417]

표제 화합물을 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 4)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: Mg II 정제용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 30 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 60:40 (등용매), 유량: 50 mL/분) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>99% ee).

[0418]

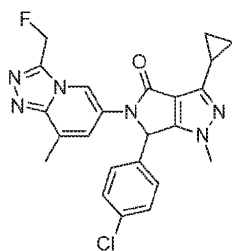
(S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 2.18분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0419]

(R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, t_R : 3.74분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0420]

실시예 16: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0421]

[0422]

표제 화합물을 실시예 4에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 5.1) 및 6-브로모-3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (단계 16.5)을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.98분 (LC-MS 1); ESI-MS: 451 / 453 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.42 (EtOAc/MeOH 9:1);

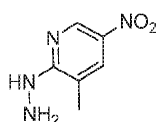
1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.42 (s, 4 H), 6.66 (s, 1 H), 6.03 – 5.85 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.05 – 2.00 (m, 1 H), 1.15 – 1.09 (m, 1 H), 1.09 – 0.96 (m, 3 H).

[0423]

[0424]

단계 16.1: 2-히드라지닐-3-메틸-5-니트로피리딘



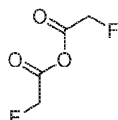
[0425]

[0426]

히드라진 수화물 (12.7 mL, 0.26 mol)을 EtOH (150 mL) 중 2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘 (15 g, 87 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 빙조에서 냉각시켜 결정질 생성물을 생성하고, 이를 여과하고, H_2O 및 Et_2O 로 세척하여 표제 화합물 (14.6 g, 95)을 황색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.42분 (LC-MS 1); ESI-MS: 169 $[M+H]^+$ (LC-MS 1)

[0427]

단계 16.2: 2-플루오로아세트산 무수물



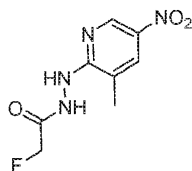
[0428]

[0429]

N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (14.5 g, 70.5 mmol)를 THF (64 mL) 중 2-플루오로아세트산 (5 g, 64 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여과물을 단계 16.3에 직접 사용하였다.

[0430]

단계 16.3: 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)아세트히드라지드



[0431]

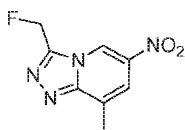
[0432]

2-히드라지닐-3-메틸-5-니트로피리딘 (5 g, 29.7 mmol)을 THF 중 2-플루오로아세트산 무수물의 용액 (65.4 mL, $\approx$ 32 mmol, 단계 16.2)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 부분 농축시켰다. H_2O (250 mL)로 잔류물을 희석시켜 생성물의 침전을 유도하고, 이를 여과하고, H_2O 및 소량의 Et_2O 로 세척하였다. t_R :

0.49분 (LC-MS 1); ESI-MS: 229 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ≈ 40% 1,3-디시클로헥실우레아 함유.

[0433]

단계 16.4: 3-(플루오로메틸)-8-메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘



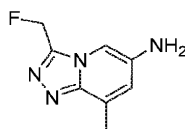
[0434]

[0435]

ACN (150 mL) 중 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)아세트하이드라지드 (9.1 g, 23.9 mmol, 단계 16.3)의 용액에 DIPEA (3.13 mL, 18 mmol)를 첨가하고, 이어서 POCl₃ (3.35 mL, 35.9 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 및 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시킨 다음, 소량의 따뜻한 물에 붓고, 30분 동안 교반하였다. NaHCO₃을 사용하여 pH 4로 중화시킨 후, 생성물을 EtOAc/MeOH 9:1로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 [헥산/(EtOAc/MeOH 9:1) 90:10에서 0:100]에 의해 정제하여 표제 생성물 (4.32 g, 77%)을 황색 고체로서 수득하였다. t_R: 0.59분 (LC-MS 1); ESI-MS: 211 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0436]

단계 16.5: 3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민



[0437]

[0438]

MeOH (50 mL) 중 3-(플루오로메틸)-8-메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (4.3 g, 20.46 mmol) 및 Pd/C 10% (1.3 g)의 혼합물을 55℃에서 6시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 [헥산/(EtOAc/MeOH 9:1) 50:50에서 0:100]에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.15 g, 31%)을 갈색 오일로서 수득하였다. t_R: 0.40분 (LC-MS 1); ESI-MS: 181 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

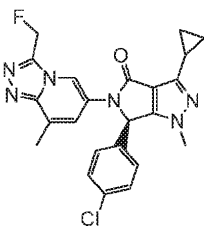
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 7.48 (s, 1H), 6.89 (s, 1 H), 5.86 (d, J=49 Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H).

[0439]

[0440]

실시예 17: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0441]

[0442]

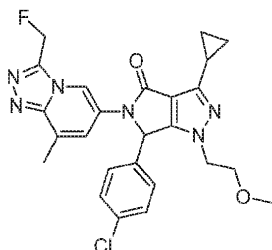
표제 화합물을 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 16)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: 타르 SFC200; 칼럼: 키랄팩 AD-H 50 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 60:40 (등용매), 유량: 150 g/분) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>97% ee).

[0443]

(R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, Rt: 1.70분 (시스템: 타르/위터스 SFC 인베스티게이터 MS; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/EtOH 65:35 (등용매), 유량: 4 mL/분; 검출 UV: 254 nm).

[0444] (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온, Rt: 3.52분 (시스템: 타르/워터스 SFC 인베스티게이터 MS; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/EtOH 65:35 (등용매), 유량: 4 mL/분; 검출 UV: 254 nm).

[0445] 실시예 18: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0446]

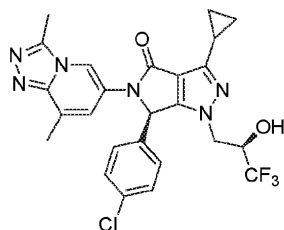
[0447] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-(2-메톡시에틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 4.3) 및 3-(플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민 (단계 16.5)을 사용하여 제조하였다. t_R: 0.99분 (LC-MS 1); ESI-MS: 495 / 497 [M+H]⁺ (LC-MS 1),

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 0.92 - 1.21 (m, 4 H) 1.94 - 2.10 (m, 1 H) 2.51 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 3.45 (t, *J*=5.3 Hz, 2 H)
3.64 - 3.79 (m, 1 H) 3.87 - 4.03 (m, 1 H) 5.92 (dq, *J*=49.3, 12.0 Hz, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 7.35 - 7.44
(m, 4 H) 7.52 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H).

[0448]

[0449] 실시예 19: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0450]

[0451] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 19.1) 및 6-브로모-3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘을 사용하여 제조하여 SFC (프로필-피리딘-우레아 (250 x 30 mm, 5 μm), 6분 내 20-25% B, A: scCO₂, B: MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의한 분리 후 (2R,6R)- 및 (2R,6S)-부분입체이성질체를 수득하였다.

[0452] (S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (피크 1).

[0453] t_R: 1.00분 (LC-MS 1); ESI-MS: 531 / 533 [M+H]⁺ (LC-MS 1),

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 0.99 - 1.11 (m, 3 H) 1.15 - 1.22 (m, 1 H) 2.05 (s, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.41 - 3.51
(m, 1 H) 4.15 - 4.31 (m, 2 H) 6.60 (s, 1 H) 7.01 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.42 (s, 4 H) 8.42
(s, 1 H).

[0454]

[0455] (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((R)-3,3,3-트

리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (피크 2).

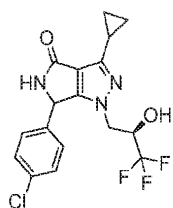
[0456] t_R : 0.94분 (LC-MS 1); ESI-MS: 495 / 497 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 0.97 - 1.19 (m, 4 H) 1.97 - 2.09 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H)
3.94 - 4.04 (m, 1 H) 4.32 - 4.45 (m, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.68 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.39
(s, 4 H) 8.38 (s, 1 H).

[0457]

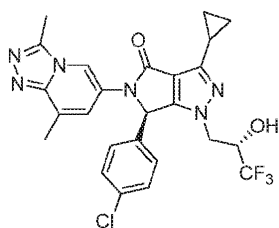
[0458] 단계 19.1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0459]

[0460] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-2,4-디온 (단계 4.2) 및 (R)-1,1,1-트리플루오로-3-히드라지닐프로판-2-올을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.92분 및 0.98분 (LC-MS 1); ESI-MS: 386 / 388 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0461] 실시예 20: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0462]

[0463] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 20.1) 및 6-브로모-3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘을 사용하여 제조하여 SFC (프로필-피리딜-우레아 (250 x 30 mm, 5 μ m), 6분 내 20-25% B, A: $scCO_2$, B: MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의한 분리 후 (2R,6R)- 및 (2R,6S)-부분입체이성질체를 수득하였다.

[0464] (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (피크 1).

[0465] t_R : 1.00분 (LC-MS 1); ESI-MS: 531 / 533 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 0.99 - 1.21 (m, 4 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 3.68 (dd, $J=14.1$, 9.8
Hz, 1 H) 4.24 (d, $J=13.8$ Hz, 1 H) 4.53 (br. s., 1 H) 6.18 (s, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 2
H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.62 (br. s., 1 H) 8.36 (s, 1 H).

[0466]

[0467] (S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (피크 2).

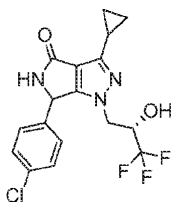
[0468] t_R : 0.94분 (LC-MS 1); ESI-MS: 495 / 497 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 1.03 - 1.19 (m, 3 H) 1.23 - 1.31 (m, 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 4.03 (d, $J=5.0$ Hz, 2 H) 4.38 - 4.50 (m, 1 H) 5.16 - 5.26 (m, 1 H) 5.99 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H).

[0469]

[0470] 단계 20.1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온

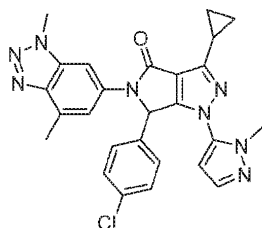


[0471]

[0472] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-2,4-디온 (단계 4.2) 및 (S)-1,1,1-트리플루오로-3-히드라지닐프로판-2-올을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.92분 및 0.97분 (LC-MS 1); ESI-MS: 386 / 388 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0473]

실시예 21: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0474]

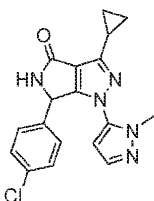
[0475] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 21.1) 및 6-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (단계 8.3)을 사용하여 제조하였다. t_R : 1.10분 (LC-MS 1); ESI-MS: 499 / 501 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 - 1.05 (m, 4 H) 2.21 - 2.09 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 4.21 (s, 3 H) 6.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 7.33 - 7.16 (m, 4 H) 7.41 (s, 1 H) 7.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H).

[0476]

[0477] 단계 21.1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0478]

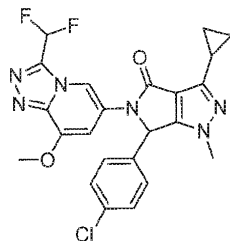
[0479] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-2,4-디

온 (단계 4.2) 및 5-히드라지닐-1-메틸-1H-피라졸을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.89분 (LC-MS 1); ESI-MS: 354 / 356 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.87 - 1.30 (m, 4 H) 1.95 - 2.22 (m, 1 H) 3.46 (s, 3 H) 5.70 (s, 1 H) 6.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.41 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H).

실시예 22: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온

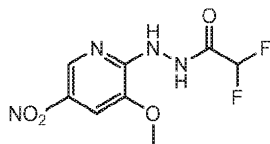


표제 화합물을 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)-1-(3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)피롤리딘-2,4-디온 (단계 22.8) 및 메틸 히드라진을 사용하여 제조하였다. t_R : 1.03분 (LC-MS 1); R_f = 0.38 (EtOAc/MeOH 9:1); ESI-MS: 485 / 487 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.17 - 0.95 (m, 4 H) 2.07 - 1.99 (m, 1 H) 3.47 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.76 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.50 - 7.39 (m, 4 H) 7.69 (t, $J=51.4$ Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H).

단계 22.1: 2,2-디플루오로-N'-(3-메톡시-5-니트로피리딘-2-일)아세트히드라지드

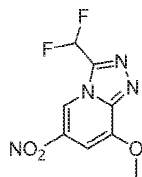


디옥산 (25 mL) 중 2-히드라지닐-3-메톡시-5-니트로피리딘 (2.5 g, 13.3 mmol)의 현탁액에 2,2-디플루오로아세트산 무수물 (1.75 mL, 14.0 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후, 현탁액을 빙수 (100 mL)에 첨가하였다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 50℃에서 20시간 동안 건조시켜 표제 생성물 (3.45 g, 97%)을 황색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.56분 (LC-MS 1); R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); ESI-MS: 263 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 3.99 (s, 3 H), 6.45 (t, $J=52.8$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.65 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 9.64 (s, 1 H), 11.02 (s, 1 H).

[0489] 단계 22.2: 3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘



[0490]

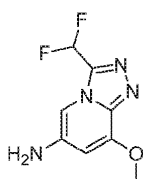
[0491] ACN (20 mL) 중 2,2-디플루오로-N'-(3-메톡시-5-니트로피리딘-2-일)아세트히드라이드 (3.45 g, 13.16 mmol) 및 DIPEA (1.72 mL, 9.9 mmol)의 현탁액에 POCl_3 (1.85 mL, 19.75 mmol)을 Ar 하에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C 에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H_2O 에 40°C 에서 천천히 첨가하고, NaHCO_3 을 사용하여 pH 6.5로 조심스럽게 중화시킨 후에 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 추출물을 소량의 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 [헥산/ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) 75:25에서 0:100]에 의해 정제하여 표제 생성물 (2.29 g, 69%)을 황색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.64분 (LC-MS 1); ESI-MS: 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.16

(s, 3 H) 7.50 (s, 1 H) 7.89 (t, $J=51.5$ Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H).

[0492]

[0493] 단계 22.3: 3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민



[0494]

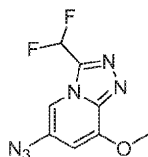
[0495] MeOH (75 mL) 중 3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (2.2 g, 8.3 mmol)의 용액을 10% Pd/C (0.86 g) 상에서 4시간 동안 50°C 및 1000 mbar H_2 에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 고체화된 조 생성물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 중에서 연화처리하고, 고체를 여과하고, CH_2Cl_2 로 세척하고, 건조시켜 표제 생성물 (1.44 g, 75% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.44분 (LC-MS 1); ESI-MS: 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.96 (s, 3 H) 5.43 (s, 2 H)

6.56 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.61 (t, $J=51.5$ Hz, 1 H).

[0496]

[0497] 단계 22.4: 6-아지도-3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘



[0498]

[0499] ACN (10 mL) 중 3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민 (1.42 g, 6.63 mmol)의 현탁액에 트리메틸실릴 아지드 (2.65 mL, 19.9 mmol)를 0°C 에서 첨가하였다. $0-5^\circ\text{C}$ 에서 10분 교반한 후 ACN (20 mL) 중 tert-부틸니트라이드 (4.73 mL, 39.8 mmol)의 용액을 30분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 [헥산/ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) 50:50에서 0:100]에 의해 정제하여 표제 생성물 (2.29 g, 69%)을 황색 고체로서

수득하였다. t_R : 0.70분 (LC-MS 1); ESI-MS: 241 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

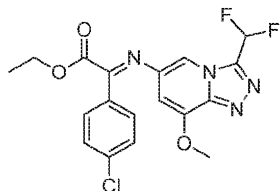
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.07 (s, 3 H) 6.83 (s, 1 H)

7.73 (t, $J=51.6$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H).

[0500]

[0501]

단계 22.5: (E)-에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)이미노)아세테이트



[0502]

[0503]

THF (12 mL) 중 6-아지도-3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (500 mg, 2.082 mmol) 및 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-옥소아세테이트 (465 mg, 2.186 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (655 mg, 2.498 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안, 70℃에서 24시간 동안 및 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 75:25에서 0:100) 후 표제 생성물 (518 mg, 58%)을 황색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.55 (EtOAc); t_R : 1.13분 (LC-MS 1); ESI-MS: 409 / 411 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

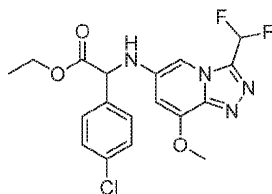
1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.98 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.73 (t, $J=51.0$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.92 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H).

[0504]

[0505]

단계 22.6: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)아세테이트



[0506]

[0507]

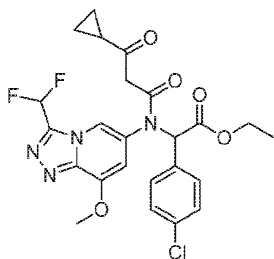
톨루엔 (8 mL), 이소프로판올 (4.6 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중 (E)-에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)아세테이트 (510 mg, 1.25 mmol)의 용액에 $[Ru(CO)_2(Ph_4C_6O)]_2$ (28 mg, 0.025 mmol, Can. J. Chem, 2005, 83, 909)을 아르곤 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 110℃에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 75:25에서 0:100)에 의해 표제 생성물 (461 mg, 88%)을 담황색 고체로서 정제하였다. R_f = 0.35 (EtOAc); t_R : 1.07분 (LC-MS 1); ESI-MS: 411 / 413 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.99 – 4.26 (m, 2 H), 5.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.57 (t, $J=52.4$ Hz, 1 H).

[0508]

[0509]

단계 22.7: 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)아세테이트



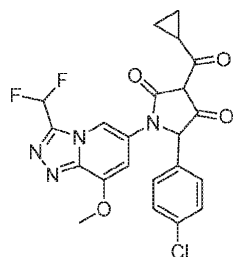
[0510]

[0511]

표제 화합물을 단계 1.2에 기재된 절차와 유사하게 에틸 2-(4-클로로페닐)-2-((3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)아세테이트 (단계 21.6) 및 S-tert-부틸 3-시클로프로필-3-옥소프로판티오에이트 (단계 1.5)를 사용하여 제조하였다. t_R : 1.04분 (LC-MS 1); ESI-MS: 521 / 523 $[M-H]^+$ (LC-MS 1); R_f = 0.34 (EtOAc).

[0512]

단계 22.8: 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)-1-(3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)피롤리딘-2,4-디온



[0513]

[0514]

표제 화합물을 단계 1.3에 기재된 절차와 유사하게 5-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로판카르보닐)-1-(3-(디플루오로메틸)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)피롤리딘-2,4-디온 (단계 21.7)을 사용하여 제조하였다. R_f = 0.13 (CH_2Cl_2 /MeOH 10:1); t_R : 0.88분 (LC-MS 1); ESI-MS: 475 / 477 $[M-H]^+$ (LC-MS 1);

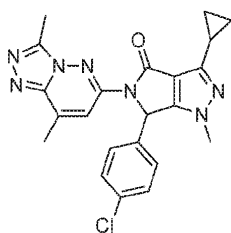
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.06 – 1.19

(m, 4 H), 3.13 – 3.21 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.87 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.65 (t, $J=51.0$ Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

[0515]

[0516]

실시예 23: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



[0517]

[0518]

표제 화합물을 실시예 6에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 5.1) 및 6-클로로-3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (CAS Reg. 23069-72-9)을 사용하여 제조하였다. R_f = 0.24 (EtOAc/MeOH 9:1); t_R : 1.06분 (LC-MS 1); ESI-MS: 434 / 436 $[M-H]^+$ (LC-MS 1);

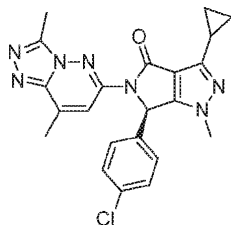
¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.98 – 1.16 (m, 4 H), 1.99 – 2.09 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 7.40 – 7.54 (m, 4 H), 8.16 (s, 1 H).

[0519]

[0520]

실시예 24: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온



[0521]

[0522]

표제 화합물을 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 22)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: Mg II 정제용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 30 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 60:40 (등용매), 유량: 50 mL/분) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 수득하였다 (>99% ee).

[0523]

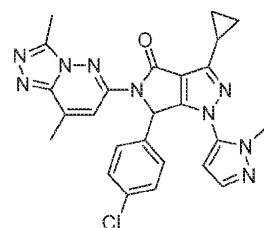
(S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온, *t*_R: 2.75분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0524]

(R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온, *t*_R: 5.06분 (시스템: 타르 분석용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH (0.05% DEA) 60:40 (등용매), 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[0525]

실시예 25: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-6-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온



[0526]

[0527]

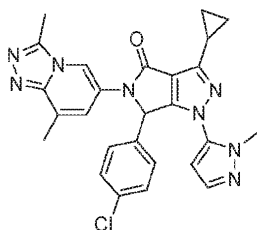
표제 화합물을 실시예 6에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온 (단계 21.1) 및 6-클로로-3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진 (CAS Reg. 23069-72-9)을 사용하여 제조하였다. *t*_R: 1.07분 (LC-MS 1); ESI-MS: 500 / 502 [M+H]⁺ (LC-MS 1),

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 – 1.32 (m, 4 H), 2.17 (tt, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 6.13 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 7.32 (s, 4 H), 7.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H).

[0528]

[0529]

실시예 26: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-4(1H)-온



[0530]

[0531]

표제 화합물을 실시예 4에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 21.1) 및 6-브로모-3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.93분 (LC-MS 1); ESI-MS: 499 / 501 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

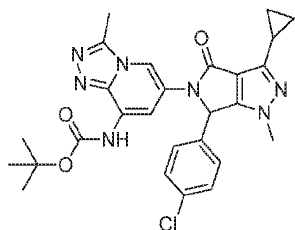
1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.03 - 1.30 (m, 4 H) 2.14 (d, $J=4.7$ Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.47 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H).

[0532]

[0533]

실시예 27: tert-부틸 (6-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-4-옥소피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H,4H,6H)-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트



[0534]

[0535]

표제 화합물을 실시예 6에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 5.1) 및 tert-부틸 (6-브로모-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트 (단계 27.3)를 사용하여 제조하였다. t_R : 1.15분 (LC-MS 1); ESI-MS: 534 / 536 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

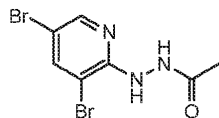
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 0.95 - 1.05 (m, 4 H) 1.49 (s, 9 H) 2.02 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 6.58 (s, 1 H) 7.40 (m, 4 H) 7.78 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 9.18 (s, 1 H).

[0536]

[0537]

단계 27.1: N'-(3,5-디브로모피리딘-2-일)아세트하이드라지드



[0538]

[0539]

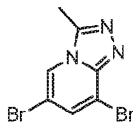
표제 화합물을 실시예 5 (단계 5.2)에 기재된 절차와 유사하게 3,5-디브로모-2-히드라지닐피리딘 (CAS reg. 1289024-95-8) 및 아세트산 무수물을 사용하여 제조하였다. t_R : 0.65분 (LC-MS 1); ESI-MS: 308 / 310 / 312 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.89 (s, 3 H), 8.12 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H).

[0540]

[0541] 단계 27.2: 6,8-디브로모-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘

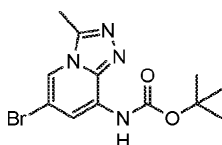


[0542]

[0543] 디옥산 (15 mL) 중 N'-(3,5-디브로모피리딘-2-일)아세트하이드라지드 (1.5 g, 4.86 mmol)의 현탁액에 아세트산 (6.95 mL, 121 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 120℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 [헥산/(CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 50:50에서 0:100]에 의해 정제하여 표제 생성물 (1.26 g, 88%)을 무색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.63분 (LC-MS 1); ESI-MS: 290 (292 / 294 [M+H]⁺ (LC-MS 1));

[0544]

[0545] 단계 27.3: tert-부틸 (6-브로모-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트

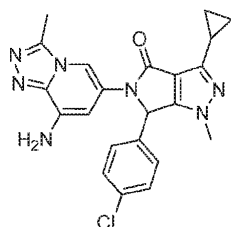


[0546]

[0547] 디옥산 (15 mL) 중 6,8-디브로모-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (1.0 g, 3.40 mmol, 단계 27.2), tert-부틸 카르바메이트 (0.598 g, 5.10 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.217 g, 6.81 mmol)의 현탁액에 Xantphos (0.295 g, 0.510 mmol) 및 Pd₂(dba)₃CHCl₃ (0.176 g, 0.170 mmol)을 Ar 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 염수에 첨가하고, 생성물을 EtOAc/THF 5:1로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 [헥산/(CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 80:20에서 0:100]에 의해 정제하여 표제 생성물 (0.6 g, 53%)을 무색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.97분 (LC-MS 1); ESI-MS: 327 / 329 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[0548]

[0549] 실시예 28: 5-(8-아미노-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로-프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온



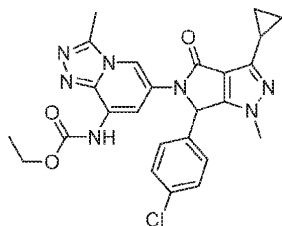
[0550]

[0551] CH₂Cl₂ (2 mL) 중 tert-부틸 (6-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-4-옥소피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H,4H,6H)-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트 (59 mg, 0.108 mmol, 실시예 27)의 용액에 TFA (0.334 mL, 4.33 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 [헥산/(CH₂Cl₂/MeOH 9:1)

80:20에서 0:100]에 의해 정제하여 표제 생성물 (24 mg, 49%)을 담황색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.87분 (LC-MS 1); ESI-MS: 434 / 436 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.95 - 1.15 (m, 4 H) 2.00 (m, 1 H) 2.56 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H)
6.06 (s, 1 H) 6.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.32 - 7.46 (m, 4 H) 7.75 (s, 1 H).

실시예 29: 에틸 (6-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-4-옥소피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H,4H,6H)-일)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트



표제 화합물을 실시예 6에 기재된 절차와 유사하게 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-4(1H)-온 (단계 5.1), 에틸 (6-브로모-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-8-일)카르바메이트 (단계 29.1) 및 K_3PO_4 를 염기로서 사용하여 제조하였다. t_R : 0.97분 (LC-MS 1); ESI-MS: 506 / 508 $[M+H]^+$ (LC-MS 1),

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 - 1.16 (m, 4 H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 4 H), 7.82 (s, 1 H), 8.27 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 9.74 (s, 1 H).

검정

본 발명에 따른 화합물의 활성을 하기 방법에 의해 평가할 수 있다.

BRD2, BRD3, 및 BRD4에 대한 TR-FRET 시험관내 결합 검정:

모든 검정을 384 웰 마이크로타이터 플레이트에서 수행하였다. 각각의 검정 플레이트는 40종의 시험 화합물, 플러스 16종의 고- 및 16종의 저 대조군에 대한 8-포인트 연속 희석물을 함유하였다. 액체 취급 및 인큐베이션 단계를 로봇 아암이 장착된 이노바딘 나노드롭 익스프레스(Innovadyne Nanodrop Express) (써모 캣엑스(Thermo CatX), 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)/캘리퍼 트위스터(Caliper Twister) II) 및 인큐베이터 (리코닉(Liconic) STX40, 써모 시토마트(Thermo Cytomat) 2C450 상에서 수행하였다. 검정 플레이트를 허밍버드(HummingBird) 나노분배기 (진서 애널리틱(Zinsser Analytic))로 90% DMSO 중 화합물 용액의 웰당 50nl의 첨가에 의해 제조하였다. 브로모 도메인 단백질 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20(Tween20), 0.1% BSA, 50mM NaCl, 45nM His-Brd2(60-472) 또는 45nM His-Brd3(20-477) 또는 45 nM His-Brd4(44-477), 모든 단백질은 사내 제조됨)의 웰당 4.5 μ l 및 단백질 용액 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 60nM 아세틸-히스톤 H4 (AcK 5, 8, 12, 16) (바이오신탄 게엠베하(Biosyntan GmbH)))의 웰당 4.5 μ l의 단계적 첨가에 의해 검정을 시작하였다. 반응물을 30℃에서 35분 동안 인큐베이션하였다. 후속적으로, 검출 믹스 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 3nM Eu-표지된 항-His6 항체, 21nM 스트렙타비딘-알로코코시아닌)의 웰당 4.5 μ l를 첨가하였다. 30℃에서 35분 인큐베이션 후, 플레이트를 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer EnVision) 다중표지 판독기에서 측정하였다. 50% 억제를 유발하는 농도 (IC50 값)를 상이한 화합물 농도에서의 퍼센트 억제 값으로부터 비-선형 회귀 분석에 의해 결정하였다.

CREBBP에 대한 알파스크린 시험관내 결합 검정

브로모도메인 선택성을 평가하기 위해, 본 발명자들은 CREBBP 유전자에 의해 코딩된 브로모도메인을 사용하여 결합 검정을 설정하였다. 화합물을 유사한 프로토콜을 사용하여, 그러나 검출 판독으로서 TR-FRET 대신 알파스

크린 (중폭 발광 근접 동질 검정, 퍼킨 엘머)을 사용하는 CREBBP 검정에서 시험하였다. 브로모 도메인 단백질 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 324nM His-CREBBP(1081-1197) (비바 바이오 테크 리미티드(Viva Biotech Ltd.)에서의 통상의 제품))의 웰당 4.5 μ l 및 펩티드 용액 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 120nM 아세틸-히스톤 H4 (AcK 5, 8, 12) (바이오신탄 게엠베하))의 웰당 4.5 μ l의 단계적 첨가에 의해 검정을 시작하였다. 반응물을 30°C에서 35분 동안 인큐베이션하였다. 후속적으로 검출 믹스 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 45 μ g/ml Ni-킬레이트 수용자 비드, 45 μ g/ml 스트렙타비딘-공여자 비드) (퍼킨 엘머))의 웰당 4.5 μ l를 첨가하였다. 실온에서 60분 인큐베이션 후, 플레이트를 퍼킨 엘머 엔비전 다중표지 판독기에서 측정하였다. IC50 값을 상이한 화합물 농도에서의 퍼센트 억제 값으로부터 비-선형 회귀 분석에 의해 결정하였다.

[0563] 추가의 브로모도메인 선택성 프로파일링에 대해, 추가의 패널 검정을 개별 검정에 특이적인 사소한 변형을 갖는 유사체 프로토콜을 사용하며, 검출을 위해 TR-FRET 또는 알파스크린을 사용하여 수행하였다.

[0564] 화합물 회석물의 제조

[0565] 시험 화합물을 DMSO (10 mM) 중에 용해시키고, 고유 2D 매트릭스를 보유하는 1.4mL 평탄 바닥 또는 V형 매트릭스 튜브로 옮겼다. 원액을 즉시 사용하지 않는 경우에 +2°C에서 저장하였다. 시험 절차를 위해, 바이알을 해동시키고, 스캐너에 의해 확인하였으며, 여기서 후속 작업 단계를 지시하는 작업 시트를 작성하였다.

[0566] 화합물 회석물을 96웰 플레이트에서 제조하였다. 이 포맷은 원하는 경우에 (선행 기술로부터 공지된 BET 억제제, 본원에 개시된 유형의 이러한 및 다른 검정에 대해) 8가지의 농도 (단일 포인트)에서의 4종의 참조 화합물을 포함하는 최대 40종의 개별 시험 화합물의 검정을 가능하게 하였다. 회석 프로토콜은 "사전-회석 플레이트", "마스터 플레이트" 및 "검정 플레이트"의 제조를 포함하였다.

[0567] 사전-회석 플레이트: 96 폴리프로필렌 웰 플레이트를 사전-회석 플레이트로서 사용하였다. 플레이트 위치 A1-A10 각각에 대해 10종의 시험 화합물, A11에서 1종의 표준 화합물 및 A12에서 1종의 DMSO 대조군을 포함하는 총 4개의 사전-회석 플레이트를 제조하였다. 모든 회석 단계는 해밀턴스타(HamiltonSTAR) 로봇 상에서 수행하였다.

[0568] 마스터 플레이트: 4개의 "사전-회석 플레이트"의 표준 화합물 및 대조군을 포함하는 개별 화합물 회석물 30 μ L를 하기 농도 10000, 3003, 1000, 300, 100, 30, 10 및 3 μ M를 각각 90%의 DMSO 중에 포함하는 384 "마스터 플레이트"로 옮겼다.

[0569] 검정 플레이트: 이어서, "마스터 플레이트"의 각각의 화합물 회석물 50nL를 허밍버드 384-채널 분배기에 의해 384-웰 "검정 플레이트"로 피펫팅함으로써 동일한 "검정 플레이트"를 제조하였다. 이들 플레이트를 검정에 직접 사용하였으며, 이를 13.55 μ L의 총 부피로 수행하였다. 이는 검정에서 37, 11, 3.7, 1.1, 0.37, 0.11, 0.037 및 0.011 μ M의 최종 화합물 농도 및 0.37%의 최종 DMSO 농도를 생성하였다.

[0570] 세포 성장 억제 검정

[0571] 인간 백혈병 세포주 MV-4-11, THP-1 및 K-562를 사용하여 세포 증식 및 생존율에 대한 BET 억제제의 효과를 특성화하였다. 세포를 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection) (ATCC)으로부터 입수하고, 하기 배지: MV-4-11: DMEM 고 글루코스 (애니메드(Animed) # 1-26F01-I), 10% FCS (애니메드 # 2-01F26-I), 4 mM L-글루타민 (애니메드 # 5-10K50), 1 mM 피루브산나트륨 (애니메드 # G03625P), 1x 페니실린-스트렙토마이신 (애니메드 # F12478P); K-562: 이스코브(ISCove) MEM (애니메드 # 1-28F16-I), 10% FCS (애니메드 # 2-01F26-I), 4 mM L-글루타민 (애니메드 # 5-10K50), 1x 페니실린-스트렙토마이신 (애니메드 # F12478P); THP-1: RPMI-1640 (애니메드 # 1-41F01-I), 10% FCS (애니메드 # 2-01F26-I), 2 mM L-글루타민 (애니메드 # 5-10K50), 10 mM HEPES (애니메드 # 5-31F100), 1 mM 피루브산나트륨 (애니메드 # G03625P), 1x 페니실린-스트렙토마이신 (애니메드 # F12478P) 중에서 가슴 5% CO₂ 인큐베이터 내 37°C에서 배양하였다. AML 세포주 MV-4-11 및 THP-1은 BET 억제제에 대해 매우 감수성이고, BET 억제 시 대량 세포 사멸을 나타낸다 (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). 세포 증식/생존율의 화합물-매개된 억제를 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) (CTG) 시약 (프로메가(Promega))를 사용하여 세포 ATP 수준의 정량화에 의해 평가하였다. 간략하게, 세포를 384-웰 플레이트에서 20 μ l 신규 배지 중에 시딩하고, 이어서 최종 의도된 농도의 5배에서의 화합물 회석물을 함유하는 5 μ l 배지를 첨가하였다. 용량-반응 효과를 10 μ M에서 시작하는 시험 화합물의 3배 연속 회석물에 의해 평가하였다. 37°C 및 5% CO₂에서 4일 동안 세포의 인큐베이션 후, 세포 생존율에 대한 억제제의 효과를

20 μ l CTG의 첨가 및 관매업체 메뉴얼에 따라 상응하게 장착된 테칸(Tecan) M200 다중-모드 플레이트 판독기 (테칸, 스위스)를 사용하는 발광 정량화 (통합 시간: 100ms) 후에 정량화하였다. 데이터 분석을 위해, 배지를 함유하지만, 어떠한 세포도 함유하지 않는 웰에서 결정된 검정 배경 값을 모든 데이터 포인트로부터 차감하였다. 세포증식억제성 화합물로부터 세포독성의 분화를 가능하게 하기 위해, 생존 세포의 수를 개별 세포 플레이트 (제0일)를 사용하여 화합물 첨가의 시간에서 측정된 것과 비교하여 평가한다. 세포 증식/생존율에 대한 특정한 시험 화합물 농도의 효과를 오직 비히클 (DMSO, 0.1% 최종 농도)로만 처리된 세포 (이를 100%로서 설정하는 반면, 배지를 함유하는 웰에 대한 발광 판독치는 -100%로서 설정함)에 대한 수득된 배경- 및 제0일-보정된 발광 판독치의 백분율로서 표현하였다. 절반-최대 (IC50) 및 총 성장 억제 (TGI)를 유도하는 화합물 농도는 4 파라미터 곡선 피팅을 사용하여 결정하였다.

[0572] Nut-포커스 형성 검정

[0573] HCC2494 NUT 정중선 암종 세포 (BRD4-NUT-융합물을 발현함)를 텍사스 사우스웨스턴(Texas Southwestern) 대학교로부터 입수하고, 가습 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지 중에 배양하였다.

[0574] BRD4 활성의 화합물-매개된 억제를 자동화 면역형광 현미경검사를 사용하여 핵 BRD4-NUT 포커스의 수 및 강도의 정량화에 의해 모니터링하였다. 간략하게, 20 μ l 신선한 배지 중 5000개의 세포를 폴리-D-리신-사전코팅된 384-웰 플레이트에 시딩하고, 37°C 및 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션하고, 이어서 5배의 최종 의도된 농도에서의 화합물 희석물을 함유하는 5 μ l 배지를 첨가하였다. 용량-반응 효과를 10 μ M에서 시작하는 시험 화합물의 3 배 연속 희석물에 의해 평가하였다. 24시간 동안 37°C 및 5% CO₂에서 세포를 인큐베이션한 후, 3.7% 포름알데히드로 10분 동안 인큐베이션하고, 이어서 토끼 항-NUT (셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies), Cat#3625)를 1차로서, 및 알렉사플루오르488(AlexaFluor488)-표지된 염소 항-토끼 (인비트로젠(Invitrogen), Cat#A11008) (후자는 DNA 염료로서의 1 μ g/mL 핵스트33342(Hoechst33342)로 보충됨)를 2차 항체로서 사용하여 세포를 고정하였다. 검정 플레이트를 셀로믹스(Cellomics) VTi 자동화 형광 현미경검사 플랫폼 (썬모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)) 상에 고정된 적절한 필터를 사용하여 영상화하고, 핵당 NUT-포커스의 수의 집단 평균을 셀로믹스 스폿 디텍션 바이오어플리케이션(Cellomics Spot Detection BioApplication) 영상 분석 알고리즘 (썬모피셔 사이언티픽)을 사용하여 정량화하였다. NUT-포커스 수 및 강도에 대한 특정한 시험 화합물 농도의 효과를 오직 비히클 (DMSO, 0.1% 최종 농도)로만 처리된 세포에 대해 수득된 값의 백분율로서 표현하며, 이를 100%로서 설정하였다. 상기 언급된 판독 파라미터의 절반-최대 (IC50) 억제를 유도하는 화합물 농도를 표준 4 파라미터 곡선 피팅을 사용하여 결정하였다.

[0575] 본원에 기재된 바와 같은 생화학적 및 세포 검정을 사용하여 본 발명의 화합물은 하기 제공된 표 1 및 2에 따른 억제 효능을 나타낸다.

[0576]

<표 1> 생화학적 IC50 값

	IC50 (μM)			
실시예	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1	0.024	0.029	0.031	11.4
2	< 0.011	0.011	0.012	6
3	< 0.011	0.013	< 0.011	> 37
4	< 0.011	0.017	< 0.011	7.3
5	0.028	0.054	0.044	> 37
6	0.022	0.038	0.025	21.6
7	< 0.011	0.013	0.012	> 37
8	0.018	0.028	0.02	4.8
9	0.014	0.021	0.014	3.2
10	0.03	0.048	0.045	> 37
11	0.042	0.046	0.037	> 37
12	0.032	0.042	0.031	12.2
13	0.024	0.034	0.022	5.4
14	0.03	0.057	0.055	27.5
15	0.018	0.02	0.016	6.1
16	0.015	0.016	0.013	> 37
17	< 0.011	0.011	< 0.011	9.8
18	0.025	0.033	0.024	> 37
19	0.023	0.029	0.025	9.4
20	0.015	0.013	0.012	7.9
21	0.017	0.031	0.023	6.6
22	0.13	0.21	0.23	> 37
23				
24	< 0.011	< 0.011	< 0.011	19.2
25	0.025	0.032	0.024	> 37
26				
27	0.036	0.047	0.065	8.1
28	0.021	0.041	0.034	3.7
29	0.023	0.023	0.022	

[0577]

[0578]

<표 2> 세포 IC50 값*

실시예	MV-4-11 GI50 (μM)	MV-4-11 TGI (μM)	THP-1 GI50 (μM)	THP-1 TGI (μM)	K-562 GI50 (μM)	K-562 TGI (μM)	HCS Brd4- NUT IC50 (μM)
1	0.00542	0.0107	0.0096	0.0204	0.0519	> 10	0.0162
2	0.00431	0.011215	0.00637	0.01495	0.0292	> 10	0.004715
3	0.00949	0.02345	0.01245	0.02945	0.0735	> 10	0.008265
4	0.009355	0.0208	0.0119	0.02795	0.0568	> 10	0.009035
5	0.06495	0.104	0.08145	0.1475	0.373	> 10	0.036
6	0.04455	0.09025	0.06305	0.1181	0.2035	> 10	0.05475
7	0.002445	0.006275	0.00565	0.0148	0.0463	> 10	0.00214
8	0.00471	0.00953	0.007295	0.0176	0.02475	> 10	
9	0.00257	0.005745	0.00441	0.01076	0.014345	> 10	
10	0.03455	0.0643	0.0604	0.13685	0.13545	> 10	
11	0.00955	0.0174	0.02825	0.0428	0.09835	> 10	
12	0.0175	0.0378	0.04045	0.09735	0.10565	> 10	
13	0.01425	0.0298	0.02845	0.06465	0.0965	> 10	
14	0.0201	0.03955	0.0514	0.1185	0.1525	> 10	
15	0.00241	0.00579	0.00642	0.0139	0.0265	> 10	
16	0.00607	0.0113	0.0187	0.0516	0.122	> 10	0.0121
17	0.00428	0.009765	0.009685	0.0247	0.0631	> 10	
18	0.00673	0.01325	0.0192	0.04645	0.139	> 10	0.00365
19	0.00523	0.0113	0.0147	0.0366	0.0584	> 10	
20	0.00647	0.0161	0.0209	0.0447	0.096	> 10	
21	0.01355	0.02725	0.0223	0.04445	0.0788	> 10	
22	0.2665	0.574	0.814	1.33	1.18	> 10	

[0579]

23							
24	0.0006435	0.00157	0.001875	0.00491	0.010405	> 10	
25	0.00665	0.0159	0.0201	0.0444	0.0916	> 10	
26							
27	0.011075	0.0226	0.0228	0.04465	0.164	> 10	0.0224
28	0.001565	0.003515	0.00283	0.00904	0.009655	> 10	
29	0.00113	0.00197	0.00259	0.00762	0.0236	> 10	0.0022

[0580]

[0581]

*단일 결정 또는 n≥2 독립 결정으로부터의 값