



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0080864
(43) 공개일자 2019년07월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 207/16 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
 A61K 31/4025 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)
 A61K 31/4035 (2006.01) A61K 31/4178
 (2006.01)
 A61K 31/4188 (2006.01) A61K 31/4196
 (2006.01)
 A61K 31/44 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 C07D 209/52 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 C07D 207/16 (2013.01)
 A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7010873
 (22) 출원일자(국제) 2017년09월22일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2019년04월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/PT2017/050022
 (87) 국제공개번호 WO 2018/056854
 국제공개일자 2018년03월29일
- (30) 우선권주장
 1616201.8 2016년09월23일 영국(GB)
 1713779.5 2017년08월29일 영국(GB)
- (71) 출원인
 바이알 - 포르텔라 앤드 씨에이 에스에이
 포르투갈 4745-457 에스. 마메데 도 코로나도 아
 아베니다 다 시데루르기아 나시오날
- (72) 발명자
 소아레스 다 실바 파트리시오
 포르투갈 4745-457 에스. 마메데 도 코로나도 아
 아베니다 다 시데루르기아 나시오날
 로시 티노
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 유미특허법인

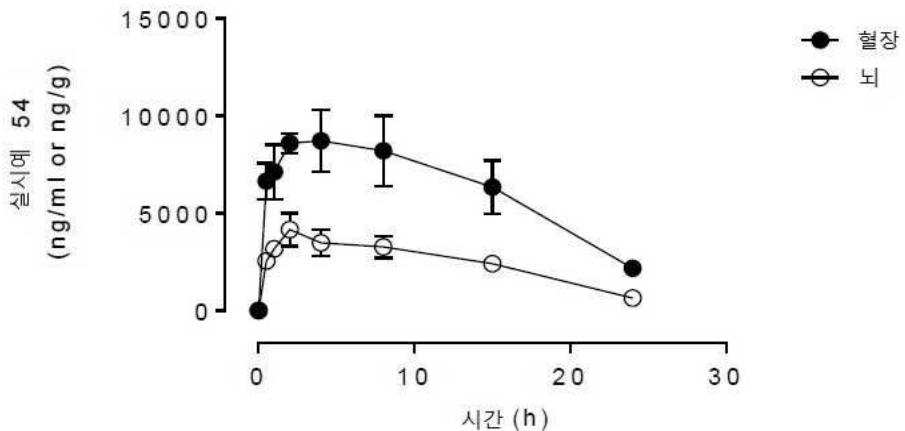
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 혈액-뇌 장벽-투과성 도파민-β-하이드록실라제 저해제

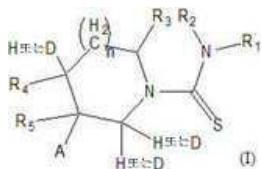
(57) 요약

본 발명은 다음에 관한 것이다: (a) 도파민-β-하이드록실라제 저해제로서 유용한 식 I의 화합물 (R_1 내지 R_5 , n 및 A는 여기서 정의된 바와 같음) 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물; (b) 그러한 화합물, 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물; (c) 치료에서의 그러한 화합물, 염 또는 용매화물의 용도; (d) 그러 (뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



한 화합물, 염 또는 용매화물을 사용하여 치료하는 치료적 방법 ; 및 (e) 그러한 화합물의 합성에 유용한 공정 및 중간체.



(52) CPC특허분류

A61K 31/4025 (2013.01)*A61K 31/403* (2013.01)*A61K 31/4035* (2013.01)*A61K 31/4178* (2013.01)*A61K 31/4188* (2013.01)*A61K 31/4196* (2013.01)*A61K 31/44* (2013.01)*A61P 25/00* (2018.01)*C07D 209/52* (2013.01)

(72) 발명자

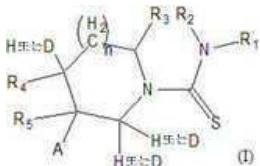
키스 라즐로 에르노포르투갈 4745-457 에스. 마메데 도 코로나도 아
아베니다 다 시데루르기아 나시오날**베리애브 알렉산더**포르투갈 4745-457 에스. 마메데 도 코로나도 아
아베니다 다 시데루르기아 나시오날**릴 팔마 페드로 누노**포르투갈 4745-457 에스. 마메데 도 코로나도 아
아베니다 다 시데루르기아 나시오날

명세서

청구범위

청구항 1

치료에서의 사용을 위한 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



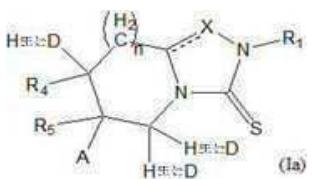
여기서:

R_1 은 수소, C_1-C_6 알킬, 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 시아노알킬, C_1-C_6 머캅토알킬 또는 아미노;

R_2 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬;

R_3 은 수소 또는 옥소;

또는 R_2 및 R_3 은 결합하여 식 Ia의 구조를 형성하고:



여기서:

X 은 CH_2 , CR_6 또는 N ;

-----은 $X\mid CR_6$ 또는 N 일 때 이중 결합이고 $X\mid CH_2$ 일 때 단일 결합이고;

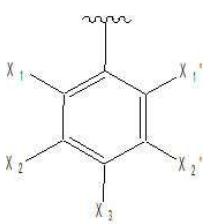
R_4 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬;

R_5 은 수소 또는 C_1-C_2 알킬;

또는 R_4 및 R_5 은 자신들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여, 시클로프로필 링을 형성하고 여기서 CH_2 모이어터는 두 개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

R_6 은 수소;

A 은 C_5-C_7 시클로알킬, 푸라닐, 티오페닐, 메틸티오페닐 또는



여기서:

X_1 은 수소, 할로 또는 메틸;

X_1' 은 수소 또는 할로;

X_2 은 수소, 할로 또는 메틸;

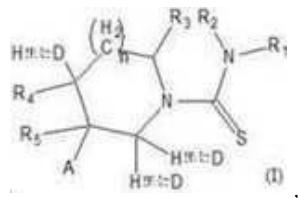
X_2' 은 수소 또는 할로;

X_3 은 수소 또는 플루오로;

n 은 0 또는 1이고, $n=0$ 일 때 단일 또는 이중 결합은 R_3 및 R_4 가 부착된 탄소 원자와 결합함.

청구항 2

식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



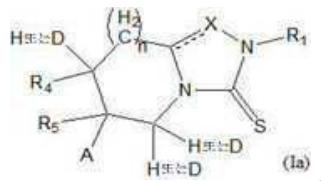
여기서:

R_1 은 수소, C_1-C_6 알킬, 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 시아노알킬, C_1-C_6 머캅토알킬 또는 아미노;

R_2 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬;

R_3 은 수소 또는 옥소;

또는 R_2 및 R_3 은 결합하여 식 Ia의 구조를 형성하고:



여기서:

X 은 CH_2 , CR_6 또는 N ;

-----은 $X=CR_6$ 또는 N 일 때 이중 결합이고 $X=CH_2$ 일 때 단일 결합이고;

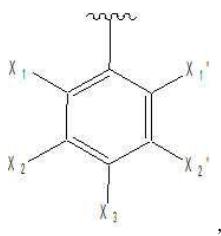
R_4 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬;

R_5 은 수소 또는 C_1-C_2 알킬;

또는 R_4 및 R_5 은 자신들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여, 시클로프로필 링을 형성하고 여기서 CH_2 모이어터는 두 개의 중수소 원자로 임의로 치환되고;

R_6 은 수소;

A 은 C_5-C_7 시클로알킬, 푸라닐, 티오페닐, 메틸티오페닐 또는



여기서:

X_1 은 수소, 할로 또는 메틸;

X_1' 은 수소 또는 할로;

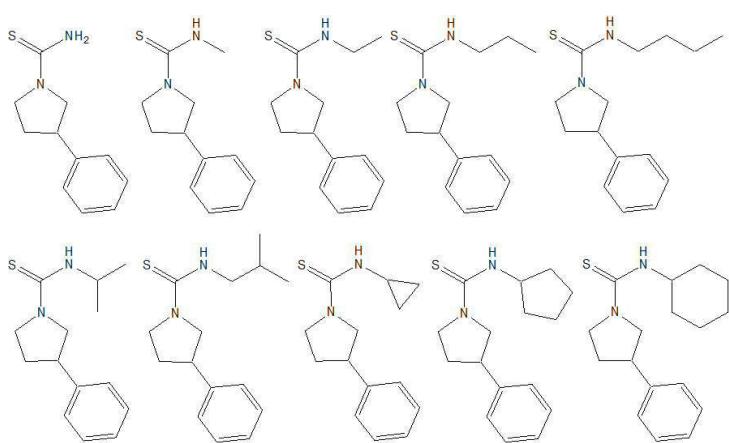
X_2 은 수소, 할로 또는 메틸;

X_2' 은 수소 또는 할로;

X_3 은 수소 또는 플루오로;

n 은 0 또는 1이고, $n \neq 0$ 일 때 단일 또는 이중 결합은 R_3 및 R_4 가 부착된 탄소 원자와 결합하고

단 다음 화합물은 제외됨:



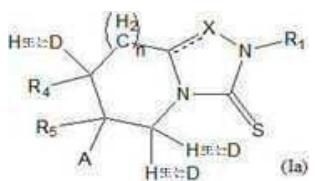
청구항 3

R_2 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬; 및

R_3 은 수소 또는 옥소인 제 1항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2항에 따르는 화합물.

청구항 4

R_2 및 R_3 은 결합하여 식 Ia의 구조를 형성하고:



여기서:

X 은 CH_2 , CR_6 또는 N ;

-----은 $X \neq CR_6$ 또는 N 일 때 이중 결합이고 $X \neq CH_2$ 일 때 단일 결합인 제 1항에 따르는 치료에서의 사용을 위

한 화합물, 또는 제 2항에 따르는 화합물.

청구항 5

-----은 이중 결합이고 X은 CR₆인 제 4항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 4항에 따르는 화합물.

청구항 6

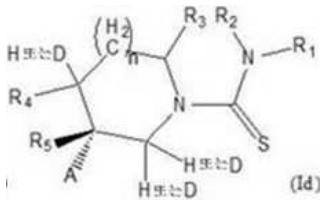
n은 0이고 단일 결합은 R₃ 및 R₄가 부착된 탄소 원자와 결합하여 제 1 또는 3 내지 5항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 5항에 따르는 화합물.

청구항 7

R₄ 및 R₅은 자신들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여, 시클로프로필 링을 형성하고 여기서 CH₂ 모이어 티는 두 개의 중수소 원자로 임의로 치환되는 제 1 또는 3 내지 6항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 6항에 따르는 화합물.

청구항 8

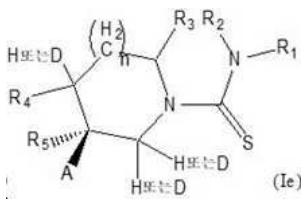
치환체 R₅ 및 A의 50% 초과는 식 Id



의 입체화학적 구성을 가지는 제 1 또는 3 내지 7항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 7항에 따르는 화합물.

청구항 9

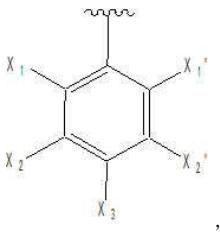
치환체 R₅ 및 A의 50% 초과는 식 Ie



의 입체화학적 구성을 가지는 제 1 또는 3 내지 7항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 7항에 따르는 화합물.

청구항 10

A는



여기서 X₁, X_{1'}, X₂, X_{2'} 및 X₃는 제 1항에서 정의된 바와 같은 제 1 또는 3 내지 9항에 따르는 치료에서의 사용

을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 9항에 따르는 화합물.

청구항 11

R_1 은 수소, 메틸, $d\beta$ -메틸, 프로필, 시클로프로필, 시아노메틸, 머캅토에틸 또는 아미노인 제 1 또는 3 내지 10 항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 10항에 따르는 화합물.

청구항 12

R_2 은 수소 또는 메틸인 제 3 또는 6 내지 11항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 3 또는 6 내지 11항에 따르는 화합물.

청구항 13

R_3 은 수소인 제 3 또는 6 내지 12항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 3 또는 6 내지 12항에 따르는 화합물.

청구항 14

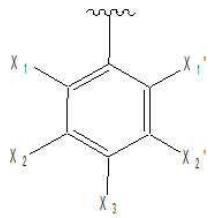
R_4 은 수소 또는 메틸인 제 1, 3 내지 6 또는 8 내지 13항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 6 또는 8 내지 13항에 따르는 화합물.

청구항 15

R_5 은 수소 또는 메틸인 제 1, 3 내지 6 또는 8 내지 14항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 6 또는 8 내지 14항에 따르는 화합물.

청구항 16

A는



여기서:

X_1 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸;

X_1' 은 수소, 플루오로 또는 클로로;

X_2 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 메틸;

X_2' 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 브로모;

X_3 은 수소 또는 플루오로인 제 1 또는 3 내지 15항에 따르는 치료에서의 사용을 위한 화합물, 또는 제 2 내지 15항에 따르는 화합물.

청구항 17

중추신경계 내 도파민-베타-하이드록실라제의 저해에 의해 개선되는 병태의 치료에서의 사용을 위한, 제 1항에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 18

중추신경계 내 도파민-베타-하이드록실라제의 저해에 의해 개선되는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제

1항에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 19

치료적으로 효과적인 양의 제 1항에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 중추신경계 내 도파민-베타-하이드록실라제의 저해에 의해 개선되는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 20

(i) 치료적으로 효과적인 양의 제 1항에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물; 및 (ii) 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 다음에 관한 것이다: (a) 도파민- β -하이드록실라제 저해제로서 유용한 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물; (b) 그러한 화합물, 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물; (c) 치료에서의 그러한 화합물, 염 또는 용매화물의 용도; (d) 그러한 화합물, 염 또는 용매화물을 사용하여 치료하는 치료적 방법; 및 (e) 그러한 화합물의 합성에 유용한 공정 및 중간체.

배경 기술

[0002]

도파민 β -모노옥시게나제로서 또한 공지된 효소 도파민- β -하이드록실라제 ($D\beta H$)은 말초 및 중추신경계 (CNS) 둘 다에서 발현된다. $D\beta H$ 는 도파민 (DA)의 특이적 하이드록실화를 촉매화하여, 또한 노르아드레날린 (NA)으로서 공지된 노르에피네프린을 생성한다. 이와 같이, $D\beta H$ 의 저해제는 NA의 생합성을 저해하여, 그의 농도를 제한하고 DA 수준을 증가시킬 수 있다.

[0003]

종래, $D\beta H$ 의 저해제 개발에서의 관심은 이 효소의 저해가 심혈관 장애 가령 고혈압 또는 만성 심부전을 겪는 환자에서 상당한 임상적 향상을 제공할 수 있다는 가정에 집중되었다. $D\beta H$ 저해제의 용도에 대한 이론은 DA의 효소적 하이드록실화를 통해 달성되는, NA 생합성을 저해하는 그의 능력에 기초한다. $D\beta H$ 의 저해를 통한 NA의 생합성 감소는 그의 활성화가 울혈성 심부전의 주요 임상적 현상인 교감 신경 기능을 직접적으로 약화시킬 수 있다 (Parmley, W.W., Clin. Cardiol., 18: 440-445, 1995). 따라서, 말초 $D\beta H$ 저해제는 교감 구동을 감소시킨다.

[0004]

$D\beta H$ 저해제는 또한, 약물 중독, 정신적 장애, 감소된 인지 또는 치매를 포함하는 CNS 장애에서 용도를 발견할 수 있다. 예를 들어, 코카인은 프리시냅스 도파민 (DA) 수송자, 더불어 세로토닌 및 노르에피네프린 수송자의 저해를 통해 주로 작용한다. 시냅스 DA의 증가된 수준 및, 이에 의해, 코카인 투여 이후의 DA 수용체 결합은 코카인이 강화되는 키 메카니즘이다. 코카인은 또한 내인성 마약류 시스템, 특히 μ -마약류 수용체 (MOR), κ -마약류 수용체 (KOR), 및 프리프로다이노르핀을 조절한다. 코카인 강화 효과를 유발하기 위해 도파민 경로 자극이 충분할 수 있는 반면, DA 수송자 유전자 삭제 연구는 이 경로가 코카인 자가-투여 개발에 대해 필수적이지 않다는 것을 나타내었다. 그러나 MOR의 선택적 유전자 교란은, 코카인 자가-투여 개발을 예방한다.

[0005]

알데히드 데하이드로게나제 (ALDH)를 저해하고 알콜중독의 치료에서 50년 이상 사용된 디설피람 (Antabuse) (Fuller, R.K. 등, J. Amer. Med. Assoc., 256: 1449-55, 1986)은, 공-의준적 환자 집단에서 알콜 및 코카인 섭취를 감소시킨다고 발견되었다 (Carroll, K.M. 등, Arch. Gen. Psychiatry, 61: 264-72, 2000; Carroll, K.M. 등, Addiction, 93: 713-27, 1998; Carroll, K.M. 등, J. Stud. Alcohol, 54: 199-208, 1993). 놀랍게도, 추가 연구는 디설피람이 알코올을 소비하지 않는 코카인 중독자 치료에 적어도 유사하게 효과적이고, 심지어 더욱 효과적일 수 있다고 밝혀냈다 (Carroll, K.M. 등, Arch. Gen. Psychiatry, 61: 264-72, 2004; George, T.P. 등, Biol Psychiatry, 47: 1080-6, 2000; Petrakis, I.L. 등, Addiction, 95: 219-28, 2000). 따라서, ALDH-독립적 메카니즘은 코카인 자체를 촉진하는 디설피람 능력에 대한 원인임이 분명하다 (Gaval-Cruz, M. 등, Mol. Interv., 9: 175-87, 2009; Weinshenker, D. 등, Neuropsychopharmacology, 32: 1433-51, 2007). 따라서, Schroeder 등은 래트에서 코카인 및 음식 자가-투여 행동 및 코카인 갈망의 약물-기초 회복에 대한 디설피람의 효과를 시험했다 (Schroeder, J.P. 등, Neuropsychopharmacology, 35: 2440-9, 2010). 그의 결과는 코카인 중독의 치료에서의 디설피람 효능은 $D\beta H$ 의 저해 및 재발을 촉발하는 환경적 자극의 능력과의 간

섭과 관련되어 있다는 것을 암시한다 (Schroeder, J.P. 등, *Neuropsychopharmacology*, 35: 2440-9, 2010).

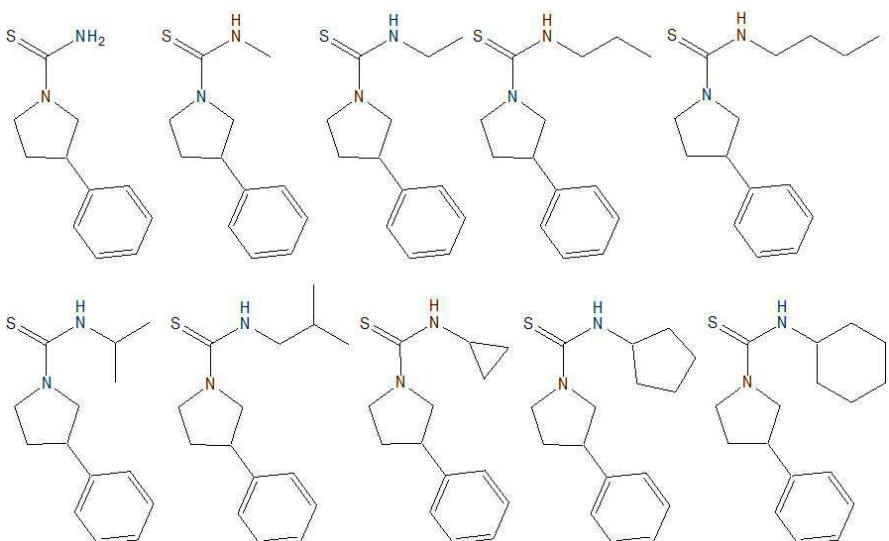
[0006] 또한, 노르아드레날린 시스템은 작업 기억, 주의력, 및 기억 통합을 포함하는 많은 인지 도메인에서 역할을 한다 (Coull, J.T. 등, *NeuroImage*, 10: 705-15, 1999; McGaugh, J.L. 등, *Psychopharmacology*, 202: 3-14, 2009; Sara, S.J., *Neuroscience*, 10: 211-23, 2009). 그러나, 과도한 노르아드레날린 시스템 활성은 인지를 손상시킬 수 있다. 동물 연구는 과도한 노르아드레날린 활성과 주의력 및 작업 기억에서의 손상 사이에서의 연관성을 나타내었다 (Arnsten, A.F., *Nat. Rev. Neurosci.*, 10: 410-22, 2009; Sara, S.J., *Neuroscience*, 10: 211-23, 2009). 다른 연구는 스트레스 상태 하에 놓인 사람에서 감소된 인지 능력을 나타냈고, 과도한 노르아드레날린 활성이 인간 인지에 또한 영향을 미친다는 것을 암시한다 (Campbell, H.L. 등, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 88: 222-9, 2008; Hermans, E.J. 등, *Science*, 334: 1151-3, 2011). 인지 능력과 노르아드레날린 시스템 활성 사이에서의 이 연관성을 고려할 때, 활성의 기초 수준상의 차이가 인지 능력에서의 차이와 관련되는지 여부 및 이 관계가 또한 나이에 영향을 받는지 여부에 대한 의문이 남아 있다. 노르아드레날린 시스템 활성은 말초 및 CNS 둘 다에서 더 젊은 성인과 비교하여 노년층에서 더 높아 보인다 (Featherstone, J.A. 등, *J. Gerontol.*, 42, 271-6, 1987; Lawlor, B.A. 등, *Biol. Psychiatry*, 38: 185-8, 1995; Supiano, M.A. 등, *Am. J. Physiol.*, 259: E422-31, 1990). 더 젊은 성인과 비교하여 노년층에서 뇌척수액 NA 농도가 더 높은 것이 이전에 입증되었지만 노르아드레날린 시스템 나이 차이가 인지 차이에서 인자가 될 수 있는지 여부는 공지되지 않았다. 많은 연구는 과도한 노르아드레날린 활성을 인지 손상과 연관지었다. 이와 같이, D_βH 저해제는, 특히 전족두엽 치매 (FTD), 파킨슨병 및 알츠하이머병 (AD), 또는 경도 인지 손상 (MCI)를 포함하는 치매를 겪는 사람에서 인지를 증가시키는 용도를 발견할 수 있다.

[0007] 따라서 D_βH의 몇 가지 저해제는 오래전부터 문헌에서 보고되었다. 초기 1 및 2세대 예시 가령 디설파람 (Goldstein, M. 등, *Life Sci.*, 3:763, 1964) 및 디에틸디티오카바메이트 (Lippmann, W. 등, *Biochem. Pharmacol.*, 18: 2507, 1969) 또는 푸사르산 (Hidaka, H. *Nature*, 231, 1971) 및 방향족 또는 알킬 티오우레이 (Johnson, G.A. et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 171: 80, 1970)는 저 강도이면서, D_βH에 대한 열악한 선택성을 나타내고 독성 부작용을 유발하였다. 그러나 제 3세대 D_βH 저해제, 가령, 예를 들어, 네피카스타트 (RS-25560-197, IC₅₀ 9nM) (Stanley, W.C., 등, *Br. J. Pharmacol.*, 121: 1803-1809, 1997)는 훨씬 큰 강도를 가진다고 발견되었고, 이를 초기 임상 시험까지 개발하였다. 이를 초기에 말초 용도 (고혈압 및 울혈성 심부전)용으로 개발하였지만, 중요한 발견은 네피카스타트가 혈액-뇌 장벽 (BBB)을 통과하고, 이에 의해 중추, 더불어 말초 효과를 유발할 수 있는 것으로 발견된 것이다.

[0008] 네피카스타트 및 그의 유사체는 WO95/29165에 개시되어 있다. 또한, WO 2004/033447 및 WO 2008/136695는 고강도이지만 및 상당히 감소된 뇌 접근성을 가져서, 강력하면서 말초 선택적인 D_βH 저해제를 유발하는 D_βH 저해제를 개시한다. 그러나, 이들 화합물은 CNS에서 효과를 나타내지 않거나 또는 주로 말초에서 작용하여, 심혈관 시스템 또는 전신 조직에서 원하지 않는 제 2 효과 가령 감소된 교감 구동을 잠재적으로 유발한다. D_βH의 메카니즘, 기질 및 저해제에 대한 검토가 Current Enzyme Inhibition, 5, 27-43, 2009에서 Beliaev, A., 등에 의해 주어진다.

[0009] 따라서, 적합한 약물동력학적 특성을 가지면서, 코카인 중독, 알콜 중독, 부수적 마약류 중독, FTD에서의 인지 감소, MCI에서의 인지 감소, AD에서의 인지 감소, 주의력 결핍-파월성 장애 (ADHD), 외상후 스트레스 장애 (PTSD) 및 단극성 우울증을 포함하는 특정 CNS 장애의 치료에 사용될 수 있는 강력한, 비-독성 및 CNS-투과성/활성인 D_βH 저해제에 대한 충족되지 않은 임상적 요구가 남아 있다. 네피카스타트와 유사한 또는 심지어 더 큰 강도를 가지면서 유용한 CNS 효과 - BBB를 통하여 CNS 내 D_βH 저해의 장기 지속시간을 제공하도록 뇌 내 장기 체류 시간을 나타내는 능력을 포함하는-를 가지는 D_βH 저해제는 이제까지 선행기술에서 기술된 모든 D_βH 저해제 화합물 보다 상당한 향상을 제공한다. 부가적으로, 그러한 화합물은 바람직하게는 경구적으로 생이용 가능하고 합성이 용이하고 값싸다.

[0010] SciFinder 연구 도중, 다음 화합물은 상업적으로 이용가능하다고 확인되었다. 그러나, 과학적 또는 특허 문헌에서 그의 개시에 대한 언급이 행해지지 않았다.



[0011]

[0012]

Sejtosztodas Farmakologija (1979), 8(1), 79-100는 특정 1,2,4-트리아졸의 항미생물 효과를 논의하고 본발명의 범위 내가 아닌 화합물 6-(4-클로로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[2,1-c]-1,2,4-트리아졸-3-티온을 개시한다.

[0013]

WO 2014/127350 A1은 조절제, 가령, 바소프레신 수용체의 하나 이상의 하위부류의 양성 알로스테릭 조절제인 화합물의 속을 개시한다. 이 간행물에 개시된 속은 본발명의 속과 약간 중복된다. 그러나, 본발명의 화합물을 도달하기 위해서는 WO 2014/127350 A1의 속 내 비-바람직한 구체예의 다수의 선택이 요구된다.

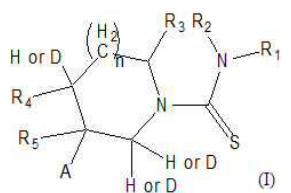
발명의 내용

[0014]

본발명의 요약

[0015]

본발명은 치료에서의 사용을 위한 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하고:



[0016]

여기서:

[0018]

R₁은 수소, C₁-C₆ 알킬, 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 시아노알킬, C₁-C₆ 머캅토알킬 또는 아미노;

[0019]

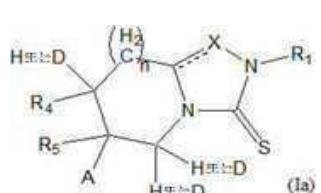
R₂은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬;

[0020]

R₃은 수소 또는 옥소;

[0021]

또는 R₂ 및 R₃은 결합하여 식 Ia의 구조를 형성하고:



[0022]

여기서:

[0024] X은 CH₂, CR₆ 또는 N;

[0025] -----은 X이 CR₆ 또는 N일 때 이중 결합이고 X이 CH₂일 때 단일 결합이고;

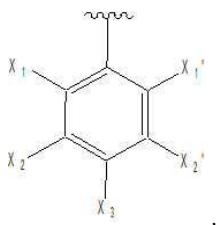
[0026] R₄은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬;

[0027] R₅은 수소 또는 C₁-C₂ 알킬;

[0028] 또는 R₄ 및 R₅은 자신들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여, 시클로프로필 링을 형성하고 여기서 CH₂ 모이어티는 두 개의 중수소 (D) 원자로 임의로 치환되고;

[0029] R₆은 수소;

[0030] A은 C₅-C₇ 시클로알킬, 푸라닐, 티오페닐, 메틸티오페닐 또는



[0031]

여기서:

[0032] X₁은 수소, 할로 또는 메틸;

[0034] X₁'은 수소 또는 할로;

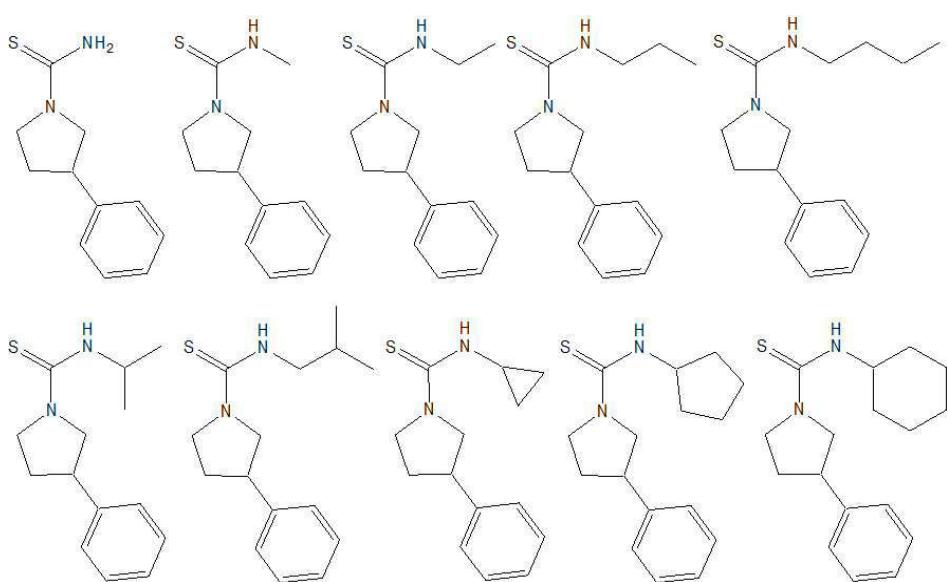
[0035] X₂은 수소, 할로 또는 메틸;

[0036] X₂'은 수소 또는 할로;

[0037] X₃은 수소 또는 플루오로;

[0038] n은 0 또는 1이고, n이 0일 때 단일 또는 이중 결합은 R₃ 및 R₄가 부착된 탄소 원자와 결합한다.

[0039] 본 발명은 또한 위에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 자체에 관한 것이고, 단 다음 화합물은 제외된다:



[0040]

[0041] 본 발명은 또한 CNS 내 D_BH의 저해에 의해 개선되는 병태의 치료에서의 사용을 위한, 위에서 정의된 바와 같은

식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0042] 본 발명은 또한 CNS 내 D_BH의 저해에 의해 개선되는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 위에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0043] 본 발명은 또한 치료적으로 효과적인 양의 위에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CNS 내 D_BH의 저해에 의해 개선되는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0044] 본 발명은 또한 (i) 치료적으로 효과적인 양의 위에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물; 및 (ii) 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 구체예의 상세한 설명

A. 정의

[0047] "C₁-C₆ 알킬"은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 1가 비치환된 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. "C₁-C₂ 알킬", "C₁-C₃ 알킬", "C₁-C₄ 알킬" 및 "C₁-C₅ 알킬"은 유사한 의미를 가진다.

[0048] "부분적으로 또는 완전히 중수소화된 C₁-C₆ 알킬"은 C₁-C₆ 알킬을 의미하고 여기서 수소 원자의 일부 또는 모두는, 각각, 중수소에 의해 선택적으로 대체된다.

[0049] "C₃-C₆ 시클로알킬"은 3 내지 6 탄소 원자를 갖는 1가 비치환된 포화 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. "C₅-C₇ 시클로알킬"은 유사한 의미를 가진다.

[0050] "C₂-C₆ 시아노알킬"은 시아노 기를 형성하는 것을 포함하는 2 내지 6 탄소 원자를 갖는 1가 시아노-치환된 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다.

[0051] "C₁-C₆ 머캅토알킬"은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 1가 티올-치환된 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다.

[0052] "옥소"는 옥소 라디칼을 의미하고, =O로서 표시될 수 있다.

[0053] "할로"는 불소 (-F로 표시될 수 있는), 염소 (-Cl로 표시될 수 있는), 브롬 (-Br로 표시될 수 있는) 또는 요오드 (-I로 표시될 수 있는) 라디칼을 의미한다.

[0054] "아미노"는 -NH₂을 의미한다.

[0055] "약제학적으로 허용가능한 염"은 염 가령 염 형성에 대한 표준 문서에서 기술된 것을 의미한다, 참조 예를 들어: P. Stahl, 등, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (VCHA/Wiley-VCH, 2002), 또는 S.M. Berge, 등, "Pharmaceutical Salts" (1977) *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**, 1-19.

[0056] "약제학적으로 허용가능한 용매화물"은 본발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어, 물 또는 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 의미한다. 상기 용매가 물일 때 용어 "하이드레이트"가 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 용매화물은 하이드레이트 및 다른 용매화물을 포함하고 여기서 결정화의 용매 동위원소적으로 치환, 예를 들어 D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO일 수 있다.

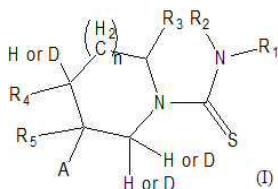
[0057] "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 본발명의 화합물, 또는 다른 공지된 약물학적으로 활성인 성분 외의 약제학적 조성물의 성분을 의미한다. 부형제 선택은 인자 가령 특정의 투여 모드, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 특성에 크게 의존한다.

[0058] "요법", "치료" 및 "치료하는"은 병태, 질환 또는 장애의 예방적 쳐치적 치료 둘 다를 포함한다. 이는 또한 병태, 질환 또는 장애의 진행의 지연, 차단, 제어 또는 중단을 포함한다. 이는 또한 병태, 질환 또는 장애의 증상의 예방, 쳐치, 지연, 차단, 제어 또는 중단을 포함한다.

[0059] 본개시물 및 첨부된 청구범위의 연구로부터, 본 발명의 수행에 있어서의 개시된 구체예의 다른 변형이 본업계에서의 숙련가에 의해 이해 및 실행될 수 있다. 청구범위에서, 용어 "포함하는"은 다른 요소 또는 단계를 배제하지 않고, 부정관사 "a" 또는 "an"는 복수를 배제하지 않는다. 특정의 값이 상호 상이한 종속항에서 언급된 사실 자체는 이를 측정값의 조합이 이익을 위해 사용될 수 없다는 것을 나타내지 않는다.

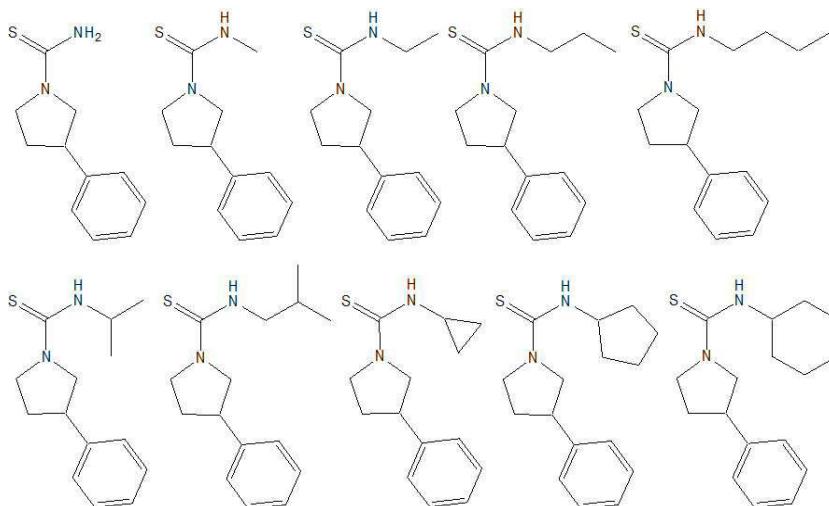
B. 화합물

[0061] 본발명은 위에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0062]

[0063] 단 다음 화합물은 제외됨:

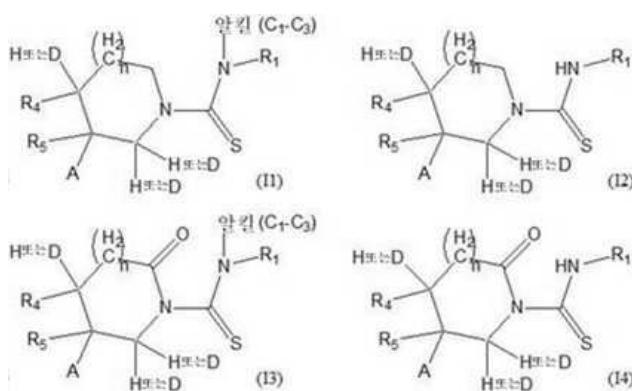


[0064]

B0. 코어 구조

[0066] 일부 구체예에서 R_2 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬; 및 R_3 은

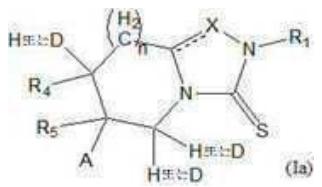
[0067] 식 I1 내지 I4의 구조를 형성하는 수소 또는 옥소이다:



[0068]

[0069] 구조 I2가 특히 바람직하다.

[0070] 일부 구체예에서 식 I의 R_2 및 R_3 은 결합하여 식 Ia의 구조를 형성하고:

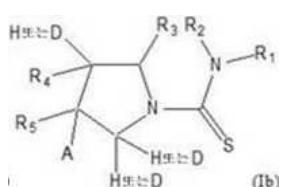


[0071]

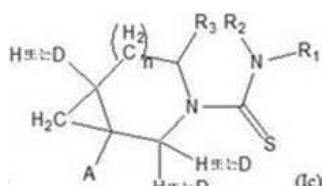
여기서:

[0073] X은 CH_2 , CR_6 또는 N;[0074] -----은 $X\circ/\text{CR}_6$ 또는 N일 때 이중 결합이고 $X\circ/\text{CH}_2$ 일 때 단일 결합이다.

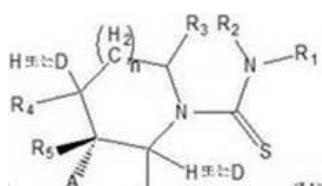
[0075] 이를 구체예 중 일부에서 -----은 이중 결합이고 X는 N이다.

[0076] 이를 구체예 중 일부에서 -----은 이중 결합이고 X은 CR_6 이다. 이 구체예가 특히 바람직하다.[0077] 이를 구체예 중 일부에서 -----은 단일 결합이고 X은 CH_2 이다.[0078] 식 I의 일부 구체예에서, n은 0이고 단일 결합은 R_3 및 R_4 가 부착된 탄소 원자와 결합하여 식 Ib의 구조를 형성 한다

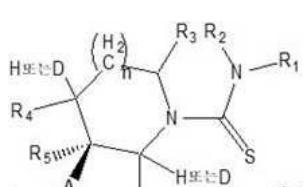
[0079]

[0080] 식 I의 일부 구체예에서, R_4 및 R_5 은 자신들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합하여, 시클로프로필 링을 갖는 식 Ic의 구조를 형성하고 여기서 CH_2 모이어티는 두 개의 중수소 원자로 임의로 치환된다:

[0081]

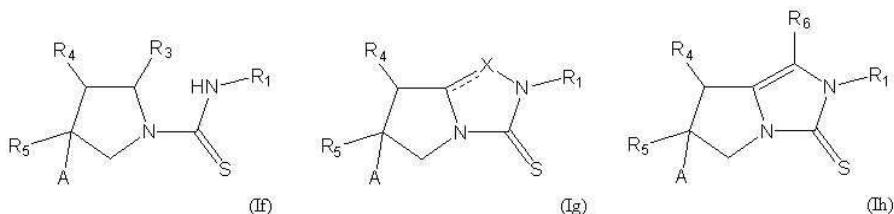
[0082] 일부 구체예에서 식 I의 화합물의 치환체 R_5 및 A의 50% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 더욱 바람직하게는 95% 초과 및 심지어 더욱 바람직하게는 99% 초과는 식 Id의 입체화학적 구성을 가진다

[0083]

[0084] 일부 구체예에서 식 I의 화합물의 치환체 R_5 및 A의 50% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 더욱 바람직하게는 95% 초과 및 심지어 더욱 바람직하게는 99% 초과는 식 Ie의 입체화학적 구성을 가진다

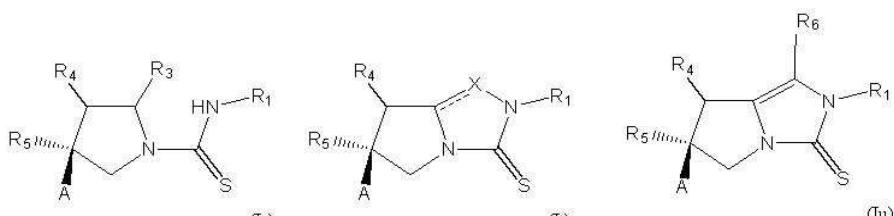
[0085]

[0086] 식 I의 바람직한 구체에는 식 If, Ig 및 Ih의 화합물을 포함한다. 식 Ih가 특히 바람직하다.



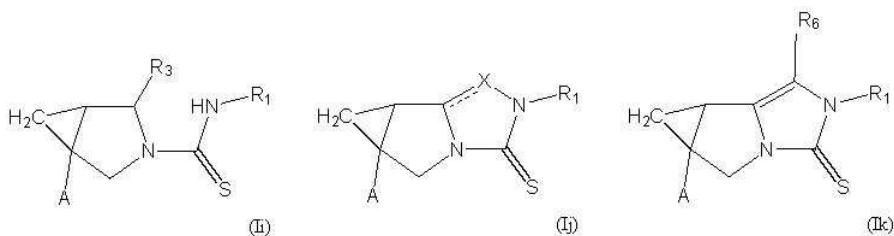
[0087]

[0088] 식 If, Ig 및 Ih의 일부 특히 바람직한 구체예에서 50% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 더욱 바람직하게는 95% 초과 및 심지어 더욱 바람직하게는 99% 초과는 식 Is, It 및 Iu의 입체화학적 구성을 가진다. 식 Iu가 특히 바람직하다.



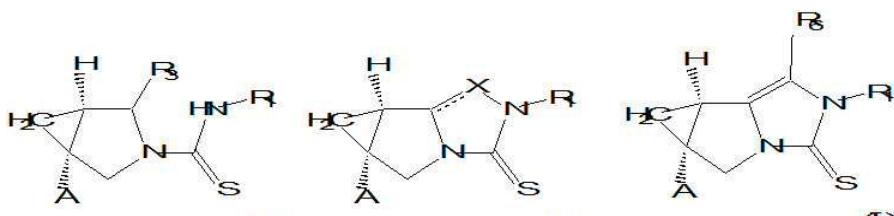
[0089]

[0090] 식 I의 다른 바람직한 구체예는 식 I_i , I_j 및 I_k 의 화합물을 포함한다. 식 I_k 가 특히 바람직하다.



[0091]

[0092] 식 I_i, I_j 및 I_k의 일부 특히 바람직한 구체예에서 50% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 더욱 바람직하게는 95% 초과 및 심지어 더욱 바람직하게는 99% 초과는 식 I_l, I_m 및 I_n의 입체화학적 구성을 가진다. 식 I_n가 특히 바람직하다.



[0093]

[0094] B1. 치환체 R₁

[0095] R_1 는 수소, C_1-C_6 알킬, 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 시아노알킬, C_1-C_6 멀티알킬 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0096] R₁는 바람직하게는 수소 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

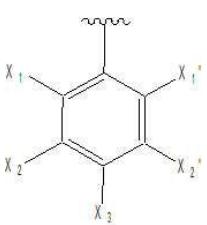
[0097] 일부 구체예에서 R_1 은 수소이다.

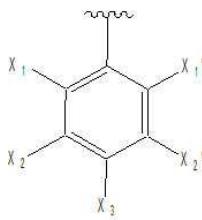
[0098] 일부 구체예에서 R_1 은 C_1-C_6 알킬이다.

[0099] 일부 구체예에서 R_1 은 부분적으로 중수소화된 C_1-C_6 알킬이다.

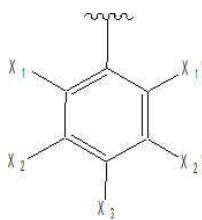
[0100] 일부 구체예에서 R_1 을 완전히 중수소화된 C_1-C_6 알킬이다.

- [0101] 일부 구체예에서 R_1 은 C_3-C_6 시클로알킬이다.
- [0102] 일부 구체예에서 R_1 은 C_2-C_6 시아노알킬이다.
- [0103] 일부 구체예에서 R_1 은 C_1-C_6 머캅토알킬이다.
- [0104] 일부 구체예에서 R_1 은 아미노이다.
- [0105] R_1 는 바람직하게는 수소, 메틸, d_3 -메틸, 프로필, 시클로프로필, 시아노메틸, 머캅토에틸 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0106] R_1 은 더욱 바람직하게는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0107] 일부 구체예에서 R_1 은 바람직하게는 수소이다.
- [0108] 일부 구체예에서 R_1 은 바람직하게는 메틸이다.
- [0109] 일부 구체예에서 R_1 은 바람직하게는 d_3 -메틸이다.
- [0110] 일부 구체예에서 R_1 은 바람직하게는 프로필이다.
- [0111] 일부 구체예에서 R_1 은 바람직하게는 시클로프로필이다.
- [0112] 일부 구체예에서 R_1 은 바람직하게는 시아노메틸이다.
- [0113] 일부 구체예에서 R_1 은 바람직하게는 머캅토에틸이다.
- [0114] 일부 구체예에서 R_1 은 바람직하게는 아미노이다.
- [0115] R_1 은 가장 바람직하게는 수소이다.
- [0116] B2. 치환체 R_2 (R_3 와 결합되지 않는 때)
- [0117] R_2 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0118] 일부 구체예에서 R_2 은 수소이다.
- [0119] 일부 구체예에서 R_2 은 C_1-C_3 알킬이다.
- [0120] R_2 는 바람직하게는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0121] 일부 구체예에서 R_2 는 바람직하게는 수소이다.
- [0122] 일부 구체예에서 R_2 는 바람직하게는 메틸이다.
- [0123] R_2 는 가장 바람직하게는 수소이다.
- [0124] B3. 치환체 R_3 (R_2 와 결합되지 않는 때)
- [0125] R_3 는 수소 및 옥소로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0126] 일부 구체예에서 R_3 은 수소이다.
- [0127] 일부 구체예에서 R_3 은 옥소이다.
- [0128] R_3 는 바람직하게는 수소이다.
- [0129] B4. 치환체 R_4 (R_5 와 결합되지 않는 때)

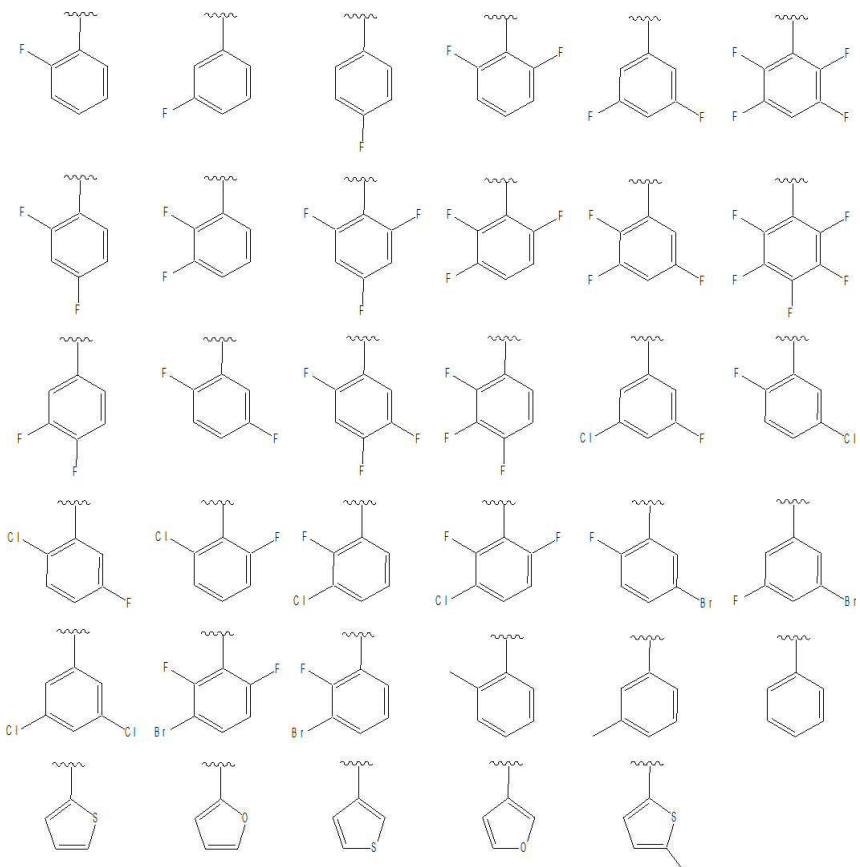
- [0130] R_4 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0131] 일부 구체예에서 R_4 은 수소이다.
- [0132] 일부 구체예에서 R_4 은 C_1-C_3 알킬이다.
- [0133] R_4 는 바람직하게는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0134] 일부 구체예에서 R_4 는 바람직하게는 수소이다.
- [0135] 일부 구체예에서 R_4 는 바람직하게는 메틸이다.
- [0136] R_4 는 가장 바람직하게는 수소이다.
- [0137] B5. 치환체 R_5 (R_4 와 결합되지 않는 때)
- [0138] R_5 는 수소 및 C_1-C_2 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0139] 일부 구체예에서 R_5 은 수소이다.
- [0140] 일부 구체예에서 R_5 은 C_1-C_2 알킬이다.
- [0141] R_5 는 바람직하게는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0142] 일부 구체예에서 R_5 는 바람직하게는 수소이다.
- [0143] 일부 구체예에서 R_5 는 바람직하게는 메틸이다.
- [0144] R_5 는 가장 바람직하게는 수소이다.
- [0145] B6. 치환체 R_6
- [0146] R_6 은 수소이다.
- [0147] B7. 치환체 A
- [0148] A는 C_5-C_7 시클로알킬, 푸라닐, 티오페닐, 메틸티오페닐 및
- 
- [0149] 로 구성된 군으로부터 선택되고,
- [0150] 여기서:
- [0151] X_1 은 수소, 할로 또는 메틸;
- [0152] X_1' 은 수소 또는 할로;
- [0153] X_2 은 수소, 할로 또는 메틸;
- [0154] X_2' 은 수소 또는 할로; 및
- [0155] X_3 은 수소 또는 플루오로이다.
- [0156] 바람직하게는 A는



- [0157] ,
 [0158] 여기서 X_1 , X_1' , X_2 , X_2' 및 X_3 은 위에서 정의된 바와 같다.
 [0159] 더욱 바람직하게는 A는

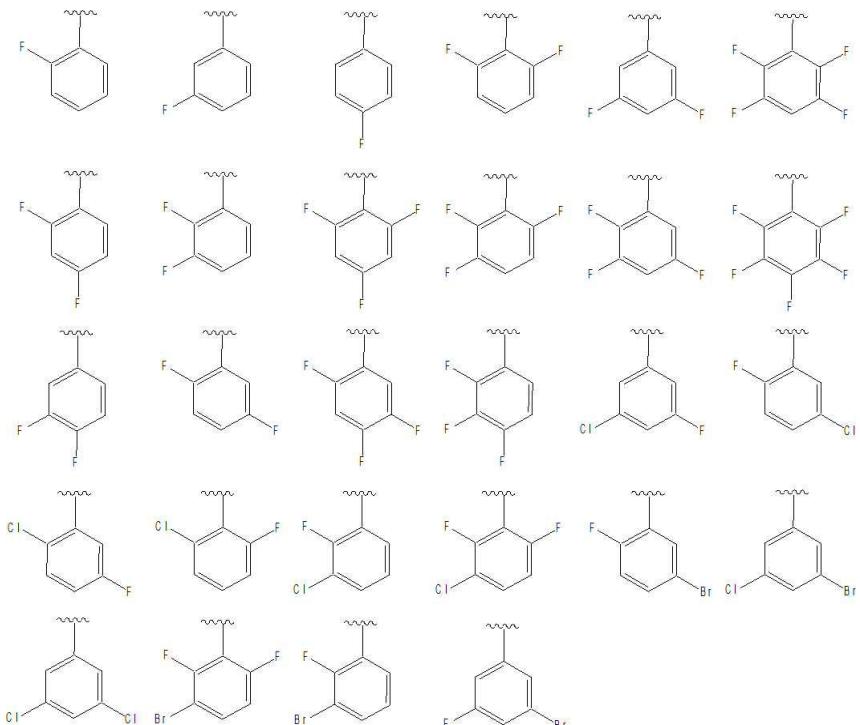


- [0160] ,
 [0161] 여기서:
 [0162] X_1 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸;
 [0163] X_1' 은 수소, 플루오로 또는 클로로;
 [0164] X_2 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 메틸;
 [0165] X_2' 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 브로모; 및
 [0166] X_3 은 수소 또는 플루오로이다.
 [0167] 한 바람직한 구체예에서 모든 X_1 , X_1' , X_2 , X_2' 및 X_3 가 수소는 아니다.
 [0168] 바람직하게는 A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다



[0169]

[0170] 가장 바람직하게는 A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다



[0171]

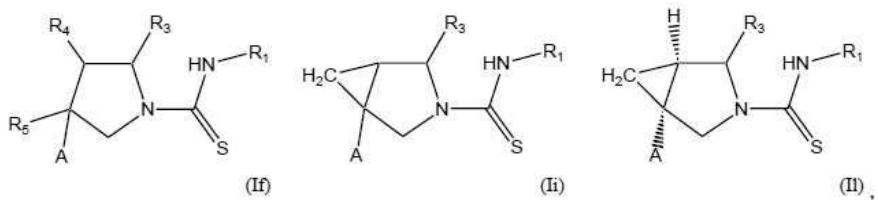
[0172] B8. 식 I의 화합물의 특이적 구체예

[0173]

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, X, X₁, X_{1'}, X₂, X_{2'} 및 X₃의 다양한 구체예 치환체가 상기 B1 내지 B7에서 논의되었 다. 이들 "치환체" 구체예는 상기 B0에서 논의된 "코어 구조" 구체예 중 어느 것과 조합되어, 식 I의 화합물의 추가 구체예를 형성할 수 있다. 상기 논의된 "치환체" 구체예 및 "코어 구조" 구체예의 조합에 의해 형성된 식 I의 화합물의 모든 구체예가 본출원인의 발명의 범위 내이고, 상기 식 I의 화합물의 일부 바람직한 추가 구체예

가 아래에 제공된다.

- [0174] 식 I의 일부 구체예에서, 식 If, Ii, 및 II의 구조가 매우 바람직하고



- [0175]

여기서:

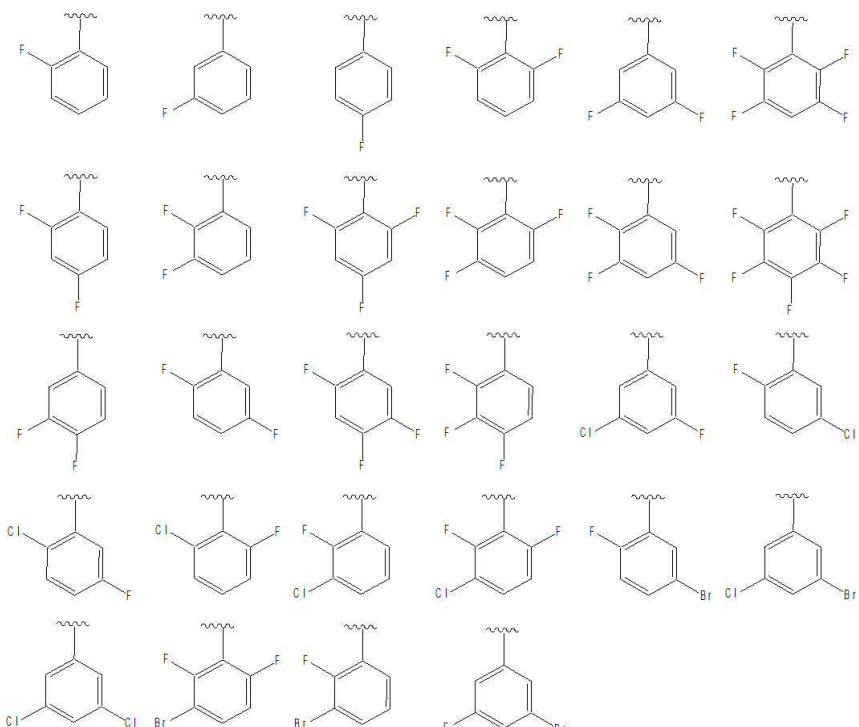
- [0177] R_1 는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0178] R_3 는 수소 및 옥소로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0179] R_4 (존재한다면)는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

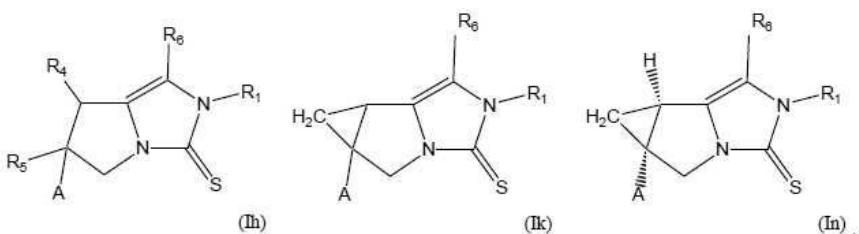
- [0180] R_5 (존재한다면)는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고; 및

A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다



- [0182]

- [0183] 식 I_b의 일본 구체예에서 식 I_b I_k 및 I_p(특히 식 I_b)의 구조가 매우 바람직하고



- [0184]

여기서:

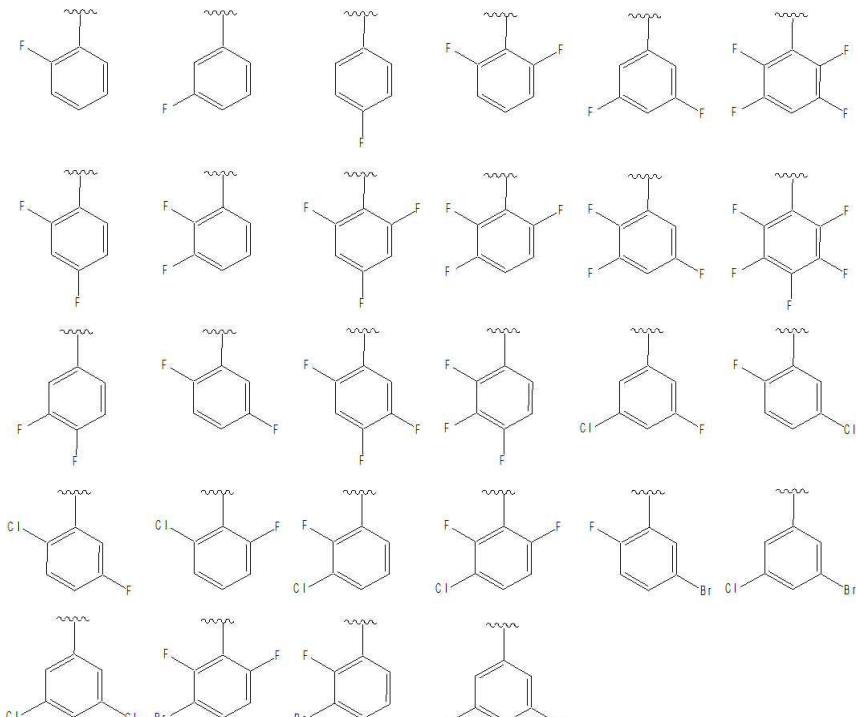
- [0186]

[0187] R_4 (존재한다면)는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0188] R_5 (존재한다면)는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

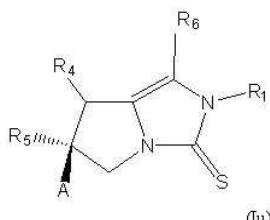
[0189] R_6 은 수소; 및

[0190] A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다



[0191]

[0192] 식 I의 일부 구체예에서, 여기서 50% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 더욱 바람직하게는 95% 초과 및 심지어 더욱 바람직하게는 99% 초과가 식 Iu의 입체화학적 구성을 가지는 식 Ih의 구조가 심지어 더욱 매우 바람직하고



[0193]

[0194] 여기서:

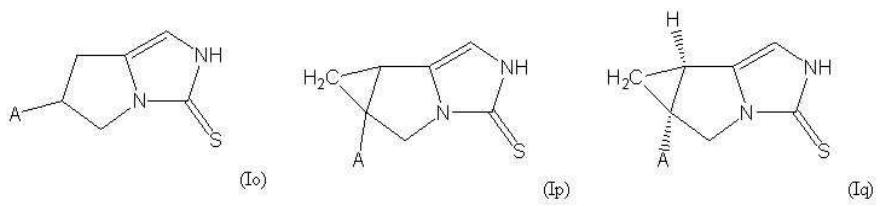
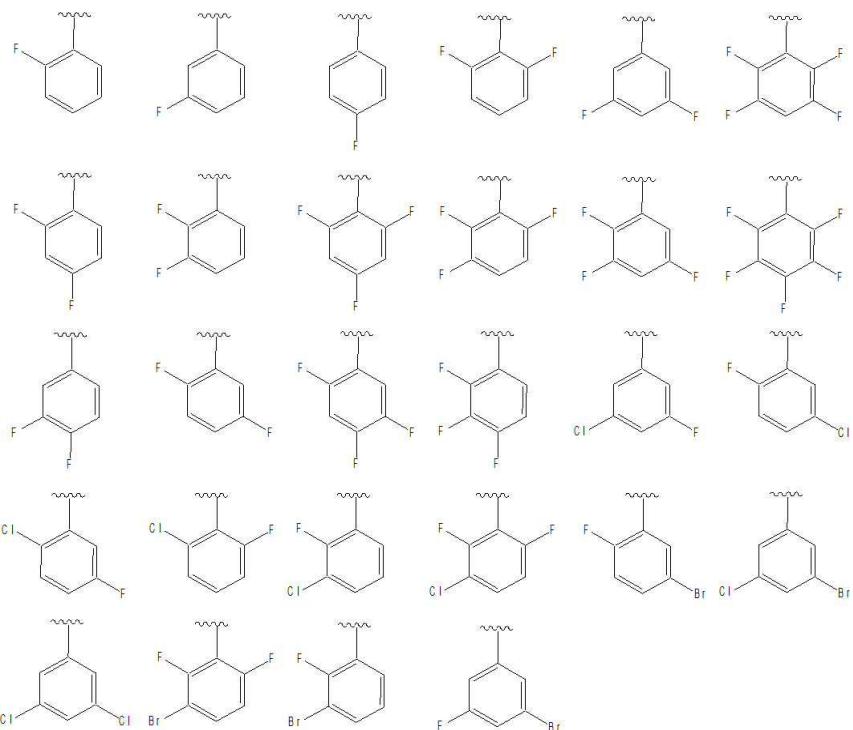
[0195] R_1 은 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0196] R_4 는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0197] R_5 는 수소 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0198] R_6 은 수소; 및

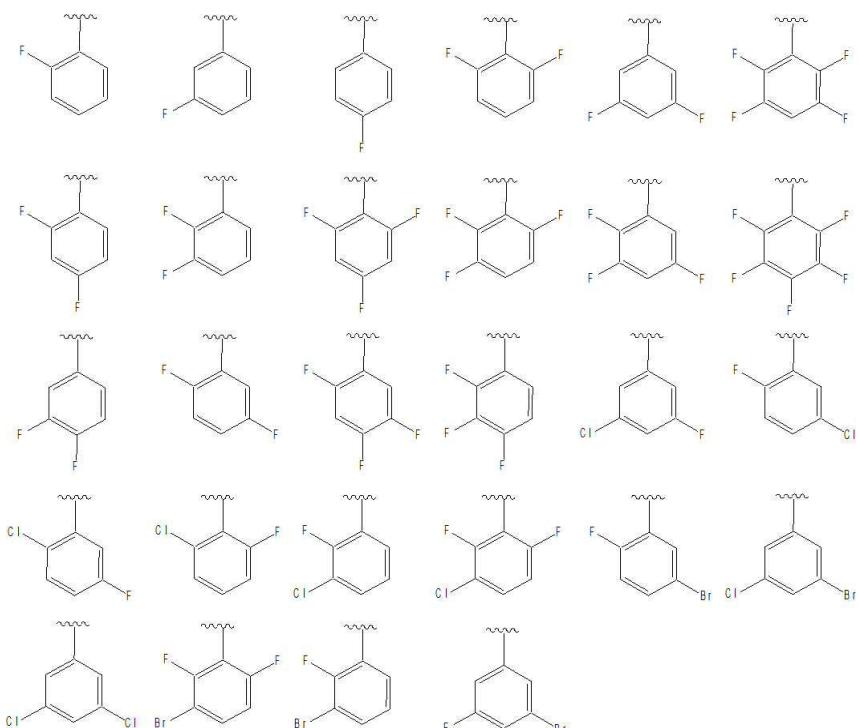
[0199] A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다



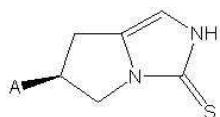
[0202]

[0203] 여기서:

[0204] A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다



[0206] 식 I의 일부 구체예에서, 50% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 더욱 바람직하게는 95% 초과 및 심지어 더욱 바람직하게는 99% 초과가 식 Iv의 입체화학적 구성을 가지는 식 Io의 구조가 심지어 더욱 매우 바람직하고



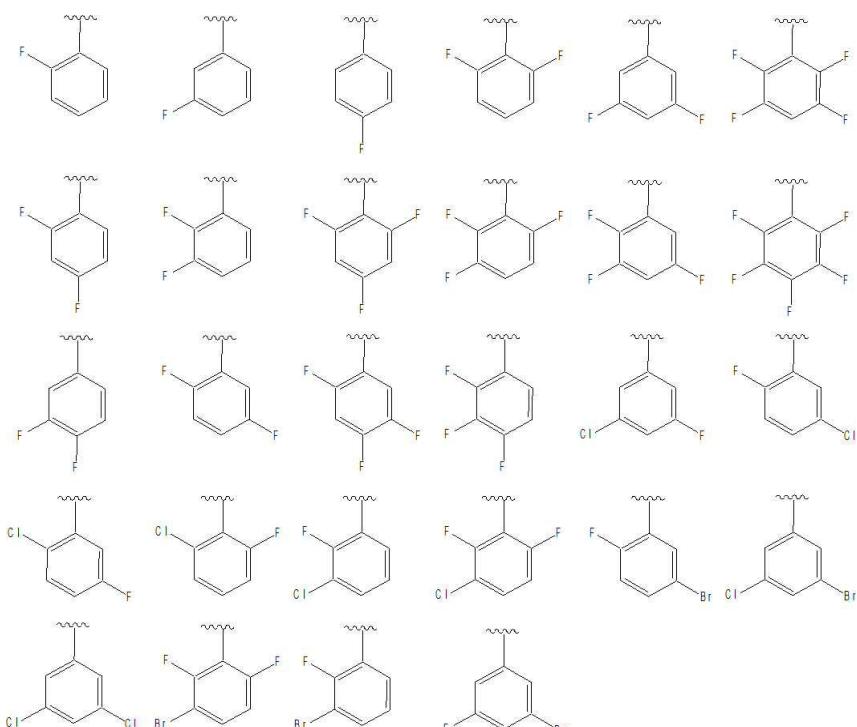
(IV)

[0207]

여기서:

[0209]

A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다



[0210]

[0211] 다음 화합물은 본발명의 특이적 구체예를 나타낸다:

[0212] 3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0213] 3-(티오펜-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0214] 3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0215] 3-페닐피페리딘-1-카보티오아미드;

[0216] 3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0217] (S)-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0218] 3-메틸-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0219] 1-페닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;

[0220] 3-시클로헥실피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0221] 3-(5-메틸티오펜-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0222] (R)-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0223] 3-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;

[0224] 3-o-톨릴피롤리딘-1-카보티오아미드;

- [0225] 3-*m*-톨릴피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0226] 3-(티오펜-3-일)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0227] 3-(푸란-3-일)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0228] 3-(푸란-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0229] 3-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0230] 3-(2,4,5-트리플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0231] 3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0232] (S)-3-(2,4,6-트리플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0233] 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0234] 3-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0235] 3-(2,3,5-트리플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0236] (S)-3-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0237] (R)-3-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0238] (1*S*,5*S*)-1-(티오펜-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0239] (1*R*,5*R*)-1-(티오펜-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0240] 3-(페플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0241] (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0242] *N*-메틸-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0243] 3-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0244] *N*-메틸-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0245] 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0246] (1*R*,5*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0247] (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0248] 1-(2,4-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0249] 1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0250] (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-프로필-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0251] 1-(2,5-디플루오로페닐)-*N*-(2-머캅토에틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0252] (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0253] 4-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-2-옥소피롤리딘-1-카보티오아미드;
- [0254] 1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0255] 6-페닐테트라하이드로-1*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온;
- [0256] 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오하이드라자이드;
- [0257] 1-(3,5-디플루오로페닐)-*N,N*-디메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0258] *N*-(시아노메틸)-1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드;
- [0259] 3-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-피롤-1-카보티오아미드;
- [0260] 6-페닐-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온;

- [0261] 6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온;
- [0262] 6-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온;
- [0263] 6-(2,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온;
- [0264] 5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0265] (5aS,6aR)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0266] (5aS,6aR)-5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0267] (5aS,6aR)-5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0268] (5aR,6aS)-5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0269] (R)-6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온;
- [0270] (S)-6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온;
- [0271] (5aS,6aR)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3(2H)-티온;
- [0272] (S)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온;
- [0273] (R)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온;
- [0274] (5aS,6aR)-5a-(2,3,5-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0275] (5aS,6aR)-5a-(2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0276] (5aR,6aS)-5a-(2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0277] (5aS,6aR)-5a-(2,3-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0278] (5aR,6aS)-5a-(2,3-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0279] (5aS,6aR)-5a-(2,3,6-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0280] (5aR,6aS)-5a-(2,3,6-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0281] (5aS,6aR)-5a-(2,4-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0282] (5aS,6aR)-5a-(3,4-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0283] (5aS,6aR)-5a-(2,4,5-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0284] (5aS,6aR)-5a-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0285] (5aS,6aR)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-

3(2H)-티온;

[0286] (5aS,6aR)-5a-(2-클로로-5-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0287] (5aS,6aR)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0288] (5aS,6aR)-2-시클로프로필-5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0289] 6-시클로헥실-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온;

[0290] (S)-6-(2,3,5-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;

[0291] (R)-6-(2,3,5-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;

[0292] (S)-6-(2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;

[0293] (S)-6-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;

[0294] (R)-6-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;

[0295] (R)-6-(2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;

[0296] (5aS,6aR)-5a-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3(2H)-티온;

[0297] (5aS,6aR)-5a-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0298] (5aS,6aR)-5a-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0299] (5aS,6aR)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온-5,5-d₂;

[0300] (5aS,6aR)-5a-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0301] (5aS,6aR)-5a-(5-브로모-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0302] (5aS,6aR)-5a-(3-브로모-5-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0303] (5aS,6aR)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-2-(메틸-d₃)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0304] 5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온-6,6a-d₃;

[0305] (5aR,6aS)-5a-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

[0306] (5aS,6aS)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-2,5,5a,6,6a,7-헥사하이드로-3H-시클로프로파[d]이미다조[1,5-a]파리딘-3-티온;

[0307] (6R,7S)-7-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;

[0308] (6R,7R)-7-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;

[0309] (5aS,6aR)-5a-(3,5-디클로로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;

- [0310] (5aR,6aS)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0311] (6R)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)테트라하이드로-1H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0312] (S)-6-(2,3,6-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;
- [0313] (R)-6-(2,3,6-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;
- [0314] (R)-2-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;
- [0315] (5aS,6aR)-5a-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0316] (5aS,6aR)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-2-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티온;
- [0317] (S)-6-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;
- [0318] (R)-6-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온;
- [0319] (5aS,6aR)-5a-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3(2H)-티온; 및
- [0320] (5aS,6aR)-5a-(5-브로모-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3(2H)-티온.

C. 조성물

- [0321] 약제학적 용도용으로 의도된 본발명의 화합물은 단독 또는 본발명의 하나 이상의 다른 화합물과 조합하여 또는 하나 이상의 다른 약물과 조합하여 (또는 그의 조합으로서) 투여될 수 있다. 일반적으로, 본발명의 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제제로서 투여된다. 따라서, 본발명은 또한 (i) 치료적으로 효과적인 양의 위에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물; 및 (ii) 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0322] 본발명의 화합물의 송달에 적합한 약제학적 조성물 및 그의 제조 방법은 본업계에서의 숙련가에게 쉽게 명백하다. 그의 제조를 위한 그러한 조성물 및 방법은, 예를 들어, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)에서 발견될 수 있다.

D. 사용 방법

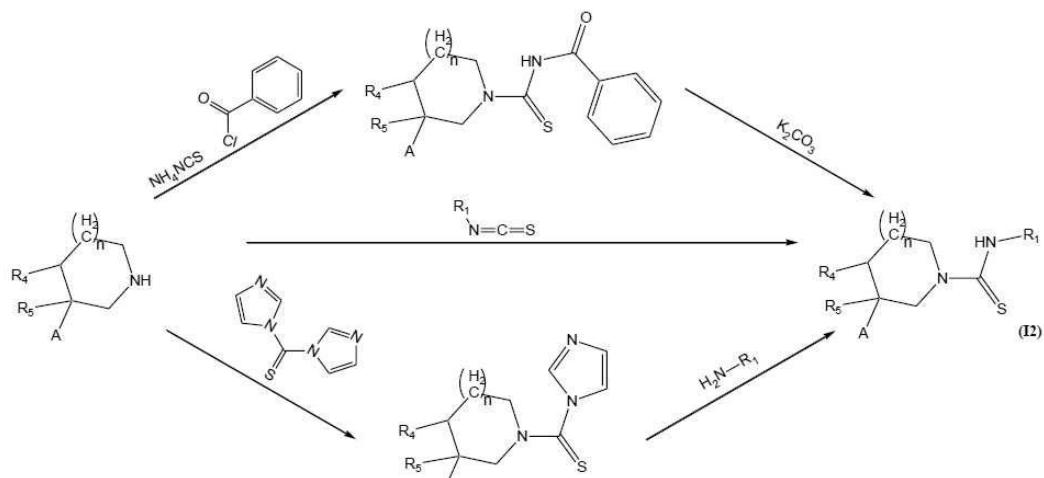
- [0323] 본 발명은 또한, 치료에서의 사용을 위한, 특히 CNS 내 D_BH의 저해에 의해 개선되는 병태의 치료를 위한 위에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0324] 본 발명은 또한 CNS 내 D_BH의 저해에 의해 개선되는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 위에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0325] 본 발명은 또한 치료적으로 효과적인 양의 제 1항에서 정의된 바와 같은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CNS 내 도파민-베타-하이드록실라제의 저해에 의해 개선되는 병태를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0326] CNS 내 D_BH의 저해에 의해 개선되는 병태는, 비제한적으로: 코카인 중독, 알콜 중독, 부수적 마약류 중독, FTD에서의 인지 감소, MCI에서의 인지 감소, AD에서의 인지 감소, ADHD, PTSD 및 단극성 우울증을 포함할 수 있다.

E. 일반적 합성 방법론

- [0327] 본발명의 화합물의 합성에 사용된 방법은 아래에 반응식에 의해 예시된다. 이들 화합물 제조에서 사용된 출발물질 및 시약은 상업적 공급자로부터 이용가능하고 또는 본업계에서의 숙련가에게 자명한 방법에 의해 제조될 수 있다. 반응식을 더욱 쉽게 이해하도록 하기 위해, 특정 위치에서 중수소를 포함시키는 옵션은 나타내지 않는다. 특히, 비제한적으로, 실시예 1-121에서 사용된 것을 포함하는 특히 중수소화된 출발 물질을 사용하여 중수소화된 생성물이 제조될 수 있다.
- [0328] 식 I2의 화합물은 반응식 1에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다.

[0332]

반응식 1



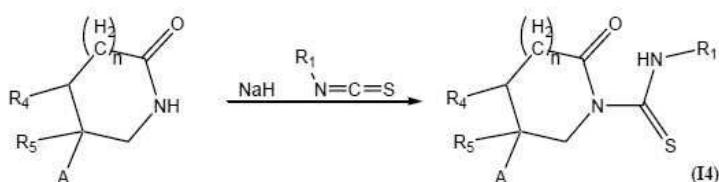
[0333]

[0334]

식 I4의 화합물은 반응식 2에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0335]

반응식 2



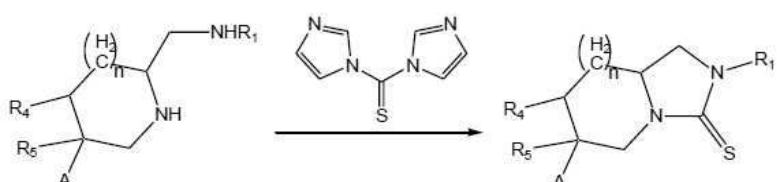
[0336]

[0337]

X = CH₂인 식 Ia의 화합물은 반응식 3에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0338]

반응식 3



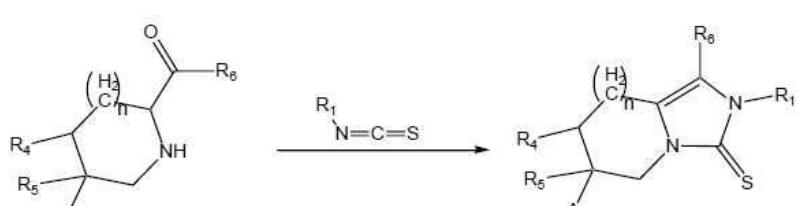
[0339]

[0340]

X = CR₆인 식 Ia의 화합물은 반응식 4에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0341]

반응식 4

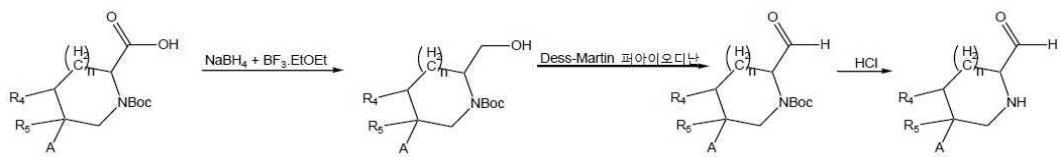


[0342]

R₆ = H일 때, 반응식 4 내 출발 물질은 반응식 5에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0344]

반응식 5



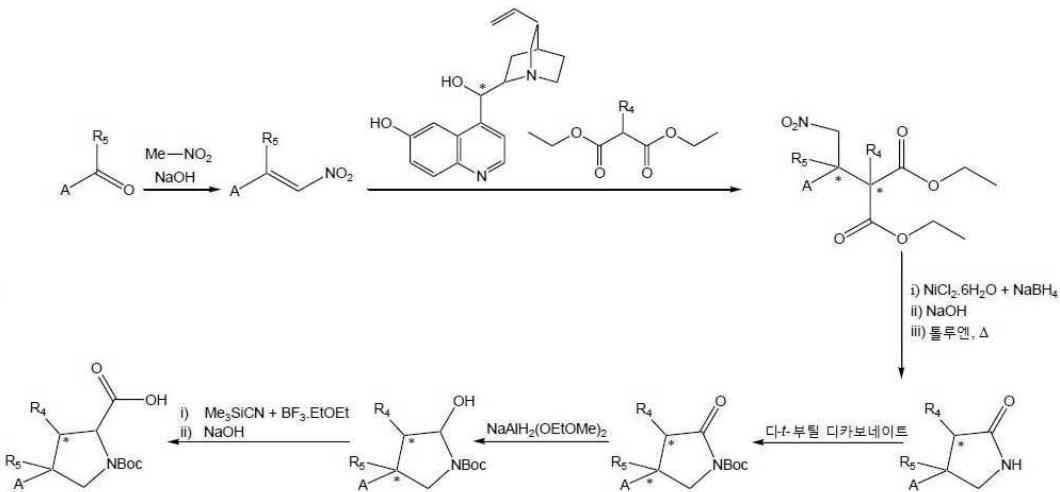
[0345]

[0346]

$n = 0$ 일 때 반응식 5에 대한 출발 물질은 농축된 에난티오머 또는 라세메이트로서 반응식 6에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0347]

반응식 6



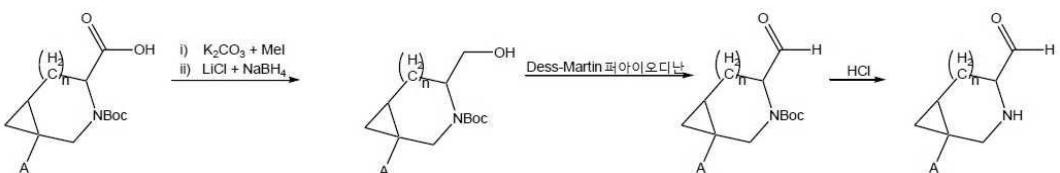
[0348]

[0349]

$R_6 = H$ 이고 R_4 및 R_5 은 결합하여 시클로프로필 기를 형성할 때, 반응식 4 내 출발 물질은 반응식 7에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0350]

반응식 7

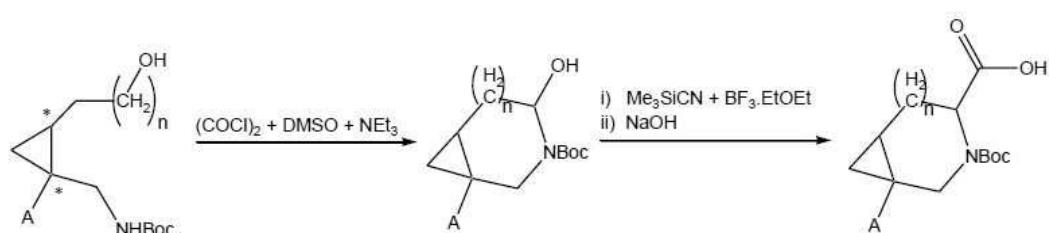


[0351]

반응식 7에 대한 출발 물질은 반응식 8에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0353]

반응식 8

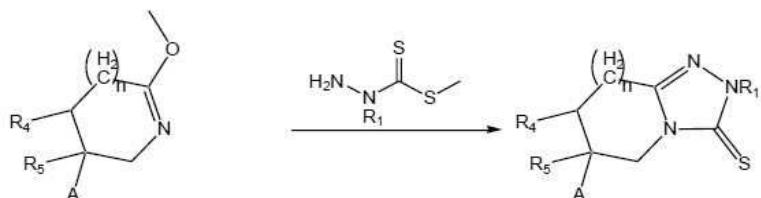


[0354]

$X = N$ 인 식 Ia의 화합물은 반응식 9에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0356]

반응식 9



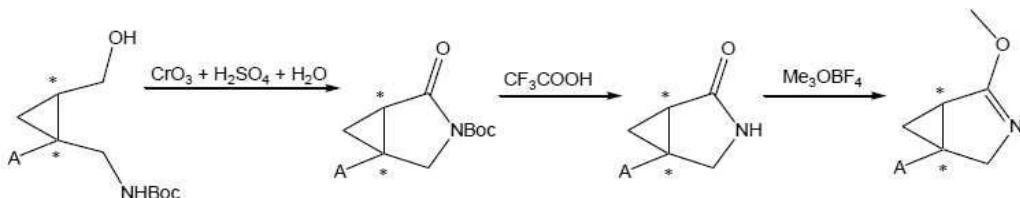
[0357]

[0358]

$n = 0$ 이고 R_4 및 R_5 은 결합하여 시클로프로필 기를 형성할 때 반응식 9에 대한 출발 물질은 반응식 10에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0359]

반응식 10



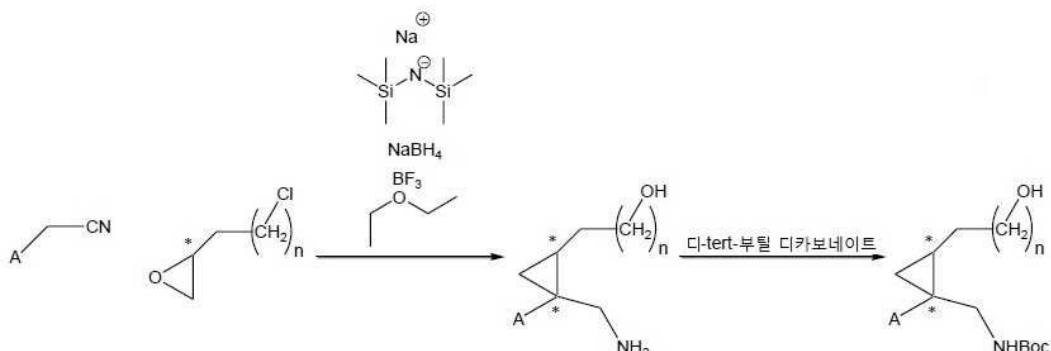
[0360]

[0361]

결국, 반응식 8 및 10에 대한 출발 물질은 농축된 에난티오머 또는 라세메이트로서 및 특이적 중수소화를 포함하여 반응식 11에 요약된 방법에 의해 일반적으로 합성될 수 있다:

[0362]

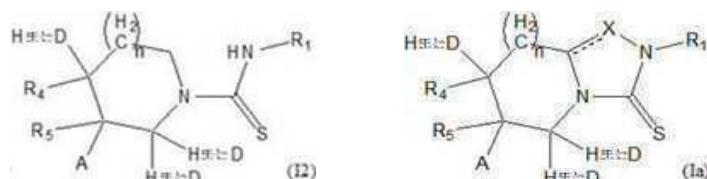
반응식 11



[0363]

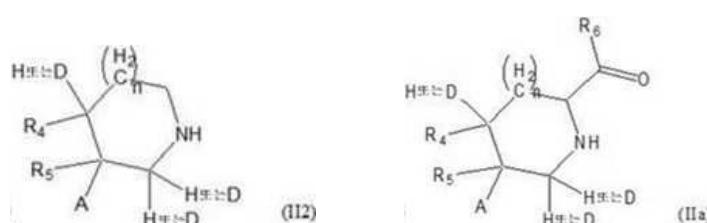
[0364]

i) 합성 방법론에 따라서, 본발명은 식 II2 또는 IIa의 화합물의 제조를 위한 공정을 제공하고 여기서 은 i) 중 결합이고 X은 CR_6 이고



[0365]

i)는 식 II2 또는 IIa의 화합물, 여기서 n , R_4 , R_5 , R_6 및 A 는 상기 식 I에 대해 정의된 바와 같음, 을



[0367]

[0368] 식 $R^1-N=C=S$ 의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다.

[0369] n, R_4 , R_5 , R_6 및 A가 상기 식 I에 대해 정의된 바와 같은 식 II2 및 IIa의 화합물은 따라서 본발명의 추가 구체 예를 나타내는 유용한 중간체이다.

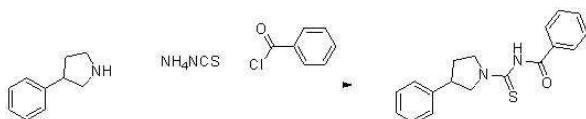
F. 실시예

[0371] 모든 화합물 및 중간체를 NMR에 의해 특성화하였다. 내부 표준으로서 사용된 용매를 써서 Bruker Avance III 600 MHz 분광계 상에서 스펙트럼을 기록하였다. ^{13}C 스펙트럼을 150 MHz에서 기록하고 1H 스펙트럼을 600 MHz에서 기록하였다. 데이터는 다음 순서로 보고된다: 근사 화학적 시프트 (ppm), 프로톤 수, 다중성 (br, 브로드; d, 이중향; m, 다중향; s, 단일향; t, 삼중향) 및 커플링 상수 (Hz).

[0372] 다음 프로토콜에서 실온은 20 °C 내지 25 °C 범위의 온도를 의미한다.

실시예 1: 3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드

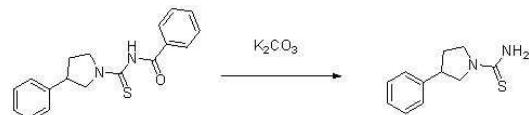
단계 1: N-(3-페닐피롤리딘-1-카보노티오일)벤즈아미드



[0375]

[0376] 아세톤 (2 mL) 내 암모늄 티오시아네이트 (62 mg, 0.815 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (0.087 mL, 0.747 mmol)를 실온에서 교반과 함께 부가하였다. 10 min. 동안 교반 후 얻어진 침전물을 여과제거하고 3-페닐피롤리딘 (CAS#936-44-7) (100 mg, 0.679 mmol)를 여액에 조금씩 부가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 20 h 동안 교반하고, 이후 건조까지 증발시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트, 4:1)에 의해 N -(3-페닐피롤리딘-1-카보노티오일)벤즈아미드를 회백색 분말로서 얻었다 (0.067 g, 32% 수율).

단계 2: 3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드



[0378]

[0379] 메탄올 (2 mL) 내 N -(3-페닐피롤리딘-1-카보노티오일)벤즈아미드 (0.06 g, 0.193 mmol)의 용액에 20% aq. 소듐 히드록사이드 (0.317 mL, 1.933 mmol)를 부가하고 혼합물을 6 h 동안 환류시켰다. 이후, 반응물을 물 (4 mL)로 희석하고 이후 유기물질을 진공 하에서 제거하여 냉소(5 °C)에서 방치에 의해 고체화하여 오일로서 생성물을 얻었다. 결정을 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드를 회백색 분말로서 얻었다 (0.018 g, 45% 수율).

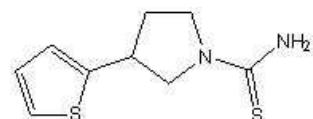
[0380] 1H NMR (DMSO- d_6): 7.33 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.19 (2H, br s), 4.12 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.78 (0.5 H, m), 3.44-3.61 (2H, m), 3.26 (0.5 H, m), 2.34 (0.5 H, s br), 2.20 (0.5 H, s br), 2.11 (0.5 H, m), 1.97 (0.5 H, m).

[0381]

^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.5, 141.2, 141.1, 128.5, 127.1, 126.8, 126.7, 57.5, 53.9, 51.3, 47.5, 44, 42.4, 33.0, 31.9.

[0382]

실시예 2: 3-(티오펜-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드



[0383]

[0384] 3-(티오펜-2-일)피롤리딘 (CAS#125067-53-0)를 3-(티오펜-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 1에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 회백색 분말로서 분리하였다.

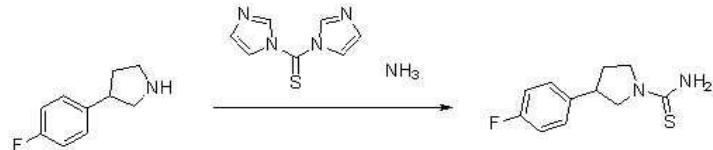
[0385]

1H NMR (DMSO- d_6): 7.39 (1 H, d, J = 4.4 Hz), 7.19 (2 H, br, s), 6.98 (1 H, dd, J = 5.0, 3.5 Hz), 6.96

(1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 4.10 (0.5 H, br s), 3.86 (0.5 H, br s), 3.80 (1 H, br s), 3.66 (0.5 H, br s), 3.53 (1.5 H, m), 3.38 (0.5 H, m), 3.29 (0.5 H, br s), 2.39 (0.5 H, m), 2.26 (0.5 H, br s), 2.09 (0.5 H, br s), 1.95 (0.5 H, br s).

[0386] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.5, 144.7, 127, 124.1, 124, 58.1, 54.6, 51, 47.2, 39.2, 37.9, 34.1, 33.0.

실시예 3: 3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드



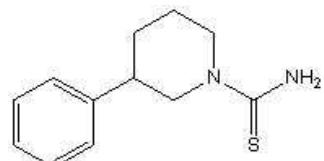
[0388]

[0389] 테트라하이드로푸란 (6 mL) 내 1,1'-티오카보닐디이미다졸 (0.570 g, 3.20 mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란 (6.00 mL) 내 3-(4-플루오로페닐)피롤리딘 (CAS#144620-11-1) (0.48 g, 2.91 mmol)의 용액을 부가하였다. 혼합물을 이후 1 h 동안 실온에서 및 부가적 2 h 동안 55-60 °C에서 교반하였다. 이후, 테트라하이드로푸란을 진공 하에서 제거하고 잔사를 메탄올 (12 mL) 내에 용해시켰다. 그리하여 얻어진 용액을 25% aq. 암모니아 (3.26 mL, 43.6 mmol)로 처리하고 이후 혼합물을 실온에서 5 일 동안 교반하였다. 반응물을 1M HCl로 희석하고, 얻어진 침전물을 수집하고, 메탄올-물 (1:1)의 혼합물로 세척하고 진공 하에서 50 °C에서 건조시켜 3-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드를 백색 분말로서 얻었다 (0.22 g, 34% 수율).

[0390] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.33 (2H, m), 7.15 (2H, m), 6.70-7.60 (2 H, br s), 4.11 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.77 (0.5 H, m), 3.52 (1.5 H, m), 3.40 (1.5 H, m), 3.23 (0.5 H, m), 2.33 (0.5 H, br s), 2.18 (0.5 H, br s), 2.09 (0.5 H, m), 1.96 (0.5 H, m).

[0391] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.4, 161.8, 160.2, 137.2, 129, 129, 115.3, 115.1, 57.5, 54, 51.3, 47.4, 43.3, 41.7, 33.1, 31.9.

실시예 4: 3-페닐피페리딘-1-카보티오아미드



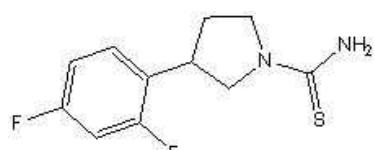
[0393]

[0394] 3-페닐피페리딘 (CAS#3973-62-4)를 실시예 3에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 3-페닐피페리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0395] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.38 (2 H, br s), 7.32 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (2 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (1 H, mt, $J = 7.1$ Hz), 4.59 (2 H, m), 2.96 (2 H, m), 2.64 (1 H, m), 1.90 (1 H, m), 1.70 (2 H, m), 1.50 (1 H, m).

[0396] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 180.5, 143.3, 128.4, 127.1, 126.5, 53.7, 47.6, 42.0, 31.3, 25.0,

실시예 5: 3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드



[0398]

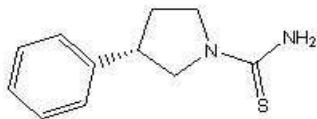
[0399] 3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘 (CAS#1092108-80-9)를 3-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 3에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0400] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.39 (1H, m), 7.19 (1 H, ddd, $J = 11.0, 9.2, 2.6$ Hz), 7.09 (2H, br s), 7.07 (1H,

ddt, $J = 1.0, 2.6, 8.5$ Hz), 3.34–4.24 (5H, m), 2.28 (1H, br s), 2.09 (1H, br s).

[0401] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.6, 178.5, 162, 161.9, 161.2, 160.4, 160.3, 159.6, 129.4, 129.2, 129, 129, 124.9, 124.1, 115.3, 115.1, 111.7, 111.5, 104.1, 103.9, 103.8, 56.1, 52.5, 50.9, 37.1, 35.5, 31.6, 30.4.

실시예 6: (*S*)-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드

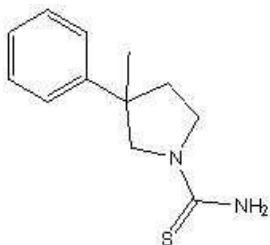


[0403] [0404] (*S*)-3-페닐피롤리딘 (CAS#62624-46-8)를 (*S*)-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 3에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0405] ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.33 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.21 (2H, br s), 4.12 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.78 (0.5 H, m), 3.44–3.61 (2H, m), 3.26 (0.5 H, m), 2.34 (0.5 H, s br), 2.20 (0.5 H, s br), 2.11 (0.5 H, m), 1.97 (0.5 H, m).

[0406] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.4, 141.2, 141.1, 128.5, 127.1, 126.7, 126.7, 57.5, 53.9, 51.3, 47.5, 44, 42.4, 33.0, 31.9.

실시예 7: 3-메틸-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드

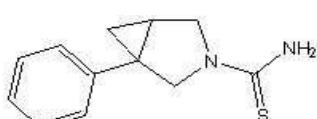


[0407] [0408] 3-메틸-3-페닐피롤리딘 (CAS#56606-73-6)를 3-메틸-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 3에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 백색 고체로서 분리하였다.

[0409] ^1H NMR (DMSO- d_6): 6.80–7.60 (7 H, m), 3.89 및 3.82 (1 H, 2 br d, $J = 11.4$ Hz), 3.68 (1 H, m), 3.60 및 3.54 (1 H, 2 br d, $J = 10.8$ Hz), 3.45 (0.5 H, m), 2.27 (0.5 H, m), 2.21 (0.5 H, m), 2.10 (1 H, m).

[0410] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 178.9, 178.6, 146.8, 146.6, 128.4, 126.3, 126.2, 125.7, 125.5, 62.3, 58.9, 50.1, 46.4, 46.2, 44.5, 37.7, 36.2, 27.5, 27.1.

실시예 8: 1-페닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드

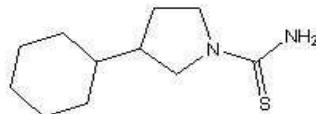


[0411] [0412] 1-페닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (CAS#67644-21-7)를 1-페닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 실시예 3에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0413] [0414] ^1H NMR (DMSO- d_6): 6.8–7.9 (2H, br s), 7.31 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (3 H, m), 4.39 (0.5H, br s), 4.09 (0.5 H, br s), 3.95 (0.5 H, br s), 3.47–3.80 (2.5 H, m), 1.90–2.21 (1 H, m), 1.10 (1 H, br dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz), 0.72 (1 H, t, $J = 4.6$ Hz).

[0415] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 179.9, 140.9, 128.4, 126.4, 126.2, 57.3, 54, 53.5, 50.2, 31.8, 30.2, 24.5, 23.6, 19.5.

[0417]

실시예 9: 3-시클로헥실피롤리딘-1-카보티오아미드

[0418]

[0419] 3-시클로헥실피롤리딘 (CAS#78813-85-1)를 3-시클로헥실피롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 3에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

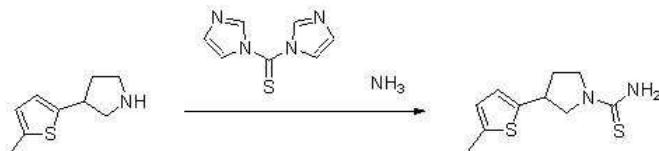
[0420]

¹H NMR (DMSO-d₆): 7.08 (2 H, br s), 3.87 (0.5 H, br t, J = 9 Hz), 3.81 (0.5 H, br t, J = 9.7 Hz), 3.51 (0.5 H, br t, J = 8.5 Hz), 3.43 (0.5 H, m), 3.32 (0.5 H, m), 3.18 (0.5 H, m), 3.03 (0.5 H, t, J = 10.8 Hz), 2.86 (0.5 H, J = 10 Hz), 2.07 (0.5 H, m), 1.94 (1H, m), 1.82 (0.5 H, m), 1.57-1.77 (5.5H, m), 1.42 (0.5 H, m), 1.17 (4.0 H, m), 0.94 (2H, m).

[0421]

¹³C NMR (DMSO-d₆): 178.2, 55.6, 51.9, 51.5, 47.7, 45.4, 43.6, 41.1, 40.8, 31.5, 31.4, 30.8, 30.0, 28.9, 25.6, 25.5.

[0422]

실시예 10: 3-(5-메틸티오펜-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드

[0423]

[0424] 건조 테트라하이드로푸란 (9 mL) 내 1,1'-티오카보닐디이미다졸 (0.469 g, 2.63 mmol)의 교반 용액에 건조 테트라하이드로푸란 (9 mL) 내 3-(5-메틸티오펜-2-일)피롤리딘 (CAS#1260863-70-4) (0.44 g, 2.63 mmol)의 용액을 부가하였다. 반응물을 1 h 동안 실온에서 및 부가적 2 h 동안 55-60 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 유기물질을 건조까지 진공 하에서 증발시키고 잔사를 2 M 에탄올 암모니아 용액 (7.89 mL, 15.78 mmol)로 처리하였다. 반응물을 16 h 동안 밀봉된 바이알 내에서 70 °C에서 교반하였다. 혼합물을 이후 다시 냉각하고 물 (2 mL) 급냉시켰다. 얻어진 결정을 수집하고, 에탄올-물의 혼합물 (1:1)로 세척하고 50 °C에서 진공 하에서 건조시켜 3-(5-메틸티오펜-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드를 백색 분말로서 얻었다 (0.3 g, 1.325 mmol, 50.4% 수율).

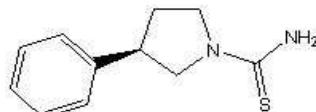
[0425]

¹H NMR (DMSO-d₆): 6.84 (2 H, br d, J = 3.5 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 3.2 Hz), 6.63 (1 H, m), 4.04 (0.5 H, br s), 3.83 (0.5 H, br s), 3.72 (1 H, m), 3.50 (2 H, m), 3.35 (0.5 H, m), 3.25 (0.5 H, m), 2.39 (3 H, m), 2.30 (0.5 H, m), 2.22 (0.5 H, br s), 2.04 (0.5 H, br s), 1.90 (0.5 H, br s).

[0426]

¹³C NMR (DMSO-d₆): 178.6, 178.5, 142.3, 142.3, 137.3, 137.2, 125.0, 123.8, 58.0, 54.4, 51.0, 47.1, 39.4, 38.0, 34.0, 32.9, 15.0.

[0427]

실시예 11: (R)-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드

[0428]

[0429] (R)-3-페닐피롤리딘 (CAS#61586-46-7)를 (R)-3-페닐피롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 10에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다

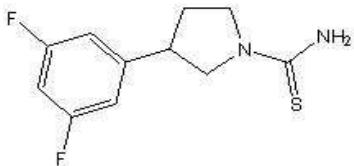
[0430]

¹H NMR (DMSO-d₆): 7.33 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.21 (2H, br s), 4.12 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.78 (0.5 H, m), 3.44-3.61 (2H, m), 3.26 (0.5 H, m), 2.34 (0.5 H, s br), 2.20 (0.5 H, s br), 2.11 (0.5 H, m), 1.97 (0.5 H, m).

[0431]

¹³C NMR (DMSO-d₆): 178.5, 141.2, 141.1, 128.5, 127.1, 126.8, 126.7, 57.5, 53.9, 51.3, 47.5, 44, 42.4, 33, 31.9.

[0432] 실시예 12: 3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



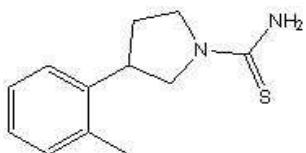
[0433]

[0434] 3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1092108-82-1)를 3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0435] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.21 (2 H, br s), 7.09 (3H, m), 4.12 (0.5 H, br m), 3.89 (0.5 H, br m), 3.79 (0.5 H, br m), 3.45 (3 H, br m), 3.27 (0.5 H, m), 2.34 (0.5 H, br m), 2.20 (0.5 H, br m), 2.14 (0.5 H, br m), 1.99 (0.5 H, br m).

[0436] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.5, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 145.9, 110.6, 110.6, 110.5, 110.4, 102.4, 102.2, 102, 57, 53.4, 51.2, 47.3, 43.6, 42.1, 32.6, 31.4.

[0437] 실시예 13: 3-*o*-톨릴파롤리딘-1-카보티오아미드



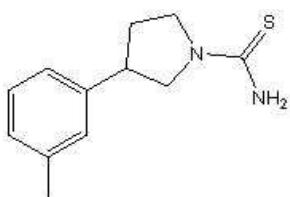
[0438]

[0439] 3-(*o*-톨릴)파롤리딘 (CAS#954220-67-8)를 3-*o*-톨릴파롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다

[0440] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 6.87 - 7.43 (6 H, m), 4.02 (0.5 H, m), 3.85 (0.5 H, m), 3.75 (0.5 H, m), 3.67 (0.5 H, m), 3.51 - 3.62 (1.5 H, m), 3.47 (0.5 H, m), 3.40 (0.5 H, m), 3.23 (0.5 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.30 (0.5 H, m), 2.14 (0.5 H, m), 2.07 (0.5 H, m), 1.98 (0.5 H, m).

[0441] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.4, 139.5, 139.2, 135.9, 130.3, 126.5, 126.4, 126.2, 125.2, 125.1, 56.8, 53.2, 51, 47.1, 40.1, 38.5, 32.3, 30.9, 19.3.

[0442] 실시예 14: 3-*m*-톨릴파롤리딘-1-카보티오아미드



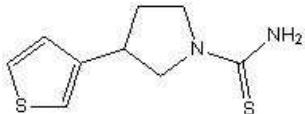
[0443]

[0444] 3-(*m*-톨릴)파롤리딘 (CAS#954220-64-5)를 3-*m*-톨릴파롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 회백색 고체로서 분리하였다.

[0445] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 6.56-7.60 (2H, br s), 7.21 (1 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.11 (1 H, br s), 7.07 (1 H, br d, *J* = 6.3 Hz), 7.05 (1 H, br d, *J* = 7.5 Hz), 4.11 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.77 (0.5 H, m), 3.52 (1 H, m), 3.44 (1 H, m), 3.35 (1 H, m), 3.24 (0.5 H, m), 2.32 (0.5 H, m), 2.28 (3H, s), 2.18 (0.5 H, m), 2.08 (0.5 H, m), 1.96 (0.5 H, m).

[0446] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.4, 178.4, 141.1, 141, 137.6, 128.4, 127.8, 127.4, 127.3, 124.1, 57.5, 53.9, 51.4, 47.5, 44, 42.3, 33.0, 31.8, 21.1.

[0447] 실시예 15: 3-(티오펜-3-일)피롤리딘-1-카보티오아미드



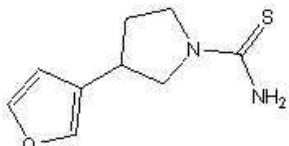
[0448]

[0449] 3-(티오펜-3-일)피롤리딘 (CAS#1231907-58-6)를 3-(티오펜-3-일)피롤리딘-1-카보티오아미드로 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0450] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.51 (1 H, m), 7.28 (1 H, m), 7.18 (2 H, br s), 7.09 (1 H, m), 4.08 (0.5 H, br s), 3.85 (0.5 H, br s), 3.74 (0.5 H, m), 3.39-3.65 (2.5 H, m), 3.32 (0.5 H, m), 3.25 (0.5 H, m), 2.34 (0.5 H, br s), 2.18 (0.5 H, br s), 2.09 (0.5 H, m), 1.95 (0.5 H, m).

[0451] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.5, 178.4, 142.2, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 120.7, 120.5, 57.2, 53.7, 51.2, 47.3, 39.8, 38.2, 32.9, 31.8.

[0452] 실시예 16: 3-(푸란-3-일)피롤리딘-1-카보티오아미드



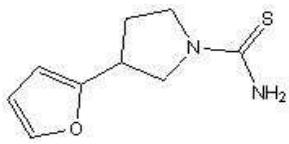
[0453]

[0454] 3-(푸란-3-일)피롤리딘 (CAS#1260650-66-5)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(푸란-3-일)피롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 짙은 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0455] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.61 (1 H, s), 7.54 (1 H, s), 7.12 (2 H, m), 6.49 (1 H, dd, J = 1.8, 0.7 Hz), 4.01 (0.5 H, m), 3.81 (0.5 H, m), 3.67 (0.5 H, m), 3.31-3.57 (2.5 H, m), 3.24 (0.5 H, br s), 3.19 (0.5 H, m), 2.27 (0.5 H, br s), 2.12 (0.5 H, br s), 1.99 (0.5 H, m), 1.87 (0.5 H, m).

[0456] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.5, 178.4, 143.5, 143.5, 138.9, 125.2, 110, 109.9, 57, 53.4, 51.1, 47.3, 35.1, 33.6, 32.5, 31.5.

[0457] 실시예 17: 3-(푸란-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드



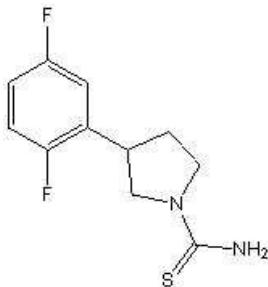
[0458]

[0459] 3-(푸란-2-일)피롤리딘 (CAS#1082926-03-1)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(푸란-2-일)피롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 고체로서 분리하였다.

[0460] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.57 (1 H, s), 7.28 (2 H, br s), 6.38 (1 H, m), 6.21 (1 H, d, J = 3.1 Hz), 3.97 (0.5 H, br s), 3.77 (0.5 H, br s), 3.69 (0.5 H, br s), 3.52-3.66 (1.5 H, m), 3.30-3.51 (2 H, m), 2.31 (0.5 H, br s), 2.16 (0.5 H, m), 2.13 (0.5 H, m), 1.99 (0.5 H, br s).

[0461] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.6, 155.0, 154.8, 142.0, 110.4, 105.2, 105.0, 55.4, 51.8, 50.8, 47.0, 37.7, 36.1, 30.8, 29.6.

[0462] 실시예 18: 3-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



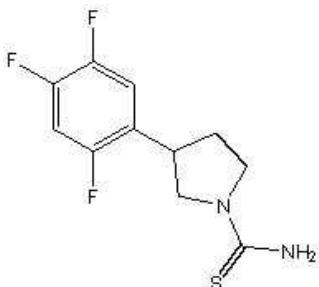
[0463]

[0464] 3-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1203797-48-1)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(2,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 고체로서 분리하였다.

[0465] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 6.82–7.61 (5 H, m), 4.09 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.76 (0.5 H, m), 3.71 (0.5 H, m), 3.46–3.64 (1 H, m), 3.38 (1 H, m), 2.33 (0.5 H, m), 2.18 (1 H, m), 2.03 (0.5 H, m).

[0466] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.5, 159.1, 157.6, 157.4, 155.7, 129.9, 117.0, 116.8, 114.9, 56.0, 52.4, 51.0, 47.0, 37.4, 35.9, 31.4, 30.3.

[0467] 실시예 19: 3-(2,4,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



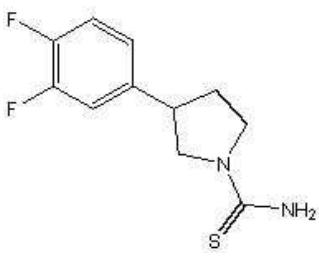
[0468]

[0469] 3-(2,4,5-트리플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1260814-64-9)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(2,4,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 고체로서 분리하였다.

[0470] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.55 (2 H, m), 7.24 (2 H, br s), 4.09 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.76 (0.5 H, m), 3.69 (0.5 H, m), 3.52 (2 H, m), 3.37 (0.5 H, m), 3.29 (0.5 H, m), 2.31 (0.5 H, m), 2.17 (1 H, m), 2.03 (0.5 H, m).

[0471] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.5, 156.4, 154.8, 148.8, 147, 145.4, 125.1, 124.9, 116.5, 116.4, 116.3, 106.2, 106.0, 106.0, 105.8, 56.0, 52.5, 51.0, 47.0, 36.9, 35.4, 31.5, 30.4.

[0472] 실시예 20: 3-(3,4-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



[0473]

[0474] 3-(3,4-디플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#848822-98-0)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(3,4-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 옅은 오렌지색 고체로서 분리하였다.

[0475] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.41 (2H, br m), 7.16 (1H, br s), 6.59–7.86 (2 H, m), 4.12 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.78 (0.5 H, m), 3.51 (1.5 H, m), 3.42 (1.5 H, m 1 H, s), 3.24 (0.5 H, m), 2.32 (0.5 H, m), 2.18

(0.5 H, m), 2.11 (0.5 H, m), 1.98 (0.5 H, m).

[0476] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.4, 150.2, 150.2, 149.1, 149.0, 148.6, 148.5, 147.5, 147.4, 139.0, 138.9, 124.0, 117.4, 117.3, 116.3, 116.2, 57.3, 53.8, 51.3, 47.4, 43.3, 41.7, 32.8, 31.7.

[0477] 실시예 21: (*S*)-3-(2,4,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



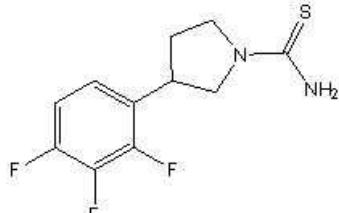
[0478]

[0479] (*S*)-3-(2,4,6-트리플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1335508-11-6)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 (*S*)-3-(2,4,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 고체로서 분리하였다.

[0480] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.22 (2 H, m), 6.50-8.0 (2H, m br), 4.03 (0.5 H, br m), 3.96 (0.5 H, br s), 3.81 (0.5 H, br m), 3.68 (1 H, br m), 3.51-3.58 (1.5 H, m), 3.42 (0.5 H, br s), 3.38 (0.5 H, br s), 2.28 (1 H, m), 2.13 (1 H, br s).

[0481] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.6, 162.1, 162, 160.5, 160.4, 112.2, 101.4, 101.2, 101.0, 54.6, 51.2, 50.8, 47.5, 33.7, 32.4, 30.8, 29.7.

[0482] 실시예 22: 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



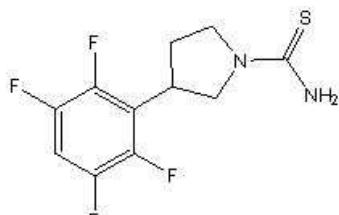
[0483]

[0484] 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1260884-52-3)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 회백색 고체로서 분리하였다.

[0485] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 6.15-8.25 (2H, s br), 7.33 (1 H, br s), 7.21 (1 H, br s), 4.09 (0.5 H, br s), 3.88 (0.5 H, br s), 3.76 (1 H, m), 3.56 (1.5 H, m), 3.50 (0.5 H, br s), 3.30-3.50 (1 H, m), 2.37 (0.5 H, m), 2.18 (1 H, m), 2.03 (0.5 H, br s).

[0486] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.6, 178.5, 149.9, 149.7, 148.3, 148.1, 139.8, 138.2, 126.1, 122.4, 112.7, 55.9, 52.4, 50.9, 47.0, 37.0, 35.5, 31.6, 30.4.

[0487] 실시예 23: 3-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



[0488]

[0489] 3-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1260865-90-4)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 회백색 분말로서 분리하였다.

[0490] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.84 (1 H, br s), 7.26 (2 H, br s), 4.10 (0.5 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.78 (1 H, m),

3.47 (2 H, m), 3.41 (0.5 H, m), 2.0-2.40 (2H, m).

[0491] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.6, 146.5, 146.4, 146.3, 145.5, 144.8, 144.8, 144.7, 143.9, 143.8, 119.4, 105.6, 105.4, 54.3, 51.1, 50.6, 47.4, 34.7, 33.3, 30.7, 29.6.

[0492] 실시예 24: 3-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



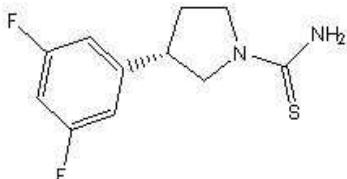
[0493]

[0494] 3-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1260885-09-3)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0495] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.45 (1 H, br s), 7.25 (2 H, br s), 7.13 (1H, m), 4.10 (0.5 H, m), 3.90 (0.5 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.63 (0.5H, m), 3.53 (1.5 H, m), 3.41 (0.5 H, m), 3.35 (0.5 H, m), 2.35 (0.5H, m), 2.19 (1H, m), 2.04 (0.5H, m).

[0496] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.5, 158.2, 158.1, 156.6, 156.5, 150.5, 150.4, 150.3, 148.9, 148.8, 148.7, 145.8, 144.2, 131.5, 110.1, 104.3, 55.8, 52.3, 50.9, 47, 37.3, 35.8, 31.5, 30.3.

[0497] 실시예 25: (S)-3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



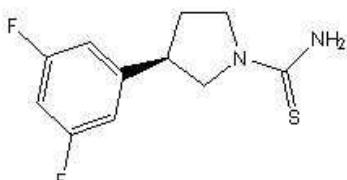
[0498]

[0499] (S)-3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1336142-75-6)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 (S)-3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0500] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.21 (2 H, br s), 7.07 (3 H, m), 4.12 (0.5 H, m), 3.89 (0.5 H, m), 3.78 (0.5 H, m), 3.35-3.63 (3 H, m), 3.27 (0.5 H, m), 2.34 (0.5 H, m), 2.20 (0.5 H, m), 2.14 (0.5 H, m), 1.99 (0.5 H, m).

[0501] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.5, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 146, 145.8, 110.6, 110.6, 110.5, 110.4, 102.3, 102.2, 102.0, 57, 53.4, 51.2, 47.3, 43.7, 42.1, 32.6, 31.4.

[0502] 실시예 26: (R)-3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



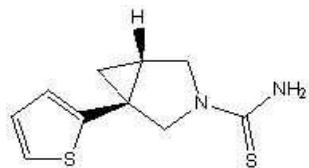
[0503]

[0504] (R)-3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1334824-24-6)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 (R)-3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0505] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.21 (2 H, br s), 7.07 (3 H, m), 4.12 (0.5 H, m), 3.89 (0.5 H, m), 3.78 (0.5 H, m), 3.35-3.63 (3 H, m), 3.27 (0.5 H, m), 2.34 (0.5 H, m), 2.20 (0.5 H, m), 2.14 (0.5 H, m), 1.99 (0.5 H, m).

[0506] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.5, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 146, 145.8, 110.6, 110.5, 110.4, 102.4, 102.2, 102.0, 57.0, 53.4, 51.2, 47.3, 43.7, 42.1, 32.6, 31.4.

[0507] 실시예 27: (1*S*,5*S*)-1-(티오펜-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드

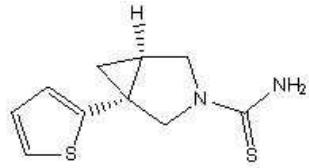


[0508] [0509] (1*S*,5*S*)-1-(티오펜-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (CAS#1046141-90-5)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 (1*S*,5*S*)-1-(티오펜-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 베이지색 반-고체로서 분리하였다.

[0510] ^1H NMR (CDCl_3): 7.14 (1 H, br d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 6.93 (1 H, dd, $J = 5.1, 3.5 \text{ Hz}$), 6.89 (1 H, br), 5.81 (2 H, br s), 4.56 (0.5 H, m), 4.29 (0.5 H, m), 4.02 (0.5 H, m), 3.94 (0.5 H, m), 3.85 (0.5 H, m), 3.73 (1 H, m), 3.60 (0.5 H, br s), 1.97 (0.5 H, br s), 1.92 (0.5 H, br s), 1.39 (1 H, m), 0.96 (1 H, m).

[0511] ^{13}C NMR (CDCl_3): 180.2, 144.1, 143.8, 127, 124.2, 123.8, 123.6, 123.5, 58.9, 55.0, 54.8, 50.5, 28.6, 27.5, 27.2, 26.3, 20.1.

[0512] 실시예 28: (1*R*,5*R*)-1-(티오펜-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



[0513] [0514] (1*R*,5*R*)-1-(티오펜-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (CAS#1046141-89-2)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 (1*R*,5*R*)-1-(티오펜-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0515] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.14 (1 H, br d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 6.93 (1 H, dd, $J = 5.1, 3.5 \text{ Hz}$), 6.89 (1 H, br), 5.75 (2 H, br s), 4.57 (0.5 H, m), 4.30 (0.5 H, m), 4.03 (0.5 H, m), 3.95 (0.5 H, m), 3.85 (0.5 H, m), 3.73 (1 H, m), 3.59 (0.5 H, br s), 1.98 (0.5 H, br s), 1.93 (0.5 H, br s), 1.39 (1 H, m), 0.96 (1 H, m).

[0516] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 180.3, 144.1, 143.8, 127, 124.2, 123.8, 123.6, 123.5, 58.9, 55.0, 54.8, 50.5, 28.6, 27.5, 27.3, 26.3, 20.1.

[0517] 실시예 29: 3-(퍼플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드

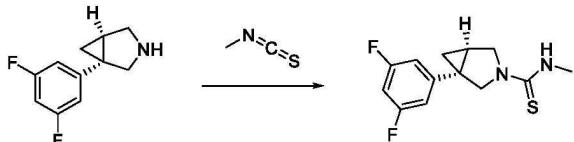


[0518] [0519] 3-(퍼플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1260650-30-3)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 3-(퍼플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0520] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.27 (2 H, br s), 4.09 (0.5 H, br s), 3.94 (1 H, br s), 3.77 (1 H, br s), 3.58 (1.5 H, br s), 3.46 (0.5 H, br s), 3.40 (0.5 H, br s), 2.37 (0.5 H, br s), 2.29 (0.5 H, br s), 2.23 (0.5 H, br s), 2.13 (0.5 H, br s).

[0521] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 178.6, 145.9, 144.3, 54.3, 51.1, 50.6, 47.3, 34.2, 32.8, 30.7, 29.7.

[0522] 실시예 30: (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



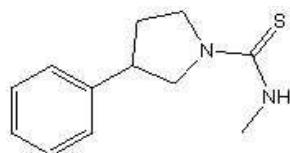
[0523]

[0524] 아세토니트릴 (5 mL) 내 (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: *J Org. Lett.* 8(17), 3885-3888, 2006) (0.215 g, 1.1 mmol) 및 메틸 이소티오시아네이트 (0.088 g, 1.210 mmol)의 용액을 실온에서 4 h 동안 교반하고 이후 침압 하에서 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피 처리하여 (에틸 아세테이트 - 석유 에테르) (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드를 노란색 고체로서 얻었다 (0.148 g, 50% 수율).

[0525] ^1H NMR (CDCl₃): 6.60-6.71 (3 H, m), 5.51 (1 H, br s), 4.29 (1 H, br s), 3.96 (1 H, m), 3.81 (1 H, br d, J = 8.9 Hz), 3.75 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 3.13 (3 H, d, J = 4.5 Hz), 2.02 (1 H, dt, J = 8.4, 4.4 Hz), 1.21 (1 H, dd, J = 5.4, 8.3), 0.94 (1 H, t, J = 4.9 Hz).

[0526] ^{13}C NMR (CDCl₃): 181, 163.9, 163.8, 162.3, 162.2, 144.4, 144.4, 109.6, 109.5, 109.4, 109.4, 102.2, 102.1, 101.9, 55.5, 51.6, 32.4, 31.1, 24.7, 20.4.

[0527] 실시예 31: *N*-메틸-3-페닐파롤리딘-1-카보티오아미드



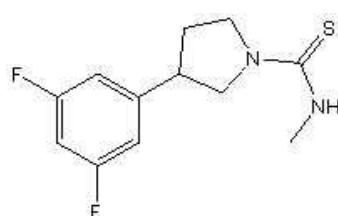
[0528]

[0529] 3-페닐파롤리딘 (CAS#936-44-7)를 실시예 30에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 *N*-메틸-3-페닐파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 고체로서 분리하였다.

[0530] ^1H NMR (CDCl₃): 7.34 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 7.27 (1 H, m), 7.23 (2 H, d, J = 7.9 Hz), 5.32 (1 H, br s), 3.68 - 4.46 (2 H, m), 3.62 (1 H, br s), 3.49 (1 H, br s), 3.17 (3 H, d, J = 4.55 Hz), 2.40 (1 H, br s), 2.07 - 2.20 (1 H, m).

[0531] ^{13}C NMR (CDCl₃): 179.8, 140.4, 128.7, 127.1, 126.9, 55.6, 49.2, 43.7, 32.7, 32.4.

[0532] 실시예 32: 3-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸파롤리딘-1-카보티오아미드



[0533]

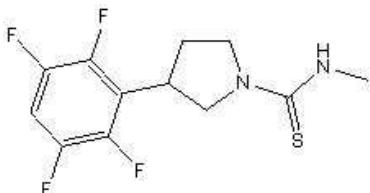
[0534] 3-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1092108-82-1)를 실시예 30에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 3-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 고체로서 분리하였다.

[0535] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.31 (1 H, br q, J = 4.0 Hz), 7.11 (1 H, tt, J = 2.3, 9.3 Hz), 7.07 (2 H, m), 3.98 (1 H, br s), 3.73 (1 H, br m), 3.48 (2 H, br m), 3.39 (1 H, m), 2.89 (3 H, d, J = 4.3 Hz), 2.28 (1 H, br m), 2.07 (1 H, br m).

[0536] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.4, 163.8, 163.7, 162.2, 162.1, 146.5, 146.5, 146.4, 111, 110.9, 102.8, 102.6,

102.5, 56.2, 50.3, 43.1, 32.4, 32.1.

[0537] 실시예 33: N-메틸-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드



[0538]

[0539] 3-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)파롤리딘 (CAS#1260865-90-4)를 실시예 30에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-메틸-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0540]

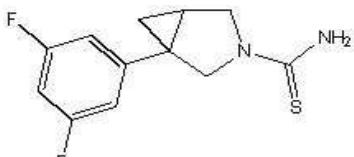
^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.83 (1 H, m), 7.36 (1 H, br q, *J* = 3.7 Hz), 3.99 (1 H, br s), 3.83 (1 H, m), 3.77 (1 H, br s), 3.60 (1 H, m), 3.48 (1 H, m), 2.89 (3 H, d, *J* = 4.1 Hz), 2.31 (1 H, br s), 2.25 (1 H, br m).

[0541]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.1, 146.5, 146.4, 146.3, 145.5, 145.4, 144.9, 144.8, 144.7, 143.9, 143.8, 119.5, 119.4, 119.3, 105.7, 105.5, 105.3, 52.8, 48.4, 33.6, 32.0, 30.0.

[0542]

실시예 34: 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



[0543]

[0544] 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: *Org. Lett.* 8(17), 3885-3888, 2006)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0545]

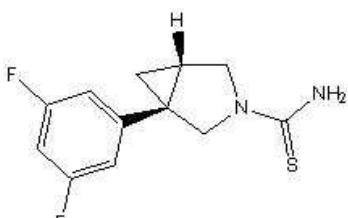
^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.30 (2 H, br s), 7.07 (1 H, br t, *J* = 9.2 Hz), 6.94 (2 H, br s), 4.39 (0.5 H, br s), 4.07 (0.5 H, br s), 3.92 (0.5 H, br s), 3.58-3.80 (2 H, m), 3.53 (0.5 H, br s), 2.21 (0.5 H, br s), 2.12 (0.5 H, br s), 1.20 (1 H, br s), 0.78 (1 H, br s).

[0546]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.9, 163.4, 163.3, 161.7, 161.6, 145.9, 145.9, 145.8, 109.8, 109.7, 109.5, 109.4, 101.8, 101.6, 101.5, 56.5, 53.7, 52.8, 49.9, 31.7, 30.1, 25.4, 24.7, 20.4, 20.0.

[0547]

실시예 35: (1*R*,5*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



[0548]

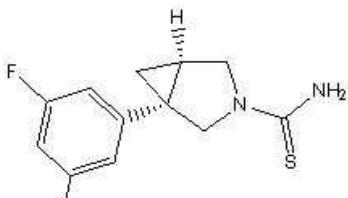
[0549] (1*R*,5*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: *Org. Lett.* 8(17), 3885-3888, 2006)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 (1*R*,5*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0550]

^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.30 (2 H, br s), 7.07 (1 H, br t, *J* = 9.2 Hz), 6.94 (2 H, br s), 4.39 (0.5 H, br s), 4.07 (0.5 H, br s), 3.92 (0.5 H, br s), 3.58-3.80 (2 H, m), 3.53 (0.5 H, br s), 2.21 (0.5 H, br s), 2.12 (0.5 H, br s), 1.20 (1 H, br s), 0.78 (1 H, br s).

[0551] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.9, 163.4, 163.3, 161.7, 161.6, 145.9, 145.9, 145.8, 109.7, 109.5, 101.8, 101.6, 101.4, 56.5, 53.7, 52.7, 50.0, 31.7, 30.2, 25.4, 24.7, 20.4, 20.0.

[0552] 실시예 36: (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



[0553]

[0554] (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: *Org. Lett.* 8(17), 3885-3888, 2006)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

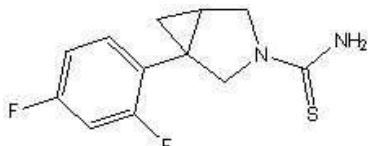
[0555]

^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.30 (2 H, br s), 7.07 (1 H, br t, *J* = 9.2 Hz), 6.94 (2 H, br s), 4.39 (0.5 H, br s), 4.07 (0.5 H, br s), 3.92 (0.5 H, br s), 3.58-3.80 (2 H, m), 3.53 (0.5 H, br s), 2.21 (0.5 H, br s), 2.12 (0.5 H, br s), 1.20 (1 H, br s), 0.78 (1 H, br s).

[0556]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.9, 163.4, 163.3, 161.7, 161.6, 145.9, 145.9, 109.7, 109.5, 101.8, 101.6, 101.4, 56.5, 53.7, 52.8, 50, 31.7, 30.2, 25.5, 24.7, 20.4, 20.0,

[0557] 실시예 37: 1-(2,4-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



[0558]

[0559] 1-(2,4-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: *Org. Lett.* 8(17), 3885-3888, 2006)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 1-(2,4-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

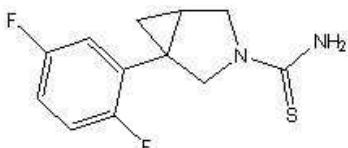
[0560]

^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.42 (1 H, m), 7.24 (1 H, br t, *J* = 9.3 Hz), 7.05 (1 H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.80-7.60 (2 H, br s), 4.30 (0.5 H, m), 4.09 (0.5 H, m), 3.87 (0.5 H, m), 3.71 (0.5 H, m), 3.66 (0.5 H, m), 3.58 (0.5 H, m), 3.48 (0.5 H, m), 3.35 (0.5 H, m), 2.09 (0.5 H, m), 1.93 (0.5 H, m), 1.10 (1 H, br s), 0.70 (1 H, t, *J* = 4.7 Hz).

[0561]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.8, 162.7, 162.6, 162.3, 162.2, 161, 160.9, 160.7, 160.6, 131.9, 123.5, 111.5, 111.3, 104.2, 104.0, 103.9, 57.9, 54.1, 53.9, 50.0, 27.6, 26.2, 22.8, 21.8, 16.8, 16.7.

[0562] 실시예 38: 1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



[0563]

[0564] 1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: *Org. Lett.* 8(17), 3885-3888, 2006)를 실시예 10에 대해 기술된 것에 유사한 절차에 의해 1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 백색 분말로서 분리하였다.

[0565]

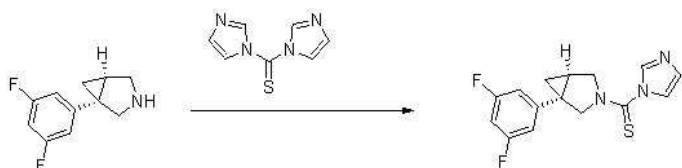
^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.20-7.28 (2 H, m), 7.16 (1 H, m), 6.60-8.00 (2 H, br s), 4.33 (0.5 H, br m), 4.09 (0.5 H, br m), 3.90 (0.5 H, br m), 3.71 (0.5 H, br m), 3.65 (0.5 H, br m), 3.46-3.61 (1 H, m), 3.40

(0.5 H, br m), 2.18 (0.5 H, br m), 2.03 (0.5 H, br m), 1.14 (1 H, br s), 0.73 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0566] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.8, 158.8, 157.2, 129.2, 117, 117, 116.9, 116.8, 115.4, 115.3, 57.5, 53.8, 49.9, 28.2, 26.7, 23, 22.1, 17.4, 17.1.

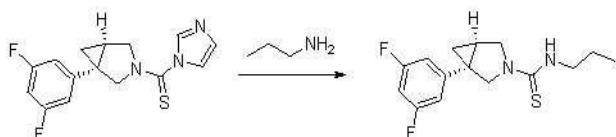
[0567] **실시예 39:** (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-프로필-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드

[0568] 단계 1: ((1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)(1*H*-이미다졸-1-일)메탄티온



[0569] [0570] 건조 테트라하이드로푸란 (6 mL) 내 1,1'-티오카보닐디이미다졸 (0.329 g, 1.844 mmol)의 용액에 건조 테트라하이드로푸란 (6 mL) 내 (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: Org. Lett. 8(17), 3885-3888, 2006) (0.36 g, 1.844 mmol)의 용액을 부가하였다. 상기 용액을 실온에서 1 h 동안 및 이후 50-55 °C에서 2 h 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 상기 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 - 석유 에테르) 처리하여 ((1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)(1*H*-이미다졸-1-일)메탄티온을 얻었다 (0.31 g, 55% 수율).

[0571] 단계 2: (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-프로필-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드

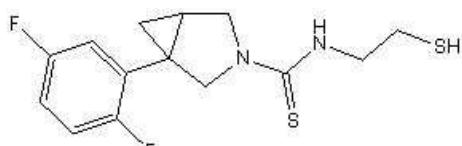


[0572] [0573] 건조 테트라하이드로푸란 (3 mL) 내 ((1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)(1*H*-이미다졸-1-일)메탄티온 (0.15 g, 0.491 mmol)의 용액에 프로판-1-아민 (0.081 mL, 0.982 mmol)를 부가하고 혼합물을 65 °C에서 16 h 동안 교반하였다. 용매를 증발제거하고 이후 잔사를 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트) 처리하여 (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-프로필-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드를 노란색 점성 오일로서 얻었다 (0.093 g, 64% 수율).

[0574] ^1H NMR (CDCl_3): 6.65-6.74 (3 H, m), 5.30 (1 H, t, J = 4.7 Hz), 4.29 (1 H, br m), 3.96 (1 H, br m), 3.82 (1 H, br d, J = 8.9 Hz), 3.76 (1 H, br d, J = 7.0 Hz), 3.60 (2 H, m), 2.03 (1 H, dt, J = 4.3, 8.3 Hz), 1.65 (2 H, m), 1.23 (1 H, d m, J = 5.3 Hz), 0.97 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 0.97 (1 H, m).

[0575] ^{13}C NMR (CDCl_3): 180.2, 164, 163.9, 162.3, 162.2, 144.5, 144.4, 144.4, 109.7, 109.6, 109.5, 109.5, 102.3, 102.1, 102.0, 55.4, 51.5, 47.4, 31.1, 24.7, 22.5, 20.3, 11.4.

[0576] **실시예 40:** 1-(2,5-디플루오로페닐)-*N*-(2-머캅토에틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드

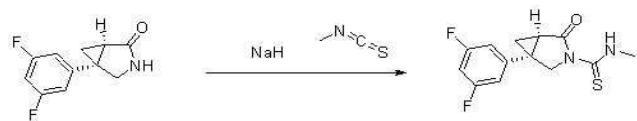


[0577] [0578] 1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: Org. Lett. 8(17), 3885-3888, 2006)를 실시예 39에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 1-(2,5-디플루오로페닐)-*N*-(2-머캅토에틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 무색 오일로서 분리하였다.

[0579] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.56 (1 H, t br, J = 4.5 Hz), 7.24 (2 H, m), 7.16 (1 H, m), 4.17 (1 H, s br), 3.91 (1 H, s br), 3.67 (1 H, m), 3.56 (2 H, m), 3.50 (1 H, br s), 2.63 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 2.39 (1 H, m), 2.14 (1 H, br s), 1.13 (1 H, dd, J = 8.0, 5.1 Hz), 0.76 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0580] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.3, 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 117.0, 117.0, 116.9, 116.9, 116.8, 115.5, 115.4, 115.3, 115.2, 53.6, 49.6, 47.8, 47, 27.1, 22.8, 22.2, 17.6.

[0581] **실시예 41:** (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



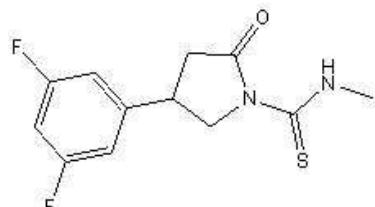
[0582]

[0583] 건조 테트라하이드로푸란 (15 mL) 내 (1*R*,5*S*)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-온 (실시 예 60, 단계 2) (0.628 g, 3 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 내60%) (0.180 g, 4.5 mmol)를 0~5 °C에서 조금씩 부가하였다. 혼합물을 30 min 동안 실온에서 교반하고, 메틸 이소티오시아네이트 (0.329 g, 4.5 mmol)를 이후 -78 °C에서 부가하였다. 혼합물을 3 h에 걸쳐 실온에 이르도록 방치하고, 이후 조심스럽게 aq. 암모늄 클로라이드 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트 - 석유 에테르의 혼합물 (2:1)로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켰다. 잔사를 석유 에테르로 분쇄하고, 이후 여과하고, 석유 에테르로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다. 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 - 석유 에테르; 1: 4)에 의해 (1*S*,5*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드를 백색 분말로서 얻었다 (0.036 g, 4% 수율).

[0584] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 10.37 (1 H, br s), 7.18 (2 H, m), 7.15 (1 H, tt, *J* = 2.3, 9.3 Hz), 4.50 (1 H, dd, *J* = 11.4, 1.7 Hz), 4.16 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 3.02 (3 H, d, *J* = 2.8 Hz), 2.76 (1 H, ddd, *J* = 1.7, 3.5, 9.1 Hz), 1.68 (1 H, dd, *J* = 9.1, 4.8 Hz), 1.43 (1 H, dd, *J* = 4.8, 3.6 Hz).

[0585] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 180.5, 174.4, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 143.3, 143.2, 111.0, 111.0, 110.9, 110.8, 102.9, 102.7, 102.6, 56.1, 32.1, 30.1, 26.8, 26.7, 26.7, 20.7.

[0586] **실시예 42:** 4-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-2-옥소파롤리딘-1-카보티오아미드



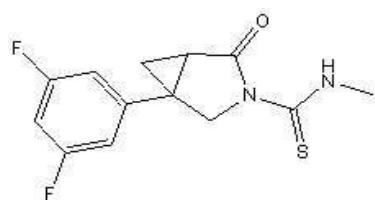
[0587]

[0588] 4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-2-온 (CAS#1604786-89-1)를 실시 예 41에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 4-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-2-옥소파롤리딘-1-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0589] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 10.51 (1 H, br q, *J* = 4.5 Hz), 7.10-7.20 (3 H, m), 4.54 (1 H, dd, *J* = 10.7, 8.2 Hz), 3.85 (1 H, dd, *J* = 10.8, 9.0 Hz), 3.68 (1 H, quin, *J* = 9.0 Hz), 3.05 (3 H, d, *J* = 4.5 Hz), 2.95-3.05 (2H, m).

[0590] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 180.1, 174.7, 163.3, 163.3, 161.7, 161.6, 145.5, 145.4, 145.3, 110.8, 110.7, 110.6, 110.6, 102.7, 102.5, 102.4, 56.7, 40.3, 35.1, 32.2.

[0591] **실시예 43:** 1-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



[0592]

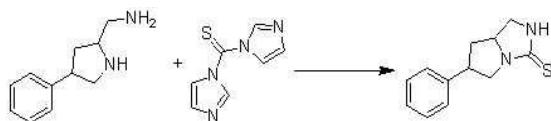
[0593] 5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-온을 실시 예 41에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의

해 1-(3,5-디플루오로페닐)-N-메틸-4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0594] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 10.37 (1 H, q, *J* = 4.5 Hz), 7.18 (2 H, m), 7.15 (1 H, tt, *J* = 2.3, 9.3 Hz), 4.50 (1 H, dd, *J* = 11.4, 1.7 Hz), 4.16 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 3.02 (3 H, d, *J* = 4.5 Hz), 2.76 (1 H, ddd, *J* = 1.7, 3.5, 9.1 Hz), 1.68 (1 H, dd, *J* = 9.1, 4.8 Hz), 1.43 (1 H, dd, *J* = 4.8, 3.6 Hz).

[0595] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 180.5, 174.4, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 143.3, 143.2, 111.0, 111.0, 110.9, 110.8, 102.9, 102.7, 102.5, 56.1, 32.1, 30.1, 26.7, 26.7, 20.7.

[0596] **실시예 44:** 6-페닐테트라하이드로-1*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0597]

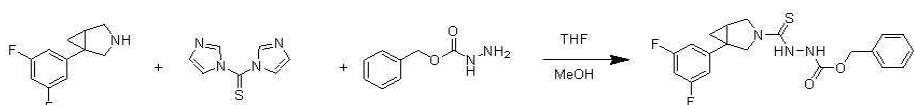
[0598] 디클로로메탄 (2 mL) 내 1,1'-티오카보닐디이미다졸 (0.159 g, 0.894 mmol)의 용액을 한 방울씩 디클로로메탄 (2 mL) 내 (4-페닐피롤리딘-2-일)메탄아민 (CAS# 82256-70-0) (0.150 g, 0.851 mmol)의 용액에 실온에서 부가하였다. 그리하여 얻어진 오렌지색 용액을 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 디클로로메탄으로 회석하고, 이후 물로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 진공 하에서 증발시켜 크루드 생성물을 오렌지색 오일로서 얻었다. 크로마토그래피 (디클로로메탄 - 메탄올), 이후 분쇄 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트)에 의해 6-페닐 테트라하이드로-1*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온을 베이지색 고체로서 얻었다 (0.076 g, 41% 수율).

[0599] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 8.61 (1 H, s), 7.31 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.25 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.22 (1 H, t m, *J* = 7.2 Hz), 4.17 (1 H, m, *J* = 10.1, 4.5 Hz), 3.74 (1 H, dd, *J* = 7.3, 10.3 Hz), 3.67 (1 H, t, *J* = 9.8 Hz), 3.60 (1 H, t, *J* = 9.3 Hz), 3.55 (1 H, m), 3.44 (1 H, dd, *J* = 3.7, 10.4 Hz), 2.26 (1 H, m), 1.50 (1 H, q, *J* = 11.3 Hz).

[0600] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 186.3, 142.6, 128.6, 127.1, 126.5, 63.1, 54.2, 46.2, 45, 39.2.

[0601] **실시예 45:** 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오히드라자이드

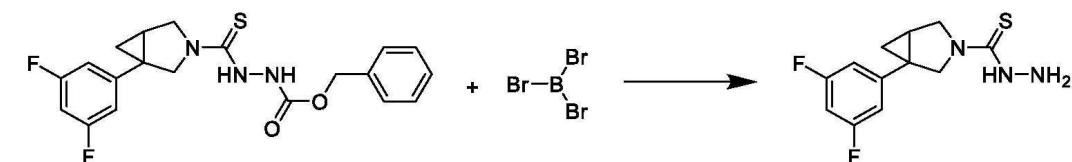
[0602] 단계 1: *N*-(3-페닐피롤리딘-1-카보노티오일)벤즈아미드



[0603]

[0604] 무수 테트라하이드로푸란 (2.6 mL) 내 1,1'-티오카보닐디이미다졸 (201 mg, 1.127 mmol)의 용액에 무수 테트라하이드로푸란 (2.6 mL) 내 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: *Org. Lett.* 8(17), 3885-3888, 2006) (200 mg, 1.025 mmol)의 용액을 한 방울씩 실온에서 부가하였다. 반응물을 실온에서 1 h 동안 교반하고, 이후 55 °C에서 2 h 동안 가열하였다. 이후, 용매를 증발제거하고 얻어진 황색 오일을 메탄올 (2.5 mL) 내에 용해시키고, 이후 벤질 카바제이트 (341 mg, 2.049 mmol)를 한번에 부가하였다. 반응물을 환류 온도에서 24 h 동안 가열하고, 용매를 이후 증발제거하고 잔사를 디클로로메탄 내에 용해시키고, 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 그리하여 얻어진 황색 오일을 크로마토그래피 (디클로로메탄 - 메탄올)에 의해 정제하여 벤질 2-(1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보노티오일)히드라진카복실레이트를 황색 오일로서 얻었다 (0.27 g, 0.67 mmol, 65% 수율).

[0605] 단계 2: *N*-(3-페닐피롤리딘-1-카보노티오일)벤즈아미드



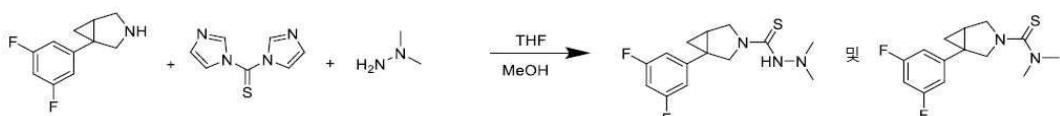
[0606]

[0607] 디클로로메탄 (5 mL) 내 벤질 2-(1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보노티오일)히드라진카복실레이트 (270 mg, 0.67 mmol)의 교반 용액에 봉소 트리브로마이드 (0.19 mL, 2.008 mmol)를 -78 °C에서 질소 하에서 한 방울씩 부가하였다. 상기 용액을 냉소에서 5 min 동안 교반하고, 이후 실온까지 자연적으로 데워지도록 방치하고 1.5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 다시 0-5 °C까지 냉각시키고, 이후 물로 급냉하였다. 얻어진 에멀전을 이후 디클로로메탄 내 30% 2-프로판올의 혼합물로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 그리하여 얻어진 황색 오일을 크로마토그래피 (디클로로메탄 - 메탄올)에 의해 정제하여, 2-프로판올로부터 재결정시켜 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오히드라자이드를 분홍색 고체로서 얻었다 (0.015 g, 8% 수율).

[0608] ¹H NMR (DMSO-d6): 8.80 (1 H, s), 7.08 (1 H, tt, J = 9.4, 2.4 Hz), 6.95 (2 H, m), 4.64 (2 H, br s), 4.17 (1 H, br d, J = 10.9 Hz), 3.89 (1 H, br d, J = 11.0 Hz), 3.68 (1 H, d, J = 10.9 Hz), 3.59 (1 H, br dd, J = 10.9, 4.2 Hz), 2.18 (1 H, dt, J = 8.3, 4.2 Hz), 1.19 (1 H, dd, J = 8.0, 5.1 Hz), 0.77 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0609] ¹³C NMR (DMSO-d6): 180.7, 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 146, 145.9, 145.8, 109.7, 109.7, 109.6, 109.5, 101.8, 101.7, 101.5, 54.4, 51.7, 30.4, 24.6, 20.3.

[0610] 실시예 46: 1-(3,5-디플루오로페닐)-N,N-디메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



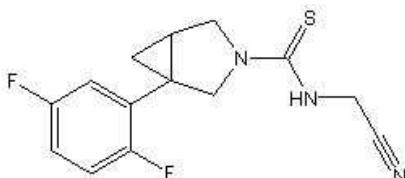
[0611]

[0612] 무수 테트라하이드로푸란 (2.6 mL) 내 1,1'-티오카보널디이미다졸 (201 mg, 1.127 mmol)의 용액에 한 방울씩 무수 테트라하이드로푸란 (2.6 mL) 내 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: Org. Lett. 8(17), 3885-3888, 2006) (200 mg, 1.025 mmol)의 용액을 실온에서 부가하였다. 상기 용액을 실온에서 1 h 동안 교반하고, 이후 55 °C에서 2 h 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에서 증발제거하고 오일 상 잔사를 메탄올 (4.1 mL) 내에 용해시키고, 이후 1,1-디메틸히드라진 (0.13 mL 1.690 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 이후 환류까지 가열하고 24 h 동안 교반하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 이후 용매를 증발제거하였다. 황색 오일 상 잔사를 디클로로메탄 내에 용해시키고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트)에 의해 1-(3,5-디플루오로페닐)-N,N-디메틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드를 얻은 황색 오일로서 얻었다 (0.124 g, 26% 수율).

[0613] ¹H NMR (CDCl₃): 6.70 (2 H, m), 6.67 (1 H, tt, J = 2.3, 8.9 Hz), 4.59 (1 H, d, J = 11.0 Hz), 4.16 (1 H, d, J = 11.0 Hz), 3.72 (1 H, dd, J = 3.6, 10.9 Hz), 3.71 (1 H, dd, J = 1.2, 10.9 Hz), 3.13 (6 H, m), 1.84 (1 H, m), 1.07 (1 H, m), 0.98 (1 H, m).

[0614] ¹³C NMR (CDCl₃): 191.7, 163.9, 163.8, 162.3, 162.2, 144.8, 109.7, 109.7, 109.6, 109.6, 102.1, 101.9, 101.7, 57.2, 54.4, 43.2, 30.0, 24.3, 17.4.

[0615] 실시예 47: N-(시아노메틸)-1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드



[0616]

[0617] 1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산 (Feng Xu 등: Org. Lett. 8(17), 3885-3888, 2006)를 실시예 30에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-(시아노메틸)-1-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카보티오아미드로 전환시키고 생성물을 갈색을 면 적색 고체로서 분리하였다.

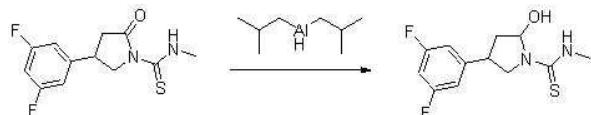
[0618] ¹H NMR (DMSO-d6): 7.99 (1 H, br s), 7.25 (2 H, m), 7.17 (1 H, m), 4.45 (2 H, br d, J = 5.1 Hz), 3.44-

4.40 (4H, br m), 2.19 (1 H, br s), 1.16 (1 H, m), 0.80 (1 H, m).

[0619] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 179.7, 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0, 129.0, 117.6, 117.1, 117.0, 117.0, 116.9, 116.8, 116.8, 115.5, 115.5, 115.4, 115.3, 58.3, 54.5, 53.6, 49.9, 33.2, 28.1, 26.4, 23, 21.6, 17.8.

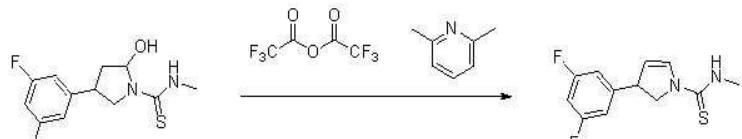
[0620] **실시예 48:** 3-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-피롤-1-카보티오아미드

[0621] 단계 1: 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-*N*-메틸피롤리딘-1-카보티오아미드



[0622] [0623] 건조 툴루엔 (5 mL) 내 4-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-2-옥소피롤리딘-1-카보티오아미드 (실시예 42) (0.270 g, 1 mmol)의 용액에 한 방울씩 툴루엔 내 1 M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (2.70 mL, 2.70 mmol)를 0-5 °C에서 부가하고 반응물을 1 h 동안 냉소에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 얼음-물로 급냉시키고, 1 h 동안 냉소에서 교반하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고 이후 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트)에 의한 정제에 의해 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-*N*-메틸피롤리딘-1-카보티오아미드를 백색 분말로서 얻었다 (0.14 g, 51% 수율).

[0624] 단계 2: 3-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-피롤-1-카보티오아미드



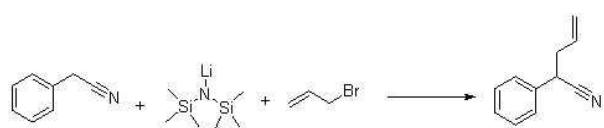
[0625] [0626] 건조 툴루エン (5 mL) 내 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-*N*-메틸피롤리딘-1-카보티오아미드 (0.2 g, 0.734 mmol)의 용액에 2,6-루티딘 (0.428 mL, 3.67 mmol)를 부가하고, 이후 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물 (0.23 mL, 1.76 mmol)를 -10 °C에서 질소 하에서 부가하였다. 반응물을 실온까지 데워지도록 방치하고 20 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 물 (10 mL)로 급냉시키고 30 min 동안 교반하였다. 유기 상을 건조까지 증발시키고, 잔사를 이후 에탄올 (15 mL) 내에 용해시키고 5 M 소듐 히드록사이드 (0.3 mL, 1.469 mmol)로 실온에서 1 h 동안 처리하였다. 이후, 혼합물을 건조까지 증발시키고 잔사를 디클로로메탄 및 물 사이에서 분배시켰다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 진공 하에서 증발시키고 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트) 처리하여 3-(3,5-디플루오로페닐)-*N*-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-피롤-1-카보티오아미드를 백색 분말로서 얻었다 (0.063 g, 33% 수율).

[0627] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.80 (1 H, br s), 7.41 (1 H, br d, *J* = 2.3 Hz), 7.11 (1 H, m), 6.93 (2 H, m), 5.37 (1 H, dd, *J* = 4.1, 2.6 Hz), 4.37 (1 H, m), 4.23 (1 H, t, *J* = 11.2 Hz), 3.70 (1 H, dd, *J* = 11.6, 5.7 Hz), 2.91 (3 H, d, *J* = 4.3 Hz).

[0628] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 176.6, 163.5, 163.4, 161.8, 161.8, 148.5, 148.4, 148.3, 133.4, 112.2, 110.4, 110.2, 102.6, 102.4, 102.2, 55.9, 46.6, 31.9.

[0629] **실시예 49:** 6-페닐-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온

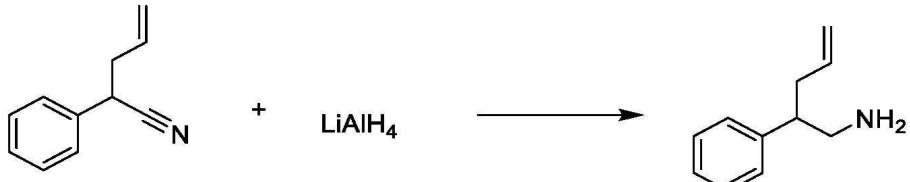
[0630] 단계 1: 2-페닐펜트-4-엔니트릴



[0631] [0632] 테트라하이드로푸란 (136 mL) 내 2-페닐아세토니트릴 (3.15 mL, 27.3 mmol)의 교반 용액에 리튬 헥사메틸디실리잔 (30 mL, 30.0 mmol)을 한 방울씩 -78 °C에서 부가하였다. 얻어진 황색 용액을 냉소에서 30 min 동안 교반시

키고, 이후 3-브로모프로프-1-엔 (2.3 mL, 27.2 mmol)를 한 방울씩 부가하고 혼합물을 실온에서 교반하였다. 용매를 이후 진공 하에서 제거하고 생성물을 크로마토그래피 (석유에테르 - 에틸 아세테이트; 1:0, 9:1, 이후 6:1)에 의해 정제하고 황색 오일로서 분리하였다. (수율: 2.62g, 63%).

[0633] 단계 2: 2-페닐펜트-4-엔-1-아민

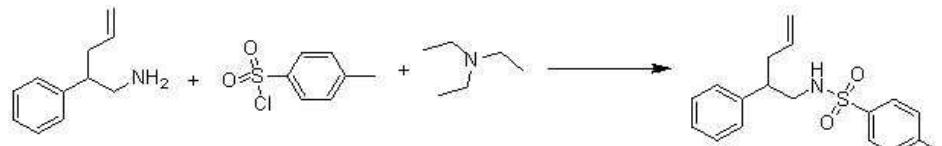


[0634]

건조 테트라하이드로푸란 (60 mL) 내 2-페닐펜트-4-엔니트릴 (2.82 g, 17.94 mmol)의 교반 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (1.362 g, 35.9 mmol)를 한 방울씩 0 °C에서 부가하였다. 그리하여 얻어진 분홍색 혼탁액을 실온에서 5 min 동안 및 이후 60 °C에서 밤새 교반시켰다. 이후, 물 (1.5 mL)를 부가하고, 이후 천천히 50% 소듐히드록사이드 (1.5 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물을 0 °C에서 부가하였다. 유기 층을 디클로로메탄 - 2-프로판올 (7:3)의 혼합물로 희석하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 건조까지 진공 하에서 증발시켜 투명한 오일을 얻었다. 생성물을 크로마토그래피 (디클로로메탄 - 메탄올)에 의해 정제하고 짙은 황색 오일로서 분리하였다. (수율: 1.13 g, 39%).

[0635]

단계 3: 4-메틸-N-(2-페닐펜트-4-엔-1-일)벤젠설폰아미드

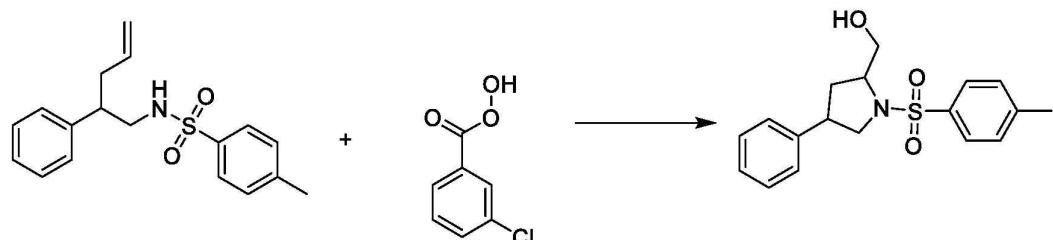


[0636]

디클로로메탄 (35 mL) 내 2-페닐펜트-4-엔-1-아민 (1.13 g, 7.01 mmol) 및 트리에틸아민 (1.074 mL, 7.71 mmol)의 교반 용액에 토실 클로라이드 (1.336 g, 7.01 mmol)를 한 방울씩 실온에서 부가하였다. 얻어진 황색 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 이후 디클로로메탄으로 희석하고 물로 급냉시켰다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 진공 하에서 증발시켜 황색 오일을 얻었다. 생성물을 크로마토그래피 (석유에테르 - 에틸 아세테이트 1:0, 9:1, 6:1, 이후 4:1)에 의해 정제하고 황색 오일로서 분리하였다. (수율: 1.03 g, 44%).

[0637]

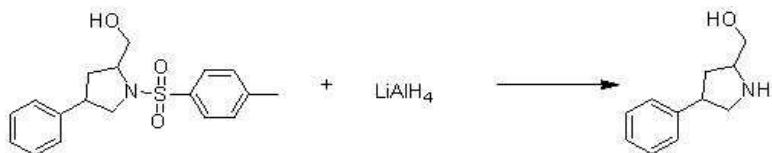
단계 4: (4-페닐-1-토실피롤리딘-2-일)메탄올



[0638]

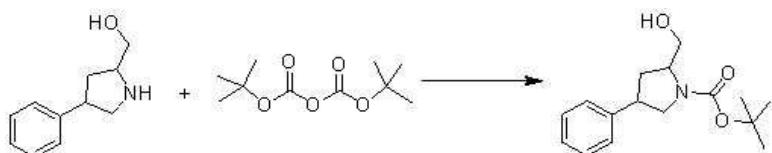
3-클로로벤조파산화산 (0.676 g, 3.92 mmol)를 디클로로메탄 (16 mL) 내 4-메틸-N-(2-페닐펜트-4-엔)벤젠설폰아미드 (1.03 g, 3.27 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 한 방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고 2 일 동안 교반하였다. 이후, 물을 부가하고, 유기 층을 디클로로메탄으로 희석하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 감압 하에서 증발시켰다. 생성물을 크로마토그래피 (석유에테르 - 에틸 아세테이트; 1:1)에 의해 정제하고 투명한 오일로서 분리하였다. (수율: 0.215 g, 20%).

[0642] 단계 5: (4-페닐피롤리딘-2-일)메탄올



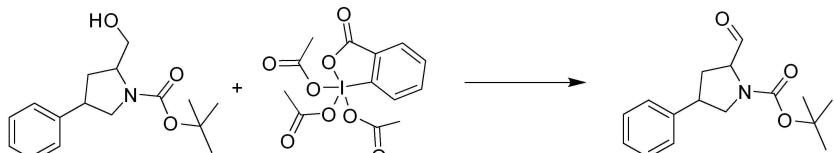
[0643]

[0644] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.223 g , 5.88 mmol)를 건조 테라하이드로포란 (7 mL) 내 (4-페닐-1-토실피롤리딘-2-일)메탄올 (0.487 g , 1.469 mmol)의 교반 용액에 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 질소 하에서 한 방울씩 부가하였다. 그리하여 얻어진 회색 혼탁액을 실온에서 밤새 교반시키고, 이후 반응물을 물 (0.3 mL)로 급냉시키고, 이후 한 방울씩 50% NaOH (0.3 mL) 및 물 (0.6 mL)의 혼합물을 부가하였다. 혼합물을 이후 MgSO_4 상에서 건조시키고 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 건조까지 진공 하에서 증발시켜 에틸 아세테이트로 분쇄에 의해 반고체를 얻었다. 고체를 에틸 아세테이트 내에 혼탁시키고, 여과제거하고 여액을 건조까지 증발시켜 투명한 오일을 얻었다. (수율: 0.318 g , 122% (다음 단계 전에 정제되지 않는 중간체)).

[0645] 단계 6: *tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트

[0646]

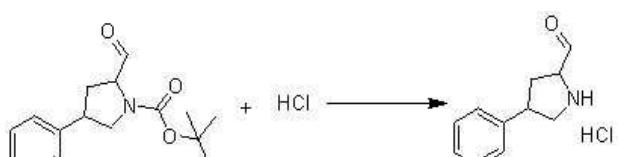
[0647] 에탄올 (3 mL) 내 (4-페닐피롤리딘-2-일)메탄올 (0.260 g , 1.467 mmol)의 교반 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (0.352 g , 1.614 mmol)를 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 부가하였다. 얻어진 황색 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 이후 건조까지 진공 하에서 증발시키고 그리하여 얻어진 혼합물을 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트 ($1:0$, $3:1$, $2:1$, 이후 $1:1$)에 의해 분리하였다. 생성물을 투명한 오일로서 분리하였다. (수율: 0.298 g , 73%).

[0648] 단계 7: *tert*-부틸 2-포밀-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트

[0649]

[0650] Dess-Martin 퍼아이오디난 ($3\text{-옥소-}1\lambda^5\text{-벤조}[d][1,2]\text{아이오다옥솔-}1,1,1(3H)\text{-트리일 트리아세테이트}$) (0.443 g , 1.046 mmol)를 한번에 디클로로메탄 (13 mL) 내 *tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트 (0.290 g , 1.046 mmol)의 교반 용액에 실온에서 부가하고 반응물을 이후 3 h 동안 교반하였다. 이후, 용매를 증발제거하고 얻어진 잔사를 톨루엔과 공비중류시켰다. 생성물을 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; $1:0$, $4:1$, $3:1$, $2:1$, $1:1$)에 의해 정제하고 투명한 오일로서 분리하였다. (수율: 0.234 g , 81%).

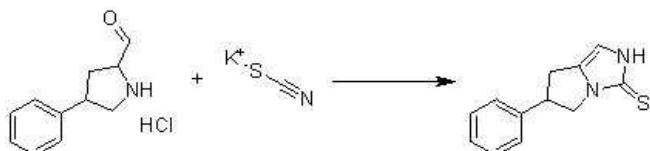
[0651] 단계 8: 4-페닐피롤리딘-2-카브알데히드 하이드로클로라이드



[0652]

[0653] 디에틸 에테르 내 HCl (3.34 mL , 6.68 mmol)의 2 M 용액을 *tert*-부틸 2-포밀-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트 (0.230 g , 0.835 mmol)에 실온에서 부가하고 그리하여 얻어진 황색 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 용매를 이후 진공 하에서 증발제거하고 황색 오일을 얻었다. (수율: 0.177 g , 100%).

[0654] 단계 9: 6-페닐-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온



[0655]

[0656] 디메틸 포름아미드 (3.5 mL) 내 4-페닐피롤리딘-2-카브알테하이드 하이드로클로라이드 (0.177 g, 0.836 mmol)의 교반 용액에 포타슘 티오시아네이트 (0.163 g, 1.672 mmol)를 부가하고 그리하여 얻어진 황색 용액을 100 °C에서 1 h 및 45 min 동안 교반시키고 갈색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하도록 방치하고, 이후 물 (3 mL) 및 디에틸 에테르, 각각으로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 회)로 추출하고 조합시킨 유기 층을 물로 세척하고 (2회), $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 건조까지 진공 하에서 증발시켜 갈색 고체를 얻었다. 이소 프로판올로부터 재결정시켜 베이지색 고체를 얻었다. (수율: 24 mg, 12%).

[0657]

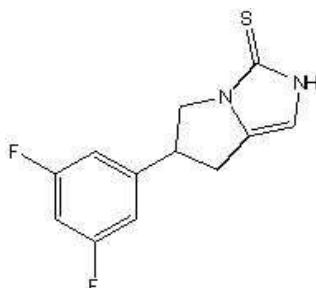
1H NMR (DMSO- d_6): 11.78 (1 H, br s), 7.15–7.45 (5 H, m), 6.63 (1 H, s), 4.17 (1 H, dd, $J = 11.2, 8.1$ Hz), 4.08 (1 H, quin, $J = 8.1$ Hz), 3.67 (1 H, dd, $J = 11.2, 8.1$ Hz), 3.24 (1 H, ddd, $J = 15.0, 7.9, 0.7$ Hz), 2.86 (1 H, ddd, $J = 15.4, 8.5, 1.5$ Hz).

[0658]

^{13}C NMR (DMSO- d_6): 155.9, 141.3, 132.7, 128.7, 127.2, 127.0, 106.7, 50.4, 47.0, 31.2.

[0659]

실시예 50: 6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온



[0660]

[0661] 2-(3,5-디플루오로페닐)아세토니트릴을 실시예 49에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온으로 전환시키고 생성물을 짙은 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0662]

1H NMR (DMSO- d_6): 11.81 (1 H, br s), 7.11–7.18 (3 H, m), 6.64 (1 H, m), 4.19 (1 H, dd, $J = 11.2, 7.9$ Hz), 4.12 (1 H, quin, $J = 8.3$ Hz), 3.70 (1 H, dd, $J = 11.2, 8.5$ Hz), 3.23 (1 H, ddd, $J = 15.3, 7.9, 0.9$ Hz), 2.90 (1 H, ddd, $J = 15.3, 8.9, 1.6$ Hz).

[0663]

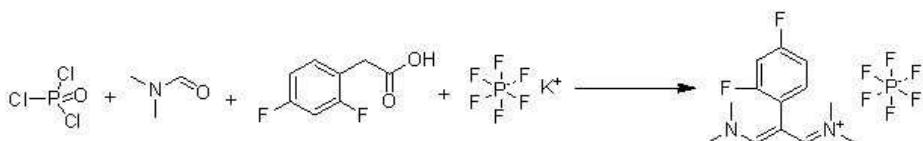
^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156.0, 145.5, 145.4, 145.4, 132.3, 110.8, 110.8, 110.7, 110.7, 106.8, 102.7, 102.5, 102.3, 49.9, 46.6, 30.8.

[0664]

실시예 51: 6-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3(5H)-티온

[0665]

단계 1: (E)-N-(2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(디메틸아미노)알릴리텐)-N-메틸메탄아미늄 혼합물로포스페이트 (V)

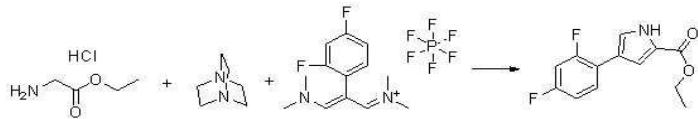


[0666]

[0667] 포스포릴 트리클로라이드 (8.12 mL, 87 mmol)를 한 방울씩 N,N -디메틸포름아미드 (8.32 mL, 107 mmol)에 0 °C에서 부가하고 투명한 접성 용액을 얻었다. 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고 N,N -디메틸포름아미드 (15 mL) 내 2-(2,4-디플루오로페닐)아세트산 (5 g, 29.0 mmol)의 용액 부가 전에 1 h 동안 교반하였다. 얻어진 황색 용액을 70 °C에서 밤새 교반시켰다. 그리하여 얻어진 갈색 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 엎음-물 (60 mL)

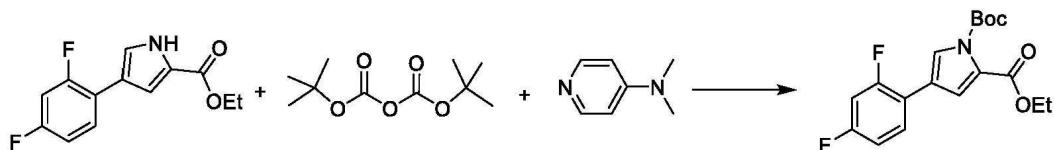
및 물 (20 mL) 내 포타슘 헥사플루오로포스페이트(V) (8.02 g, 43.6 mmol)의 용액의 혼합물에 천천히 부었다. 얻어진 황색 침전물을 여과제거하고, 차가운 물로 세척하고 진공 하에서 건조시켰다. (수율: 10 g, 85%).

[0668] 단계 2: 에틸 4-(2,4-디플루오로페닐)-1*H*-페롤-2-카복실레이트



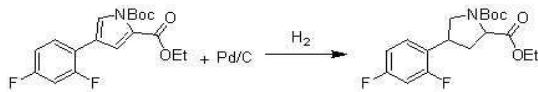
[0669] [0670] *N,N*-디메틸포름아미드 (240 mL) 내 에틸 2-아미노아세테이트 하이드로클로라이드 (5.45 g, 39.0 mmol) 및 (*E*)-*N*-(2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(디메틸아미노)알릴리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(V) (10 g, 26.0 mmol)의 교반 용액에 1,4-디아자바이시클[2.2.2]옥坦 (7.30 g, 65.1 mmol)를 실온에서 부가하고 그리하여 얻어진 황색 혼탁액을 100 °C에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 이후 열음-물 (ca. 400 mL)에 냇고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 얻어진 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고 생성물을 갈색 고체로서 얻었다. (수율: 4.5 g, 65%).

[0671] 단계 3: 1-*tert*-부틸 2-에틸 4-(2,4-디플루오로페닐)-1*H*-페롤-1,2-디카복실레이트



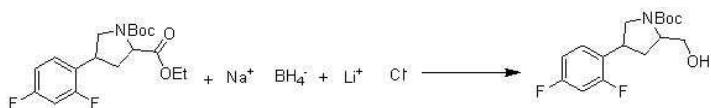
[0672] [0673] 아세토니트릴 (90 mL) 내 에틸 4-(2,4-디플루오로페닐)-1*H*-페롤-2-카복실레이트 (4.5 g, 17.91 mmol) 및 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (4.30 g, 19.70 mmol)의 교반 용액에 *N,N*-디메틸피리딘-4-아민 (0.219 g, 1.791 mmol)를 실온에서 부가하였다. 얻어진 투명한 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이후, 반응 혼합물을 물로 급냉시키고, 유기 층을 디클로로메탄으로 희석하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 진공 하에서 증발시켜 갈색 오일을 얻었다. 생성물을 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 1:0, 8:1, 이후 6:1)에 의해 정제하고 황색 오일로서 분리하였다. (수율: 5.46 g, 82%).

[0674] 단계 4: 1-*tert*-부틸 2-에틸 4-(2,4-디플루오로페닐)페롤리딘-1,2-디카복실레이트



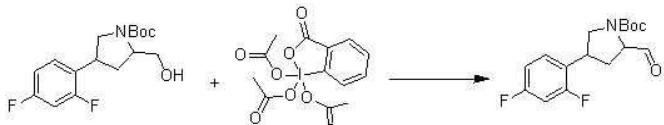
[0675] [0676] 에탄올 (128 mL) 내 1-*tert*-부틸 2-에틸 4-(2,4-디플루오로페닐)-1*H*-페롤-1,2-디카복실레이트 (4.5 g, 12.81 mmol)의 용액을 10% 차콜 상 팔라듐 (0.341 g, 0.320 mmol)에 실온에서 질소 하에서 부가하였다. 혼합물을 60 °C에서 10 바의 수소 하에서 3h 동안 교반시켰다. 이후, 혼합물을 실온까지 냉각하고, 아르곤으로 페징하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 건조까지 진공 하에서 증발시켜 투명한 오일을 얻었다. (수율: 5.38g, 93%).

[0677] 단계 5: (3-(2,4-디플루오로페닐)페롤리딘-2-일)메탄올



[0678] [0679] 메탄올 (38 mL) 및 테트라하이드로푸란 (38 mL)의 혼합물 내 1-*tert*-부틸 2-에틸 4-(2,4-디플루오로페닐)페롤리딘-1,2-디카복실레이트 (5.38 g, 15.14 mmol) 및 리튬 클로라이드 (2.246 g, 53.0 mmol)의 교반 용액에 소듐 보로하이드라이드 (2.005 g, 53.0 mmol)를 0 °C에서 부가하였다. 그리하여 얻어진 백색 혼탁액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이후, 리튬 클로라이드 (1 g) 및 소듐 보로하이드라이드 (1 g)의 제 2 수화물을 부가하고 혼합물을 부가적 48 h 동안 교반시켰다. 물을 이후 부가하고, 이후 유기 층을 디클로로메탄으로 희석하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 진공 하에서 증발시켰다. 생성물을 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트)에 의해 정제하고 이후 황색 오일로서 분리하였다. (수율: 1.96g, 41%).

[0680]

단계 6: *tert*-부틸 4-(2,4-디플루오로페닐)-2-포밀피롤리딘-1-카복실레이트

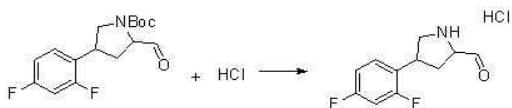
[0681]

[0682]

디클로로메탄 (78 mL) 내 *tert*-부틸 4-(2,4-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.96 g, 6.26 mmol)의 교반 용액에 Dess-Martin 퍼아이오디난 (3-옥소-1 λ^5 -벤조[d][1,2]아이오다옥솔-1,1,1(3H)-트리일 트리아세테이트) (2.65 g, 6.26 mmol)를 실온에서 부가하였다. 그리하여 얻어진 엷은 분홍색 혼탁액을 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 용매를 이후 진공 하에서 증발제거하고 생성물을 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 1:0, 8:1, 6:1, 4:1, 이후 2:1)에 의해 정제하였다. 생성물을 무색 오일로서 분리하였다. (수율: 1.5 g, 90%).

[0683]

단계 7: 4-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카브알데히드 하이드로클로라이드

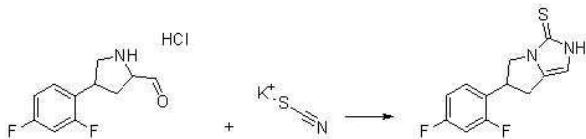


[0684]

[0685]

2 M의 디에틸 에테르 내 HCl (19.27 mL, 38.5 mmol) 용액을 *tert*-부틸 4-(2,4-디플루오로페닐)-2-포밀피롤리딘-1-카복실레이트 (1.5 g, 4.82 mmol)에 실온에서 부가하고 황색 용액을 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 용매를 이후 진공 하에서 증발제거하고 생성물을 황색 오일로서 얻었다. (수율: 1.19 g, 100%).

[0686]

단계 8: 6-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온

[0687]

N,N-디메틸포름아미드 (24 mL) 내 4-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카브알데히드 하이드로클로라이드 (1.19 g, 4.80 mmol)의 교반 용액에 포타슘 티오시아네이트 (0.934 g, 9.61 mmol)를 실온에서 부가하고, 이에 의해 얻어진 갈색 용액을 100 °C에서 90 min 동안 교반시켰다. 이후, 물을 부가하고 유기 층을 몇 방울의 에틸 아세테이트를 함유하는 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 다시 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 물로 세척하고 (3회), MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 진공 하에서 증발시켜 갈색 반고체를 얻었다. 에탄올로부터의 재결정화에 의해 생성물을 베이지색 고체로서 얻었다. (수율: 0.08g, 6%).

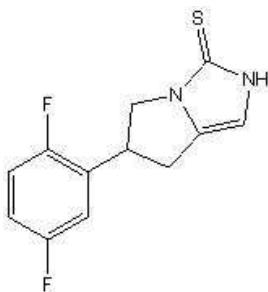
[0689]

¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.83 (1 H, br s), 7.45 (1 H, td, *J* = 8.7, 6.7 Hz), 7.28 (1 H, ddd, *J* = 2.7, 9.4, 11.5 Hz), 7.09 (1 H, dt, *J* = 2.6, 8.6 Hz), 6.64 (1 H, s), 4.24 (1 H, quin, *J* = 8.0 Hz), 4.15 (1 H, dd, *J* = 11.1, 8.1 Hz), 3.72 (1 H, dd, *J* = 11.3, 7.8 Hz), 3.24 (1 H, dd, *J* = 8.2, 15.2 Hz), 2.90 (1 H, ddd, *J* = 15.5, 8.3, 1.5 Hz).

[0690]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 162.3, 162.2, 161.1, 161, 160.6, 160.5, 159.5, 159.4, 156, 132.2, 129.9, 129.8, 129.8, 129.8, 124.3, 124.3, 124.2, 124.2, 111.8, 111.8, 111.7, 111.7, 106.9, 104.3, 104.2, 104.0, 49.3, 40.1, 30.1.

[0691] **실시예 52:** 6-(2,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온



[0692]

[0693] 2-(2,5-디플루오로페닐)아세트산을 실시예 51에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 6-(2,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0694]

¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.83 (1 H, br s), 7.30 (2 H, m), 7.19 (1 H, m), 6.65 (1 H, s), 4.27 (1 H, quin, *J* = 8.1 Hz), 4.16 (1 H, dd, *J* = 11.2, 8.2 Hz), 3.75 (1 H, dd, *J* = 8.1, 11.2 Hz), 3.24 (1 H, dd, *J* = 15.5, 8.0 Hz), 2.94 (1 H, br dd, *J* = 15.3, 8.4 Hz).

[0695]

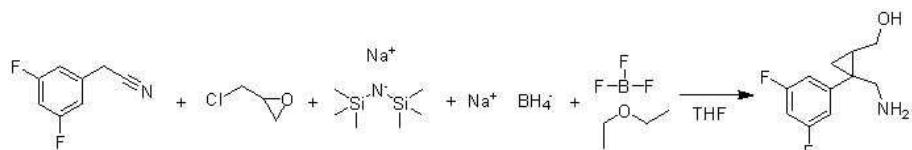
¹³C NMR (DMSO-*d*6): 159, 157.5, 157.2, 156, 155.6, 132.1, 129.8, 129.7, 129.7, 129.6, 117.2, 117.1, 117.0, 117.0, 115.5, 115.5, 115.4, 115.4, 115.4, 115.3, 115.3, 115.2, 106.9, 49.1, 40.5, 29.9.

[0696]

실시예 53: 5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온

[0697]

단계 1: (2-(아미노메틸)-2-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)메탄올

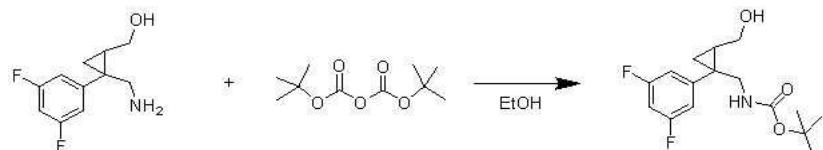


[0698]

[0699] 건조 테라하이드로푸란 (30 mL) 내 3,5-디플루오로페닐아세토니트릴 (3 g, 19.59 mmol)의 교반 용액에, 2-(클로로메틸)옥시란 (1.839 mL, 23.51 mmol)를 실온에서, 질소 하에서 부가하고, 반응물을 이후 0°C까지 냉각하고 테라하이드로푸란 (17.14 mL, 34.3 mmol) 내 2 M 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드를, 한 방울씩 0-5 °C에서 부가하였다. 이후, 그리하여 얻어진 적색 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 건조 테라하이드로푸란 (30 mL)으로 희석하고, 0 °C까지 냉각하고, 이후 소듐 보로하이드라이드 (2.96 g, 78 mmol)를 부가하고, 이후 봉소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (9.93 mL, 78 mmol)를 한 방울씩 부가하였다. 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고 밤새 교반하였다. 얻어진 옅은 황색 혼탁액을 0 °C까지 냉각하고 조심스럽게 2 M HCl (58.8 mL, 118 mmol)로 급냉시켰다. 테라하이드로푸란을 이후 증발제거하고 수성상을 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성상의 pH를 3 M 소듐 히드록사이드 부가에 의해 pH = 10로 설정하고 이후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 진공 하에서 증발시켜 황색 오일을 얻었다. (수율: 3.01 g, 65%).

[0700]

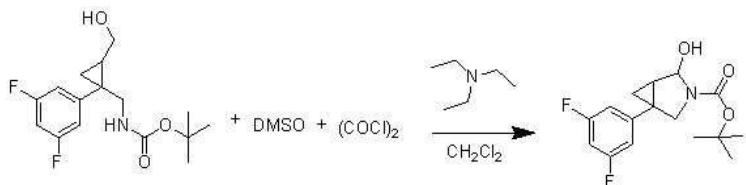
단계 2: *tert*-부틸 (1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸카바메이트



[0701]

[0702] 에탄올 (32 mL) 내 (2-(아미노메틸)-2-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)메탄올 (3 g, 14.07 mmol)의 열음-냉각 용액에 *di-tert*-부틸 디카보네이트 (3.38 g, 15.48 mmol)를 부가하였다. 상기 용액을 실온에서 4 h 동안 교반하고 이후 용매를 진공 하에서 증발제거하였다. 얻어진 황색 오일을 크로마토그래피 (디클로로메탄 - 메탄올)에 의해 정제하였다. 생성물을 옅은 황색 오일로서 분리하였다. (수율: 3.9 g, 88%).

[0703] 단계 3: *tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

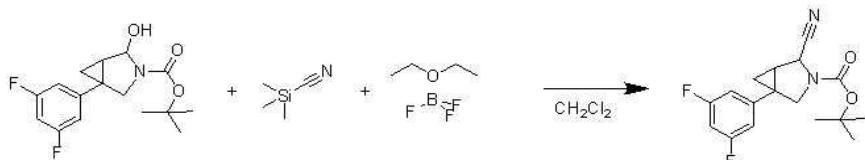


[0704]

[0705] 건조 디클로로메탄 (33 mL) 내 옥살릴 디클로라이드 (1.194 mL, 13.69 mmol)의 교반 용액에, 건조 디클로로메탄 (6 mL) 내 디메틸설폐사이드 (1.945 mL, 27.4 mmol)의 용액을 한 방울씩 -78 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 냉소에서 5 min 동안 교반하고, 이후 건조 디클로로메탄 (12 mL) 내 *tert*-부틸 (1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸카바메이트 (3.9 g, 12.45 mmol)의 용액을 한 방울씩 부가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 45 min 동안 교반하고 이후 트리에틸아민 (8.67 mL, 62.2 mmol)를 부가하였다. 반응물을 서서히 실온까지 데워지도록 방치하고 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 물로 3회 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 황색 오일을 얻었다. (수율: 3.96 g, 82%).

[0706]

단계 4: *tert*-부틸 4-시아노-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

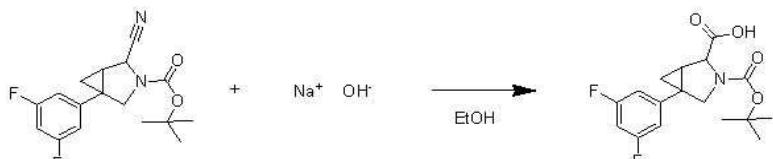


[0707]

[0708] 건조 디클로로메탄 (260 mL) 내 *tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (3.9 g, 12.53 mmol)의 교반 용액에 트리메틸실란카보니트릴 (4.46 mL, 33.4 mmol)를 실온에서 질소 하에서 부가하였다. 상기 용액을 이후 -78 °C까지 냉각시키고 붕소 트리플루오라라이드 에테레이트 (4.62 mL, 36.7 mmol)를 한 방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 냉소에서 4 h. 동안 교반하고 이후 소듐 바이카보네이트의 포화 용액을 부가하고 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하였다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 분홍색 오일을 얻었다. (수율: 3.88 g, 77%).

[0709]

단계 5: 3-(*tert*-부톡시카보닐)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카복시산

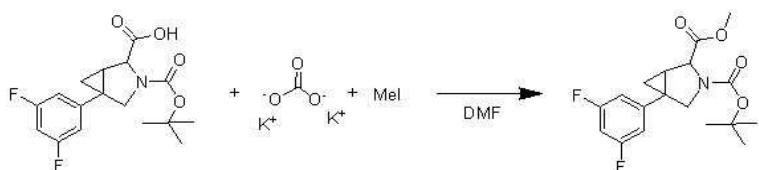


[0710]

[0711] 에탄올 (36 mL) 내 *tert*-부틸 4-시아노-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (3.6 g, 11.24 mmol)의 교반 용액에, 3 M 소듐 히드록사이드 (18.73 mL, 56.2 mmol)의 용액을 실온에서 부가하였다. 상기 용액을 80 °C에서 3 h. 동안 가열하고 이후 실온까지 냉각하였다. 이후, 에탄올을 증발제거하고 수성 상을 2 M HCl 용액으로 산성화시키고 이후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 황색 고체를 얻었다. (수율: 2.95 g, 66%).

[0712]

단계 6: *tert*-부틸 3-*tert*-부틸 2-메틸 5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2,3-디카복실레이트



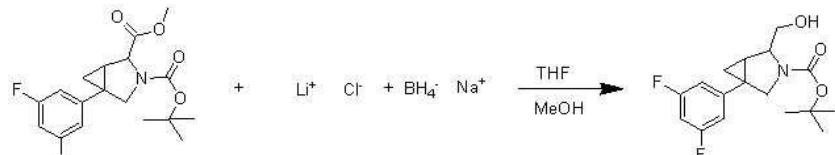
[0713]

[0714] N,N-디메틸포르아미드 (18 mL) 내 3-(*tert*-부톡시카보닐)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산

-2-카복시산 (1.8 g, 5.30 mmol)의 교반 용액에 포타슘 카보네이트 (2.133 g, 15.44 mmol)를 부가하고, 이후 메틸 아이오다이드 (1.658 mL, 26.5 mmol)를 부가하였다. 반응물을 실온에서 6 h 동안 교반하고, 물을 이후 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 그리하여 얻어진 황색 오일을 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물을 옅은 황색 오일로서 분리하였다. (수율: 1.36 g, 69%).

[0715]

단계 7: *tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-(하이드록시메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

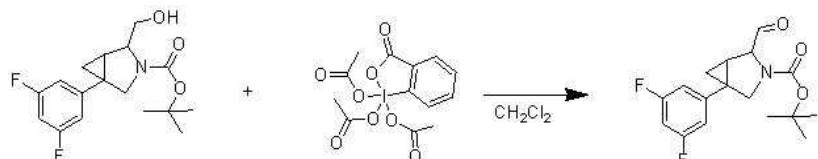


[0716]

[0717] 메탄올 (10 mL) 및 건조 테트라하이드로푸란 (10 mL)의 혼합물 내 *3-tert*-부틸 2-메틸 5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2,3-디카복실레이트 (1.35 g, 3.82 mmol)의 교반 용액에, 리튬 클로라이드 (0.274 mL, 13.37 mmol)를 0 °C에서 부가하고, 이후 소듐 보로하이드라이드 (0.506 g, 13.37 mmol)를 부가하였다. 얻어진 백색 혼탁액을 실온까지 데워지도록 방치하고 밤새 교반하였다. 물을 이후 부가하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 생성물을 옅은 황색 오일로서 얻었다. (수율: 1.23 g, 94%).

[0718]

단계 8: *tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-포밀-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

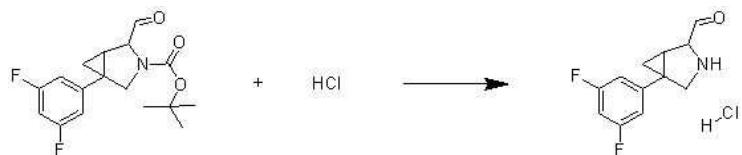


[0719]

[0720] 디클로로메탄 (45 mL) 내 *tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-(하이드록시메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (1.23 g, 3.78 mmol)의 교반 용액에, Dess-Martin 퍼아이오디난 ($3\text{-옥소-}1\lambda^5\text{-벤조}[d][1,2]\text{아이오다옥솔-}1,1,1(3H)\text{-트리일 트리아세테이트}$) (1.603 g, 3.78 mmol)를 실온에서 부가하고 반응물을 24 h 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 작은 부피까지 증발시키고 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트)에 의해 분리하였다. 생성물을 옅은 황색 오일로서 분리하였다. (수율: 0.96 g, 79%).

[0721]

단계 9: 5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카브알데히드 하이드로클로라이드

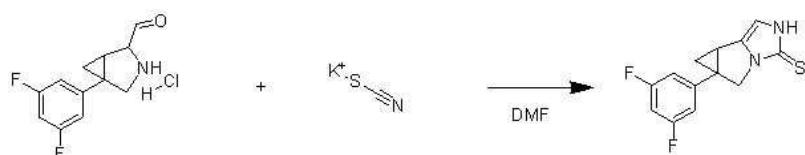


[0722]

[0723] 디에틸 에테르 (10.64 mL, 21.28 mmol) 내 2 M HCl를 *tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-포밀-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (0.86 g, 2.66 mmol)에 부가하여 무색 용액을 얻었다. 상기 용액을 실온에서 3 h 동안 교반하고, 이후 용매를 증발제거하고 잔사를 톨루엔과 공비중류시켜 생성물을 황색 오일로서 얻었다. (수율: 0.690 g, 90%).

[0724]

단계 10: 5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-온



[0725]

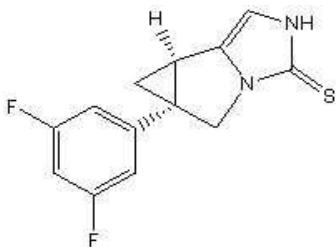
[0726] *N,N*-디메틸포름아미드 (13 mL) 내 5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카브알데히드 하이드

로클로라이드 (690 mg, 2.66 mmol)의 교반 용액에 포타슘 티오시아네이트 (516 mg, 5.31 mmol)를, 실온에서 부가하고, 상기 용액을 이후 100 °C에서 90 min 동안 가열하였다. 이후, 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물을 부가하고 이후 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 갈색 오일을 얻었다. 크로마토그래피 (디클로로메탄 - 메탄올), 이후 2-프로판올로부터 재결정시켜 생성물을 베이지색 고체로서 얻었다. (수율: 0.068 g, 8%).

[0727] ¹H NMR (DMSO-d6): 11.75 (1 H, br s), 7.12 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.22 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 4.05 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 3.00 (1 H, dd, J = 8.3, 4.3 Hz), 1.67 (1 H, dd, J = 8.4, 5.3 Hz), 1.19 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0728] ¹³C NMR (DMSO-d6): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.8, 144.8, 144.8, 144.7, 134.5, 110.1, 110.1, 110.0, 109.9, 105.9, 102.3, 102.1, 101.9, 50.6, 36.4, 25.3, 23.0.

[0729] **실시예 54:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온.



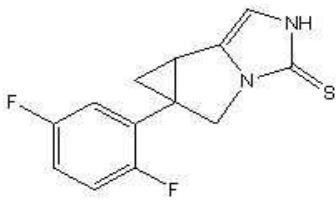
[0730]

[0731] 3,5-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (R)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0732] ¹H NMR (DMSO-d6): 11.75 (1 H, br s), 7.12 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 4.22 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 4.05 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 3.00 (1 H, dd, J = 8.3, 4.3 Hz), 1.67 (1 H, dd, J = 8.4, 5.3 Hz), 1.19 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0733] ¹³C NMR (DMSO-d6): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.8, 144.9, 144.8, 144.7, 134.5, 110.1, 110.1, 110, 109.9, 105.9, 102.3, 102.1, 101.9, 50.6, 36.4, 25.3, 23.0.

[0734] **실시예 55:** 5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0735]

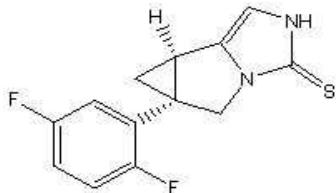
[0736] 2,5-디플루오로페닐아세토니트릴 및 2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0737] ¹H NMR (DMSO-d6): 11.77 (1 H, br s), 7.30 (2 H, m), 7.21 (1 H, m), 6.69 (1 H, s), 4.11 (1 H, d, J = 12.4 Hz), 3.83 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 2.89 (1 H, dd, J = 8.3, 4.2 Hz), 1.66 (1 H, dd, J = 8.4, 5.3 Hz), 1.18 (1 H, m).

[0738] ¹³C NMR (DMSO-d6): 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 156.6, 134.5, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 117.2, 117.1, 117.0, 117.0, 117.0, 116.8, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 106.2, 51.4, 51.4, 32.7, 22.3, 21.0.

[0739]

실시예 56: (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0740]

2,5-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0742]

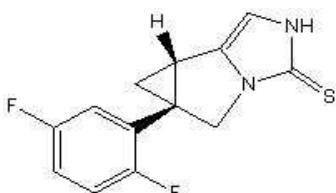
^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.77 (1 H, br s), 7.30 (2 H, m), 7.21 (1 H, m), 6.69 (1 H, d, *J* = 2 Hz), 4.11 (1 H, d, *J* = 12.4 Hz), 3.83 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.89 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz), 1.66 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz), 1.18 (1 H, m).

[0743]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 158.8, 158.7, 157.2, 157.2, 157.1, 157.1, 156.7, 134.5, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 117.2, 117.1, 117.0, 117.0, 116.9, 116.8, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 106.1.

[0744]

실시예 57: (5a*R*,6a*S*)-5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0745]

2,5-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (*S*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*R*,6a*S*)-5a-(2,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0747]

^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.77 (1 H, br s), 7.30 (2 H, m), 7.21 (1 H, m), 6.69 (1 H, s), 4.11 (1 H, d, *J* = 12.4 Hz), 3.83 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.89 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz), 1.66 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz), 1.18 (1 H, m).

[0748]

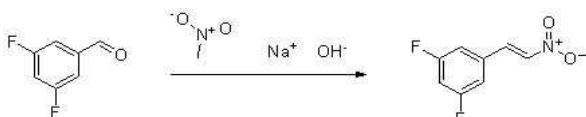
^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 158.8, 158.7, 158.7, 157.2, 157.1, 156.6, 134.5, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 117.2, 117.1, 117.0, 117.0, 116.8, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 106.2, 51.4, 51.4, 32.7, 22.3, 21.0.

[0749]

실시예 58: (*R*)-6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온

[0750]

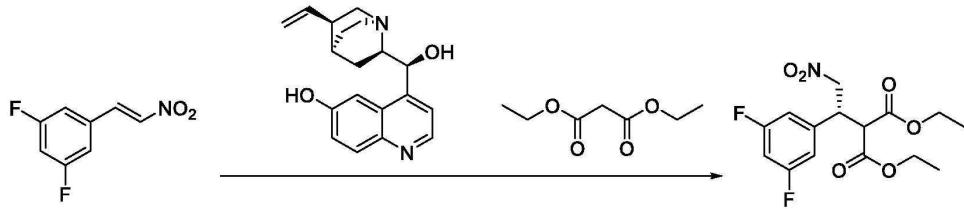
단계 1: (*E*)-1,3-디플루오로-5-(2-나트로비닐)벤젠



[0751]

메탄올 (72 mL), 물 (36 mL), 및 2.5 M 소듐 히드록사이드 (32.4 mL, 81 mmol)의 용액에 메탄올 (12.00 mL) 내 3,5-디플루오로벤즈알데히드 (10 g, 70.4 mmol) 및 나트로메탄 (4.36 mL, 81 mmol)의 용액을 한 방울씩 30 min에 걸쳐 5 °C에서, 외부 냉각과 함께 내부 온도를 5 및 10 °C 사이에서 유지하면서 부가하였다. 반응물을 이후 냉소에서 부가적 0.5 h 동안 교반하고, 이후 물 (36 mL) 내 cc. HCl (11.73 mL, 141 mmol)의 용액을 한번에 0-10 °C에서 교반과 함께 부가하였다. 얻어진 결정을 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 생성물을 엷은 황색 분말로서 얻었다. (수율: 7.0 g, 54%).

[0753] 단계 2: (R)-디에틸 2-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-니트로에틸)말로네이트

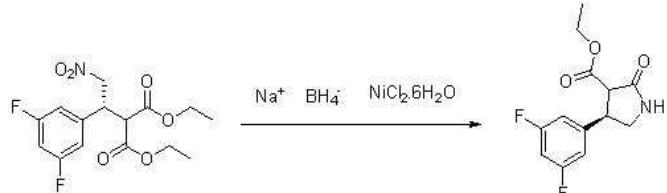


[0754]

[0755] 건조 테트라하이드로푸란 (75 mL) 내 (E)-1,3-디플루오로-5-(2-니트로비닐)벤젠 (7.4 g, 40.0 mmol)의 교반 용액에 4-((S)-하이드록시((1S,2R,4S,5R)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 70877-75-7) (0.620 g, 1.999 mmol)를 실온에서 교반과 함께 부가하고, 이후 디에틸 말로네이트 (8.65 mL, 56.7 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 불활성 대기 하에서 및 20 h 동안 -5 °C까지 냉각시키고 냉소에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 건조까지 진공 하에서 증발시키고 잔사를 디클로로메탄 (100 mL) 내 취하고, 1 M HCl, 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 실리카 패드 상에서 여과하였다. 여액을 20 mL까지 농축시키고, 잔사를 석유 에테르 (ca. 50 mL)로 희석으로 결정화시켰다. 혼합물을 추가로 석유 에테르 (120 mL)로 희석하고, 5–10 °C에서 숙성시켰다. 얻어진 고체를 수집하고, 석유 에테르로 세척하고, 건조시켜 생성물을 회백색 분말로서 얻었다. (수율: 9.1 g, 70%).

[0756]

단계 3: (4R)-에틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소파롤리딘-3-카복실레이트

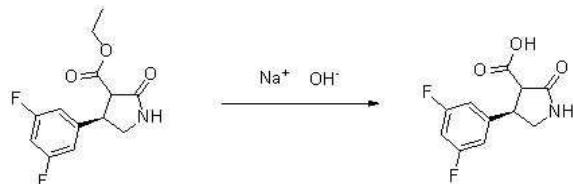


[0757]

[0758] 메탄올 (150 mL) 내 (R)-디에틸 2-(1-(3,5-디플루오로페닐)-2-니트로에틸)말로네이트 (9 g, 26.1 mmol)의 혼탁액에 니켈(II) 클로라이드 혼탁액 (6.20 g, 26.1 mmol)을 부가하고, 이후 소듐 보로하이드라이드 (7.89 g, 209 mmol)를 조금씩 얼음 냉각과 함께 부가하였다. 혼합물을 6 h 동안 실온에서 교반하고, 이후 암모늄 클로라이드 용액 (250 mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄으로 희석하고 (150 mL), 6 M HCl로 pH=2로 산성화시키고, 16 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켜 생성물을 베이지색 분말로서 얻었다. (수율: 6.87 g, 98%).

[0759]

단계 4: (4R)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소파롤리딘-3-카복시산



[0760]

[0761] 에탄올 (100 mL) 내 (4R)-에틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소파롤리딘-3-카복실레이트 (6.85 g, 25.4 mmol)의 교반 용액에 1 M 소듐 히드록사이드 (30.5 mL, 30.5 mmol)를 부가하였다. 얻어진 혼탁액을 1 h 동안 교반하고, 유기물질을 이후 진공 하에서 제거하고, 잔사를 물 (250 mL) 내에 용해시켰다. 생성물을 6 M HCl을 사용한 산성화에 의해 결정화시켰다. 얻어진 결정을 수집하고, 차가운 물로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 50 °C에서 생성물을 베이지색 분말로서 얻었다 수율: 5.2 g, 21, 85%.

[0762]

단계 5: (R)-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-2-온

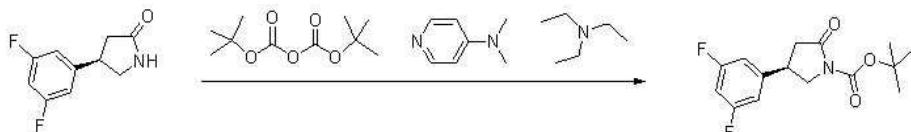


[0763]

[0764]

톨루엔 (300 mL) 내 (4*R*)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소파롤리딘-3-카복시산 (5.2 g, 21.56 mmol)의 용액을 환류 하에서 3 h 동안 교반하고, 이후 혼합물을 건조까지 증발시키고,로부터의 결정화 석유 에테르에 의해 베이지색 분말을 얻었다. 수율: 4.06 g, 96%.

[0765]

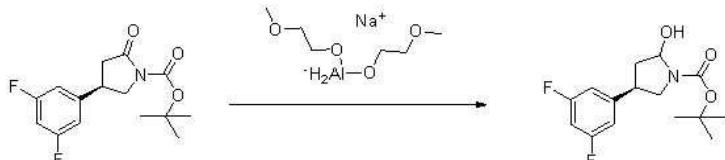
단계 6: (*R*-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소파롤리딘-1-카복실레이트

[0766]

[0767]

건조 디클로로메탄 (15 mL) 내 (*R*)-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-2-온 (4.05 g, 20.54 mmol)의 교반 용액에 실온에서 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (6.72 g, 30.8 mmol)를 부가하고, 이후 *N,N*-디메틸파리딘-4-아민 (2.509 g, 20.54 mmol) 및 트리에틸 아민 (2.86 mL, 20.54 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 이후 실온에서 3 h 동안 교반하고, 이후 진공 하에서 농축시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 4:1)에 의해 오일을 얻었고 이를 석유 에테르 (60 mL)로부터 결정화하여, 생성물을 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 6.24 g, 88 %.

[0768]

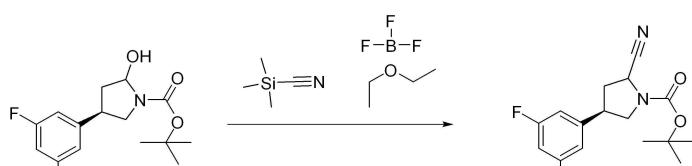
단계 7: (*4R*-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시파롤리딘-1-카복실레이트

[0769]

[0770]

건조 디에틸 에테르 (30 mL) 내 (*R*-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-옥소파롤리딘-1-카복실레이트 (2 g, 6.73 mmol)의 교반 용액에 툴루엔 내 65% 적색-Al (비스(2-메톡시에톡시)알루미늄(III)) 소듐 하이드라이드 (1.212 mL, 4.04 mmol)를 한 방울씩 0-5 °C에서 질소 하에서 부가하고 혼합물을 30 min. 동안 냉소에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 소듐 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고 30 min 동안 교반하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 증발시켜 생성물을 무색 오일로서 얻었다. (수율: 2.07 g, 93%).

[0771]

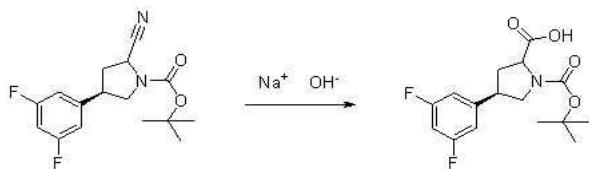
단계 8: (*4R*-*tert*-부틸 2-시아노-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트

[0772]

[0773]

건조 디클로로메탄 (50 mL) 내 (*4R*-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시파롤리딘-1-카복실레이트 (2 g, 6.68 mmol)의 교반 용액에 트리메틸실란카보니트릴 (1.792 mL, 13.36 mmol)를 부가하고, 이후 봉소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (1.863 mL, 14.70 mmol)를 -70 °C에서 부가하였다. 혼합물을 4 h 동안 냉소에서 교반하고, 소듐 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 이후 교반과 함께 실온까지 테워지도록 방치하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 진공 하에서 증발시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 9:1)에 의해 상기 화합물을 무색 오일로서 얻었다. (수율: 1.36 g, 66%).

[0774] 단계 9: (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-2-카복시산

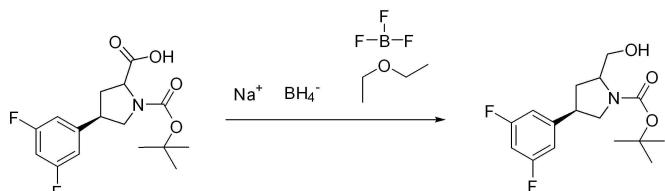


[0775]

[0776] 에탄올 (15 mL) 내 (4*R*)-*tert*-부틸 2-시아노-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트 (1.35 g, 4.38 mmol)의 교반 용액에 3 M 소듐 히드록사이드 (7.30 mL, 21.89 mmol)를 부가하고 상기 용액을 3 h 동안 부드럽게 환류시켰다 (오일 배쓰 80 °C에서). 이후, 에탄올을 진공 하에서 제거하고 잔사를 물 (10 mL)로 희석하고, 이후 pH = 2로 10-15 °C에서 2 M HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 (40 mL), 두 상 내 불용 성 물질을 여과제거하고, 이후 유기 상을 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켜 0.89 g의 노란색 오일을 얻었다. (수율: 62%).

[0777]

단계 10: (4*R*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-카복실레이트

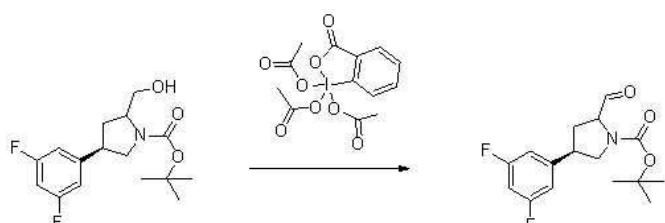


[0778]

[0779] 이소프로필 아세테이트 (2 mL) 내 (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-2-카복시산 (0.45 g, 1.375 mmol)의 교반 용액에 소듐 보로하이드라이드 (0.083 g, 2.200 mmol)를 0-5 °C에서 부가하고, 이후 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (0.348 mL, 2.75 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 2 h 동안 냉소에서 교반하고, 이후 0.5 M 소듐 히드록사이드 (9.90 mL, 4.95 mmol)로 급냉시키고, 실온에서 30 min 동안 교반시켰다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 증발시켜 오일을 얻었다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - EtOAc; 4:1, 이후 2:1)에 의한 정제. 생성물을 노란색 오일로서 분리하였다. (수율: 0.29 g, 67%).

[0780]

단계 11: (4*R*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-포밀파롤리딘-1-카복실레이트

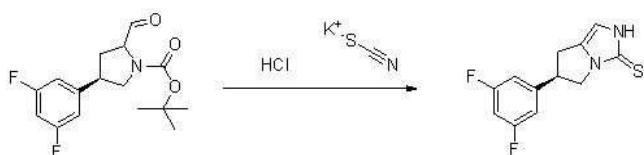


[0781]

[0782] 건조 디클로로메탄 (8 mL) 내 (4*R*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-카복실레이트 (0.28 g, 0.894 mmol)의 교반 용액에 Dess-Martin 퍼아이오디난 (3-옥소-1λ⁵-벤조[d][1,2]아이오다옥솔-1,1,1(3*H*)-트리일 트리아세테이트) (0.379 g, 0.894 mmol)를 한번에 부가하여 투명한 용액을 얻었다. 이후, 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반하고, 대략 3분의 1로 농축시키고 크로마토그래피로 처리하였다 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트 9:1, 이후 4:1). 생성물을 노란색 오일로서 분리하였다. (수율: 0.25 g, 90%).

[0783]

단계 12: (R)-6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파롤로[1,2-*c*]օ미다졸-3(5*H*)-온



[0784]

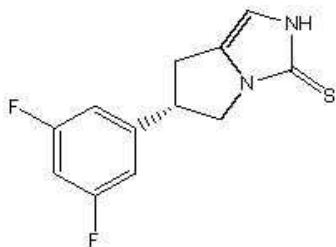
[0785] 디에틸 에테르 내 2 M HCl (3.08 mL, 6.17 mmol) 내 (4*R*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-포밀파롤리딘-1-카복실레이트 (0.24 g, 0.771 mmol)의 용액을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 이후 디에틸 에테르를 감압 하에서 증발제거하고, 잔사를 에탄올 (5 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물 내에 용해시켰다. 이후, 포타슘 티오시아네이

트 (0.082 g, 0.848 mmol)를 부가하고, 이후 cc. HCl (0.032 mL, 0.385 mmol)를 부가하고 상기 용액을 환류 하에서 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 염음-물 배쓰 내에서 냉각시키고, 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고, 물, 이소프로판올 및 석유 에테르로 세척하고, 이후 50 °C에서 진공 하에서 건조시켜 생성물을 베이지색 분말로서 얻었다. (수율: 0.12 g, 62%).

[0786] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.81 (1 H, br s), 7.15 (3 H, m), 6.65 (1 H, s), 4.20 (1 H, dd, *J* = 11.0, 8.1 Hz), 4.13 (1 H, quin, *J* = 8.3 Hz), 3.72 (1 H, dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz), 3.24 (1 H, ddd, *J* = 15.3, 7.9, 0.9 Hz), 2.92 (1 H, ddd, *J* = 15.3, 9.0, 1.8 Hz).

[0787] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156, 145.5, 145.5, 145.4, 132.3, 110.8, 110.8, 110.7, 110.7, 106.9, 102.7, 102.5, 102.3, 49.9, 46.6, 30.8.

[0788] 실시예 59: (S)-6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온



[0789]

(E)-1,3-디플루오로-5-(2-나트로비닐)벤젠

(촉매로서

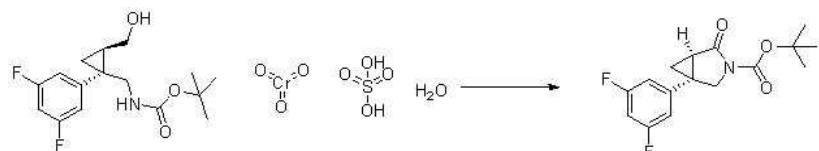
4-((*R*)-하이드록시((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여)를 실시예 58에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (S)-6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 짙은 베이지색 분말로서 분리하였다

[0791] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.81 (1 H, br s), 7.15 (3 H, m), 6.65 (1 H, s), 4.20 (1 H, dd, *J* = 11.0, 8.1 Hz), 4.13 (1 H, quin, *J* = 8.3 Hz), 3.72 (1 H, dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz), 3.24 (1 H, ddd, *J* = 15.3, 7.9, 0.9 Hz), 2.92 (1 H, ddd, *J* = 15.3, 9.0, 1.8 Hz).

[0792] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156, 145.5, 145.5, 145.4, 132.3, 110.9, 110.8, 110.7, 110.7, 106.9, 102.7, 102.5, 102.4, 49.9, 46.6, 30.8.

[0793] 실시예 60: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3,5-디플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[2,1-*c*][1,2,4]트리아졸-3(2*H*)-티온

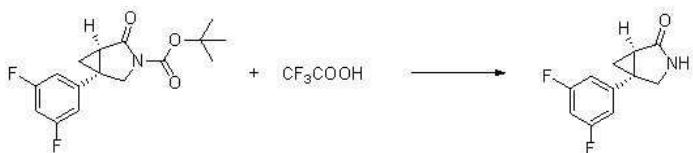
[0794] 단계 1: (*1S*,5*R*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트



[0795]

[0796] 물 (3.77 mL) 내 크롬 (VI) 옥사이드 (2.137 g, 21.37 mmol)의 염음-냉각 교반 용액에 황산(1.125 mL, 21.10 mmol)를 한 방울씩 부가하였다. 이후, 얻어진 오렌지색 용액을 아세톤 (57 mL) 내 *tert*-부틸 (((*1S*,2*R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸)카바메이트 (2.85 g, 9.10 mmol) (2-(3,5-디플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란)으로부터 실시예 53의 단계 1-3에 따라서 제조된)의 염음-냉각 용액에 한 방울씩 부가하였다. 반응물을 냉소에서 1 h 동안 교반하고, 이후 25 mL의 이소프로판올을 부가하고, 이후 물을 부가하였다. 그리하여 얻어진 짙은 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, 이후 유기상을 물로 세척하고 건조까지 증발시켜 생성물을 반-고체 덩어리로서 얻었다. 디이소프로필 에테르를 사용한 분쇄에 의해 생성물을 백색 분말로서 얻었다. (수율: 1.813 g, 64%).

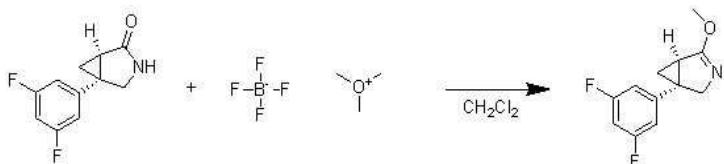
[0797] 단계 2: (*1R,5S*)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-온



[0798]

[0799] 디클로로메탄 (50 mL) 내 (*1S,5R*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (1.8 g, 5.82 mmol)의 교반 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (3.59 mL, 46.6 mmol)를 한 방울씩 부가하였다. 반응물을 실온에서 2 h 동안 교반되도록 방치하였다. 이후, 용매를 진공 하에서 제거하여, 잔사를 디클로로메탄 내에 용해시키고, 포타슘 카보네이트 용액으로 세척하고 건조까지 증발시켜 회백색 결정성 생성물을 얻었다. 디에틸 에테르를 사용한 분쇄에 의해 백색 결정을 얻었다. (수율: 1.135 g, 93%).

[0800] 단계 3: (*1S,5R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-엔

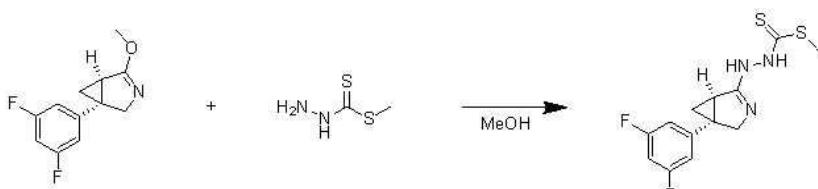


[0801]

[0802] 건조 디클로로메탄 (24 mL) 내 (*1R,5S*)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-온 (1.0 g, 4.78 mmol)의 교반 용액에 트리메틸옥소니움 테트라플루오로보레이트 (0.714 g, 4.83 mmol)를 불활성 대기 하에서 부가하고 상기 용액을 실온에서 5 h 동안 교반하였다. 그리하여 얻어진 혼탁한 용액을 포화 수성 소듐 바이카보네이트로 처리하고, 이후 유기 상을 다시 소듐 바이카보네이트로 세척하고, MgSO4 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 생성물을 무색 오일로서 얻었다. (수율: 1.07 g, 95%).

[0803]

단계 4: 메틸 2-((*1R,5S*)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-엔-2-일)히드라진카보디티오에이트

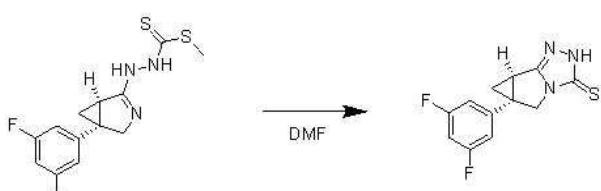


[0804]

[0805] 메탄올 (10 mL) 내 (*1S,5R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-엔 (1.07 g, 4.79 mmol)의 교반 용액에 메틸 히드라진카보디티오에이트 (0.586 g, 4.79 mmol)를 조금씩 부가하였다. 상기 용액을 실온에서 1 h 동안 교반하고, 이후 건조까지 증발시켜 무색 발포물을 얻었다. (수율: 1.5 g, 90%).

[0806]

단계 5: 메틸 (*5aS,6aR*)-5*a*-(3,5-디플루오로페닐)-5,*5a*,6,*6a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-3(2H)-온



[0807]

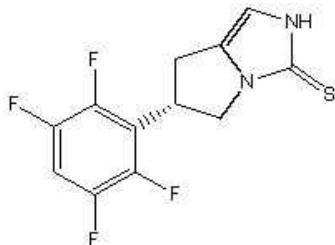
[0808] *N,N*-디메틸포름아미드 (25 mL) 내 메틸 2-((*1R,5S*)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-2-엔-2-일)히드라진카보디티오에이트 (1.5 g, 4.79 mmol)의 교반 용액을 환류에서 불활성 대기 하에서 1 h 동안 가열하였다. 혼합물을 이후 실온까지 냉각하고, 열음에 붓고 30 min 동안 교반하였다. 얻어진 침전물을 여과제거하고 필터 케이크를 물로 세척하고 에틸 아세테이트 내에 용해시켰다. 유기 상을 물로 다시 세척하고, MgSO4 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 크로마토그래피 (디클로로메탄 - 메탄올; 98:2), 이후 석유

에테르 - 디에틸 에테르 혼합물로 분쇄에 의해 생성물을 회백색 고체로서 얻었다. (수율: 0.104 g, 7%).

[0809] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 13.19 (1 H, br s), 7.20 (2 H, m), 7.15 (1 H, tt, *J* = 2.3, 9.3 Hz), 4.25 (1 H, dd, *J* = 11.9, 0.7 Hz), 4.09 (1 H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.13 (1 H, ddd, *J* = 0.8, 4.4, 8.7 Hz), 1.80 (1 H, dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz), 1.47 (1 H, dd, *J* = 5.6, 4.3 Hz).

[0810] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 163.7, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 157.9, 143.6, 143.6, 143.5, 110.6, 110.6, 110.5, 110.4, 102.7, 102.5, 102.4, 49.1, 36.9, 23.0, 21.0.

[0811] 실시예 61: (*S*)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온



[0812]

[0813] (*E*)-1,2,4,5-테라플루오로-5-(2-나트로비닐)벤젠 (촉매로서 4-((*R*)-하이드록시)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여)를 실시예 59에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (*S*)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 짙은 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0814] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.86 (1 H, br s), 7.86 (1 H, m), 6.64 (1 H, s), 4.54 (1 H, quin, *J* = 8.5 Hz), 4.20 (1 H, dd, *J* = 11.6, 9.2 Hz), 3.79 (1 H, dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz), 3.33 (1 H, m), 2.97 (1 H, dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz).

[0815] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 155.9, 146.3, 145.3, 144.7, 143.6, 132.0, 120.5, 120.4, 120.3, 106.7, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 35.8, 29.4.

[0816] 실시예 62: (*R*)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온



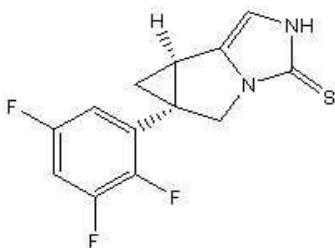
[0817]

[0818] (*E*)-1,2,4,5-테라플루오로-5-(2-나트로비닐)벤zen (촉매로서 4-((*S*)-하이드록시)((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 70877-75-7)를 사용하여)를 실시예 58에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (*R*)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0819] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.86 (1 H, br s), 7.85 (1 H, tt, *J* = 10.4, 7.6 Hz), 6.64 (1 H, m), 4.54 (1 H, m), 4.20 (1 H, dd, *J* = 11.7, 9.2 Hz), 3.79 (1 H, dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz), 3.33 (1 H, m), 2.97 (1 H, ddd, *J* = 1.2, 8.0, 16 Hz).

[0820] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 155.9, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 132, 120.5, 106.7, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 35.8, 29.4.

[0821] 실시예 63: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(2,3,5-트리플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0822]

[0823] 2,3,5-트리플루오로페닐아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,3,5-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0824]

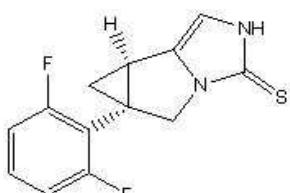
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.78 (1 H, br s), 7.50 (1 H, m), 7.19 (1 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.12 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.88 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.95 (1 H, dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz), 1.67 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz), 1.22 (1 H, m).

[0825]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 157.8, 157.8, 156.7, 156.2, 156.2, 150.5, 150.4, 150.3, 148.9, 148.8, 148.7, 147.3, 147.2, 147.2, 145.7, 145.6, 145.6, 145.5, 134.3, 130.2, 130.1, 130.0, 112.3, 112.2, 106.3, 105.3, 105.2, 105.1, 105.0, 51.2, 51.2, 32.6, 32.5, 22.5, 21.1.

[0826]

실시예 64: (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0827]

[0828] 2,6-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0829]

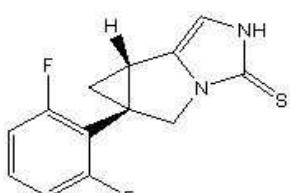
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.78 (1 H, br s), 7.43 (1 H, m), 7.13 (2 H, m), 6.70 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.70 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.71 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz), 1.65 (1 H, dd, *J* = 8.2, 5.6 Hz), 1.28 (1 H, t, *J* = 4.9 Hz).

[0830]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 162.7, 162.6, 161, 161, 156.6, 134.6, 130.5, 130.4, 130.3, 115.2, 115.1, 115.0, 112, 112.0, 111.8, 111.8, 106.4, 51.6, 26.4, 21.7, 21.4.

[0831]

실시예 65: (5a*R*,6a*S*)-5a-(2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0832]

[0833] 2,6-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (*S*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*R*,6a*S*)-5a-(2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

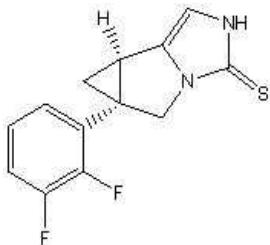
[0834]

¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.78 (1 H, br s), 7.43 (1 H, m), 7.13 (2 H, m), 6.70 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, *J* =

12.2 Hz), 3.70 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 2.71 (1 H, dd, J = 8.3, 4.3 Hz), 1.65 (1 H, dd, J = 8.2, 5.6 Hz), 1.28 (1 H, t, J = 4.9 Hz).

[0835] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 162.7, 162.6, 161, 161, 156.6, 134.6, 130.5, 130.4, 130.3, 115.2, 115.1, 115, 112, 112, 111.9, 111.8, 106.4, 51.6, 26.4, 21.7, 21.4.

[0836] **실시예 66:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,3-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0837]

2,3-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,3-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 염은 황색 고체로서 분리하였다.

[0839]

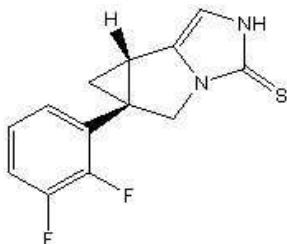
^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.77 (1 H, br s), 7.39 (1 H, m), 7.23 (1 H, m), 7.20 (1 H, m), 6.70 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 4.12 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 3.85 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 2.87 (1 H, dd, J = 8.4, 4.3 Hz), 1.65 (1 H, dd, J = 8.4, 5.4 Hz), 1.21 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0840]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 156.7, 150.7, 150.6, 150.4, 150.3, 149, 148.9, 148.7, 148.6, 134.5, 129.1, 129.1, 125.6, 124.9, 124.9, 124.9, 124.8, 116.9, 116.8, 106.2, 51.5, 51.5, 32.5, 32.5, 22.1, 20.9.

[0841]

실시예 67: (5a*R*,6a*S*)-5a-(2,3-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0842]

2,3-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (*S*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*R*,6a*S*)-5a-(2,3-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0844]

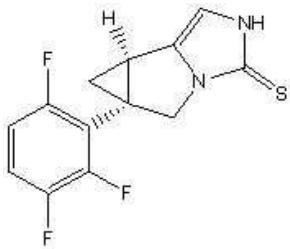
^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.77 (1 H, br s), 7.39 (1 H, m), 7.23 (1 H, m), 7.20 (1 H, m), 6.70 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 4.12 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 3.85 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 2.87 (1 H, dd, J = 8.4, 4.3 Hz), 1.65 (1 H, dd, J = 8.4, 5.4 Hz), 1.21 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0845]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 156.7, 150.6, 150.6, 150.4, 150.3, 149, 148.9, 148.7, 148.6, 134.5, 129.1, 129.1, 125.6, 124.9, 124.8, 124.8, 124.8, 116.9, 116.7, 106.2, 51.5, 51.5, 32.5, 32.4, 22.1, 20.9.

[0846]

실시예 68: (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,3,6-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0847]

[0848] 2,3,6-트리플루오로페닐아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,3,6-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 엷은 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0849]

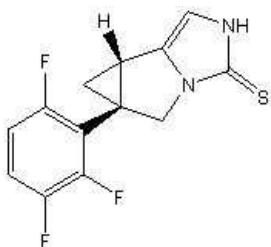
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.79 (1 H, br s), 7.50 (1 H, m, J = 9.4, 5.0 Hz), 7.17 (1 H, m), 6.71 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 4.06 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 3.76 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 8.3, 4.3 Hz), 1.69 (1 H, dd, J = 8.2, 5.6 Hz), 1.31 (1 H, t, J = 5.0 Hz).

[0850]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 158.1, 158.1, 156.6, 156.5, 156.5, 150.2, 150.2, 150.1, 150.1, 148.6, 148.5, 148.5, 148.4, 147.4, 147.3, 145.8, 145.7, 134.3, 117.2, 117.2, 117.1, 117.1, 117.1, 117.0, 117.0, 111.7, 111.6, 111.6, 111.5, 111.5, 111.4, 106.5, 51.4, 26.5, 21.5, 21.3.

[0851]

실시예 69: (5a*R*,6a*S*)-5a-(2,3,6-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0852]

[0853] 2,3,6-트리플루오로페닐아세토니트릴 및 (*S*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*R*,6a*S*)-5a-(2,3,6-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0854]

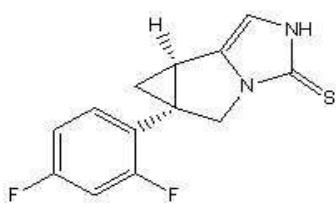
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.79 (1 H, br s), 7.50 (1 H, m, J = 9.4, 5.0 Hz), 7.17 (1 H, m), 6.71 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 4.06 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 3.76 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 8.3, 4.3 Hz), 1.69 (1 H, dd, J = 8.2, 5.6 Hz), 1.31 (1 H, t, J = 5.0 Hz).

[0855]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 158.1, 156.6, 156.5, 150.2, 150.2, 150.1, 150.1, 148.6, 148.5, 148.5, 148.4, 147.3, 147.3, 145.8, 145.6, 134.3, 117.2, 117.2, 117.1, 117.1, 117.0, 117.0, 117.0, 111.6, 111.4, 106.5, 51.3, 26.5, 21.5, 21.3.

[0856]

실시예 70: (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,4-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



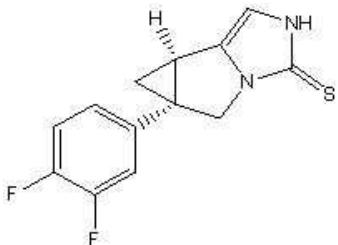
[0857]

[0858] 2,4-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,4-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0859] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.76 (1 H, br s), 7.47 (1 H, td, *J* = 8.7, 6.6 Hz), 7.29 (1 H, ddd, *J* = 10.9, 9.2, 2.6 Hz), 7.08 (1 H, tdd, *J* = 1.0, 2.8, 8.6 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz), 4.08 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.77 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.77 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz), 1.62 (1 H, dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz), 1.15 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

[0860] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 162.7, 162.6, 162.6, 162.6, 161.1, 161, 161, 160.9, 156.6, 134.7, 131.8, 131.8, 131.8, 131.7, 123.1, 123, 123, 122.9, 111.6, 111.5, 111.4, 111.4, 106.1, 104.4, 104.2, 104, 51.7, 32.2, 21.8, 20.7.

[0861] **실시예 71:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(3,4-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



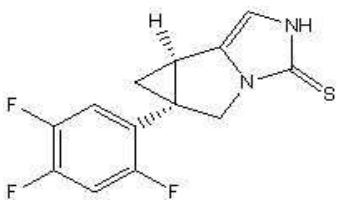
[0862]

[0863] 3,4-디플루오로페닐아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(3,4-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0864] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.74 (1 H, br s), 7.48 (1 H, ddd, *J* = 12.1, 7.7, 2.1 Hz), 7.39 (1 H, dt, *J* = 10.5, 8.7 Hz), 7.21 (1 H, m), 6.66 (1 H, s), 4.20 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.99 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.89 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz), 1.64 (1 H, dd, *J* = 8.2, 5.3 Hz), 1.13 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

[0865] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 156.7, 150.2, 150.1, 149.2, 149.1, 148.6, 148.5, 147.6, 147.5, 137.9, 137.9, 137.8, 137.8, 134.8, 123.9, 123.9, 123.8, 123.8, 117.5, 117.4, 116.4, 116.3, 105.9, 51.2, 36.1, 24.4.

[0866] **실시예 72:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,4,5-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



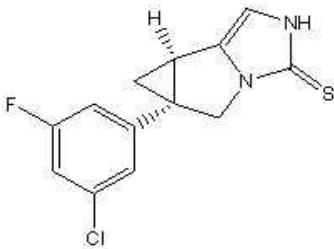
[0867]

[0868] 2,4,5-트리플루오로페닐아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5a*S*,6a*R*)-5a-(2,4,5-트리플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0869] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.76 (1 H, br s), 7.59 (2 H, m), 6.69 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.08 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.81 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.86 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz), 1.65 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz), 1.17 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

[0870] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 157.9, 157.8, 156.6, 156.2, 156.2, 149.5, 149.4, 149.4, 147.9, 147.8, 147.7, 146.6, 146.6, 145.0, 145.0, 134.5, 123.8, 123.8, 123.8, 123.7, 118.7, 118.7, 118.6, 118.6, 106.4, 106.3, 106.2, 106.1, 51.5, 51.4, 32.2, 22.2, 21.0.

[0871] **실시예 73:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0872]

[0873] 2-(3-클로로-5-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0874]

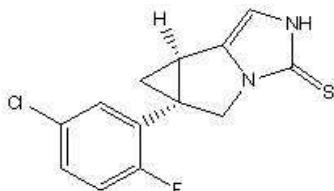
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.74 (1 H, br s), 7.31 (2 H, m), 7.26 (1 H, ddd, *J* = 1.7, 2.2, 10.1 Hz), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz), 4.23 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.04 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.01 (1 H, dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz), 1.67 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz), 1.17 (1 H, dd, *J* = 4.4, 5.2 Hz).

[0875]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 163.1, 161.4, 156.8, 144.8, 144.7, 134.5, 134.2, 134.1, 123.1, 123.1, 114.3, 114.2, 113, 112.8, 105.9, 50.7, 36.3, 36.3, 25.1, 22.8.

[0876]

실시예 74: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0877]

[0878] 2-(5-클로로-2-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 옅은 황색 고체로서 분리하였다.

[0879]

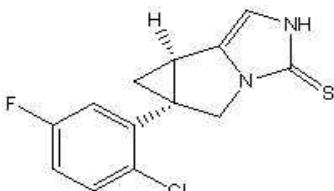
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.76 (1 H, br s), 7.49 (1 H, dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz), 7.43 (1 H, ddd, *J* = 8.7, 4.3, 2.8 Hz), 7.30 (1 H, dd, *J* = 9.9, 8.9 Hz), 6.69 (1 H, s), 4.10 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.81 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.89 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz), 1.67 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz), 1.17 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

[0880]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 159.7, 156.6, 134.6, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 106.2, 51.5, 51.5, 32.6, 22.1, 20.9.

[0881]

실시예 75: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(2-클로로-5-플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0882]

[0883] 2-(2-클로로-5-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란을 실시예 53에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(2-클로로-5-플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 옅은 황색 고체로서 분리하였다.

[0884]

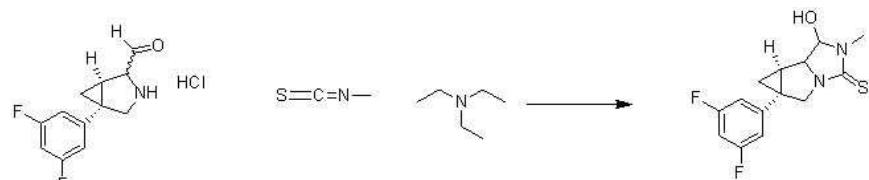
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.76 (1 H, br s), 7.56 (1 H, dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz), 7.39 (1 H, dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz), 7.24 (1 H, td, *J* = 8.5, 3.1 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz), 4.08 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.76 (1 H, d,

$J = 12.0$ Hz), 2.77 (1 H, dd, $J = 8.4, 4.3$ Hz), 1.69 (1 H, dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz), 1.20 (1 H, dd, $J = 5.3, 4.4$ Hz).

[0885] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.5, 159.9, 156.5, 139.2, 139.1, 134.9, 131.2, 131.2, 130.4, 130.4, 118.9, 118.8, 116.6, 116.4, 106.2, 51.2, 36.4, 22.1, 21.8.

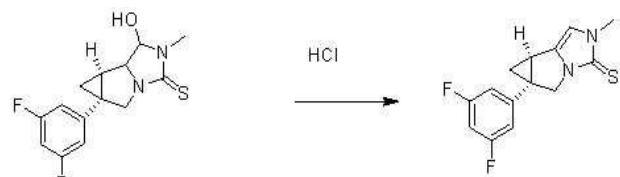
[0886] **실시예 76 :** (5a*S*,6a*R*)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2H)-티온

[0887] 단계 1: (5a*S*,6a*R*)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-1-하이드록시-2-메틸헥사하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2H)-*E*온



[0888] [0889] 디클로로메탄 (4.4 mL) 내 (1*R*,5*S*)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카브알데히드 하이드로클로라이드 (실시예 53 단계 10와 유사한) (0.460 g, 1.771 mmol)의 용액에 이소티오시아네이토메탄 (0.155 g, 2.126 mmol) 및 트리에틸아민 (0.299 mL, 2.126 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 물로 급냉시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 - 석유 에테르; 1:6)에 의해 생성물을 갈색 고체로서 얻었다. (수율: 0.129 g, 29%).

[0890] 단계 2: (5a*S*,6a*R*)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2H)-*E*온

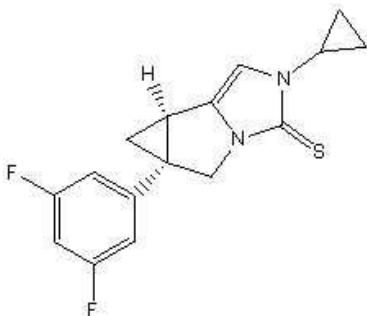


[0891] [0892] 에탄올 (0.801 mL) 및 물 (0.801 mL)의 혼합물 내 (5a*S*,6a*R*)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-1-하이드록시-2-메틸헥사하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2H)-티온 (0.095 g, 0.321 mmol)의 교반 용액에 6 M HCl (0.107 mL, 0.641 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 2 h 동안 가열하였다. 이후, 혼합물을 실온 까지 냉각하고, 에탄올을 진공 하에서 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄으로 추출하고, 이후 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 갈색 고체를 얻었고 이를 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 - 석유 에테르; 1:1)에 의해 정제하였다. 생성물을 갈색 고체로서 분리하였다. (수율: 0.067 g, 54%).

[0893] ^1H NMR (CDCl_3): 6.78 (2 H, m), 6.74 (1 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.31 (1 H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.20 (1 H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.57 (3 H, s), 2.62 (1 H, dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz), 1.69 (1 H, dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz), 1.18 (1 H, dd, $J = 5.4, 4.3$ Hz).

[0894] ^{13}C NMR (CDCl_3): 164.1, 164, 162.4, 162.3, 158, 143.3, 143.2, 143.1, 133.3, 110.3, 110.2, 110.1, 110.1, 109.7, 103.1, 103, 102.8, 52.7, 36.2, 34.8, 24.2, 23.2.

[0895] **실시예 77:** (5a*S*,6a*R*)-2-시클로프로필-5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2H)-티온



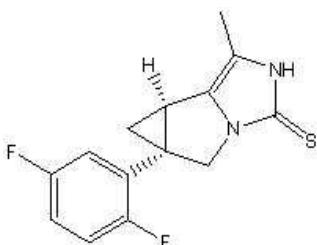
[0896]

[0897] (*1R,5S*)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카브알데히드 하이드로클로라이드를 실시예 76에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (*5aS,6aR*)-2-시클로프로필-5a-(3,5-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온으로 전환시키고 생성물을 갈색 고체로서 분리하였다.

[0898] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.12 (3 H, m), 6.79 (1 H, s), 4.25 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.08 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.37 (1 H, m), 3.00 (1 H, dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz), 1.68 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz), 1.20 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz), 0.93 (2 H, m), 0.86 (2 H, m).

[0899] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 163.4, 163.3, 161.7, 161.7, 158.7, 144.7, 144.6, 144.6, 132.8, 110.2, 110.2, 110.1, 110.0, 107.6, 102.3, 102.2, 102.0, 51.4, 35.8, 35.8, 29.5, 25.1, 23.0, 6.4, 6.4.

[0900] 실시예 78: (*5aS,6aR*)-5a-(2,5-디플루오로페닐)-1-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



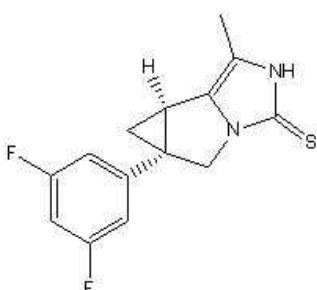
[0901]

[0902] 화합물을 (*5S*)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-5-(2,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카복시산 및 메틸마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하고 황색 고체로서 분리하였다.

[0903] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.66 (1 H, br s), 7.28 (2 H, m), 7.20 (1 H, m), 4.06 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.78 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.86 (1 H, dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz), 2.09 (1 H, m), 2.04 (3 H, s), 1.63 (1 H, dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz), 1.13 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

[0904] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 155.7, 130.3, 128.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 117.2, 117.1, 117.0, 116.9, 116.8, 115.9, 115.8, 115.7, 115.7, 114.8, 51.5, 32.5, 22.4, 20.3, 9.4.

[0905] 실시예 79: (*5aS,6aR*)-5a-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0906]

[0907] 화합물을 (*5S*)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-5-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카복시산 및 메

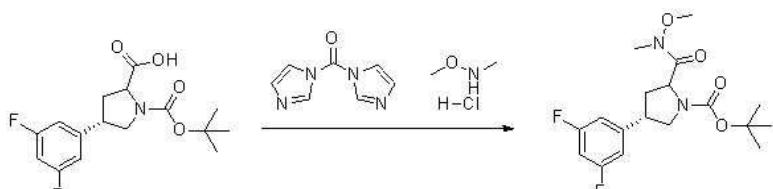
틸마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하고 황색 고체로서 분리하였다.

[0908] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 1.63 (1 H, br s), 7.10 (3 H, m), 4.17 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.00 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.97 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz), 2.03 (3 H, s), 1.65 (1 H, dd, *J* = 8.2, 5.1 Hz), 1.15 (1 H, m).

[0909] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156, 145, 130.2, 114.5, 110, 110, 109.9, 109.9, 102.1, 50.7, 36.1, 25.4, 22.4, 9.4.

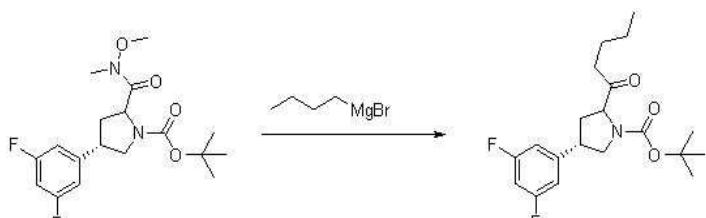
[0910] 실시예 80: (*S*)-1-부틸-6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온

[0911] 단계 1: (*4S*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트



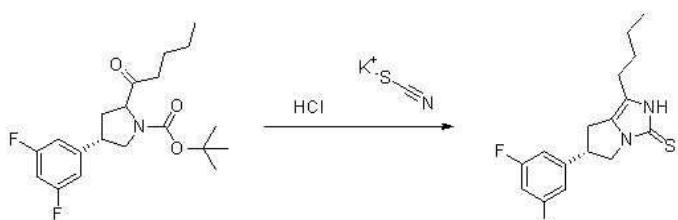
[0912] [0913] 건조 디클로로메탄 (10 mL) 내 (*4S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카복시산 (실시 예 58 단계 9와 유사한) (0.982 g, 3 mmol)의 용액에 디(1*H*-이미다졸-1-일)메탄온 (0.584 g, 3.60 mmol)를 조금씩 실온에서 부가하고 혼합물을 30 min 동안 교반하였다. 이후, *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.351 g, 3.60 mmol)를 부가하고 교반을 실온에서 40 h 동안 계속하였다. 반응물을 이후 물로 세척하고, 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 2:1)에 의해 생성물을 회백색 고체로서 얻었다. (수율: 0.92 g, 83%).

[0914] 단계 2: *tert*-부틸 (*4S*)-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-펜타노일피롤리딘-1-카복실레이트



[0915] [0916] 건조 테트라하이드로푸란 (2 mL) 내 (*4S*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.40 g, 1.08 mmol)의 용액에 2 M 부틸마그네슘 브로마이드 (1.62 mL, 3.24 mmol)를 0~5 °C에서 질소 하에서 부가하였다. 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고 3 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 1 M HCl에 붓고 이후 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 상을 식염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조 까지 증발시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 9:1)에 의해 생성물을 무색 오일로서 얻었다. (수율: 0.2 g, 50%).

[0917] 단계 3: (*S*)-1-벤질-6-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-*E*온



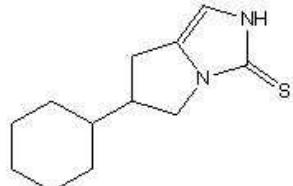
[0918] [0919] 디옥산 내 (*4S*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-펜타노일피롤리딘-1-카복실레이트 (0.19 g, 0.517 mmol) 및 4 M HCl (2.59 mL, 10.34 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 이후 실온까지 냉각하고 건조까지 증발시켰다. 그리하여 얻어진 오일 상 잔사를 에탄올 (2 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 내에 용해시키고, 이후 포타슘 티오시아네이트 (0.055 g, 0.569 mmol) 및 6 M HCl (0.043 mL, 0.259 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 환류 하에서 1 h 동안 교반하고, 이후 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하

고, 에탄올 물 (1:1)의 혼합물로 세척하고 진공 하에서 50 °C에서 건조시켜 생성물을 얻은 베이지색 분말로서 얻었다. (수율: 0.12 g, 75%).

[0920] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.71 (1 H, s), 7.13 (3 H, m), 4.14 (1 H, dd, *J* = 11.2, 7.9 Hz), 4.07 (1 H, quin, *J* = 8.1 Hz), 3.67 (1 H, dd, *J* = 11.1, 8.3 Hz), 3.20 (1 H, dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz), 2.84 (1 H, dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz), 2.35 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.50 (2 H, m), 1.26 (2 H, m), 0.86 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz).

[0921] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 155.1, 145.8, 145.7, 145.6, 127.6, 120, 110.8, 110.7, 110.6, 110.6, 102.6, 102.5, 102.3, 49.9, 46.5, 30.4, 29.8, 23.6, 21.5, 13.6.

[0922] **실시예 81:** 6-시클로헥실-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온



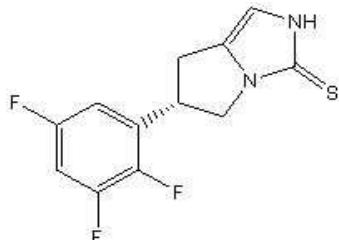
[0923]

[0924] 화합물을 디에틸 2-(1-시클로헥실-2-니트로에틸)말로네이트 (Liu, Jin-ming; Wang, Xin; Ge, Ze-mei; Sun, Qi; Cheng, Tie-ming; Li, Run-tao *Tetrahedron* (2011), 67(3), 636-640)로부터 실시예 58와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0925] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.68 (1 H, br s), 6.52 (1 H, s), 3.84 (1 H, dd, *J* = 11.3, 7.9 Hz), 3.33 (1 H, dd, *J* = 9.0, 11.5 Hz), 2.86 (1 H, ddd, *J* = 0.8, 7.8, 15.1 Hz), 2.57 (1 H, m), 2.47 (1 H, m), 1.65 (5 H, m), 1.43 (1 H, m), 1.18 (3 H, m), 0.96 (2 H, m).

[0926] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 155.6, 133.2, 106.3, 48.4, 47.8, 41, 30.7, 30.4, 27.5, 25.9, 25.5.

[0927] **실시예 82:** (*S*)-6-(2,3,5-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



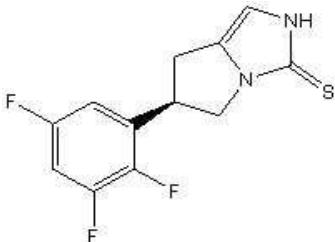
[0928]

[0929] 화합물을 (*E*)-1,2,5-트리플루오로-3-(2-니트роб이닐)벤젠으로부터 촉매로서 4-((*R*)-하이드록시((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 CAS # 524-63-0)를 사용하여 실시예 59와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0930] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.84 (1 H, br s), 7.48 (1 H, m), 7.21 (1 H, m), 6.65 (1 H, m), 4.33 (1 H, quin, *J* = 8.2 Hz), 4.17 (1 H, dd, *J* = 11.3, 8.1 Hz), 3.77 (1 H, dd, *J* = 11.4, 8.1 Hz), 3.26 (1 H, ddd, *J* = 15.4, 8.2, 0.9 Hz), 2.94 (1 H, ddd, *J* = 15.4, 8.5, 1.5 Hz).

[0931] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 158.1, 158.1, 158.0, 158.0, 156.5, 156.5, 156.4, 156.4, 156.1, 150.6, 150.5, 150.4, 148.9, 148.8, 148.7, 145.7, 145.7, 145.6, 145.6, 144.1, 144.1, 144.0, 144.0, 131.9, 131.5, 131.4, 131.4, 131.3, 110.7, 110.5, 107.0, 104.9, 104.7, 104.7, 104.5, 49.0, 40.3, 30.0.

[0932] 실시예 83: (R)-6-(2,3,5-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-파롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온



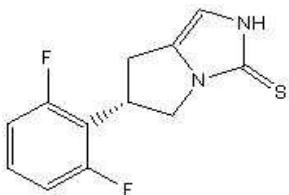
[0933]

[0934] 화합물을 (E)-1,2,5-트리플루오로-3-(2-나트로비닐)벤젠으로부터 촉매로서 4-((S)-하이드록시((1S,2R,4S,5R)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 70877-75-7)를 사용하여 실시예 58와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 분말로서 분리하였다.

[0935] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.84 (1 H, br s), 7.48 (1 H, m), 7.21 (1 H, m), 6.65 (1 H, m), 4.33 (1 H, quin, *J* = 8.2 Hz), 4.17 (1 H, dd, *J* = 11.3, 8.1 Hz), 3.77 (1 H, dd, *J* = 11.4, 8.1 Hz), 3.26 (1 H, ddd, *J* = 15.4, 8.2, 0.9 Hz), 2.94 (1 H, ddd, *J* = 15.4, 8.5, 1.5 Hz).

[0936] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 158.1, 158.1, 158.0, 158.0, 156.5, 156.5, 156.4, 156.4, 156.1, 150.6, 150.5, 150.4, 148.9, 148.8, 148.7, 145.7, 145.7, 145.6, 145.6, 144.1, 144.1, 144.0, 144.0, 131.9, 131.5, 131.4, 131.4, 131.3, 110.7, 110.5, 107.0, 104.9, 104.7, 104.7, 104.5, 49.1, 40.3, 30.0.

[0937] 실시예 84: (S)-6-(2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-파롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온



[0938]

[0939] 화합물을 촉매로서 4-((R)-하이드록시((1S,2S,4S,5R)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여 (E)-1,3-디플루오로-2-(2-나트로비닐)벤젠으로부터 실시예 59와 유사한 방식으로 제조하고 녹색 분말로서 분리하였다.

[0940] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.84 (1 H, br s), 7.41 (1 H, m), 7.13 (2 H, m), 6.63 (1 H, m), 4.47 (1 H, quin, *J* = 8.7 Hz), 4.17 (1 H, dd, *J* = 10.8, 9.8 Hz), 3.73 (1 H, dd, *J* = 11.4, 8.2 Hz), 3.29 (1 H, dd, *J* = 15.8, 9.3 Hz), 2.92 (1 H, dd, *J* = 15.8, 8.4 Hz).

[0941] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.6, 161.6, 160.0, 159.9, 155.9, 132.3, 129.8, 129.7, 129.7, 116.7, 116.6, 116.4, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 106.6, 48.6, 35.3, 29.6.

[0942] 실시예 85: (S)-6-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-파롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온



[0943]

[0944] 화합물을 촉매로서 4-((R)-하이드록시((1S,2S,4S,5R)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여 (E)-1-클로로-2,4-디플루오로-3-(2-나트로비닐)벤젠으로부터 실시예 59와 유사한 방식으로 제조하고 백색 분말로서 분리하였다.

[0945] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.85 (1 H, br s), 7.61 (1 H, td, *J* = 8.7, 5.6 Hz), 7.22 (1 H, dt, *J* = 1.6, 9.6 Hz), 6.63 (1 H, s), 4.50 (1 H, quin, *J* = 8.5 Hz), 4.18 (1 H, dd, *J* = 11.5, 9.3 Hz), 3.75 (1 H, dd, *J* =

11.7, 7.7 Hz), 3.31 (1 H, dd, J = 9.4, 16 Hz), 2.93 (1 H, dd, J = 15.8, 7.8 Hz).

[0946] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.8, 155, 154.9, 132.3, 129.7, 129.7, 118.9, 118.8, 118.7, 116.1, 116.1, 116, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 106.6, 48.5, 35.7, 29.5.

[0947] **실시예 86:** (*R*)-6-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[0948]

[0949] 화합물을 촉매로서 4-((*S*)-하이드록시((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 70877-75-7)를 사용하여 (*E*)-1-클로로-2,4-디플루오로-3-(2-나트로비닐)벤젠으로부터 실시예 58와 유사한 방식으로 제조하고 백색 분말로서 분리하였다.

[0950]

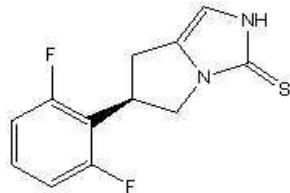
^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.85 (1 H, br s), 7.61 (1 H, td, J = 8.7, 5.6 Hz), 7.22 (1 H, dt, J = 1.6, 9.6 Hz), 6.63 (1 H, s), 4.50 (1 H, quin, J = 8.5 Hz), 4.18 (1 H, dd, J = 11.5, 9.3 Hz), 3.75 (1 H, dd, J = 11.7, 7.7 Hz), 3.31 (1 H, dd, J = 9.4, 16 Hz), 2.93 (1 H, dd, J = 15.8, 7.8 Hz).

[0951]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.8, 155, 154.9, 132.2, 129.7, 129.6, 118.9, 118.8, 118.7, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 106.6, 48.5, 35.7, 29.5.

[0952]

실시예 87: (*R*)-6-(2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[0953]

[0954] 화합물을 촉매로서 4-((*S*)-하이드록시((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 70877-75-7)를 사용하여 (*E*)-1,3-디플루오로-2-(2-나트로비닐)벤젠으로부터 실시예 58와 유사한 방식으로 제조하고 백색 분말로서 분리하였다.

[0955]

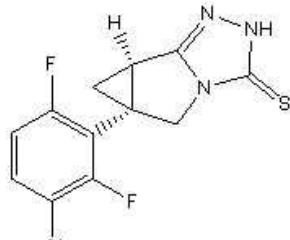
^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.84 (1 H, br s), 7.41 (1 H, m), 7.13 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 6.63 (1 H, s), 4.47 (1 H, quin, J = 8.7 Hz), 4.17 (1 H, m), 3.73 (1 H, dd, J = 11.4, 8.2 Hz), 3.29 (1 H, dd, J = 15.7, 9.2 Hz), 2.92 (1 H, br dd, J = 15.7, 8.4 Hz).

[0956]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.6, 161.6, 160.0, 159.9, 155.8, 132.3, 129.8, 129.8, 129.7, 116.7, 116.6, 116.4, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 106.6, 48.6, 35.3, 29.6.

[0957]

실시예 88: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[2,1-*c*][1,2,4]트리아졸-3(2*H*)-티온



[0958]

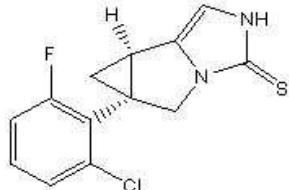
[0959] 화합물을 *tert*-부틸 (((1*S*,2*R*)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸)카바메

이트로부터 실시예 60와 유사한 방식으로 제조하고 분홍색 고체로서 분리하였다.

[0960] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 13.30 (1 H, s), 7.67 (1 H, td, *J* = 8.7, 5.6 Hz), 7.24 (1 H, td, *J* = 9.1, 1.4 Hz), 4.12 (1 H, d, *J* = 12.6 Hz), 3.86 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.95 (1 H, dd, *J* = 8.9, 4.2 Hz), 1.81 (1 H, dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz), 1.68 (1 H, m).

[0961] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 163.6, 161.2, 161.1, 159.5, 159.5, 157.8, 157.7, 157.5, 156.1, 156.0, 130.8, 130.7, 116.1, 116.0, 115.9, 115.8, 115.8, 115.7, 115.7, 113.0, 113.0, 112.9, 112.8, 49.5, 27.3, 20.1, 19.6.

[0962] 실시예 89: (5a*S*,6a*R*)-5a-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



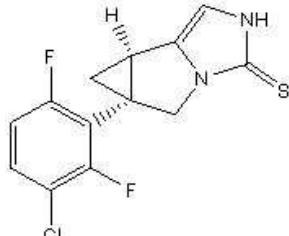
[0963]

[0964] 화합물을 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0965] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.78 (1 H, br s), 7.42 (1 H, m), 7.38 (1 H, m), 7.27 (1 H, ddd, *J* = 9.7, 8.3, 1.2 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz), 4.04 (1 H, br d, *J* = 12.0 Hz), 3.67 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.73 (1 H, m), 1.67 (1 H, br s), 1.34 (1 H, t, *J* = 5.1 Hz).

[0966] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 162.7, 161.1, 156.5, 136.4, 134.7, 130.7, 130.6, 125.7, 125.7, 124.8, 124.7, 115.1, 114.9, 106.4, 51, 29.9, 22.8, 22.7, 22.7.

[0967] 실시예 90: (5a*S*,6a*R*)-5a-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



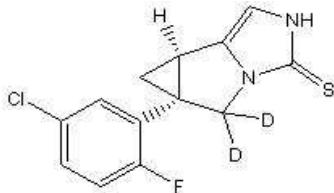
[0968]

[0969] 화합물을 2-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 오렌지색 고체로서 분리하였다.

[0970] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.80 (1 H, br s), 7.64 (1 H, m), 7.22 (1 H, t, *J* = 8.8 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.06 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.76 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.77 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz), 1.69 (1 H, dd, *J* = 8.1, 5.6 Hz), 1.31 (1 H, t, *J* = 5.0 Hz).

[0971] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.6, 156.2, 156.1, 134.3, 130.3, 130.3, 117.1, 117.0, 116.8, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 106.5, 51.4, 26.7, 21.6, 21.5.

[0972] 실시예 91: (5a*S*,6a*R*)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온-5,5-d₂



[0973]

[0974] 화합물을 환원제로서 NaBD₄를 사용하여 (실시예 53 단계 1) 2-(5-클로로-2-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (R)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 제조하고 회백색 고체로서 분리하였다.

[0975]

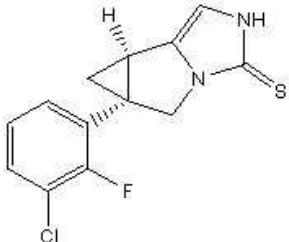
¹H NMR (DMSO-d6): 11.76 (1 H, br s), 7.49 (1 H, dd, J = 6.5, 2.6 Hz), 7.43 (1 H, ddd, J = 8.6, 4.3, 2.8 Hz), 7.30 (1 H, t, J = 9.4 Hz), 6.68 (1 H, s), 2.88 (1 H, dd, J = 8.3, 4.2 Hz), 1.67 (1 H, dd, J = 8.3, 5.4 Hz), 1.17 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0976]

¹³C NMR (DMSO-d6): 161.3, 159.7, 156.6, 134.6, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.5, 117.4, 106.1, 50.9, 32.4, 22.1, 20.8.

[0977]

[실시예 92]: (5aS,6aR)-5a-(3-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-c]օ미다졸-3(2H)-티온



[0978]

[0979] 화합물을 2-(3-클로로-2-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (R)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0980]

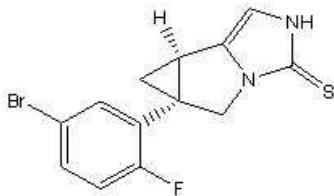
¹H NMR (DMSO-d6): 11.77 (1 H, br s), 7.54 (1 H, m), 7.39 (1 H, m), 7.21 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 6.69 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 4.11 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 3.83 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 2.86 (1 H, dd, J = 8.4, 4.3 Hz), 1.65 (1 H, dd, J = 8.4, 5.3 Hz), 1.20 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0981]

¹³C NMR (DMSO-d6): 157.8, 156.7, 156.2, 134.5, 129.9, 129.4, 129.4, 128.6, 128.5, 125.4, 125.4, 119.9, 119.8, 106.2, 51.6, 51.5, 32.8, 22.1, 20.9.

[0982]

[실시예 93]: (5aS,6aR)-5a-(5-브로모-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-c]օ미다졸-3(2H)-티온



[0983]

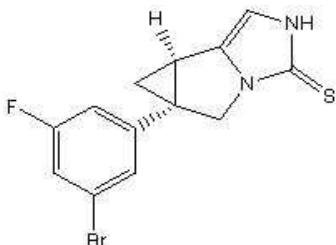
[0984] 화합물을 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (R)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 고체로서 분리하였다.

[0985]

¹H NMR (DMSO-d6): 11.76 (1 H, br s), 7.61 (1 H, dd, J = 6.7, 2.5 Hz), 7.55 (1 H, ddd, J = 8.7, 4.5, 2.6 Hz), 7.24 (1 H, dd, J = 10.1, 8.8 Hz), 6.68 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 4.09 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 3.80 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 2.88 (1 H, dd, J = 8.4, 4.3 Hz), 1.67 (1 H, dd, J = 8.4, 5.4 Hz), 1.16 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[0986] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.8, 160.2, 156.6, 134.6, 133.0, 133.0, 132.4, 132.3, 129.2, 129.1, 118.0, 117.8, 116.2, 116.2, 106.2, 51.5, 51.5, 32.6, 22.1, 20.9.

[0987] **실시예 94:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(3-브로모-5-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[0988]

[0989] 화합물을 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 짙은 황색 고체로서 분리하였다.

[0990]

^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.74 (1 H, br s), 7.43 (1 H, s), 7.43 (1 H, m), 7.29 (1 H, dt, *J* = 10.0, 1.9 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz), 4.23 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.02 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.01 (1 H, dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz), 1.67 (1 H, dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz), 1.16 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

[0991]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 163.0, 161.4, 156.8, 145.0, 145.0, 134.6, 126.0, 125.9, 122.2, 122.1, 117.1, 117.0, 113.4, 113.3, 105.9, 50.8, 36.3, 36.3, 25.1, 22.8.

[0992] **실시예 95:** (*S*)-6-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온

[0993] 단계 1: ((4*S*)-*tert*-부틸 2-(시아노(하이드록시)메틸)-4-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트

[0994]

[0995] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물을 내 (4*S*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-포밀피롤리딘-1-카복실레이트 (1.2 g, 3.85 mmol)의 교반 용액에 포타슘 시아니드 (0.301 g, 4.63 mmol)를 부가하고, 이후 cc HCl (0.319 mL, 3.85 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 8 h 동안 교반하고, 이후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켜 (4*S*)-*tert*-부틸 2-(시아노(하이드록시)메틸)-4-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트를 노란색 오일로서 얻었다. (수율: 1.44 g, 99%).

[0996]

단계 2: (4*S*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(2-에톡시-1-하이드록시-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카복실레이트

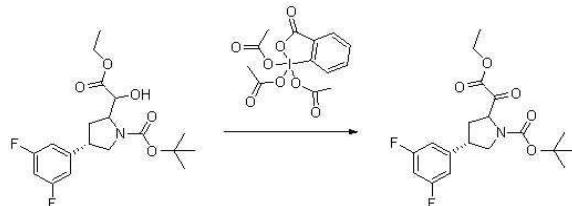
[0997]

[0998] (4*S*)-*tert*-부틸 2-(시아노(하이드록시)메틸)-4-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.43 g, 3.80 mmol) 및 2 M HCl (28.5 mL, 57.1 mmol)의 혼합물을 환류 하에서 16 h 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 혼합물을 셀레이트 플러그를 통해 여과하고 불용성 착색 침전물을 제거하고 이후 여액을 건조까지 진공 하에서 증발시켰다. 잔사를 건조 에탄올로 2회 공비증류시키고 잔사를 abs. 에탄올 (20 mL) 내에 취하였다. 그리하여 얻어진 용액을 디옥산 내 4 M HCl (9.51 mL, 38.0 mmol)로 처리하고 환류 하에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 건조까지 증발시켰다. 이후 abs. 에탄올과 공비증류시켰다. 얻어진 반고체를 abs. 에탄올 (30 mL) 내에 취하고, 트리에틸아민 부가에 의해 pH = 6-7로 중성화시키고, 이후 트리에틸아민 (0.530 mL, 3.80 mmol)의 제 2 수확물

- 78 -

을 부가하고, 이후 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (0.830 g, 3.80 mmol)를 부가하였다. 반응물을 실온에서 2 h 동안 교반시키고, 이후 건조까지 40 °C에서 중발시켰다. 잔사를 디클로로메탄 및 물 사이에서 분배시키고, 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 9:1, 이후 4:1)에 의해 황색 오일로서 생성물을 얻었다. (수율: 1.16 g, 79%).

[0999] 단계 3: (4*S*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(2-에톡시)-2-옥소아세틸)파롤리딘-1-카복실레이트

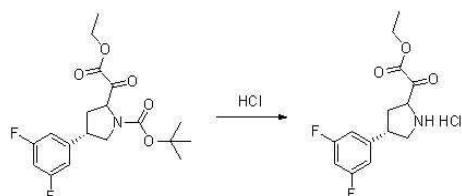


[1000]

건조 디클로로메탄 (25 mL) 내 (4*S*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(2-에톡시)-1-하이드록시-2-옥소에틸)파롤리딘-1-카복실레이트 (1.15 g, 2.98 mmol)의 교반 용액에 Dess-Martin 페아이오디난 (3-옥소-1λ⁵-벤조[d][1,2]아이오다옥솔-1,1,1(3*H*)-트리아세테이트) (1.266 g, 2.98 mmol)를 실온에서 한번에 부가하고 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 이후 잔사를 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 4:1)에 의해 정제하였다. 생성물을 노란색 오일로서 분리하였다. (1.08 g, 94% 수율).

[1002]

단계 4: 에틸 2-((4*S*)-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-2-일)-2-옥소아세테이트 하이드로클로라이드

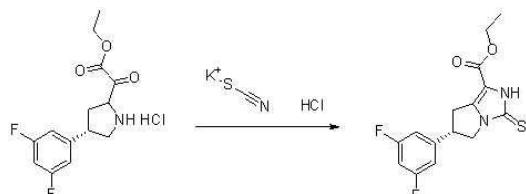


[1003]

디옥산 내 4 M HCl (5.22 mL, 20.87 mmol) 내 (4*S*)-*tert*-부틸 4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(2-에톡시)-2-옥소아세틸)파롤리딘-1-카복실레이트 (0.4 g, 1.043 mmol)의 교반 용액에 4 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (20 mL) 및 석유 에테르 (5 mL)의 혼합물로 희석하고 30 min 동안 교반하고, 이후, 얻어진 침전물을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 석유 에테르 및 진공 하에서 50 °C에서 건조시켜 에틸 2-((4*S*)-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-2-일)-2-옥소아세테이트 하이드로클로라이드를 백색 분말로서 얻었다. (수율: 0.34 g, 92%).

[1005]

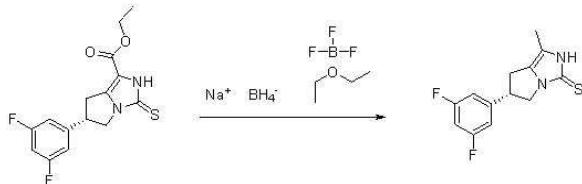
단계 5: (S)-에틸 6-(3,5-디플루오로페닐)-3-티옥소-3,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-카복실레이트



[1006]

에탄올 (5 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물 내 에틸 2-((4*S*)-4-(3,5-디플루오로페닐)파롤리딘-2-일)-2-옥소아세테이트 하이드로클로라이드 (0.33 g, 1.032 mmol), 6 M HCl (0.086 mL, 0.516 mmol) 및 포타슘 티오시아네이트 (0.110 g, 1.135 mmol)의 용액을 환류 하에서 30 min. 동안 교반하였다. 반응물을 이후 실온까지 냉각하고, 얻어진 고체를 수집하고, 에탄올 및 물 (1:1)의 혼합물로 세척하고, 진공 하에서 50 °C에서 건조시켜 (S)-에틸 6-(3,5-디플루오로페닐)-3-티옥소-3,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다. (수율: 0.28 g, 84%).

[1008] 단계 6: *S*-6-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온



[1009]

[1010] 건조 테트라하이드로푸란 (2 mL) 내 (*S*-에틸 6-(3,5-디플루오로페닐)-3-티옥소-3,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-카복실레이트 (0.1 g, 0.308 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (0.058 g, 1.542 mmol)를 부가하고, 이후 얼음-물 배쓰 냉각과 함께 봉소 트리플루오라이드 에테레이트 (0.195 mL, 1.542 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고 16 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 다시 0-5 °C로 냉각하고, 2 M HCl (1.233 mL, 2.467 mmol)로 급냉시켰다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 이후 잔사 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 1:1에 의해 (*S*-6-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-6,7-디하이드로-2*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온을 백색 분말로서 얻었다 (0.021 g, 0.079 mmol, 25.6% 수율).

[1011]

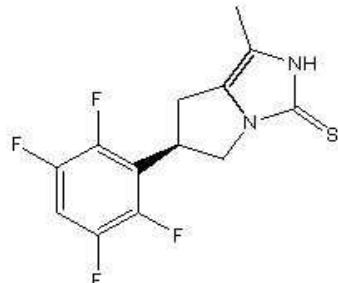
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.69 (1 H, br s), 7.13 (3 H, m), 5.76 (1 H, s), 4.15 (1 H, dd, *J* = 11.2, 7.9 Hz), 4.07 (1 H, quin, *J* = 7.8 Hz), 3.66 (1 H, dd, *J* = 11.2, 8.4 Hz), 3.18 (1 H, m), 2.82 (1 H, ddd, *J* = 15.0, 8.9, 1.3 Hz), 1.98 (3 H, s).

[1012]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 155.1, 145.7, 145.7, 145.6, 127.8, 115.4, 110.8, 110.7, 110.6, 110.6, 102.6, 102.5, 102.3, 50.0, 46.5, 30.0, 9.4.

[1013]

실시예 96: (*R*)-1-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1014]

[1015] 화합물을 (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피롤리딘-2-카복시산 및 메틸마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하고 회백색 분말로서 분리하였다.

[1016]

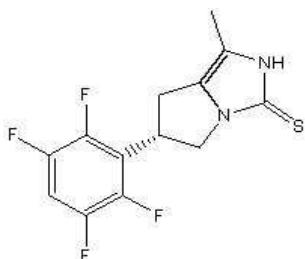
¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.74 (1 H, br s), 7.85 (1 H, m), 4.49 (1 H, quin, *J* = 8.5 Hz), 4.42 (1 H, m), 4.15 (1 H, dd, *J* = 11.6, 9.2 Hz), 3.76 (1 H, dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz), 3.27 (1 H, dd, *J* = 15.6, 9.2 Hz), 2.89 (1 H, dd, *J* = 15.4, 7.9 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1017]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 155.0, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 127.5, 120.5, 120.4, 120.3, 115.3, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 35.9, 28.6, 9.3.

[1018]

실시예 97: (*S*)-1-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1019]

화합물을 $(4S)$ -1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피롤리딘-2-카복시산 및 메틸마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하고 옅은 베이지색 분말로서 분리하였다.

[1021]

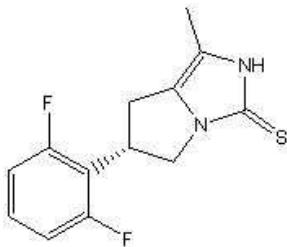
^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.74 (1 H, br s), 7.85 (1 H, m), 4.49 (1 H, quin, *J* = 8.5 Hz), 4.15 (1 H, dd, *J* = 11.6, 9.2 Hz), 3.76 (1 H, dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz), 3.27 (1 H, dd, *J* = 15.6, 9.2 Hz), 2.89 (1 H, dd, *J* = 15.4, 7.9 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1022]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 155, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 127.5, 120.5, 120.4, 120.3, 115.3, 105.9, 105.7, 105.6, 48.7, 48.4, 35.9, 28.6, 9.3.

[1023]

실시예 98: (S) -6-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1024]

[1025]

화합물을 $(4S)$ -1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(2,6-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카복시산 및 메틸마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하고 옅은 베이지색 분말로서 분리하였다.

[1026]

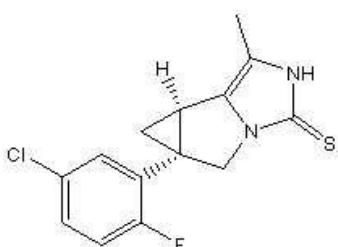
^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.72 (1 H, br s), 7.40 (1 H, m), 7.13 (2 H, m), 4.41 (1 H, quin, *J* = 8.7 Hz), 4.12 (1 H, br t, *J* = 10.1 Hz), 3.70 (1 H, dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz), 3.21 (1 H, br dd, *J* = 15.3, 9.2 Hz), 2.84 (1 H, br dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1027]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.6, 161.6, 160.0, 159.9, 155.0, 129.8, 129.7, 129.7, 127.8, 116.6, 116.5, 116.4, 115.2, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 48.6, 35.4, 28.8, 9.3.

[1028]

실시예 99: $(5\text{a}S,6\text{a}R)$ -5*a*-(5-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[1029]

[1030]

화합물을 *tert*-부틸 $(1S,5R)$ -1-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-(메톡시(메틸)카바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 및 메틸마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하였다. 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

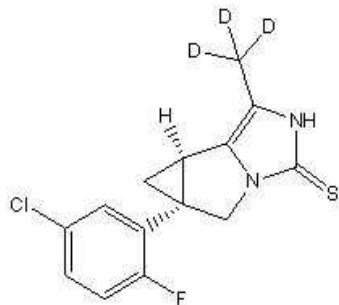
[1031]

^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.65 (1 H, br s), 7.47 (1 H, dd, *J* = 6.5, 2.6 Hz), 7.42 (1 H, ddd, *J* = 8.8, 4.4, 2.7 Hz), 7.29 (1 H, dd, *J* = 10.0, 8.9 Hz), 4.06 (1 H, d, *J* = 11.7 Hz), 3.77 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.87 (1 H, dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz), 2.04 (3 H, m), 1.64 (1 H, dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz), 1.12 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

Hz).

- ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 159.7, 155.7, 130.3, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 129.0, 128.9, 128.3, 117.6, 117.4, 114.8, 51.5, 51.5, 32.3, 22.3, 20.2, 9.4.

- 실시예 100:** (5aS,6aR)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-1-(메틸- d_3)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2- c]아미다졸-3(2H)-티온

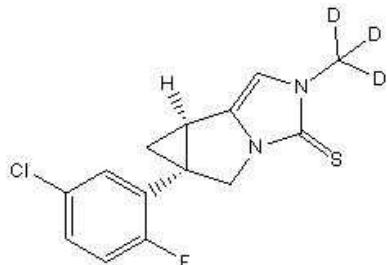


- 화합물을 *tert*-부틸 (1*S*,5*R*)-1-(5-클로로-2-풀루오로페닐)-4-(메톡시(메틸)카바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 및 메틸-*d*₃-마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하였다. 생성물을 옅은 오렌지색 고체로서 분리하였다.

- ¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.65 (1 H, s), 7.47 (1 H, dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz), 7.42 (1 H, dddd, *J* = 8.8, 4.4, 2.7 Hz), 7.29 (1 H, m), 4.06 (1 H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.77 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.87 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz), 1.64 (1 H, dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz), 1.12 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

- ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 159.7, 155.7, 155.6, 130.3, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 129.0, 128.9, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 114.7, 114.6, 51.5, 51.5, 32.3, 22.3, 20.2.

- 실시예 101:** (5aS,6aR)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-2-(메틸- d_3)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2- c]이미다졸-3(2H)-티온

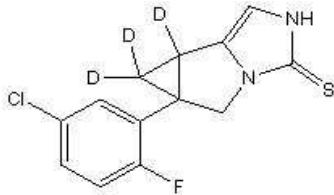


- 화합물을 $(1R,5S)-5-(5\text{-클로로}-2\text{-플루오로페닐})-3\text{-아자바이시클로[3.1.0]헥산}-2\text{-카브알데히드}$ 하이드로클로라이드 및 이소티오시아네이트메탄- d_6 로부터 실시예 76와 유사한 방식으로 제조하고 황색 오일로서 분리하였다.

- ¹H NMR (DMSO-*d*6): 7.50 (1 H, dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz), 7.43 (1 H, m), 7.30 (1 H, t, *J* = 9.5 Hz), 6.93 (1 H, s), 4.13 (1 H, br d, *J* = 12.0 Hz), 3.84 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.92 (1 H, dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz), 1.69 (1 H, dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz) 1.17 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz)

- ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 159.7, 157.2, 132.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 110.4, 52.3, 52.3, 32, 22, 1, 20, 9

- 실시예 102:** 5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-c]이미다졸-3(2H)-티⁹-6,6a-d₂



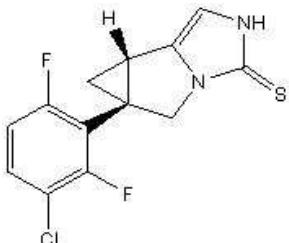
[1044]

[1045] 화합물을 2-(5-클로로-2-플루오로페닐)아세토니트릴 및 2-(클로로메틸-*d*₂)옥시란-2,3,3-*d*₃로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 고체로서 분리하였다.

[1046] ¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.76 (1 H, br s), 7.49 (1 H, dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz), 7.43 (1 H, ddd, *J* = 8.8, 4.4, 2.8 Hz), 7.30 (1 H, dd, *J* = 10.0, 8.8 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.10 (1 H, dd, *J* = 12.0, 1.8 Hz), 3.81 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz).

[1047] ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 159.7, 156.6, 134.5, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 106.2, 51.5, 51.4, 32.4, 21.6, 21.4, 21.2, 20.6, 20.5, 20.3.

[1048] 실시예 103: (5a*R*,6a*S*)-5a-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



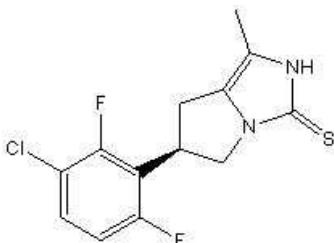
[1049]

[1050] 화합물을 2-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*S*)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 고체로서 분리하였다.

[1051] ¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.79 (1 H, br s), 7.64 (1 H, m), 7.21 (1 H, t, *J* = 8.7 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz), 4.05 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.76 (1 H, d, *J* = 12.3 Hz), 2.76 (1 H, dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 1.69 (1 H, dd, *J* = 8.2, 5.6 Hz), 1.30 (1 H, t, *J* = 5.0 Hz).

[1052] ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.6, 156.2, 156.1, 134.3, 130.3, 130.3, 117.1, 117.0, 116.8, 115.8, 115.7, 115.7, 115.6, 113.0, 112.9, 112.8, 112.8, 106.5, 51.4, 26.7, 21.6, 21.5.

[1053] 실시예 104: (*R*)-6-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



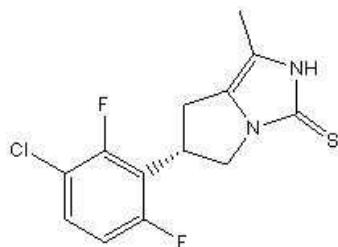
[1054]

[1055] 화합물을 (4*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)파롤리딘-2-카복시산 및 메틸마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하고 회백색 분말로서 분리하였다.

[1056] ¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.73 (1 H, br s), 7.61 (1 H, td, *J* = 8.8, 5.6 Hz), 7.21 (1 H, t, *J* = 9.5 Hz), 4.44 (1 H, quin, *J* = 8.6 Hz), 4.13 (1 H, dd, *J* = 11.4, 9.2 Hz), 3.72 (1 H, dd, *J* = 11.6, 7.9 Hz), 3.23 (1 H, m), 2.84 (1 H, dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1057] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 127.7, 118.9, 118.7, 118.6, 116.1, 116.1, 116.0, 116.0, 115.2, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 48.5, 35.8, 28.7, 9.4.

[1058] **실시예 105:** (*S*)-6-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1059]

[1060] 화합물을 (*4R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)파롤리딘-2-카복시산 및 메틸마그네슘 아이오다이드로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하고 엷은 베이지색 분말로서 분리하였다.

[1061]

^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.73 (1 H, br s), 7.61 (1 H, td, *J* = 8.8, 5.6 Hz), 7.21 (1 H, t, *J* = 9.5 Hz), 4.44 (1 H, quin, *J* = 8.6 Hz), 4.13 (1 H, dd, *J* = 11.4, 9.2 Hz), 3.72 (1 H, dd, *J* = 11.6, 7.9 Hz), 3.23 (1 H, m), 2.84 (1 H, dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1062]

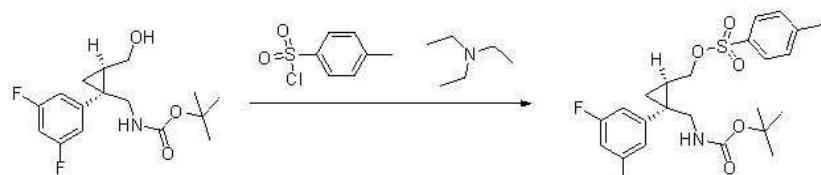
^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 127.7, 118.9, 118.7, 118.6, 116.1, 116.1, 116.0, 115.9, 115.2, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 48.5, 35.7, 28.7, 9.4.

[1063]

실시예 106: (5*aS*,6*aS*)-5*a*-(3,5-디플루오로페닐)-2,5,5*a*,6,6*a*,7-헥사하이드로-3*H*-시클로프로파[*d*]이미다조[1,5-*a*]파리딘-3-티온

[1064]

단계 1: ((*1R*,*2S*)-2-(((*tert*-부톡시카보닐)아미노)메틸)-2-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)메틸 4-메틸벤젠설포네이트

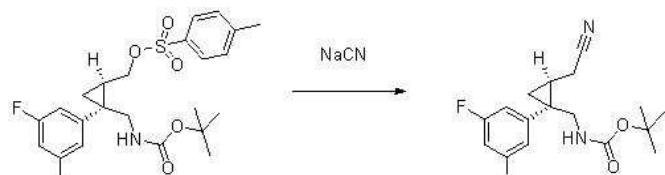


[1065]

건조 디클로로메탄 (10 mL) 내 *tert*-부틸 ((*1S*,*2R*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸카바메이트 (1.0 g, 3.19 mmol) (2-(3,5-디플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란)으로부터 실시예 53에 따라서 제조된)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.89 mL, 6.38 mmol)를 부가하고, 이후 *N,N*-디메틸파리딘-4-아민 (0.039 g, 0.319 mmol) 및 토실 클로라이드 (0.730 g, 3.83 mmol)를 0~5 °C에서 질소 하에서 부가하였다. 혼합물을 2 h 동안 엄음 내에서 교반하고 이후 30 min에 걸쳐 자연적으로 실온까지 데워지도록 방치하였다. 이후, 혼합물을 소듐 바이카보네이트 용액, 10% 시트르산으로 세척하고, 이후 MgSO₄ 상에서 건조시키고 최종적으로 증발시켜 크루드 생성물을 엷은 갈색 오일로서 얻었다 (1.37 g, 73% 수율).

[1067]

단계 2: *tert*-부틸 ((*1S*,*2S*)-2-(시아노메틸)-1-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)카바메이트



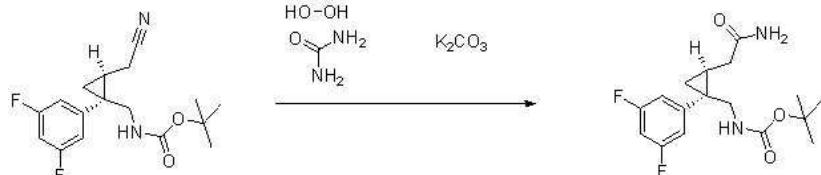
[1068]

디메틸 솔록사이드 (12 mL) 내 소듐 시아니드 (0.204 g, 4.16 mmol)의 용액에 ((*1R*,*2S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)메틸)-2-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.35 g, 2.310 mmol)를 부가하-

고 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. 반응물을 이후 물 (30 mL)로 희석하고, 이후 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 상을 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켰다. 얻어진 오일을 석유 에테르로부터 결정화하고, 여과하고 진공 하에서 건조시켜 *tert*-부틸 ((1*S*,2*S*)-2-(시아노메틸)-1-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)메틸카바메이트를 옅은 베이지색 분말로서 얻었다 (0.57 g, 77% 수율).

[1070]

단계 3: *tert*-부틸 (((1*S*,2*S*)-2-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)메틸)카바메이트



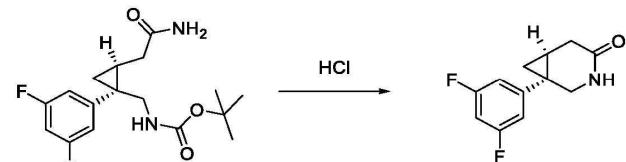
[1071]

[1072]

아세톤 (30 mL) 및 물 (10 mL)의 혼합물 내 *tert*-부틸 ((1*S*,2*S*)-2-(시아노메틸)-1-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)메틸카바메이트 (1.69 g, 5.24 mmol)의 용액에 우레아 수소 페옥사이드 부가 복합체 (2.466 g, 26.2 mmol)를 부가하고, 이후 포타슘 카보네이트 (0.145 g, 1.049 mmol)를 부가하고 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 아세톤을 이후 진공 하에서 제거하고 잔사를 물 및 에틸 아세테이트 및 석유 에테르 (1:1)의 혼합물 사이에서 분배시켰다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켜 표제 생성물을 무색 오일로서 얻었다 (1.98 g, 100% 수율).

[1073]

단계 4: (1*S*,6*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-4-온



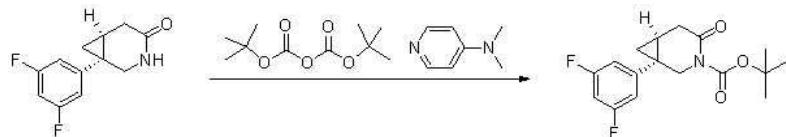
[1074]

[1075]

tert-부틸 ((1*S*,2*S*)-2-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(3,5-디플루오로페닐)시클로프로필)메틸카바메이트 (1.78 g, 5.23 mmol)를 환류 하에서 2 M HCl (39 mL, 78 mmol)과 함께 2 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 건조까지 증발시키고 이후 abs. 에탄올과 공비중류시켰다. 오일 상 잔사를 abs. 에탄올 (80 mL) 내에 용해시키고, 이후 디옥산 내 4 M HCl (13.0 mL, 52.1 mmol)를 부가하였다. 그리하여 얻어진 용액을 환류 하에서 30 min 동안 교반하고 건조까지 증발시켰다. 잔사를 메탄올 (20 mL) 내 취하고, 이후 pH를 메탄올 내 25% 소듐 메톡사이드 부가에 의해 9-10로 조정하였다. 혼합물을 밤새 50-55 °C에서 교반하였다. 메탄올을 이후 진공 하에서 제거하고, 잔사를 물로부터 결정화시켰다. 얻어진 고체를 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 (1*S*,6*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-4-온을 베이지색 분말로서 얻었다 (0.9 g, 77% 수율).

[1076]

단계 5: *tert*-부틸 (1*S*,6*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-4-옥소-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트

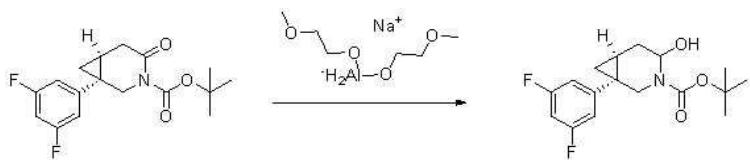


[1077]

[1078]

건조 디클로로메탄 (3 mL) 내 (1*S*,6*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-4-온 (0.88 g, 3.94 mmol) 및 *N,N*-디메틸파리딘-4-아민 (0.482 g, 3.94 mmol)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (1.291 g, 5.91 mmol)를 실온에서 조금씩 부가하였다. 혼합물을 4 h 동안 실온에서 교반하고, 이후 디클로로메탄으로 50 mL까지 희석하고 최종적으로 10% 시트르산 (25 mL)로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 실리카 패드 상에서 여과하고, 이후 여액을 건조까지 증발시켜 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-옥소-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트를 옅은 베이지색 분말로서 얻었다 (1.18 g, 93% 수율).

[1079] 단계 6: *tert*-부틸 (1*S*,6*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트

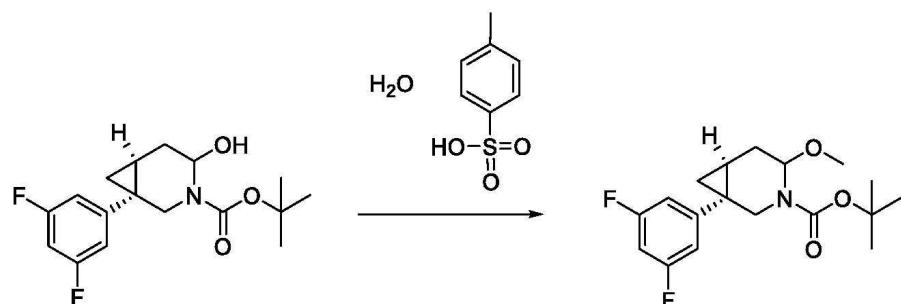


[1080]

[1081] 건조 디에틸 에테르 (18 mL) 및 테트라하이드로푸란 (6 mL)의 혼합물 내 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-옥소-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트 (1.17 g, 3.62 mmol)의 용액에 톨루엔 내 65% 적색-A1 (비스(2-메톡시에톡시)알루미늄(III) 소듐 하이드라이드) (2.17 mL, 7.24 mmol)를 한 방울씩 0-5 °C에서 부가하고 혼합물을 30 min. 동안 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 이후 포화 소듐 바이카보네이트의 차가운 용액으로 급냉시키고 주변에서 30 min 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켜 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트를 노란색 오일로서 얻었다.(1.15 g, 98% 수율).

[1082]

단계 7 *tert*-부틸 (1*S*,6*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트

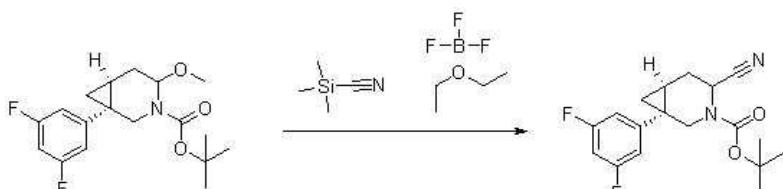


[1083]

[1084] 메탄올 (35 mL) 내 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트 (1.14 g, 3.50 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 하이드레이트 (0.067 g, 0.350 mmol)를 실온에서 부가하고 상기 용액을 24 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 1 M 소듐 히드록사이드 (0.35 mL, 0.350 mmol)로 중성화시키고 건조까지 증발시켰다. 잔사를 석유 에테르 및 에틸 아세테이트 (4:1)의 혼합물 내에 취하고, 이후 석유 에테르 - 에틸 아세테이트 (9:1)의 혼합물 내 크로마토그래피 처리하여, (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트를 무색 오일로서 얻었다 (0.71 g, 60% 수율).

[1085]

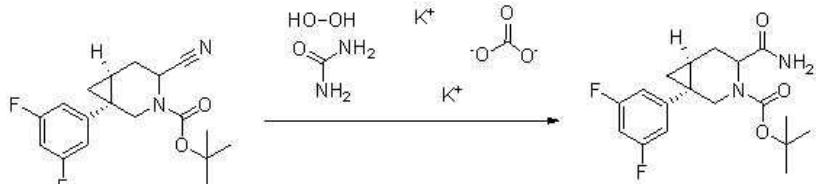
단계 8 *tert*-부틸 (1*S*,6*S*)-4-시아노-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트



[1086]

[1087] 건조 디클로로메탄 (15 mL) 내 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-메톡시-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트 (0.71 g, 2.092 mmol)의 용액에 트리메틸실란카보니트릴 (0.561 mL, 4.18 mmol)를 부가하고, 이후 봉소 트리플루오라이드 에테레이트 (0.58 mL, 4.60 mmol)를 -70 °C에서 부가하였다. 혼합물을 4 h 동안 냉소에서 교반하고, 이후 수성 소듐 바이카보네이트로 급냉시키고 실온까지 데워지도록 방치하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켰다. 크로마토그래피 석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 9:1)에 의해 생성물을 무색 오일로서 얻었다 (0.095 g, 13%).

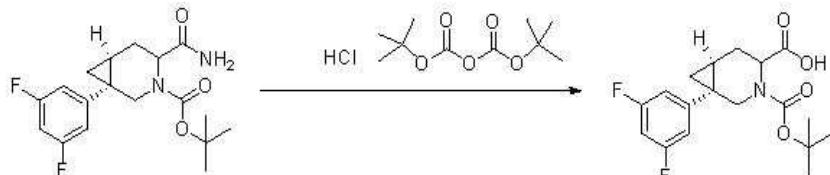
[1088] 단계 9 *tert*-부틸 (1*S*,6*S*)-4-카바모일-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트



[1089]

[1090] 아세톤 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물 내 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 4-시아노-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트 (0.09 g, 0.269 mmol)의 용액에 우레아 수소 퍼옥사이드 부가 복합체 (0.127 g, 1.346 mmol)를 부가하고, 이후 포타슘 카보네이트 (0.0074 mg, 0.054 mmol)를 부가하고 상기 용액을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 아세톤을 이후 진공 하에서 제거하여, 오일 상 잔사를 물 (2 mL)로 희석하고 이후 석유 에테르-에틸 아세테이트 (1:1)의 혼합물로 추출하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켜 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 4-카바모일-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트를 얻었다 (0.09 g, 95% 수율).

[1091] 단계 10 (1*S*,6*S*)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-4-카복시산

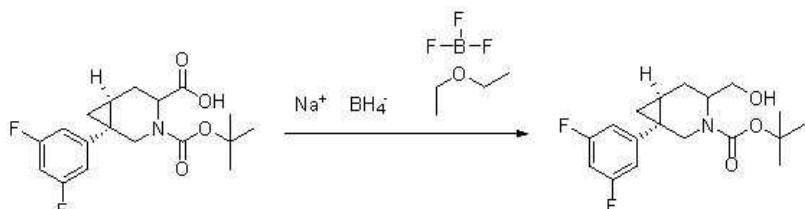


[1092]

[1093] 2 M HCl (1.92 mL, 3.83 mmol) 내 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 4-카바모일-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트 (0.09 g, 0.255 mmol)의 혼탁액을 환류 하에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔사를 물 내에 용해시키고 이후 1 M 소듐 히드록사이드 (0.511 mL, 0.511 mmol) 부가에 의해 pH를 7로 조정하였다. 상기 용액을 2 mL로 농축시키고, 이후 메탄올 (2 mL) 및 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (0.123 g, 0.562 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 45 min 동안 교반하고, 이후 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (0.347 g, 1.592 mmol)의 제 2 수확물을 부가하고 반응물을 1 h 동안 교반하였다. 이후, 메탄올을 진공 하에서 제거하여, 잔사를 물 (10 mL)로 희석하고 석유 에테르로 세척하였다. 수성 상을 2 M HCl 부가에 의해 pH = 2로 산성화시키고, 이후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 생성물을 회백색 분말로서 얻었다 (0.07 g, 78% 수율).

[1094]

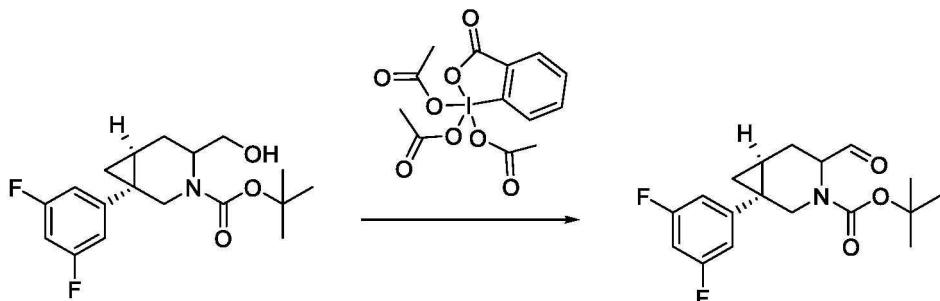
단계 11 *tert*-부틸 (1*S*,6*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-4-(하이드록시메틸)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트



[1095]

[1096] 이소프로필 아세테이트 (1.5 mL) 내 (1*S*,6*S*)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-1-(3,5-디플루오로페닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-4-카복시산 (0.07 g, 0.198 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (0.018 g, 0.475 mmol)를 0-5 °C에서 부가하고, 이후 봉소 트리플루오로아이드 에테레이트 (0.075 mL, 0.594 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 냉소에서 2 h 동안 교반하고, 이후 소듐 보로하이드라이드의 제 2 수확물 (0.018 g, 0.475 mmol) 및 봉소 트리플루오로아이드 에테레이트 (0.075 mL, 0.594 mmol)를 부가하였다. 냉소에서 30 min. 동안 교반 후 반응 혼합물을 1 M 소듐 히드록사이드 (1.070 mL, 1.070 mmol)로 급냉시키고 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 건조까지 증발시켜 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-(하이드록시메틸)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트를 백색 분말로서 얻었다 (0.066 g, 98% 수율).

[1097] 단계 12 *tert*-부틸 (1*S*,6*S*)-1-(3,5-디플루오로페닐)-4-포밀-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트

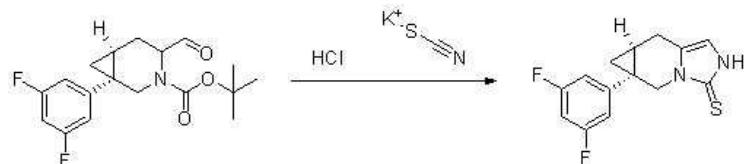


[1098]

[1099] 건조 디클로로메탄 (2 mL) 내 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-(하이드록시메틸)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트 (0.066 g, 0.194 mmol)의 용액에 Dess-Martin 퍼아이오디난 (3-옥소-1*A*⁵-벤조[d][1,2]아이오다옥솔-1,1,1(3*H*)-트리일 트리아세테이트) (0.082 g, 0.194 mmol)를 한번에 부가하여 투명한 용액을 얻었다. 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 이후 진공 하에서 농축시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 9:1, 이후 4:1)에 의해 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-포밀-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트를 노란색 오일로서 얻었다 (0.054 g, 82% 수율).

[1100]

단계 13 (5*aS*,6*aS*)-5*a*-(3,5-디플루오로페닐)-2,5,5*a*,6,6*a*,7-헥사하이드로-3*H*-시클로프로파[*d*]이미다조[1,5-*a*]페리딘-3-티온



[1101]

[1102] 디옥산 내 4 M HCl (0.6 mL, 2.401 mmol) 내 (1*S*,6*S*)-*tert*-부틸 1-(3,5-디플루오로페닐)-4-포밀-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트 (0.054 g, 0.160 mmol)의 용액을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 석유 에테르 (10 mL)로 희석하고 1 h 동안 교반하였다. 얻어진 오일 상 침전물을 에탄올 (1 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 내에 용해시키고, 포타슘 티오시아네이트 (0.017 g, 0.176 mmol)를 이후 부가하고, 이후 6 M HCl (0.013 mL, 0.080 mmol)를 부가하고 상기 용액을 환류 하에서 1 h 동안 교반하였다. 생성물을 실온까지 냉각에 의해 결정화시켰다. 혼합물을 이후 실온에서 30 min 동안 교반하고, 결정을 수집하고 에탄올 - 물 (1:1)의 혼합물로 세척하고 (5*aS*,6*aS*)-5*a*-(3,5-디플루오로페닐)-5*a*,6,6*a*,7-테트라하이드로-2*H*-시클로프로파[*d*]이미다조[1,5-*a*]페리딘-3(*H*)-티온을 얻은 베이지색 분말로서 얻었다 (0.023 g, 0.083 mmol, 52% 수율).

[1103]

¹H NMR (DMSO-*d*6): 12.06 (1 H, br s), 7.15 (3 H, m), 6.71 (1 H, t, *J* = 1.8 Hz), 4.61 (1 H, d, *J* = 13.1 Hz), 3.92 (1 H, d, *J* = 13.1 Hz), 3.11 (1 H, ddd, *J* = 2.0, 3.3, 15.9 Hz), 2.99 (1 H, dd, *J* = 2.2, 15.9 Hz), 1.68 (1 H, m), 1.05 (1 H, dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz), 0.52 (1 H, t, *J* = 5.7 Hz).

[1104]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 163.4, 163.3, 161.7, 161.7, 159.4, 147.2, 147.2, 147.1, 123.9, 110.9, 110.9, 110.8, 110.7, 110.1, 102.4, 102.3, 102.1, 44.3, 23.5, 20.5, 18.6, 11.6.

[1105]

실시예 107: (6*R*,7*S*)-7-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1106]

[1107] 화합물을 촉매로서 4-((*S*)-하이드록시((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 CAS # 70877-

75-7)를 사용하여 (*E*)-1,2,4,5-테트라플루오로-2-(2-나트로비닐)벤젠 및 디에틸 2-메틸말로네이트로부터 실시예 58와 유사한 방식으로 제조하였다. 표제 화합물을 회백색 분말로서 분리하였다.

[1108] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.87 (1 H, br s), 7.89 (1 H, m), 6.70 (1 H, t, J = 2.0 Hz), 4.20 (1 H, dd, J =), 4.04 (1 H, q, J = 9.1 Hz), 3.84 (1 H, dd, J = 11.2, 9.4 Hz), 3.40 (1 H, m), 1.23 (3 H, d, J = 6.6 Hz).

[1109] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 156.0, 146.5, 146.4, 146.3, 145.6, 145.5, 144.8, 144.8, 144.7, 144.0, 143.8, 136.7, 118.4, 118.3, 118.2, 106.7, 106.2, 106.1, 105.9, 47.5, 44.6, 37.6, 17.1.

[1110] **실시예 108:** (*6R,7R*)-7-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



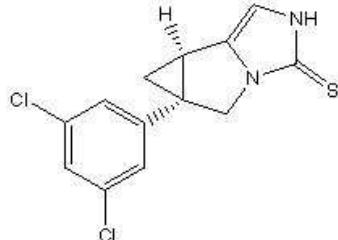
[1111]

[1112] 화합물을 촉매로서 4-((*S*)-하이드록시((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 CAS # 70877-75-7)를 사용하여 (*E*)-1,2,4,5-테트라플루오로-2-(2-나트로비닐)벤zen 및 디에틸 2-메틸말로네이트로부터 실시예 58와 유사한 방식으로 제조하였다. 표제 화합물을 옅은 베이지색 분말로서 분리하였다.

[1113] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.77 (1 H, br s), 7.86 (1 H, m), 6.63 (1 H, m), 4.56 (1 H, td, J = 8.5, 4.4 Hz), 4.19 (1 H, dd, J = 12.3, 8.3 Hz), 4.04 (1 H, dd, J = 12.3, 4.4 Hz), 3.74 (1 H, quin, J = 7.2 Hz), 0.87 (3 H, d, J = 7.0 Hz).

[1114] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 155.8, 146.4, 146.3, 146.2, 145.5, 145.4, 144.8, 144.7, 144.6, 143.8, 143.7, 137.2, 118.7, 118.5, 118.4, 106.2, 106.0, 105.9, 105.7, 47.7, 41.7, 34.3, 14.2.

[1115] **실시예 109:** (*5aS,6aR*)-5a-(3,5-디클로로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(*2H*)-티온



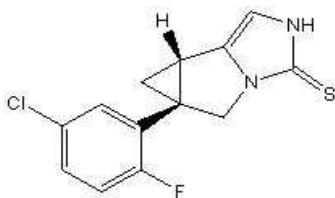
[1116]

[1117] 화합물을 2-(3,5-디클로로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 황색 고체로서 분리하였다.

[1118] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.74 (1 H, br s), 7.49 (1 H, t, J = 1.8 Hz), 7.44 (2 H, d, J = 1.8 Hz), 6.67 (1 H, s), 4.24 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 4.02 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 3.03 (1 H, dd, J = 8.4, 4.3 Hz), 1.68 (1 H, dd, J = 8.4, 5.3 Hz), 1.16 (1 H, t, J = 4.8 Hz).

[1119] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 156.8, 144.4, 134.6, 134.2, 126.4, 105.9, 50.8, 36.3, 24.9, 22.6.

[1120] **실시예 110:** (*5aR,6aS*)-5a-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(*2H*)-티온



[1121]

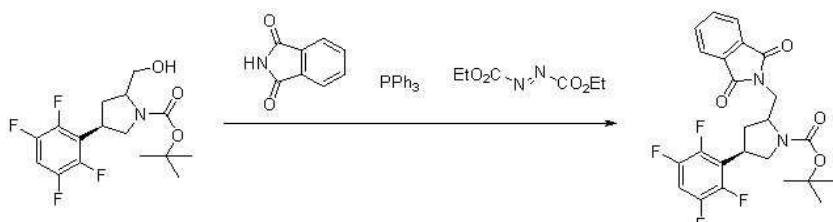
[1122] 화합물을 2-(5-클로로-2-플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*S*)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 고체로서 분리하였다.

[1123] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.76 (1 H, br s), 7.49 (1 H, dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz), 7.43 (1 H, ddd, *J* = 8.8, 4.4, 2.7 Hz), 7.30 (1 H, dd, *J* = 10.0, 8.8 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.10 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.81 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.89 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz), 1.67 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz), 1.17 (1 H, t, *J* = 4.7 Hz).

[1124] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 159.7, 156.6, 134.6, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 106.2, 51.5, 51.5, 32.6, 22.1, 20.9.

[1125] 실시예 111: (*R*)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)테트라하이드로-1*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온

[1126] 단계 1: *tert*-부틸 (*4R*)-2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)페롤리딘-1-카복실레이트

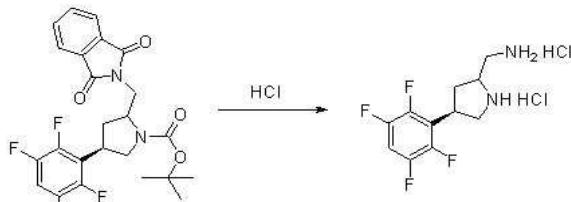


[1127]

[1128] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 내 (*4R*)-*tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)페롤리딘-1-카복실레이트 (실시예 58 단계 10와 유사한) (0.49 g, 1.262 mmol), 프탈이미드 (0.312 g, 2.121 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.546 g, 2.083 mmol)의 교반 용액에 교반과 함께 디에틸 (*E*)-디아젠-1,2-디카복실레이트 (0.32 mL, 2.02 mmol)를 한 방울씩 질소 하에서 0~5 °C에서 부가하였다. 혼합물을 자연적으로 실온까지 데워지도록 방치하고 64 h 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 건조까지 진공 하에서 증발시키고 잔사를 크로마토그래피 (석유 에테르 - 에틸 아세테이트; 9:1, 이후 4:1)에 의해 정제하여 (*4R*)-*tert*-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)페롤리딘-1-카복실레이트를 발포물로서 얻었다 (0.502 g, 83% 수율),

[1129]

단계 2: ((*4R*)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)페롤리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드

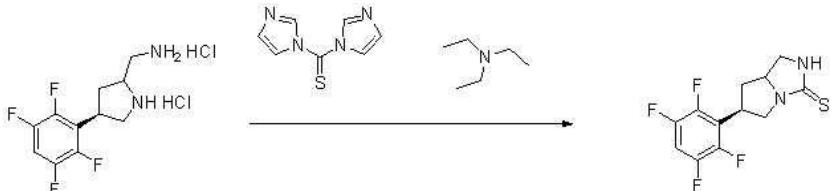


[1130]

[1131] (*4R*)-*tert*-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)페롤리딘-1-카복실레이트 (0.49 g, 1.024 mmol) 및 8 M HCl (16 mL, 128 mmol)의 혼합물을 환류 하에서 7 h 동안 교반하였다. 상기 용액을 이후 실온까지 냉각하고 건조까지 증발시켰다. 잔사를 테트라하이드로푸란 내에 슬러리화하고, 염여진 고체를 수집하고, 테트라하이드로푸란, 및 석유 에테르로 세척하고, 진공 하에서 50 °C에서 건조시켜 ((*4R*)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)페롤리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드를 백색 분말로서 얻었다 (0.265 g, 81% 수율).

[1132]

단계 3: (*6R*)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)헥사하이드로-3*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1133]

[1134]

건조 테트라하이드로푸란 (7.5 mL) 내 ((4*R*)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)페롤리딘-2-일)메탄아민 디하이드로클로라이드 (0.24 g, 0.747 mmol) 및 트리에틸아민 (0.229 mL, 1.644 mmol)의 혼합물에 교반과 함께 디(1*H*-이미다졸-1-일)메탄티온 (0.133 g, 0.747 mmol)를 조금씩 부가하고 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 테트라하이드로푸란을 이후 진공 하에서 제거하여, 잔사를 초음파처리와 함께 1 M HCl (20 mL) 내에 혼탁시켰다. 그리하여 얻어진 고체를 수집하고, 물로 세척하고 진공 하에서 50 °C에서 건조시켰다. 크루드 생성물을 에틸 아세테이트 - 디클로로메탄의 혼합물 내 짙은 실리카 패드를 통해 여과하고 (*6R*)-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)테트라하이드로-1*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(*H*)-티온을 백색 분말로서 얻었다 (0.12 g, 55% 수율).

[1135]

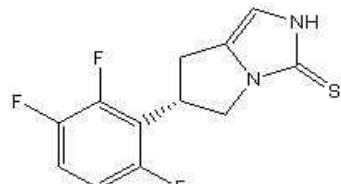
¹H NMR (DMSO-d6): 8.87 (0.7 H, s), 8.62 (0.3 H, s), 7.80 (1 H, m), 4.44 (0.7 H, dd, J = 11.9, 8.5 Hz), 4.29 (0.7 H, qd, J = 8.2, 2.9 Hz), 4.21 (0.3 H, m), 3.93 (0.6 H, m), 3.71 (1 H, m), 3.55 (1 H, m), 3.45 (0.3 H, dd, J = 10.5, 3.7 Hz), 3.39 (0.7 H, m), 3.12 (0.7 H, dd, J = 11.7, 8.9 Hz), 2.18 (1 H, m), 2.06 (0.7 H, m), 1.73 (0.3 H, m).

[1136]

¹³C NMR (DMSO-d6): 186.5, 186.3, 146.4, 146.3, 146.2, 145.2, 145.1, 144.8, 144.7, 144.6, 143.6, 143.5, 121.5, 121.4, 121.3, 120.9, 120.8, 120.7, 105.4, 105.3, 105.2, 105.1, 105.0, 62.7, 60.8, 52.2, 51.1, 47.4, 36.6, 35.9, 34.2, 31.7.

[1137]

실시예 112: (*S*)-6-(2,3,6-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1138]

[1139]

화합물을 촉매로서 4-((*R*)-하이드록시((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여 (*E*)-2,3,6-트리플루오로-5-(2-나트로비닐)벤젠으로부터 실시예 59와 유사한 방식으로 제조하고 열은 카키색 분말로서 분리하였다.

[1140]

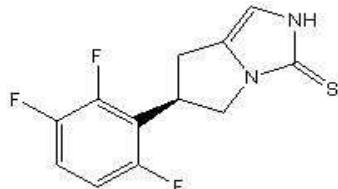
¹H NMR (DMSO-d6): 11.85 (1 H, br s), 7.47 (1 H, qd, J = 9.5, 4.9 Hz), 7.18 (1 H, tdd, J = 9.6, 9.6, 3.8, 1.9 Hz), 6.63 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 4.49 (1 H, quin, J = 8.6 Hz), 4.19 (1 H, dd, J = 11.3, 9.4 Hz), 3.75 (1 H, dd, J = 11.6, 7.8 Hz), 3.32 (1 H, dd, J = 15.9, 9.3 Hz), 2.94 (1 H, dd, J = 15.9, 7.8 Hz).

[1141]

¹³C NMR (DMSO-d6): 157.0, 156.9, 155.9, 155.4, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149.0, 149.0, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 145.9, 145.9, 145.9, 132.2, 119, 118.9, 118.9, 118.8, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 112.0, 112.0, 112.0, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 106.6, 48.5, 35.7, 29.5.

[1142]

실시예 113: (R)-6-(2,3,6-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온



[1143]

[1144]

화합물을 촉매로서 4-((S)-하이드록시((1S,2R,4S,5R)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 70877-75-7)를 사용하여 (E)-2,3,6-트리플루오로-5-(2-나트로비닐)벤젠으로부터 실시예 58와 유사한 방식으로 제조하고 옅은 카키색 분말로서 분리하였다.

[1145]

^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.84 (1 H, br s), 7.46 (1 H, qd, *J* = 9.5, 5.1 Hz), 7.17 (1 H, ddt, *J* = 1.9, 3.9, 9.8 Hz), 6.62 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.48 (1 H, quin, *J* = 8.6 Hz), 4.17 (1 H, dd, *J* = 11.3, 9.4 Hz), 3.74 (1 H, dd, *J* = 11.6, 7.9 Hz), 3.31 (1 H, dd, *J* = 9.6, 16 Hz), 2.93 (1 H, dd, *J* = 15.8, 7.9 Hz).

[1146]

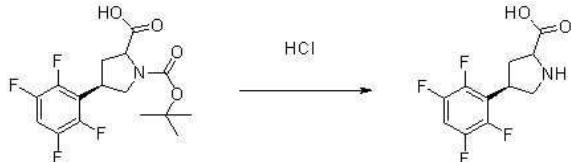
^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 157, 157, 156.9, 156.9, 155.9, 155.4, 155.4, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.6, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 146, 145.9, 145.9, 132.2, 119, 118.9, 118.9, 118.8, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 106.6, 48.5, 35.7, 29.5.

[1147]

실시예 114: (R)-2-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온

[1148]

단계 1: (4*R*)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피롤리딘-2-카복시산

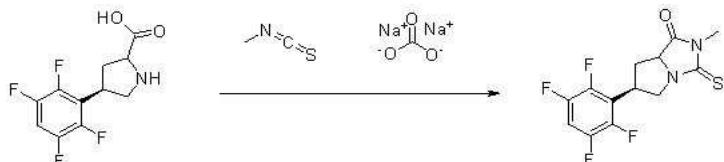


[1149]

2 M HCl (9.29 mL, 18.58 mmol) 내 (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피롤리딘-2-카복시산 (0.45 g, 1.239 mmol) (실시예 58 단계 10와 유사한)의 혼탁액을 환류 하에서 2 h 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔사를 물 내에 용해시키고, 이후 pH를 5 M 소듐 히드록사이드로 7로 조정하였다. 얻어진 침전물을 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 (4*R*)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피롤리딘-2-카복시산을 회백색 분말로서 얻었다 (0.2 g, 61% 수율).

[1151]

단계 2: (6*R*)-2-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-3-이오도헥사하이드로-1H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-온

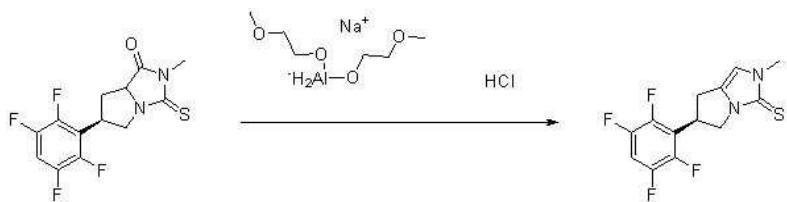


[1152]

0.5 M 소듐 카보네이트 (10.94 mL, 5.47 mmol) 및 디옥산 (11 mL) 내 (4*R*)-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)피롤리딘-2-카복시산 (0.18 g, 0.684 mmol)의 용액에 메틸 이소티오시아네이트 (0.100 g, 1.368 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반하고, 이후 50-60 °C에서 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이후, 반응물을 자연적으로 실온까지 냉각하도록 방치하고, 이후 cc HCl 부가에 의해 pH = 1-2로 산성화시켰다. 반응물을 환류 하에서 1 h 동안 가열하고, 이후 ca. 5 mL의 부피로 증발시키고 분리된 오일 상 생성물을 방치에 의해 결정화시켰다. 이후, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 0-5 °C에서 30 min 동안 교반하고, 얻어진 고체를 수집하고, 물로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 (6*R*)-2-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-3-이오도헥사하이드로-1H-피롤로[1,2-c]이미다졸-1-온을 얻었다 (0.20 g, 92% 수율).

[1154]

단계 3: (R)-2-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]이미다졸-3-티온

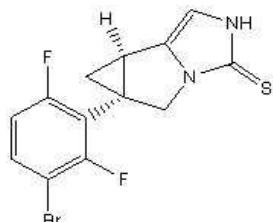


[1156] 건조 테트라하이드로푸란 (3 mL) 내 (6*R*)-2-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-3-티옥소헥사하이드로-1*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-1-온 (0.17 g, 0.534 mmol)의 용액에 톨루엔 내 65% 적색-A1 (비스(2-메톡시에톡시)알루미늄(III) 소듐 하이드라이드) (0.104 mL, 0.347 mmol)를 한 방울씩 0~5 °C에서 질소 하에서 부가하고 혼합물을 냉소에서 30 min 동안 교반시켰다. 이후, 혼합물을 cc HCl (0.445 mL, 5.34 mmol)로 급냉시키고, 자연적으로 실온까지 대위지도록 방치하고 1 h 동안 교반하였다. 용매를 이후 증발제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 내에 취하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조까지 증발시켰다. 크로마토그래피 (석유 에테르-에틸 아세테이트; 2:1, 이후 1:1)에 의해 (6-메틸-6-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온을 백색 분말로서 얻었다 (0.094 g, 58% 수율).

[1157] ¹H NMR (DMSO-*d*6): 7.86 (1 H, m), 6.88 (1 H, s), 4.52 (1 H, quin, J = 8.4 Hz), 4.23 (1 H, dd, J = 11.4, 9.5 Hz), 3.83 (1 H, dd, J = 11.7, 7.5 Hz), 3.36 (1 H, dd, J = 9.4, 16.1 Hz), 3.34 (3 H, s), 2.99 (1 H, dd, J = 16.1, 7.6 Hz).

[1158] ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 156.5, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 130.4, 120.6, 120.5, 120.4, 110.8, 105.9, 105.7, 105.6, 49.3, 35, 34.1, 29.4.

[1159] 실시예 115: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



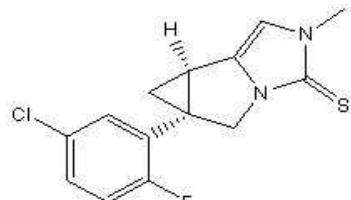
[1160]

[1161] 화합물을 2-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 53와 유사한 방식으로 제조하고 백색 고체로서 분리하였다.

[1162] ¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.78 (1 H, s), 7.74 (1 H, td, J = 8.4, 5.9 Hz), 7.16 (1 H, dt, J = 1, 9.2 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 4.05 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 3.75 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 2.75 (1 H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 1.69 (1 H, dd, J = 8.3, 5.6 Hz), 1.29 (1 H, t, J = 4.9 Hz).

[1163] ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 162, 161.9, 160.3, 160.3, 158.9, 158.8, 157.2, 157.2, 156.6, 134.4, 133.1, 133.1, 117.1, 117, 116.8, 113.5, 113.5, 113.4, 113.4, 106.6, 103.8, 103.7, 103.6, 103.6, 51.4, 26.8, 21.8, 21.6.

[1164] 실시예 116: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-클로로-2-플루오로페닐)-2-메틸-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



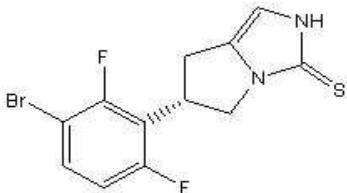
[1165]

[1166] 화합물을 (1*R*,5*S*)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-5-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카복시산으로부터 실시예 114와 유사한 방식으로 제조하고 열은 베이지색 고체로서 분리하였다.

[1167] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 7.50 (1 H, dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz), 7.43 (1 H, ddd, *J* = 8.8, 4.4, 2.7 Hz), 7.30 (1 H, dd, *J* = 9.9, 8.9 Hz), 6.93 (1 H, s), 4.13 (1 H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.84 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.92 (1 H, dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz), 1.69 (1 H, dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz), 1.17 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz).

[1168] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.3, 159.7, 157.2, 132.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 110.4, 52.3, 52.3, 34.1, 31.9, 22.1, 20.9.

[1169] 실시예 117: (*S*)-6-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1170]

[1171] (*E*)-1-브로모-2,4-디플루오로-3-(2-니트로비닐)벤젠 (촉매로서 4-((*R*)-하이드록시((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여)를 실시예 59에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (*S*)-6-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온으로 전환시키고 생성물을 열은 카키색 분말로서 분리하였다.

[1172] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.85 (1 H, br s), 7.72 (1 H, ddd, *J* = 8.9, 8.1, 5.8 Hz), 7.16 (1 H, t, *J* = 9.4 Hz), 6.63 (1 H, s), 4.50 (1 H, quin, *J* = 8.5 Hz), 4.17 (1 H, dd, *J* = 11.5, 9.3 Hz), 3.74 (1 H, dd, *J* = 11.7, 7.7 Hz), 3.31 (1 H, dd, *J* = 16.1, 9.5 Hz), 2.92 (1 H, dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz).

[1173]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.8, 132.5, 132.4, 132.3, 118.9, 118.8, 118.6, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 106.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 48.6, 35.7, 29.5.

[1174]

실시예 118: (*R*)-6-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1175]

[1176] (*E*)-3-브로모-2,6-디플루오로-5-(2-니트로비닐)벤zen (촉매로서 4-((*S*)-하이드록시((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올을 사용하여 (CAS # 70877-75-7))를 실시예 58에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (*R*)-6-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-페롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온으로 전환시키고 생성물을 열은 베이지색 분말로서 분리하였다.

[1177]

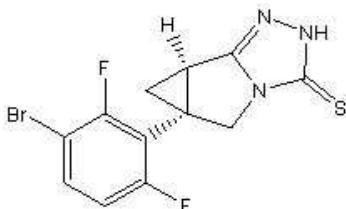
^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.85 (1 H, br s), 7.72 (1 H, ddd, *J* = 8.9, 8.1, 5.8 Hz), 7.16 (1 H, t, *J* = 9.4 Hz), 6.63 (1 H, s), 4.50 (1 H, quin, *J* = 8.5 Hz), 4.17 (1 H, dd, *J* = 11.5, 9.3 Hz), 3.74 (1 H, dd, *J* = 11.7, 7.7 Hz), 3.31 (1 H, dd, *J* = 16.1, 9.5 Hz), 2.92 (1 H, dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz).

[1178]

^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.8, 132.5, 132.4, 132.3, 118.9, 118.8, 118.6, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 106.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 48.6, 35.7, 29.5.

[1179]

실시예 119: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]페롤로[2,1-*c*][1,2,4]트리아졸-3(2*H*)-티온



[1180]

[1181] 화합물을 *tert*-부틸 (((1*S*,2*R*)-1-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸)카바메이트로부터 실시예 60와 유사한 방식으로 제조하고 분홍색 고체로서 분리하였다.

[1182]

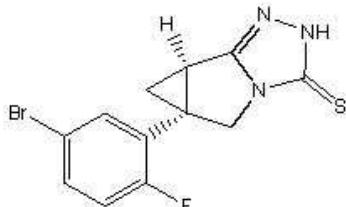
¹H NMR (DMSO-*d*6): 13.29 (1 H, s), 7.78 (1 H, td, *J* = 8.5, 5.9 Hz), 7.18 (1 H, td, *J* = 9.2, 1.3 Hz), 4.12 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.85 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 2.94 (1 H, dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz), 1.81 (1 H, dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz), 1.67 (1 H, d, *J* = 4.7 Hz).

[1183]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 163.6, 161.8, 161.8, 160.2, 160.2, 158.8, 158.7, 157.6, 157.1, 157.1, 133.5, 133.5, 116.1, 116.0, 115.9, 113.6, 113.5, 113.4, 113.4, 103.8, 103.8, 103.6, 103.6, 49.5, 27.4, 20.1, 19.7.

[1184]

실시예 120: (5a*S*,6a*R*)-5a-(5-브로모-2-플루오로페닐)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[2,1-*c*][1,2,4]트리아졸-3(2*H*)-티온



[1185]

[1186] 화합물을 *tert*-부틸 (((1*S*,2*R*)-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸)카바메이트로부터 실시예 60와 유사한 방식으로 제조하고 옅은 갈색 고체로서 분리하였다.

[1187]

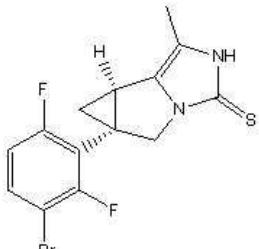
¹H NMR (DMSO-*d*6): 7.69 (1 H, dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz), 7.58 (1 H, ddd, *J* = 8.8, 4.5, 2.6 Hz), 7.26 (1 H, dd, *J* = 10.0, 8.8 Hz), 4.15 (1 H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.87 (1 H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.08 (1 H, dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz), 1.78 (1 H, dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz), 1.51 (1 H, dd, *J* = 4.3, 5.5 Hz).

[1188]

¹³C NMR (DMSO-*d*6): 163.6, 161.8, 160.1, 157.9, 133.2, 133.2, 132.7, 132.7, 128.3, 128.1, 118.0, 117.9, 116.2, 49.7, 33, 20.6, 19.1.

[1189]

실시예 121: (5a*S*,6a*R*)-5a-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[1190]

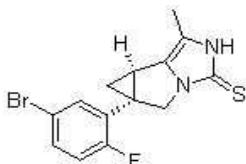
[1191] 화합물을 2-(5-브로모-2,6-디플루오로페닐)아세토니트릴 및 (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란으로부터 실시예 80와 유사한 방식으로 제조하고 백색 고체로서 분리하였다.

[1192]

¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.68 (1 H, br s), 7.74 (1 H, td, *J* = 8.4, 5.9 Hz), 7.15 (1 H, td, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 4.01 (1 H, d, *J* = 12.3 Hz), 3.71 (1 H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.72 (1 H, dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz), 2.05 (3 H, s), 1.65 (1 H, dd, *J* = 8.2, 5.6 Hz), 1.25 (1 H, t, *J* = 5.0 Hz).

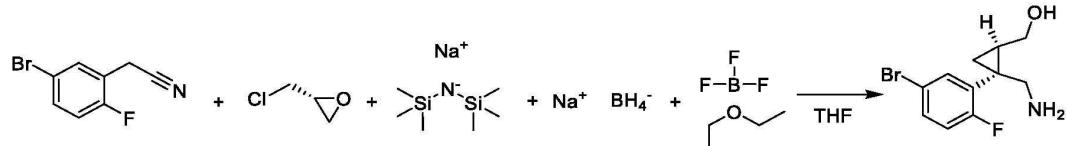
[1193] ^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 161.9, 161.9, 160.3, 160.2, 158.8, 158.8, 157.2, 157.1, 155.7, 133.0, 133.0, 130.0, 117.2, 117.1, 115.1, 113.5, 113.3, 103.7, 103.7, 103.6, 51.4, 26.5, 21.8, 20.9, 9.4.

[1194] **실시예 122:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[1195]

단계 1: ((1*R*,2*S*)-2-(아미노메틸)-2-(5-브로모-2-플루오로페닐)시클로프로필)메탄올

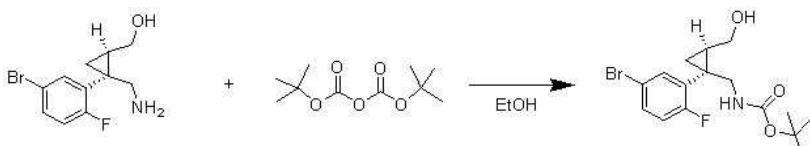


[1197]

건조 테트라하이드로푸란 (100 mL) 내 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)아세토니트릴 (10 g, 46.7 mmol)의 교반 용액에, (*R*)-2-(클로로메틸)옥시란 (4.38 mL, 56.1 mmol)를 실온에서, 불활성 대기 하에서 부가하고, 반응물을 이후 0°C까지 냉각하고 테트라하이드로푸란 (40.9 mL, 82 mmol) 내 2 M 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드를 온도를 0-5 °C 사이에서 유지하면서 한 방울씩 부가하였다. 이후, 얻어진 적색 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고 3 h 동안 교반하였다. 반응물을 건조 테트라하이드로푸란 (100 mL)로 회석하고, 0 °C까지 냉각하고 소듐 보로하이드라이드 (7.07 g, 187 mmol)를 부가하고, 이후 봉소 트리플루오라이드 에테레이트 (23.68 mL, 187 mmol)를 한 방울씩 부가하였다. 혼합물을 실온까지 자연적으로 데워지도록 방치하고 밤새 교반하였다. 얻어진 옅은 황색 혼탁액을 이후 0 °C까지 냉각하고 조심스럽게 2 M HCl (140 mL, 280 mmol)로 급냉시켰다. 테트라하이드로푸란을 진공 하에서 증발제거하고, 수성 상을 디에틸 에테르로 세척하고 (버림), 이후 pH = 10 (3 M NaOH)로 염기화시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 황색 오일을 얻었다. 수율: 11.75 g, 73 %.

[1199]

단계 2: *tert*-부틸 (((1*S*,2*R*)-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸)카바메이트

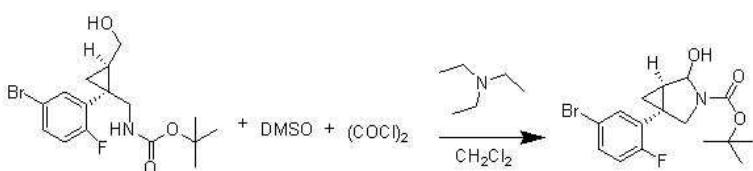


[1200]

에탄올 (145 mL) 내 ((1*R*,2*S*)-2-(아미노메틸)-2-(5-브로모-2-플루오로페닐)시클로프로필)메탄올 (11.75 g, 42.9 mmol)의 얼음-냉각 용액에, 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (9.35 g, 42.9 mmol)를 부가하였다. 상기 용액을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. 이후 용매를 증발시키고 잔사를 칼럼 상에서 분리하였다. 표제 화합물을 황색 발포물로서 분리하였다. 수율: 10.1 g, 56 %.

[1202]

단계 3: *tert*-부틸 (1*S*,5*R*)-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실 카보네이트

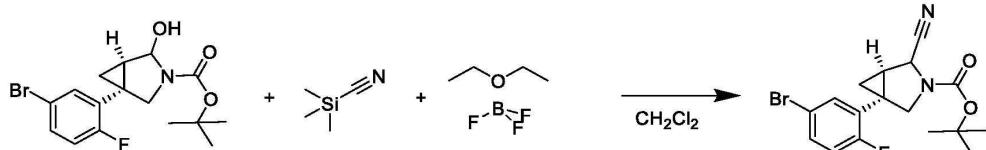


[1203]

건조 디클로로메탄 (62.8 mL) 내 옥살릴 디클로라이드 (2.60 mL, 29.7 mmol)의 교반 용액에, 건조 디클로로메탄 (12.5 mL) 내 DMSO (4.21 mL, 59.4 mmol)의 용액을 한 방울씩 -78 °C에서 30 min에 걸쳐 부가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 냉소에서 교반하고, 이후 건조 디클로로메탄 (25 mL) 내 *tert*-부틸 (((1*S*,2*R*)-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-2-(하이드록시메틸)시클로프로필)메틸)카바메이트 (10.1 g, 27.0 mmol)의 용액을, 한 방울씩

30 min에 걸쳐 부가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 1 h 동안 교반하고, 이후 트리에틸아민 (18.8 mL, 135 mmol)를 부가하였다. 반응물을 서서히 실온까지 데워지도록 방치하고 2 h 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 물로 3회 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 황색 오일을 얻었다. 수율: 10.1 g, 85 %.

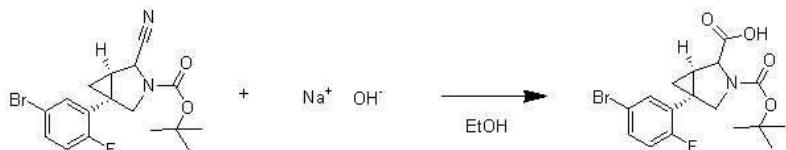
[1205] 단계 4: *tert*-부틸 (*1S,5R*)-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-4-시아노-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트



[1206]

[1207] 건조 디클로로메탄 (133 mL) 내 *tert*-부틸 (*1S,5R*)-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-4-하이드록시-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (10.1 g, 27.1 mmol)의 교반 용액에 트리메틸실란카보니트릴 (9.71 mL, 72.4 mmol)를 실온에서 불활성 대기 하에서 부가하였다. 이후, 상기 용액을 -78°C 까지 냉각시키고 봉소 트리플루라이드 디에틸 에테레이트 (10.08 mL, 80.0 mmol)를 한 방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 4 h. 동안 교반하고, 이후 NaHCO_3 의 포화 용액을 부가하고 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하였다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합시킨 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 10.3 g의 황색 오일을 얻었다. 수율: 85 %.

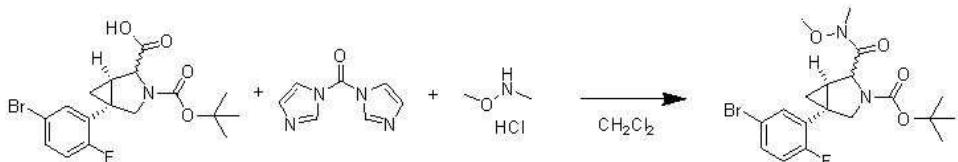
[1208] 단계 5: (*1R,5S*)-5-(5-브로모-2-플루오로페닐)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카복시산



[1209]

[1210] 에탄올 (93 mL) 내 *tert*-부틸 (*1S,5R*)-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-4-시아노-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (10.3 g, 27.0 mmol)의 교반 용액에, 실온에서 3 M NaOH의 용액 (45 mL, 135 mmol)를 부가하였다. 상기 용액을 80°C 에서 3 h 동안 가열하였다. 이후, 반응물을 실온까지 냉각하고, 에탄올을 증발시키고 수성 상을 2N HCl 용액으로 산성화시키고, 얻어진 고체를 여과제거하고, 디클로로메탄 - 이소프로판 (7:3)의 혼합물 내에 용해시켰다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 생성물을 황색 반-고체로서 얻었다. 수율: 10.5 g, 78 %.

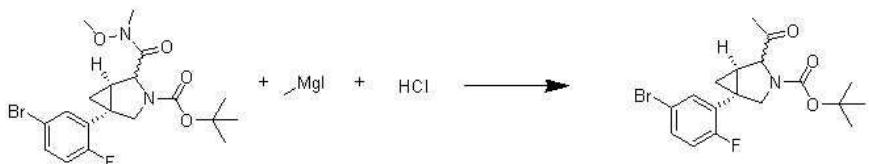
[1211] 단계 6: *tert*-부틸 (*1S,5R*)-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-4-(메톡시)(메틸)카바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트



[1212]

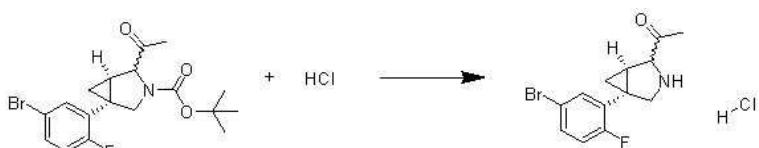
[1213] 무수 디클로로메탄 (36 mL) 내 ((*1R,5S*)-5-(5-브로모-2-플루오로페닐)-3-(*tert*-부ток시카보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-카복시산 (2.5 g, 6.25 mmol)의 교반 용액에 디(1*H*-이미다졸-1-일)메탄온 (1.215 g, 7.50 mmol)를 조금씩 질소 하에서 부가하고 반응을 30 min 동안 교반하였다. 이후, *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.731 g, 7.50 mmol)를 부가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 디클로로메탄으로 희석하고 (ca. 60 mL까지) 및 물로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 생성물을 황색 황색 오일로서 얻었다. 수율: 1.57 g, 45 %.

[1214] 단계 7: *tert*-부틸 (*1S,5R*)-4-아세틸-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트



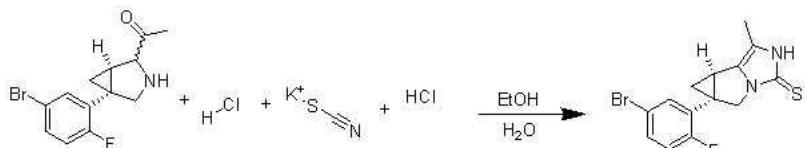
[1216] 무수 테트라하이드로푸란 (15 mL) 내 (1*S*,5*R*)-*tert*-부틸 1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-4-(메톡시(메틸)카바모일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (1.57 g, 3.54 mmol)의 교반 용액에 메틸마그네슘 아이오다이드 (3.54 mL, 10.62 mmol)를 한 방울씩 0 °C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 냉소에서 1 h 동안 교반하고, 이후 1 M HCl (14.17 mL, 14.17 mmol) 부가에 의해 급냉시켰다. 혼합물을 에틸-석유 에테르의 혼합물 (1:1) 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 1.34 g의 황색 오일을 얻었다. 수율: 86 %.

[1217] 단계 8: 1-((1*R*,5*S*)-5-(5-브로모-2-플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드



[1219] (1*S*,5*R*)-*tert*-부틸 4-아세틸-1-(5-브로모-2-플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 (1.33 g, 3.34 mmol)의 교반 용액에 디옥산 내 4 M HCl (6.68 mL, 26.7 mmol)를 부가하고 이후 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 이후, 디에틸 에테르를 부가하고 혼합물을 건조까지 증발시켜 오렌지색 오일을 얻었다. 수율: 1.2 g, 91 %.

[1220] 단계 9: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1-메틸-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온

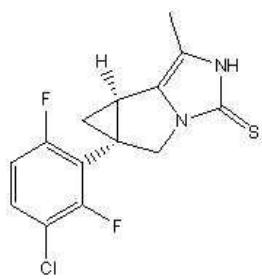


[1222] 에탄올 (13.5 mL) 및 물 (13.5 mL)의 혼합물 내 1-((1*R*,5*S*)-5-(5-브로모-2-플루오로페닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-일)에탄온 하이드로클로라이드 (1.1 g, 3.29 mmol)의 교반 용액에 포타슘 티오시아네이트 (0.351 g, 3.62 mmol)를 부가하고, 이후 cc. HCl (0.135 mL, 1.644 mmol)를 부가하였다. 상기 용액을 환류에서 1 h 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고, 이후 에탄올을 제거하였다. 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 디클로로메탄 - 메탄올의 혼합물 내 크로마토그래피에 의해 표지 화합물을 베이지색 발포물로서 얻었다. 수율: 0.9 g, 77 %.

[1223] ¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.65 (1 H, s), 7.59 (1 H, dd, J=6.7, 2.5 Hz), 7.55 (1 H, ddd, J=8.7, 4.5, 2.6 Hz), 7.24 (1 H, dd, J=10.1, 8.7 Hz), 4.05 (1 H, d, J=12.0 Hz), 3.76 (1 H, d, J=12.0 Hz), 2.87 (1 H, dd, J=8.3, 4.3 Hz), 2.04 (3 H, s), 1.64 (1 H, dd, J=8.2, 5.3 Hz), 1.12 (1 H, t, J=4.8 Hz).

[1224] ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 161.8, 160.2, 155.7, 132.9, 132.9, 132.3, 132.2, 130.2, 129.4, 129.3, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 114.8, 51.5, 51.5, 32.2, 22.2, 20.2, 9.3.

[1225] 실시예 123: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-5,5*a*,6,6*a*-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[1226]

[1227] 화합물을 2-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)아세토니트릴로부터 실시예 122와 유사한 방식으로 제조하였다. 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[1228]

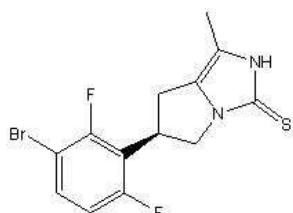
¹H NMR (DMSO-d₆): 11.68 (1 H, s), 7.63 (1 H, td, J=8.6, 5.8 Hz), 7.21 (1 H, t, J=8.6 Hz), 4.01 (1 H, d, J=12.2 Hz), 3.72 (1 H, d, J=12.2 Hz), 2.73 (1 H, dd, J=8.2, 4.4 Hz), 2.05 (3 H, s), 1.65 (1 H, dd, J=8.2, 5.6 Hz), 1.25 (1 H, t, J=5.0 Hz).

[1229]

¹³C NMR (DMSO-d₆): 161.2, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.2, 156.1, 155.7, 130.3, 130.2, 129.9, 117.2, 117.1, 117, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 115.1, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 51.4, 26.4, 21.7, 20.8, 9.4.

[1230]

실시예 124: (R)-6-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]օ미다졸-3-티온



[1231]

[1232]

화합물을 3-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드로부터 실시예 129와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 분말로서 분리하였다.

[1233]

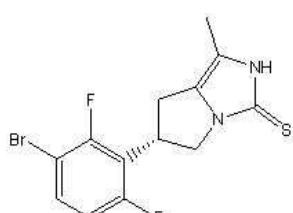
¹H NMR (DMSO-d₆): 11.73 (1 H, br s), 7.72 (1 H, ddd, J=8.9, 8.1, 5.8 Hz), 7.16 (1 H, m), 4.44 (1 H, quin, J=8.6 Hz), 4.13 (1 H, dd, J=11.5, 9.2 Hz), 3.71 (1 H, dd, J=11.6, 7.9 Hz), 3.23 (1 H, dd, J=15.5, 9.3 Hz), 2.84 (1 H, dd, J=15.4, 8.1 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1234]

¹³C NMR (DMSO-d₆): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.4, 132.4, 127.7, 118.8, 118.7, 118.6, 115.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 35.8, 28.7, 9.3.

[1235]

실시예 125: (S)-6-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c]օ미다졸-3-티온



[1236]

[1237]

화합물을 촉매로서 4-((R)-하이드록시((1S,2S,4S,5R)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여 3-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드로부터 실시예 129와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 분말로서 분리하였다.

[1238]

¹H NMR (DMSO-d₆): 11.72 (1 H, br s), 7.72 (1 H, ddd, J=8.9, 8.1, 5.8 Hz), 7.16 (1 H, m), 4.44 (1 H, t,

$J=8.7$ Hz), 4.13 (1 H, dd, $J=11.5$, 9.2 Hz), 3.71 (1 H, dd, $J=11.6$, 7.9 Hz), 3.23 (1 H, dd, $J=15.5$, 9.3 Hz), 2.84 (1 H, dd, $J=15.5$, 8.1 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1239] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.4, 132.4, 127.7, 118.8, 118.7, 118.6, 115.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 35.8, 28.7, 9.3.

[1240] **실시예 126:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(3-클로로-5-플루오로페닐)-1-메틸-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[1241]

[1242] 화합물을 2-(3-클로로-5-플루오로페닐)아세토니트릴로부터 실시예 122와 유사한 방식으로 제조하였다. 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[1243]

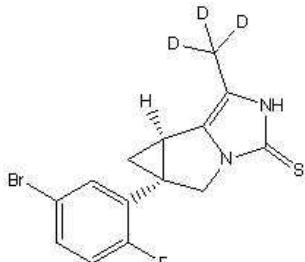
^1H NMR (DMSO- d_6): 11.64 (1 H, s), 7.30 (1 H, dt, $J=8.7$, 2.1 Hz), 7.28 (1 H, t, $J=1.6$ Hz), 7.23 (1 H, dt, $J=10.0$, 1.8 Hz), 4.19 (1 H, d, $J=12.2$ Hz), 3.99 (1 H, d, $J=12.0$ Hz), 3.00 (1 H, dd, $J=8.3$, 4.3 Hz), 2.03 (3 H, s), 1.64 (1 H, dd, $J=8.3$, 5.2 Hz), 1.14 (1 H, t, $J=4.8$ Hz).

[1244]

^{13}C NMR (DMSO- d_6): 163.1, 161.4, 156, 145, 144.9, 134.1, 134.1, 130.2, 123, 123, 114.5, 114.3, 114.1, 112.9, 112.8, 50.8, 36, 36, 25.2, 22.2, 9.3.

[1245]

[1245] **실시예 127:** (5a*S*,6a*R*)-5a-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1-(메틸- d_3)-5,5a,6,6a-테트라하이드로시클로프로파[3,4]피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(2*H*)-티온



[1246]

[1247] 화합물을 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)아세토니트릴로부터 실시예 122와 유사한 방식으로 제조하였다. 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다.

[1248]

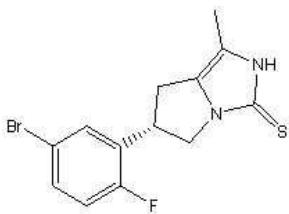
^1H NMR (DMSO- d_6): 11.65 (1 H, s), 7.59 (1 H, dd, $J=6.7$, 2.6 Hz), 7.55 (1 H, ddd, $J=8.7$, 4.5, 2.6 Hz), 7.23 (1 H, dd, $J=10.1$, 8.7 Hz), 4.05 (1 H, d, $J=12.0$ Hz), 3.76 (1 H, d, $J=12.0$ Hz), 2.87 (1 H, dd, $J=8.2$, 4.3 Hz), 1.64 (1 H, dd, $J=8.3$, 5.4 Hz), 1.12 (1 H, t, $J=4.8$ Hz).

[1249]

^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161.8, 160.2, 155.7, 132.9, 132.9, 132.3, 132.2, 130.3, 129.4, 129.3, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 114.7, 51.5, 51.5, 32.3, 22.2, 20.2.

[1250]

[1250] **실시예 128:** (*S*)-6-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



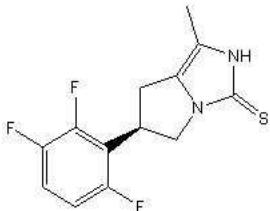
[1251]

[1252] 화합물을 촉매로서 4-((*R*)-하이드록시((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여 5-브로모-2-플루오로벤즈알데히드로부터 실시예 129와 유사한 방식으로 제조하고 회백색 고체로서 분리하였다.

[1253] ^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.70 (1 H, br s), 7.58 (1 H, dd, *J*=6.7, 2.5 Hz), 7.53 (1 H, ddd, *J*=8.7, 4.5, 2.5 Hz), 7.23 (1 H, dd, *J*=10.3, 8.8 Hz), 4.20 (1 H, quin, *J*=8.1 Hz), 4.11 (1 H, dd, *J*=10.9, 8.1 Hz), 3.71 (1 H, dd, *J*=11.3, 7.9 Hz), 3.18 (1 H, dd, *J*=15.2, 8.1 Hz), 2.85 (1 H, ddd, *J*=15.2, 8.3, 1.2 Hz), 1.98 (3 H, s).

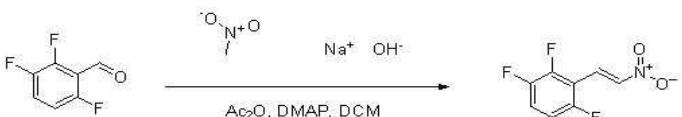
[1254] ^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 160.3, 158.7, 155.1, 131.8, 131.8, 131.4, 131.4, 130.6, 130.5, 127.5, 118, 117.9, 116.5, 116.4, 115.4, 49, 40.5, 29, 9.3.

[1255] **실시예 129:** (*R*)-1-메틸-6-(2,3,6-트리플루오로페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3(5*H*)-티온



[1256]

[1257] 단계 1: (*E*)-1,2,4-트리플루오로-3-(2-니트로비닐)벤젠

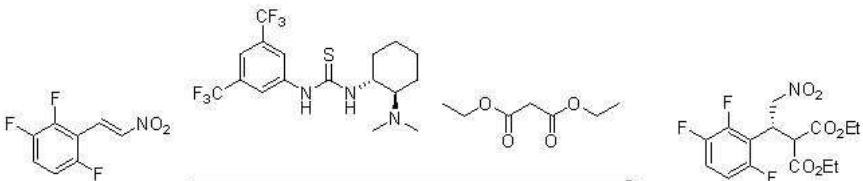


[1258]

[1259] 메탄올 (90 mL) 및 1.5 M 소듐 히드록사이드 (131 mL, 197 mmol)의 용액에 메탄올 (60 mL) 내 2,3,6-트리플루오로벤즈알데히드 (30 g, 187 mmol) 및 니트로메탄 (16 mL, 299 mmol)의 용액을 외부 냉각과 함께 내부 온도를 5 및 10 °C 사이에서 유지하면서 한 방울씩 40 min에 걸쳐 5 °C에서 부가하였다. 반응물을 이후 냉소에서 30 min. 동안 교반하고, 이후 아세트산 (16 mL, 281 mmol)의 용액을 한번에 교반과 함께 0-10 °C에서 부가하였다. 얻어진 혼합물을 디클로로메탄 (ca. 200 mL)으로 추출하고, 유기 상을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 디클로로메탄 내 1-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-2-니트로에탄올 용액을 얻었다. 이후, 상기 용액 (ca. 270 mL)를 *N,N*-디메틸파리딘-4-아민 (2.289 g, 18.74 mmol)로 처리하고, 이후 아세트산 무수물 (21.26 mL, 225 mmol)를 부가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 물 및 소듐 바이카보네이트 용액, 각각으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 크루드 생성물을 이소프로판올 및 물의 혼합물로부터 결정화시켜 옅은 갈색을 띤 고체를 얻었다. 수율: 38.1 g, 88 %.

[1260]

단계 2: 디에틸 (*R*)-2-(2-니트로-1-(2,3,6-트리플루오로페닐)에틸)말로네이트

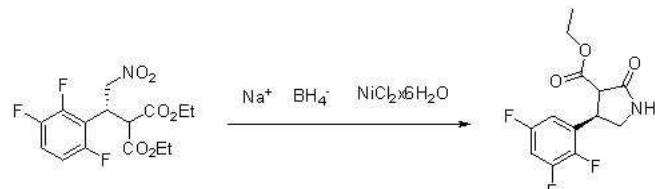


[1261]

[1262] 건조 톨루엔 (40 mL) 내 (*E*)-1,2,4-트리플루오로-3-(2-니트로비닐)벤젠 (5 g, 24.62 mmol) 및 1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1*R*,2*R*)-2-(디메틸아미노)시클로헥실)티오우레아 (CAS # 620960-26-1) (0.305 g,

0.738 mmol)의 차가운 용액에 디에틸 말로네이트 (4.88 mL, 32.0 mmol)를 부가하고 상기 용액을 16 h 동안 -20 °C에서 (냉장고 내에서) 유지하고, 반응물을 이후 실온까지 데우고, 30 mL의 1 M HCl 용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 실리카 패드를 통해 여과하고 건조까지 증발시켜 (R)-디에틸 2-(2-니트로-1-(2,3,6-트리플루오로페닐)에틸)말로네이트를 노란색 오일로서 얻었다. 수율: 10.3 g, 98 %.

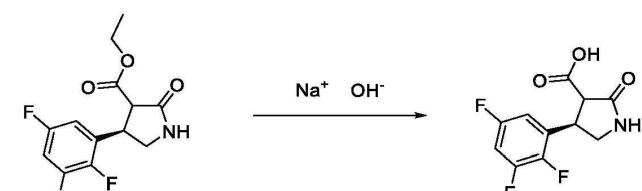
[1263] 단계 3: 에틸 (4R)-2-옥소-4-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-3-카복실레이트



[1264]

메탄올 (115 mL) 내 (R)-디에틸 2-(2-니트로-1-(2,3,6-트리플루오로페닐)에틸)말로네이트 (10.3 g, 22.68 mmol)의 혼탁액에 니켈(II) 클로라이드 헥사하이드레이트 (5.39 g, 22.68 mmol)를 부가하고, 이후 소듐 보로하이드라이드 (6.86 g, 181 mmol)를 조금씩 얼음 냉각과 함께 30 min에 걸쳐 부가하였다. 혼합물을 5 h 동안 실온에서 교반하고, 이후 2 M HCl 용액 (60 mL)로 급냉시키고, 이후 cc. 암모니아 (5 mL)를 부가하였다. 혼합물을 이후 디클로로메탄으로 희석하고 (150 mL), 6 M HCl로 pH=2로 산성화시키고, 16 h 동안 교반하고 투명한 용액을 얻었다. 이후, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켰다. 석유 에테르로부터의 결정화에 의해 표제 생성물을 얻은 베이지색 분말로서 얻었다. (수율: 6.19 g, 95 %).

[1265] 단계 4: (4R)-2-옥소-4-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-3-카복시산



[1266]

에탄올 (90 mL) 내 (4R)-에틸 2-옥소-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-3-카복실레이트 (6 g, 20.89 mmol) 교반 용액에 1 M 소듐 히드록사이드 (25.1 mL, 25.1 mmol)를 부가하였다. 얻어진 혼탁액을 2 h 동안 실온에서 교반하고, 유기물질을 이후 진공 하에서 제거하고, 잔사를 물 (50 mL) 내에 용해시켰다. 생성물을 6 M HCl을 사용한 산성화로 결정화시켰다. 얻어진 결정을 수집하고, 차가운 물로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 50 °C에서 생성물을 베이지색 분말로서 얻었다. 수율: 4.75 g, 88 %.

[1267]

단계 5: (4R)-2-옥소-4-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-3-카복시산

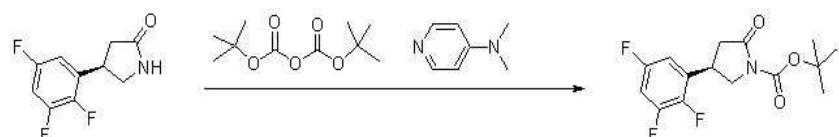


[1268]

톨루엔 (150 mL) 내 (4R)-2-옥소-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-3-카복시산 (4.64 g, 17.90 mmol)의 용액을 환류 하에서 3 h 동안 교반하고, 이후, 혼합물을 30 mL까지 증발시켜, 이후 석유 에테르를 부가하여 표제 생성물을 베이지색 분말로서 얻었다. 수율: 3.45 g, 90 %.

[1269]

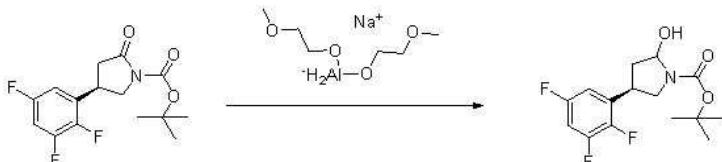
단계 6: tert-부틸 (R)-2-옥소-4-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트



[1270]

[1274] 건조 디클로로메탄 (14 mL) 내 (*R*)-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-2-온 (3.35 g, 15.57 mmol)의 교반 용액에 실온에서 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (5.10 g, 23.35 mmol)를 부가하고, 이후 *N,N*-디메틸파리딘-4-아민 (1.902 g, 15.57 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 이후 실온에서 24 h 동안 실온에서 교반하고, 이후 디클로로메탄으로 80 mL로 회석하고 10 % 시트르산 (80 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조시켰다 ($MgSO_4$), 실리카 패드를 통해 여과하고, 이후 여액을 건조까지 증발시켰다. 석유 에테르로부터의 결정화에 의해 (*R*)-*tert*-부틸 2-옥소-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트를 회백색 분말로서 얻었다. 수율: 4.15 g, 85 %.

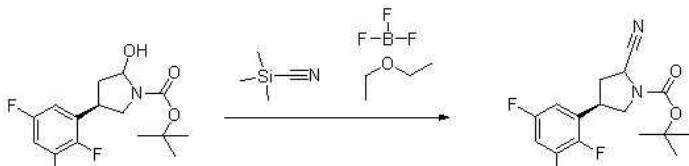
[1275] 단계 7: *tert*-부틸 (*4R*)-2-하이드록시-4-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트



[1276]

[1277] 건조 디에틸 에테르 (39 mL) 및 테트라하이드로푸란 (13 mL)의 혼합물 내 (*R*)-*tert*-부틸 2-옥소-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트 (4 g, 12.69 mmol)의 교반 용액에 톨루엔 내 65 % 적색-Al (비스(2-메톡시에톡시)알루미늄(III) 소듐 하이드라이드) (2.67 mL, 8.88 mmol)를 한 방울씩 5-7 °C에서 질소 하에서 부가하고 혼합물을 1 h 동안 냉소에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 소듐 바이카보네이트 용액 (ca. 40 mL)로 급냉시키고 30 min 동안 교반하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 생성물을 노란색 오일로서 얻었다. (수율: 4.55 g, 96 %).

[1278] 단계 8: *tert*-부틸 (*4R*)-2-시아노-4-(2,3,5-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트

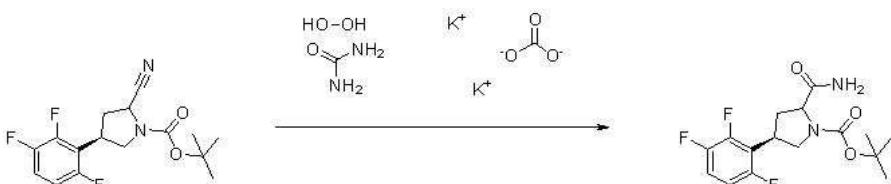


[1279]

[1280] 건조 디클로로메탄 (90 mL) 내 (*4R*)-*tert*-부틸 2-메톡시-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트 (4.33 g, 11.76 mmol)의 교반 용액에 트리메틸실란카보니트릴 (3.15 mL, 23.52 mmol)를 부가하고, 이후 봉소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (3.28 mL, 25.9 mmol)를 -70 °C에서 부가하였다. 혼합물을 4 h 동안 냉소에서 교반하고, 소듐 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 이후 교반과 함께 실온까지 데워지도록 방치하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물을 노란색 오일로서 얻었다. (수율: 4.41 g, 98 %).

[1281]

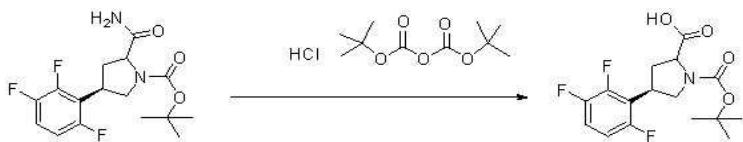
단계 9: *tert*-부틸 (*4R*)-2-카바모일-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트



[1282]

[1283] 아세톤 (54 mL) 및 물 (18 mL)의 혼합물 내 (*4R*)-*tert*-부틸 2-시아노-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트 (4.4 g, 11.46 mmol)의 교반 용액에 우레아 수소 폐옥사이드 복합체 (5.39 g, 57.3 mmol), 이후 포타슘 카보네이트 (0.317 g, 2.292 mmol)를 부가하고 반응물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 아세톤을 이후 진공 하에서 오일 분리시까지 부분적으로 제거하였다. 혼합물을 물 및 석유 에테르로 회석하고, 교반과 함께 1 h 동안 5-7 °C에서 숙성시켰다 (결정화 발생). 고체를 수집하고, 물, 석유 에테르로 세척하고 건조시켜 (*4R*)-*tert*-부틸 2-카바모일-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트를 얻었다. 수율: 3.46 g, 88 %.

[1284] 단계 10: (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-2-카복시산



[1285]

[1286] 2 M HCl (73 mL, 146 mmol) 내 (4*R*)-*tert*-부틸 2-카바모일-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-1-카복실레이트 (3.36 g, 9.76 mmol)의 교반 혼탁액을 3 h 동안 환류시켜 최소양의 짙은 불용성 물질을 갖는 투명한 용액을 얻었다. 실온까지 냉각시킨 후 고체를 여과제거하고 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 물 (ca. 50 mL) 내에 용해시키고, pH를 1 M NaOH (19.52 mL, 19.52 mmol) 부가에 의해 7로 조정하였다. 상기 용액을 이후 대략 50 mL로 농축시키고 메탄올 (55 mL)를 부가하고, 이후 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (2.343 g, 10.73 mmol)를 부가하고 혼합물을 45 min 동안 교반하였다. 메탄올을 이후 진공 하에서 제거하여, 잔사를 물 (25 mL)로 희석하고 석유 에테르로 세척하였다. 수성 상을 2 M HCl 부가에 의해 pH = 1-2로 산성화시키고, 이후 DCM (50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 건조까지 증발시켜 (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-2-카복시산을 얻은 베이지색 분말로서 얻었다. 수율: 2.8 g, 83 %.

[1287] 단계 11-14: (R)-1-메틸-6-(2,3,6-트리플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-터온



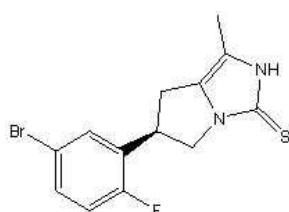
[1288]

[1289] 화합물을 (4*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)파롤리딘-2-카복시산으로부터 실시예 122 (단계 6-9)와 유사한 방식으로 제조하고 회백색 분말로서 분리하였다.

[1290] ¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.72 (1 H, br s), 7.47 (1 H, qd, J=9.4, 5.0 Hz), 7.17 (1 H, tdd, J=9.6, 9.6, 3.7, 1.9 Hz), 4.43 (1 H, quin, J=8.7 Hz), 4.14 (1 H, dd, J=11.3, 9.2 Hz), 3.73 (1 H, dd, J=11.5, 8.1 Hz), 3.24 (1 H, dd, J=15.6, 9.2 Hz), 2.86 (1 H, dd, J=15.4, 8.4 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1291] ¹³C NMR (DMSO-*d*6): 156.9, 156.9, 156.9, 156.9, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 155, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 127.6, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.3, 116.3, 115.2, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.7, 48.4, 35.7, 28.6, 9.3.

[1292] 실시예 130: (R)-6-(5-브로모-2-플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-터온



[1293]

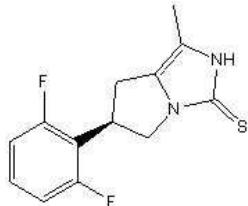
[1294] 화합물을 5-브로모-2-플루오로벤즈알테하이드로부터 실시예 129와 유사한 방식으로 제조하고 회백색 고체로서 분리하였다.

[1295] ¹H NMR (DMSO-*d*6): 11.70 (1 H, br s), 7.58 (1 H, dd, J=6.6, 2.5 Hz), 7.53 (1 H, ddd, J=8.7, 4.5, 2.5 Hz), 7.23 (1 H, dd, J=10.3, 8.7 Hz), 4.20 (1 H, quin, J=8.1 Hz), 4.11 (1 H, dd, J=10.9, 8.2 Hz), 3.71 (1 H, dd, J=11.3, 7.9 Hz), 3.18 (1 H, dd, J=15.2, 8.1 Hz), 2.85 (1 H, ddd, J=15.2, 8.4, 1.1 Hz), 1.98

(3 H, s).

[1296] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 160.3, 158.7, 155.1, 131.8, 131.8, 131.4, 131.4, 130.6, 130.5, 127.6, 118, 117.9, 116.5, 116.4, 115.4, 49, 40.5, 29, 9.3.

[1297] **실시예 131:** (*R*)-6-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



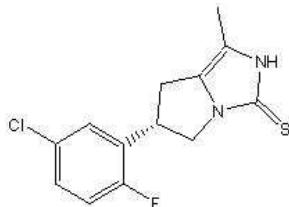
[1298]

[1299] 화합물을 2,6-디플루오로벤즈알데히드로부터 실시예 129와 유사한 방식으로 제조하고 회백색 고체로서 분리하였다.

[1300] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.72 (1 H, br s), 7.40 (1 H, tt, *J*=8.4, 6.6 Hz), 7.13 (2 H, m), 4.41 (1 H, quin, *J*=8.8 Hz), 4.12 (1 H, m), 3.70 (1 H, dd, *J*=11.4, 8.4 Hz), 3.21 (1 H, dd, *J*=15.2, 9.2 Hz), 2.84 (1 H, dd, *J*=15.4, 8.7 Hz), 1.97 (3 H, s).

[1301] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 161.6, 161.6, 160, 159.9, 155, 129.8, 129.7, 129.7, 127.8, 116.6, 116.5, 116.4, 115.2, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 48.6, 35.4, 28.8, 9.3.

[1302] **실시예 132:** (*S*)-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-2,5,6,7-테트라하이드로-3*H*-파롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-티온



[1303]

[1304] 화합물을 촉매로서 4-((*R*)-하이드록시((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-올 (CAS # 524-63-0)를 사용하여 5-클로로-2-플루오로벤즈알데히드로부터 실시예 129와 유사한 방식으로 제조하고 베이지색 고체로서 분리하였다.

[1305] ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.70 (1 H, br s), 7.46 (1 H, dd, *J*=6.5, 2.7 Hz), 7.40 (1 H, ddd, *J*=8.8, 4.4, 2.6 Hz), 7.29 (1 H, dd, *J*=10.1, 8.8 Hz), 4.20 (1 H, quin, *J*=8.1 Hz), 4.11 (1 H, dd, *J*=10.8, 8.1 Hz), 3.72 (1 H, dd, *J*=11.3, 7.9 Hz), 3.18 (1 H, dd, *J*=15.1, 8.1 Hz), 2.85 (1 H, ddd, *J*=15.2, 8.3, 1.2 Hz), 1.98 (3 H, s).

[1306] ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 159.8, 158.2, 155.1, 130.2, 130.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 127.6, 117.6, 117.4, 115.5, 49.1, 49.1, 40.5, 29, 9.3.

G. 도파민- β -하이드록실라제 저해 어세이

[1308] D β H 활성을 저해하는 화합물 능력은 다음 세포 어세이를 사용하여 평가될 수 있다. 본발명의 목적을 위해, 화합물은 이 세포 어세이에서 10 μM 에서 $\leq 20\%$ 의 "제어 %"로 활성을 나타낸다면 "D β H 저해제"로 고려된다. 바람직한 본발명의 화합물 (상기 대부분의 특이적 예시를 포함하는)은 이 세포 어세이에서 1.0 μM 에서 $\leq 50\%$ 의 "제어 %"로 활성을 나타낸다. 더욱 바람직한 본발명의 화합물은 이 세포 어세이에서 1.0 μM 에서 $\leq 20\%$ 의 "제어 %"로 활성을 나타낸다. 특히 바람직한 본발명의 화합물은 이 어세이에서 100 nM에서 $\leq 50\%$ 의 "제어 %"로 활성을 나타낸다.

[1309] LGC Standards (Teddington, UK)로부터 얻어진 SK-N-SH 세포 (ATCC HTB-11)을 25 mM Hepes, 100 U/mL 페니실린 G, 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 암포테리신 B, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 스트렙토마이신 및 10% Gibco[®] 태아 소 혈청로 보충된 Eagle 최소 필

수 배지에서 배양하였다. 37 °C에서 5% CO₂-95% 공기의 습윤화 대기 내에서 T162 cm 플라스크 (Corning, NY) 내에서 세포를 성장시켰다. 수집 전에 4 h 동안 세포로부터 태아 소 혈청을 제거하였다.

[1310] 세포 균질물의 제조를 위해, 배지를 제거하고 세포 단층을 50 mM Tris-HCl pH 7.4로 세척하였다. 세포를 연이어 플라스크로부터 긁어내고 50 mM Tris pH 7.4 내에 재현탁시키고. 세포 혼탁액을 짧은 스트로크에 대해 SilentCrusher M (Heidolph)로 균질화하고 결과적인 균질물을 분액화하고 -80 °C에서 동결 저장하였다.

[1311] BSA (50~250 µg/mL)의 표준 곡선을 사용하여 BioRad 단백질 Assay (BioRad)로 세포 균질물 내 총 단백질을 정량하였다.

[1312] 옥토파민 내로의 티라민의 효소적 하이드록실화에 기초하는 Nagatsu 및 Udenfriend (Nagatsu, T. and S. Udenfriend: "Photometric assay of dopamine-hydroxylase activity in human blood." *Clin. Chem.* 18(9): 980-3, 1972)의 방법의 개질에 의해 D β H 활성을 측정하였다. 형성된 옥토파민을 연이어 p-하이드록시벤즈알데히드로 산화시키고 분광계에 의해 측정하였다. 간단히, 반응 혼합물 (총 부피 500 µL)은 다음을 함유하였다: 세포 균질물 (75 µg 총 단백질) 소듐 아세테이트 pH 5.0 (200 mM), NEM (30 mM), CuSO₄ (5 µM), 카탈라제 수성 용액 (0.5 mg/mL), 파르길린-HCl (1 mM), 소듐 푸마레이트 (10 mM), 아스코르브산 (10 mM), 저해제 또는 비히클 및 티라민 (25 mM). 37 °C에서 10 min 예비-배양 기간 후, 티라민 부가에 의해 반응을 개시하였다. 50 µL PCA (2 M)로 종결 전에 37 °C에서 45 min 동안 반응을 수행하였다. 샘플을 16100 g에서 3 min 동안 원심분리하고 상청액을 고체 상 추출로 처리하였다. 미리 MilliQ 물로 평형화시킨 SPE 카트리지 ISOLUTE SCX-3 (100 mg, 1 mL) 또는 SPE 2 mL 고정 96 웰 플레이트 ISOLUTE SCX-3 (100mg)를 사용하여 고체 상 추출을 수행하였다. 150 g에서 2 min 동안 칼럼/플레이트를 원심분리하였다. 용리물을 버리고 매트릭스를 1 mL의 MilliQ 물로 세척하고 이후 옥토파민을 2x 0.25 mL 암모늄 히드록사이드 (4 M)로 용리하였다. p-하이드록시벤즈알데히드로의 옥토파민의 산화를 100 µL 소듐 페아이오데이트 (2%)로 6 min 동안 수행하고 100 µL 소듐 메타비설파이트 (10%)로 중단하였다. Spectramax 마이크로플레이트 리더 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 상에서 330 nm에서 흡광도를 측정하였다. 모든 효소적 반응을 이중으로 수행하였다. 결과는 시험된 저해제 농도에서 제어 %인 활성으로서 아래에 표에서 보고된다.

[1313] 또한, D β H 활성을 저해하는 화합물의 능력은 다음 어세이를 사용하여 인간 혈장 내에서 평가될 수 있다. 본발명의 목적을 위해, 화합물은 이 세포 어세이에서 10 µm에서 ≤ 20%의 "제어 %"로 활성을 나타낸다면 "D β H 저해제"로 고려된다. 바람직한 본발명의 화합물 (상기 대부분의 특이적 예시를 포함하는)은 이 세포 어세이에서 1.0 µm에서 ≤ 50%의 "제어 %"로 활성을 나타낸다. 더욱 바람직한 본발명의 화합물은 이 세포 어세이에서 1.0 µm에서 ≤ 20%의 "제어 %"로 활성을 나타낸다. 특히 바람직한 본발명의 화합물은 이 어세이에서 100 nm에서 ≤ 50%의 "제어 %"로 활성을 나타낸다.

[1314] 인간 혈장 내 도파민 베타 하이드록실라제 활성을 약간의 개질과 함께 예전에 개발된 방법(Nagatsu, T. and Udenfriend, S. Photometric assay of dopamine-β-hydroxylase activity in human blood. *Clin. Chem.* 18(9): 980-983, 1972)에 의해 측정하였다. 카탈라제, N-에틸말레이미드, 티라민, 디소듐 푸마레이트, 파르길린, 소듐 아세테이트, 아스코르브산, 구리 살레이트 및 옥토파민을 Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. 63178로부터 얻었다. 인간 혈장 샘플을 건강한 도너 (Instituto Português do Sangue Transplantação, Centro Sangue Transplantação, Porto, Portugal)로부터 얻었다. 수집일로부터, 사용시까지 -80 °C에서 혈장을 저장하였다.

시험 화합물을 초기에 10 mM 농도에서 디메틸 살폭사이드 내에서 제조하고 필요한 농도로 디메틸 살폭사이드 내에 희석하였다. 시험 화합물을 20-배 농도 내지 시험되는 최종 농도까지 초순수 물 내에 추가로 희석하였다. 시험 화합물의 최종 농도는 10, 100 및 1000 nM였다. 배양 벼파를 구성하기 위해 사용된 다양한 시약을 예비혼합하였고 다음 성분으로 구성되었다: 소듐 아세테이트 벼파 (1 M, pH 5.0, 18 mL), 소듐 푸마레이트 (0.2 M, 4.5 mL), 아스코르브산 (0.2 M, 4.5 mL, 새로 제조된), 파르길린 (20 mM, 새로 제조된, 4.5 mL), N-에틸말레이미드 (0.2 M, 4.5 mL), 카탈라제 (10 000 U/mL, 9 mL), 구리 살레이트 (20 µM, 4.5 mL) 및 4.5 초순수 물. 표준 배양 혼합물을 물 배쓰 내에 배치하고, 37°C에서 교반하고 10 분 동안 예비-배양하였다. 티라민 (0.5 M)를 부가하고 45 분 동안 배양을 진행하였다. 반응 내용물을 공기에 노출시켰다. 예비-배양 기간의 말기에 과염소산 2 M이 부가된 효소 제제 (125 µL의 혈장으로) 샘플을 블랭크로서 사용하였다. 시험된 화합물 각각에 대한 블랭크를 사용하였다. 옥토파민 표준 곡선에 대해, 과염소산 2 M 내 제조된 옥토파민의 농도를 증가시킴 (0.5, 1, 2.5,

5, 7.5, 10, 15, 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 최종 농도)에 의해 과염소산 2 M를 대체하였다. 200 μL 의 2 M 몰 과염소산 부가에 의해 배양을 중단하고, 혼합물을 9000 g에서 5 min 동안 원심분리하였다. 상청액 유체 (800 μL)를 칼럼 (SPE 카트리지 ISOLUTE SCX-3, 100 mg)로 옮기고 150 g에서 2 min 동안 원심분리하였다. 칼럼을 150 g에서 2 min 동안 원심분리에 의해 0.5 mL의 초순수 물로 두 번 더 세척하였다. 흡착된 옥토파민을 150 g에서 2 min 동안 원심분리에 의해 0.3 mL의 4 M 암모늄 히드록사이드로 2 회 용리하였다. 용리액 내 옥토파민을 이후 200 μL 의 소듐 페아이오데이트 (2%) 부가에 의해 p-하이드록시벤즈알데히드로 전환시키고 6 min 동안 배양하였다. 과도한 페아이오데이트를 이후 200 μL 의 소듐 메타비설파이트 (10%) 부가에 의해 환원시켰다. 소프트웨어 SOFTmax® PRO 소프트웨어 5.3 분광 광도계를 사용한 SpectraMAX plus 384 (Molecular Devices)의 사용에 의해 96-웰 플레이트 내에서 330 nm에서 흡광도를 측정하였다. 흡광도는 옥토파민 농도 0.5부터 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지 선형이었다. 도파민 베타 하이드록실라제 활성을 형성된 옥토파민의 nmol /mL의 혈장/시간으로서 결정되고 화합물 효과는 % 제어로서 제시된다.

[1315] 결과는 시험된 저해제 농도에서 제어 %인 활성으로서 아래 표 (괄호 내)에 보고된다.

H. MDCK 투과성 스크리닝 어세이

[1317] Madin-Darby 개 신장 (MDCK)은 화합물의 막 투과성을 평가하기 위한 통상의 세포주이다. 이 실험에서, -6 Log(cm/s)의 값은 나쁜 투과성 (예를 들어 Atenolol LogP_{app} = -6.2 Log(cm/s))인 화합물을 나타내고 -4 Log(cm/s)의 값은 매우 투과성인 화합물 (예를 들어 프로프라놀롤 LogP_{app} = -4.2 Log(cm/s))을 나타낸다. 바람직한 본발명의 화합물 (상기 특이적 실시예 중 일부를 포함하는 (다른 실시예는 시험되지 않았음))은 이 어세이에서 -6 Log(cm/s) 보다 높은 LogP_{app}를 나타낸다. 더욱 바람직한 본발명의 화합물은 이 어세이에서 -5 Log(cm/s) 보다 높은 P_{app}를 나타낸다. 특히 바람직한 본발명의 화합물은 이 어세이에서 -4.5 Log(cm/s) 보다 높은 LogP_{app}를 나타낸다.

[1318] MDCK-II 세포 (개)을 100 U/mL 페니실린 G, 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 암포테리신 B, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 스트렙토마이신, 10% 태아소 혈청 및 25 nM Hepes로 보충된 MEM 내에서 성장시키고 37 °C에서 4 내지 5 일 동안 5% CO₂-95% 공기의 습윤화대기 내에서 유지하였다. 수송 실험은 콜라겐 처리 0.4 μm 폴리카보네이트 필터 지지체 (12 mm ID, 트랜스웰, Costar-Corning) 내에서 수행하고 화합물을 정점 (AP) 세포 경계로부터 적용한다. 상부 및 하부 체임버는 400 및 1000 μL 의 Hank's Balance 염 용액 (HBSS), 각각을 함유하였다. 실험 일에, 세포를 HBSS, pH 7.4로 세척하고 부드러운 교반 하에서 5 min. 예비-배양 기간 후, 시험 화합물 부가에 의해 실험을 시작하였다. 1% 미만 DMSO를 갖는 50 μM 최종 농도를 가지기 위해 화합물을 HBSS 내에 희석하였다. 30 min. 배양 후, 광학 수송을 결정하기 위해 하부측으로부터 250 μL 의 배지를 취하였다. 샘플을 0.1% 포름산을 갖는 동등한 부피의 아세토니트릴과 혼합하고 직접적으로 LC-MS 칼럼으로 주입하였다.

[1319] 겉보기 투과성 계수 (P_{app})을 다음 등식을 사용하여 계산하였다:

$$P_{app} = \frac{V}{AC_0} \times \frac{dC}{dt}$$

[1320] 여기서 V는 수신 콤파트먼트 내 상기 용액의 부피, A는 막 표면 면적, C₀는 초기 농도 및 dC/dt는 시간 경과에 따른 리시버 내 약물 농도 변화이다. (Balimane, P. V.; Chong, S 및 Morrison, R. A.: *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 44(1), 301-312, 2000). 결과는 Log(cm/s)로 LogP_{app}로서 보고된다.

I. 약물동력학 프로파일의 평가

[1323] 성년 수컷 Wistar 래트를 제어 환경적 상태 (12 h 명/암 사이클, 실온 22±1 °C 및 습도 50±5 %, 음식 및 수도물 무제한) 하에서 유지하였다. 실험 전날, 동물을 절식시켰다. 실시예 54, 61, 73, 74, 86 및 113의 화합물의 약물동력학 프로파일을 평가하도록 설계된 실험에서, 래트 (n= 그룹당 4)을 화합물 (10 mg/kg/4ml; 비허클: 40% 클렙토스)로 경구 (p.o.) 투여하고 투여후 0.5, 1, 2, 4, 8, 15 및 24 h에서 마취된 동물로부터 혈장 및 뇌 샘플을 수집하였다. 소듐 페노바비탈 (60 mg/kg)의 복강내 투여에 의해 동물을 마취시켰다. 혈액을 심장 절개로부터 혈관화 튜브 내로 수집하고 15 min 동안 4°C에서 1,500 g에서 원심분리시까지 얼음 상에서 유지하였다. 혈장 및 뇌 샘플을 분석시까지 -20°C 미만에서 저장하였다.

[1324] 해동 후, 0.1% 포름산을 갖는 200 μL 의 아세토니트릴을 100 μL 의 혈장에 부가하였다. 샘플을 보ックス하고 10

000 g에서 10 min 동안 원심분리하였다. 상청액을 여과하고 질량 분광계 내로 주입하였다.

[1325] 해동 및 칭량 후, 물을 뇌에 부가하여 0.1 mg/ml 조직 농도를 얻었다. 샘플을 이후 Heidolph DIAX 900 막서를 사용하여 균질화하고 플라스틱 투브로 옮겼다. 10 000 g에서 20 min 동안 원심분리 이후, 상청액을 취하고 혈장에 대해 기술된 바와 같이 처리하였다.

J. 래트 부신 균질물 내 D β H 활성

[1327] 래트 부신 균질물 내 도파민 베타 하이드록실라제 활성을 약간의 변형과 함께 이전에 개발된 방법 (Nagatsu, T. 및 Udenfriend, S. Photometric assay of dopamine- β -hydroxylase activity in human blood. *Clin. Chem.* 18(9) 980-983, 1972)에 의해 측정하였다. 카탈라제, N-에틸말레이미드, 티라민, 디소듐 푸마레이트, 파르길린, 소듐 아세테이트, 아스코르브산, 구리 살페이트 및 옥토파민을 Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. 63178로부터 얻었다. 시험 화합물을 10 mg/kg 투여량에서 투여되도록 0.75, 2.5 또는 7.5 mg/mL 농도에서 클렙토스 40 % 내에서 제조하였다. 화합물 및 비히클 (클렙토스 40%)을 wistar 래트에 투여하고 투여 후 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 15 h 및 24 h에서 부신을 수집하였다. 각각의 동물의 왼쪽 및 오른쪽 부신에 의해 샘플을 구성하였다. 부신을 수집일로부터 200 μ L의 50 mM Tris pH 7.4 내에 -30 °C에서 저장하였다. 샘플을 균질화하고 균질물을 이후 단백질에 대해 정량하였다. 단백질 농도를 1.6 mg/ml로 조정하였다. 배양 배피를 구성하기 위해 사용된 다양한 시약을 예비혼합하고 다음 성분으로 구성되었다: 소듐 아세테이트 배피 (1 M, pH 5.0, 6.0 mL), 소듐 푸마레이트 (0.2 M, 1.5 mL), 아스코르브산 (0.2 M, 1.5 mL, 새로 제조된), 파르길린 (20 mM, 새로 제조된, 1.5 mL), N-에틸말레이미드 (0.2 M, 1.5 mL), 카탈라제 (55 000 U/ml, 3 mL), 구리 살페이트 (90 μ M, 1.67 mL) 및 초순수 물 (1.33 mL). 표준 배양 혼합물 (총 배피, 500 μ L)은 다음을 함유하였다: 350 μ L의 배양 배피; 125 μ L의 단백질 샘플 (또는 배피 for 블랭크 반응 또는 표준 곡선). 반응 혼합물을 교반과 함께 37 °C에서 물 배쓰 내에 배치하고 10 분 동안 예비-배양하였다. 티라민 (0.4 M, 25 μ L)을 부가하고 45 분 동안 배양을 진행하였다. 반응 내용물을 공기에 노출시켰다. 예비-배양 기간의 말기에 과염소산 2 M이 부가된 효소 제제 (125 μ L의 단백질 샘플과 함께) 샘플을 블랭크로서 사용하였다. 시험된 화합물 각각에 대한 블랭크를 사용하였다. 옥토파민 표준 곡선에 대해, 과염소산 2 M 내 제조된 옥토파민의 농도를 증가시킴 (0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10 μ g/ml, 최종 농도)에 의해 과염소산 2 M를 대체하였다. 50 μ L의 2 M 물 과염소산 부가에 의해 배양을 중단하고, 혼합물을 16000 g에서 3 min 동안 원심분리하였다. 상청액 유체 (500 μ L)를 칼럼 (SPE 카트리지 ISOLUTE SCX-3, 100 mg)로 옮기고 150 g에서 2 min 동안 원심분리하였다. 칼럼을 150 g에서 2 min 동안 원심분리에 의해 0.5 mL의 초순수 물로 두 번 더 세척하였다. 흡착된 옥토파민을 150 g에서 2 min 동안 원심분리에 의해 250 μ L의 4 M 암모늄 히드록사이드로 2 회 용리하였다. 용리액 내 옥토파민을 이후 100 μ L의 소듐 페아이오데이트 (2%) 부가에 의해 p-하이드록시벤즈알데하يد로 전환시키고 6 min 동안 배양하였다. 과도한 페아이오데이트를 이후 100 μ L의 소듐 메타비설파이트 (10%) 부가에 의해 환원시켰다. 소프트웨어 SOFTmax® PRO 소프트웨어 5.3 분광 광도계를 사용한 SpectraMAX plus 384 (Molecular Devices)의 사용에 의해 96-웰 플레이트 내에서 330 nm에서 흡광도를 측정하였다. 흡광도는 옥토파민 농도 0.5부터 10 μ g/ mL 까지 선형이었다. 도파민 베타 하이드록실라제 활성은 형성된 옥토파민의 nmol / mg의 단백질 / 시간으로서 결정되고 화합물 효과는 % 제어로서 제시된다.

K. 생물학적 데이터

[1329]

시험관내 실험:

실시예	Ctrl의 D β H 활성 % (0.1 μ M)	Ctrl의 D β H 활성 % (1 μ M)	Ctrl의 D β H 활성 % (10 μ M)	MDCK 투과성 LogP _{app} (Log(cm/s))
1	75.6	42.4	4	-4.2
2	54.9		0	-3.9
3	89.0	53.8	3.9	
4			18.6	
5	83.2		0.8	
6	97.6	50.3	3.3	
7	84.8	37.7	7.5	-4
8		14.5	2.2	-3.9
9		30.9	5.3	-3.6
10	54.9	2.7	0	-3.9
11	86.4	31.4	1.5	
12	63.0	11.5	0	-4.1
13			7.2	
14			13.1	
15	50.1	9.3		-4.1
16		55.5		
17		56.8		-4.1
18	57.0	6.4		
19		33.4		
20		44.8		
21		17.5		
22		27.4		
23	5.9	0		-4
24	40.2	15.9		-4
25	46.1	6.7		-4
26		21.4		-4
27		20.8		-3.9
28	0.2	3.3		
29	26.0			
30	3.3	2.8		-3.9
31			15.8	-4.1
32	57.3	4.7		-4
33	11.8	1.0		
34	12.3	0		-4.2
35	95.0	34.3	0	
36	4.0	0		
37	59.7	2.4		-4.1
38	3.3	0		-4.1
39	40.4	0.3		

[1330]

40	87.9			
41	29.8	0		
42		44.1		-4
43	43.6	0		-3.7
44		70.9	13.7	
45		29.1		
46		31.6		
47		45.3		
48		43.0		
49		60.6		-4
50	89.3	36.6	6.8	-3.9
51		54.4		-4
52		27.3		-4
53	66.5	11.8		-4.6
54	44.3	8.2		-4.6
55	61.0	0.4		-4.1
56	41.7	7.8		-4.8
57	97.9	58.6	9.2	-4.2
58	106.5	50.8		-3.9
59	100.1	27.8		-3.6
60		60.2		
61	52.2	8.4		
62	43.1	9.8		
63		13.9		
64	39.9	7.2		
65		17.9		
66	51.1	7.9		
67		36.1		
68		5.1		
69		14.6		
70		35.7		
71		48.5		
72		35.0		
73	41.7	5.1		
74	21.9	1.8		
75		18.1		
76		17.4		
77		23.0		
78		10.9		
79		13.0		
80		56.7		
81		59.4		
82	90.0	20.0		

[1331]

83	84.0	33.1		
84	96.9	41.9		
85	0	0		
86	25.3	0		
87	36.5	0		
88	45.8	6.2		
89		29.8		
90	1.8	1.0		
91	22.0	0		
92	2.0	0		
93	0	0		
94	18.1	0		
95		28.9		
96	32.0 (57.3)*	15.0		
97	41.9 (74.1)*	7.9		
98		39.9		
99	31.6 (38.3)*	1		
100	0	0		
101	14.5	0		
102	32.0	0		
103	63.4	10.3		
104	47.5	6.0		
105	17.4	0		
106		16.3		
107		54.7		
108		38.8		
109	67.5	17.2		
110	73.8	15.9		
111		48.3		
112	70	10.1		
113	39.6	0		
114	70.8	15.2		
115	0.5	0		
116	24.8	0		
117	6.4	0		
118	33.8	0		
119	49.1	4.5		
120	86.4	21.8		
121	5.2	0		
122	(9.8)*			
123	(4.7)*			
124	(23.8)*			
125	(12.1)*			

[1332]

126	(49.9)*			
127	(10.0)*			
128	(39.1)*			
129	(27.7)*			
130	(88.8)*			
131	(0.5)*			
132	(67.0)*			

[1333]

*괄호 내 숫자는 인간 혈장 어세이에서 제어 %인 활성을 나타낸다

[1335] 생체 내 실험:

[1336] Wistar 래트에 대해 10 mg/kg 경구 투여 후 혈장 및 뇌 내 실시에 54의 화합물의 평균 농도-시간 프로파일을, 도 1에 나타낸다. 각각의 점은 4 래트의 평균 ± SD를 나타낸다.

[1337] Wistar 래트에 대해 10 mg/kg 경구 투여 후 혈장 내 실시에 54, 61, 73, 74, 86 및 113의 화합물의 평균 농도-시간 프로파일을, 도 2에 나타낸다. 각각의 점은 4 래트의 평균 ± SD를 나타낸다.

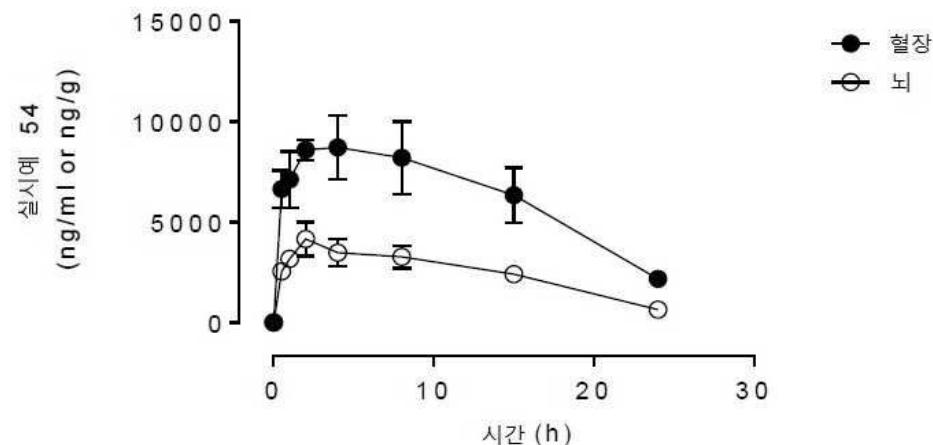
[1338] Wistar 래트에 대해 10 mg/kg 경구 투여 후 뇌 내 실시에 54, 61, 73, 74, 86 및 113의 화합물의 평균 농도-시

간 프로파일을, 도 3에 나타낸다. 각각의 점은 4 래트의 평균 ± SD을 나타낸다.

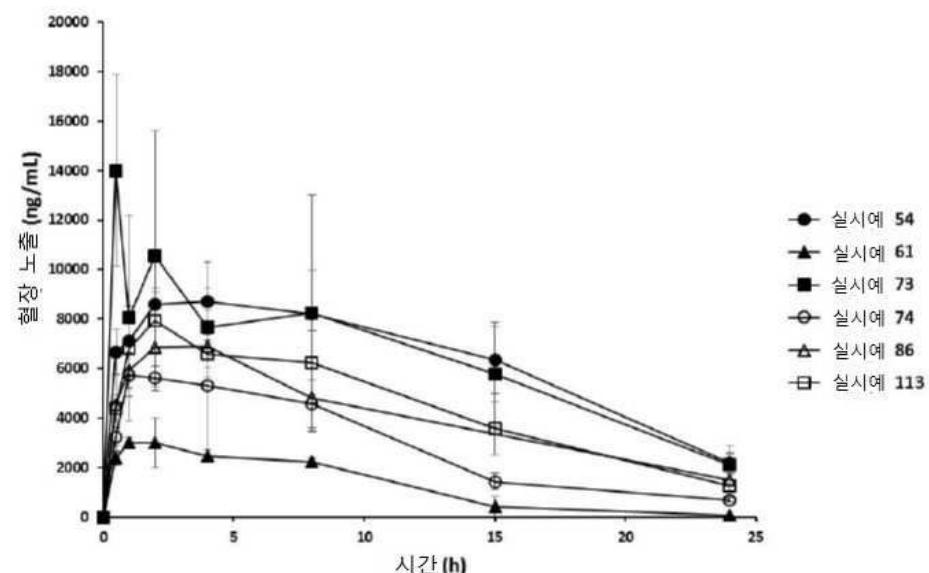
[1339] 실시예 54, 61, 73, 74, 86 및 113의 화합물의 10 mg/kg의 경구 투여 후 ADR 내 D β H 활성을 도 4에 나타낸다. 각각의 점은 4 래트의 평균 ± SD을 나타낸다.

도면

도면1

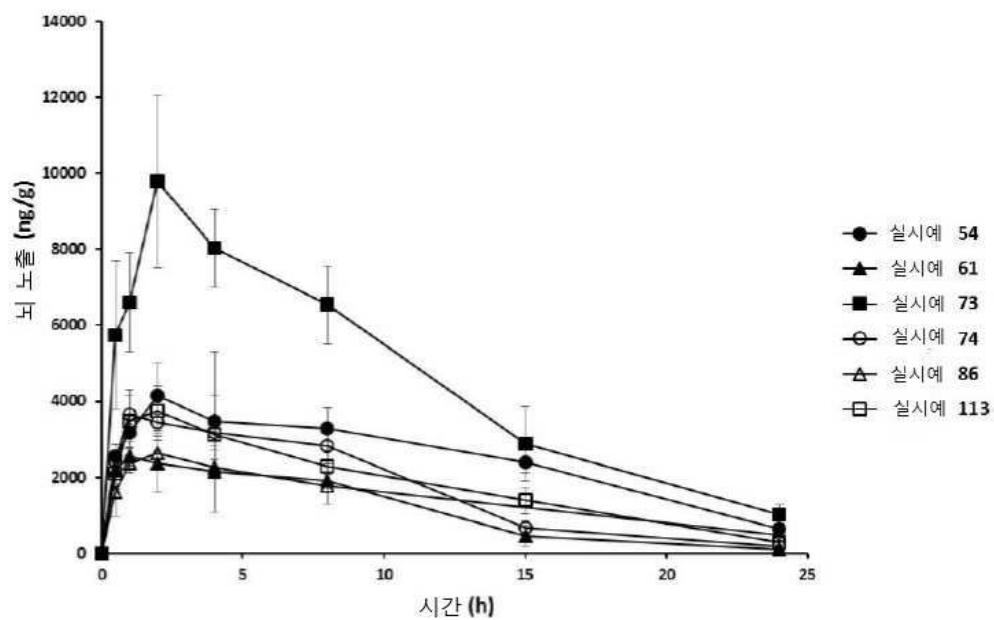


도면2



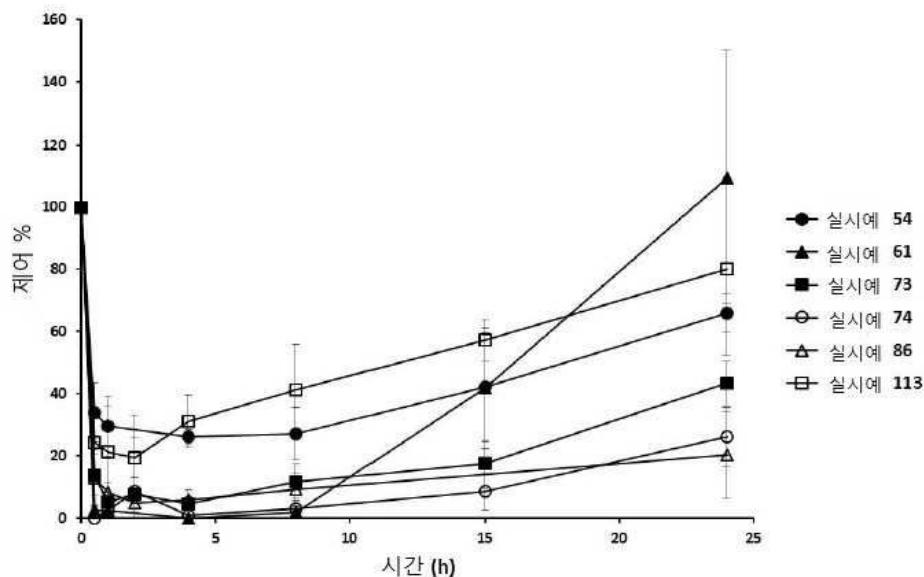
도 2. Wistar 래트에 10 mg/kg의 경구 투여 후 래트 혈장 내 실시예 54, 61, 73, 74, 86 및 113의 화합물의 평균 농도-시간 프로파일. 각각의 점은 4 래트의 평균 ± SD을 나타낸다.

도면3



도 3. Wistar 래트에 10 mg/kg의 경구 투여 후 래트 뇌 내 실시예 54, 61, 73, 74, 86 및 113의 화합물의 평균 농도-시간 프로파일. 각각의 점은 4 래트의 평균 \pm SD를 나타낸다.

도면4



도 4. 10 mg/kg의 실시예 54, 61, 73, 74, 86 및 113의 화합물의 경구 투여 후 래트 ADR 내 D β H 활성. 각각의 점은 4 래트의 평균 \pm SD를 나타낸다.