



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0086930
(43) 공개일자 2016년07월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7016075
- (22) 출원일자(국제) 2014년11월20일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년06월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/066199
- (87) 국제공개번호 WO 2015/075665
 국제공개일자 2015년05월28일
- (30) 우선권주장
 13193825.0 2013년11월21일
 유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
 블랭크, 유타
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 인스
 티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 노바티스 파마 아
 게
 볼드, 구이도
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 인스
 티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 엔아이비알 클리
 벡 노바티스 파마 아게
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 이상영

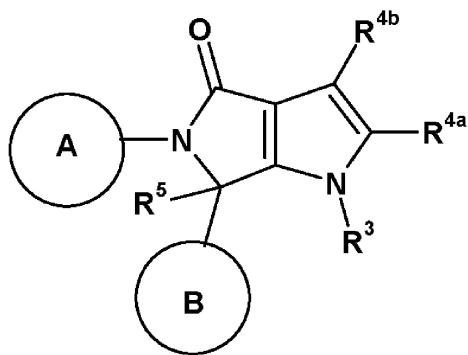
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **피롤로피롤론 유도체 및 BET 억제제로서의 그의 용도**

(57) 요 약

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

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

보르다스, 빈센트

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 인스
티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 엔아이비알 클리벡
노바티스 파마 아게

코테스타, 시모나

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 인스
티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 엔아이비알 클리벡
노바티스 파마 아게

구아그나노, 비토

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 인스
티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 엔아이비알 클리벡
노바티스 파마 아게

뢰거, 하인리히

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 인스
티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 엔아이비알 클리벡
노바티스 파마 아게

바우펠, 안드레아

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노바티스 인스
티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 엔아이비알 클리벡
노바티스 파마 아게

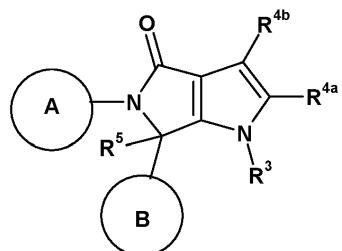
명세서

청구범위

청구항 1

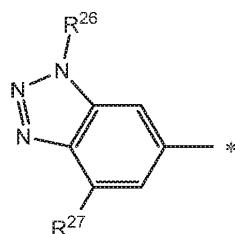
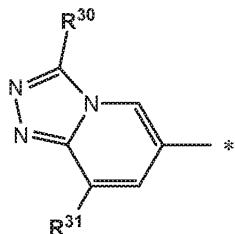
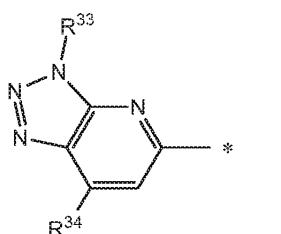
하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>

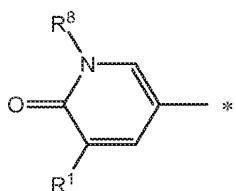


상기 식에서:

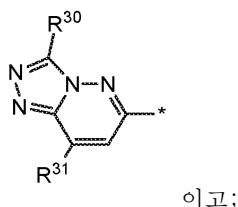
A는



및



로부터 선택되거나; 또는 A는



이고;

R²⁶은 메틸이고;

R²⁷은 메틸이고;

R³⁰은 메틸 또는 CF₃이고;

R³¹은 메틸이고;

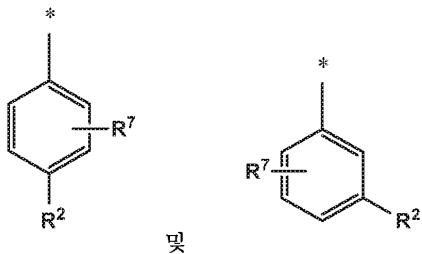
R³³은 메틸이고;

R^{34} 는 메틸이고;

R^8 은 (C_1-C_4) 알킬이고;

R^1 은 H, 클로로 및 메틸로부터 선택되고;

B는



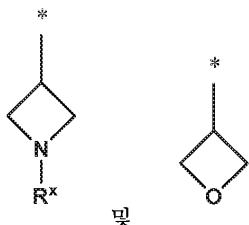
로부터 선택되고;

R^2 는 할로, 메톡시, 시아노, 메틸 및 H로부터 선택되고;

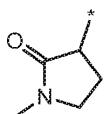
R^5 는 H이고;

R^7 은 H 및 할로로부터 선택되고;

R^3 은 H, 메틸, 에틸, 메톡시에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 이소프로필,

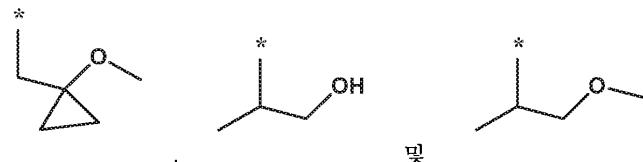
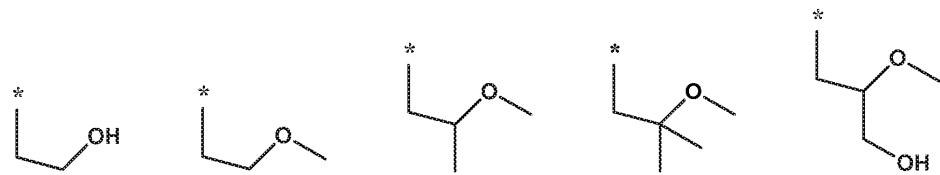


로부터 선택되거나; 또는 R^3 은 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-(C_1-C_2)$ 알킬- NR^9R^{10} 및



로부터 선택되고;

R^x 는 H, 메틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, 에틸, 이소프로필, $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬 (상기 $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬은 메톡시에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되거나, 또는 R^x 는

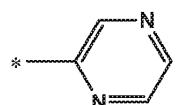
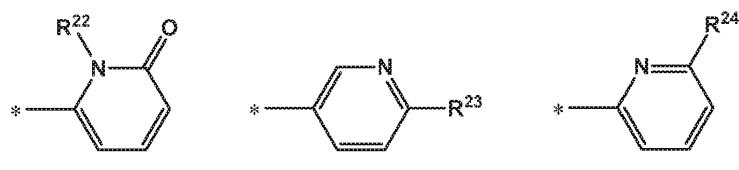
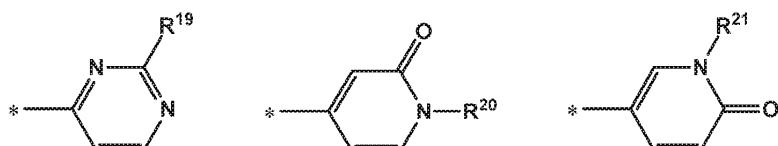
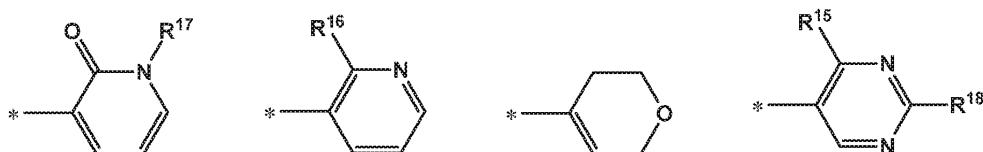


로부터 선택되고;

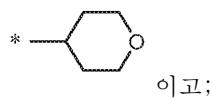
R^9 는 H 및 메틸로부터 선택되고;

R^{10} 은 H 및 메틸로부터 선택되고;

R^{4a} 는 H, 메틸, 시클로프로필,

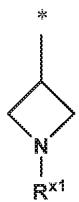


로부터 선택되거나; 또는 R^{4a} 는



R^{4b} 는 H, 시클로프로필, 메틸, $-C(O)NR^{9-10}$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{알킬})$ 및 NR^9R^{10} 으로

부터 선택되거나; 또는 R^{4b} 는 $-NHC(O)NR^{9}R^{10}$, $-C(O)NH(C_1-C_2\text{알킬})-NR^{9}R^{10}$, $-NHC(O)-(C_1-C_2\text{알킬})-NR^{9}R^{10}$,



로부터 선택되고;

R^{15} 는 메톡시 및 H로부터 선택되고;

R^{16} 은 메톡시 및 히드록시로부터 선택되고;

R^{17} 은 메틸이고;

R^{18} 은 메톡시 및 $-NR^{9}R^{10}$ 으로부터 선택되고;

R^{19} 는 메톡시 및 CF_3 으로부터 선택되고;

R^{20} 은 메틸이고;

R^{21} 은 메틸이고;

R^{22} 은 메틸이고;

R^{23} 은 $-NR^{9}R^{10}$ 및 메톡시로부터 선택되고;

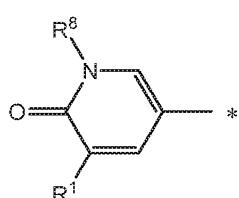
R^{24} 는 $-NR^{9}R^{10}$, H 및 메톡시로부터 선택되고;

R^{x1} 은 H, 메틸 및 $-C(O)-(C_1-C_2)\text{알킬}$ 로부터 선택되고;

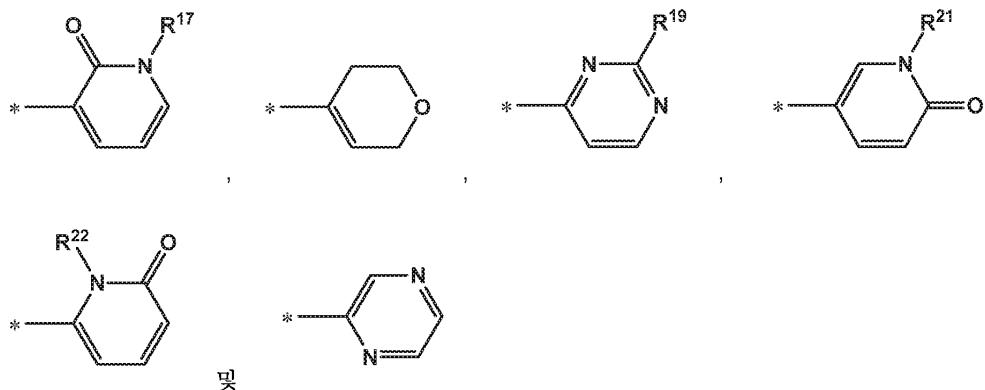
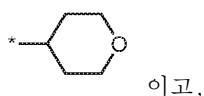
*는 문자의 나머지에 대한 부착 지점을 나타내고;

단

A가



이고, R^3 이 에틸, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택되는 경우에,

R^{4a} 는로부터 선택되거나, 또는 R^{4a} 는

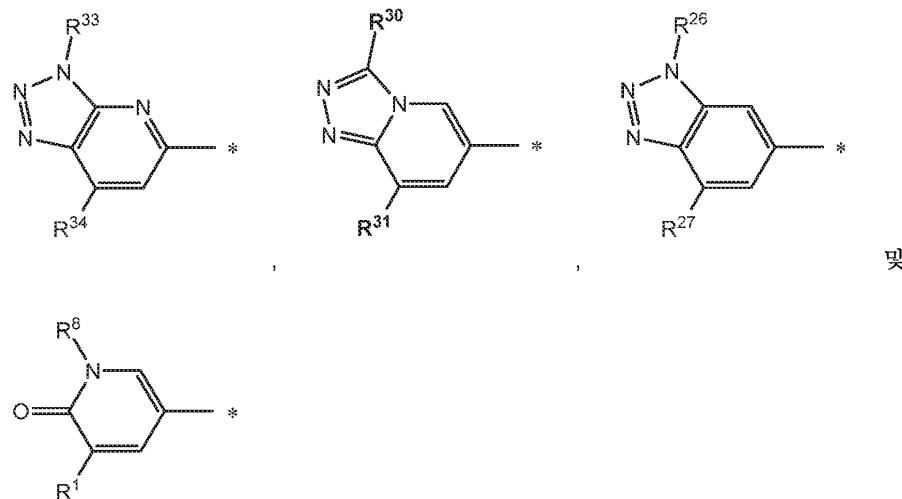
이고,

나머지 치환기는 본원에 정의된 바와 같다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A가



로부터 선택되고;

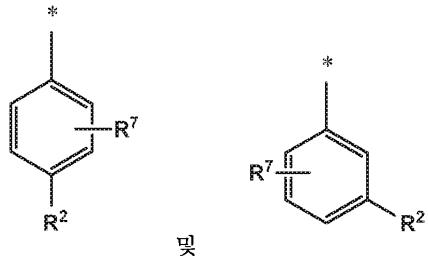
 R^{26} 이 메틸이고; R^{27} 이 메틸이고; R^{30} 이 메틸 또는 CF_3 이고; R^{31} 이 메틸이고; R^{33} 이 메틸이고;

R^{34} 가 메틸이고;

R^8 이 (C_1-C_4)알킬이고;

R^1 이 H, 클로로 및 메틸로부터 선택되고;

B가



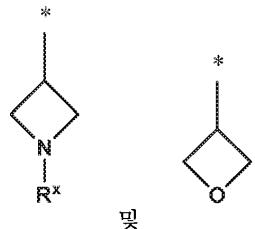
로부터 선택되고;

R^2 가 할로, 메톡시, 시아노, 메틸 및 H로부터 선택되고;

R^5 가 H이고;

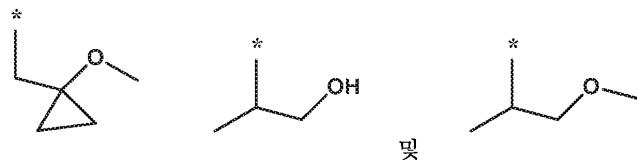
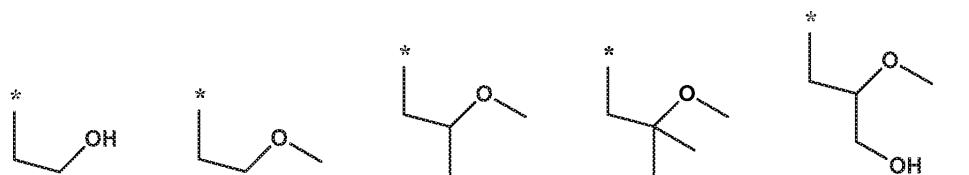
R^7 이 H 및 할로로부터 선택되고;

R^3 이 H, 메틸, 에틸, 메톡시에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 이소프로필,



로부터 선택되고;

R^x 가 H, 메틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, 에틸, 이소프로필, $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬 (상기 $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬은 메톡시에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되거나, 또는 R^x 가

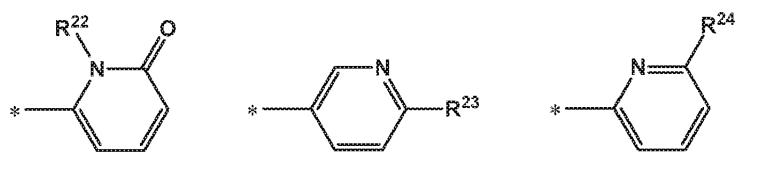
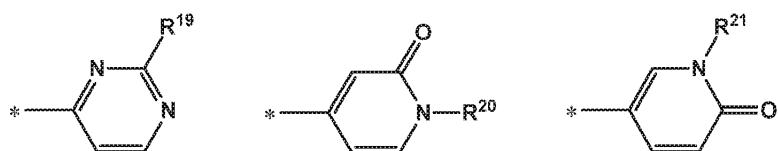
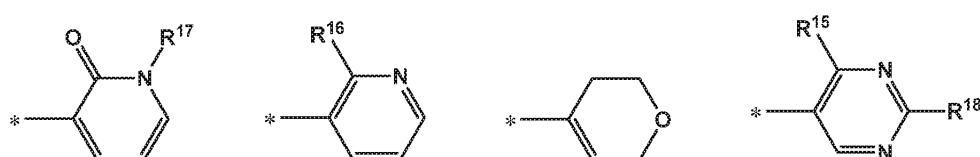


로부터 선택되고;

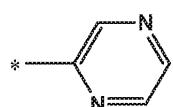
R^9 가 H 및 메틸로부터 선택되고;

R^{10} 가 H 및 메틸로부터 선택되고;

R^{4a} 가 H, 메틸, 시클로프로필,



및



로부터 선택되고;

R^{4b} 가 H, 시클로프로필, 메틸, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{알킬})$ 및 NR^9R^{10} 으로 부터 선택되고;

R^{15} 가 메톡시 및 H로부터 선택되고;

R^{16} 이 메톡시 및 히드록시로부터 선택되고;

R^{17} 이 메틸이고;

R^{18} 이 메톡시 및 $-NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되고;

R^{19} 가 메톡시 및 CF_3 으로부터 선택되고;

R^{20} 이 메틸이고;

R^{21} 이 메틸이고;

R^{22} 가 메틸이고;

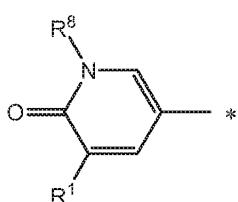
R^{23} 이 $-NR^9R^{10}$ 및 메톡시로부터 선택되고;

R^{24} 가 $-NR^9R^{10}$, H 및 메톡시로부터 선택되고;

*가 분자의 나머지에 대한 부착 지점을 나타내고;

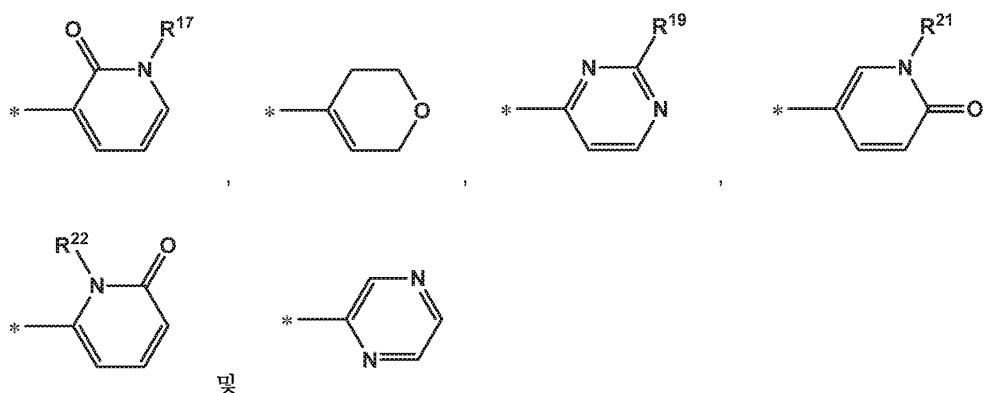
단

A가



이고, R^3 이 에틸, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택되는 경우에,

R^{4a} 가



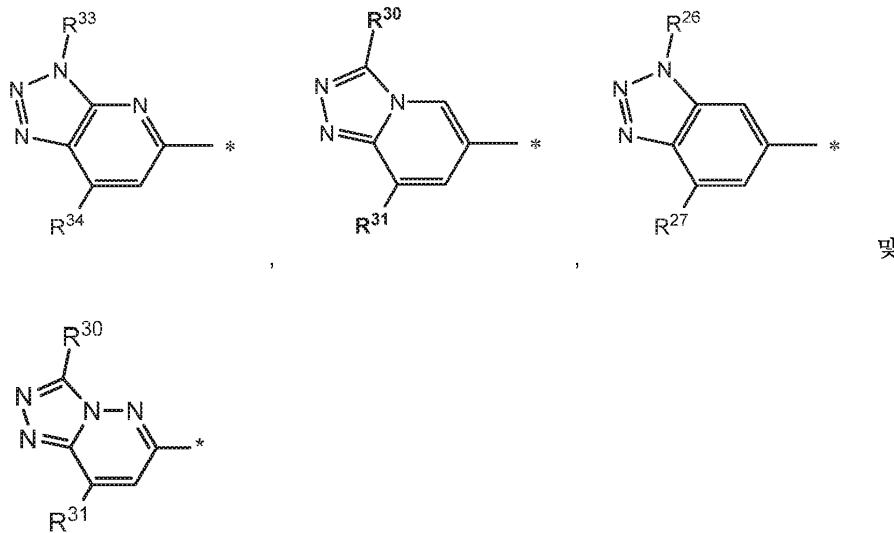
로부터 선택되고,

나머지 치환기는 본원에 정의된 바와 같은 것인

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

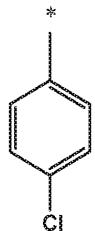
제1항에 있어서, A가



로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

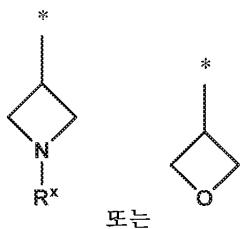
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, B가



인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 메틸, $-C(O)O-CH_2CH_3$,

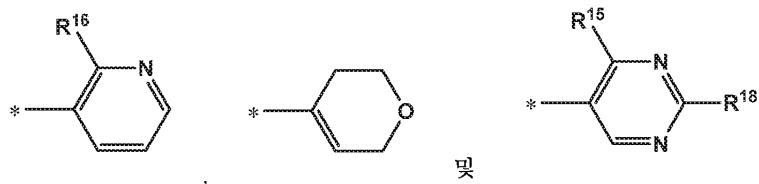
인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^x 가 메틸, $-C(O)-CH_3$ 및 $-C(O)O-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 가 H,



로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

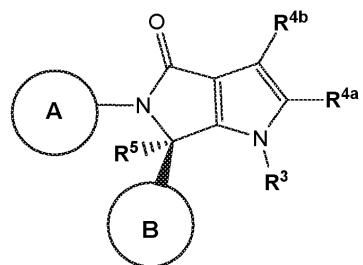
청구항 8

제1항 및 제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4b} 가 $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 메틸, H, $-NHC(O)-(C_1-C_4$ 알킬), $-C(O)NH(C_1-C_2$ 알킬) $-NR^9R^{10}$ 및 $-NHC(O)-(C_1-C_2$ 알킬) $-NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 Ic의 입체화학을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

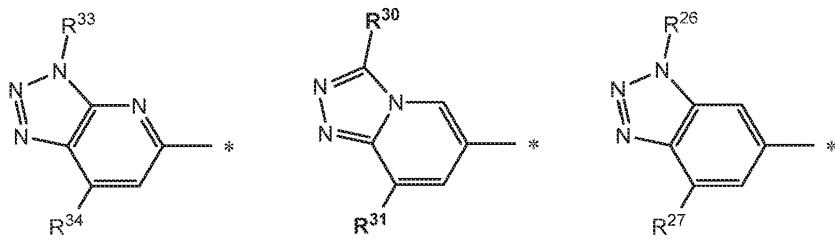
<화학식 Ic>



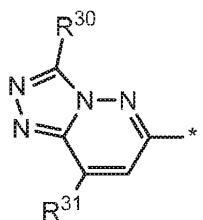
청구항 10

제1항에 있어서,

A가

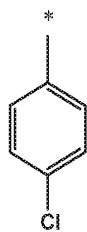


및

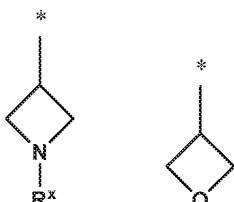


이 고;

B가

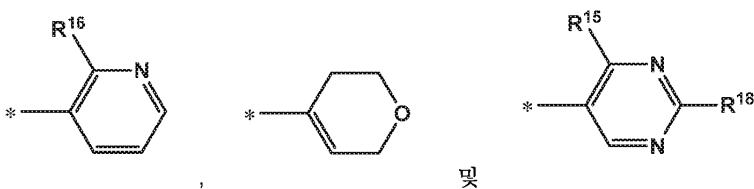


이 고;

R³ o] 메틸, -C(O)O-CH₂CH₃,

또는

이 고;

R^x 가 메틸, -C(O)-CH₃ 및 -C(O)O-CH₂CH₃으로부터 선택되고,R^{4a} 가 H,

및

로부터 선택되고;

R^{4b} 가 -C(O)NR⁹R¹⁰, 시클로프로필, 메틸, H, -NHC(O)-(C₁-C₄알킬), -C(O)NH(C₁-C₂알킬)-NR⁹R¹⁰ 및 -NHC(O)-(C₁-C₂알

킬)-NR⁹R¹⁰으로부터 선택되는 것인

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

치료 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

치료 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 치료 활성제, 특히 항암제를 포함하는 조합물.

청구항 13

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 BET 단백질 활성을 조정하는 방법.

청구항 14

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 피롤로피롤론 유도체, 및 상태 또는 질환, 예컨대 암의 치료를 위한 BET 억제제로서의 그의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0002]

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

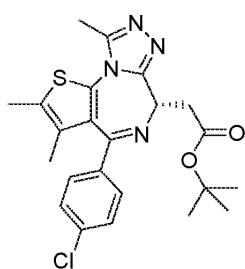
[0003]

여러 공개된 보고서는 BET 단백질 패밀리를 암, 대사 질환 및 염증을 비롯한 질환과 연결시켜 왔다. 염색체 전위에 의해 유발되는 BRD4 또는 BRD3 및 고환 내 핵 단백질 (NUT) 유전자의 종양원성 융합은 NUT 정중선 암종으로 명명되는 공격성 암의 기초를 이룬다 (French et al., J Clin Oncol, 22 (2004), 4135-9; French et al., J Clin Pathol, 63 (2008), 492-6). BRD3/4 브로모도메인은 이들 융합 단백질에서 보존되고, 녹다운에 의한 또는 선택적 BET 브로모도메인 억제제 JQ1로의 그의 억제는 시험관내 및 동물 종양 모델 둘 다에서 이들 암 세포의 사멸 및/또는 분화로 이어진다 (Filippakopoulos et al., Nature, 468 (2010), 1067-73). JQ1 및 여러 다른 선택적 BET 억제제는 BET 브로모도메인에 결합하고, 그에 의해 아세틸-리신 결합을 방지하며, 이는 BET 단백

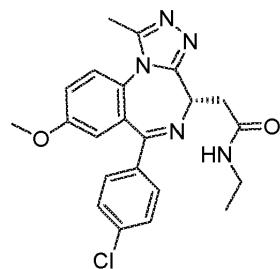
질이 염색질과 상호작용하는 것을 방지하고, 그에 의해 전사를 조절하는 것을 방지하는 것으로 밝혀졌다. BRD4는 또한 급성 골수성 백혈병 (AML)에서 RNAi 스크린으로부터 표적으로서 확인되었다 (Zuber et al., *Nature*, 478 (2011), 524-8). 이러한 발견은 시험관내 및 생체내에서 BET 억제제 JQ1 및 JQ1과 화학적으로 관련되어 있지 않은 I-BET151로 명명되는 또 다른 선택적 BET 억제제를 사용하여 검증되었다 (Dawson et al., *Nature*, 478 (2011), 529-33). 이들 및 다른 연구는 BET 억제제가 급성 백혈병, 다발성 골수종 및 다른 혈액 악성증양에서 광범위한 항암 활성을 갖는다는 것을 제시하였다. 여러 암 모델에서 BET 억제 시 종양원성 전사 인자 Myc의 급성 하향조절이 관찰되었다 (Delmore et al., *Cell*, 146 (2011), 904-17; Mertz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108 (2011), 16669-74). 보다 최근의 연구는 BET 억제제의 치료 잠재력이 다른 암 적응증, 예를 들어 폐 및 뇌암으로 확장됨을 시사한다.

[0004] 화학 구조 및 BET 브로모도메인에 결합하는 방식에서 JQ1과 밀접하게 관련된 I-BET762로 명명되는 또 다른 BET 억제제는 마우스 모델에서 주요 염증성 유전자의 발현을 조정하고, 그에 의해 내독소성 쇼크 및 박테리아-유발 폐렴증으로부터 보호하는 것으로 보고되어 있다 (Nicodeme et al., *Nature*, 468 (2010), 1119-23). 이러한 데 이터 모음은 아테롬성동맥경화증, 관상 동맥 질환, 이상지혈증, 당뇨병 및 다른 심혈관 질환을 앓고 있는 환자에서의 임상 시험에서 BET 억제제 RVX-208의 임상 평가를 지지하는데 사용되어 왔다 (McNeill, *Curr Opin Investig Drugs*, 3 (2010), 357-64 및 www.clinicaltrials.gov). RVX-208 및 I-BET762는 둘 다 콜레스테롤의 조직 수준을 감소시키는데 중요하게 관여하는 아포지단백질 A-I을 상향조절하는 것으로 밝혀졌다. 마지막으로, BET 단백질은 여러 바이러스의 증식 및 전사 조절과 연결되었고, 따라서 BET 억제제는 항바이러스 활성을 가질 수 있었던 것으로 여겨진다 (Weidner-Glunde, *Frontiers in Bioscience* 15 (2010), 537-549).

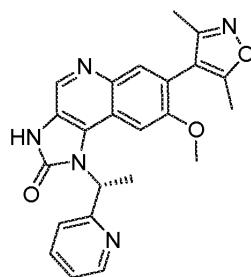
[0005] 요약하면, BET 브로모도메인의 억제제는 여러 인간 질환에서 치료 잠재력을 갖는다.



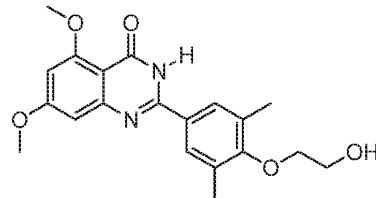
JQ1



I-BET762



I-BET151



RVX-208

[0006]

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

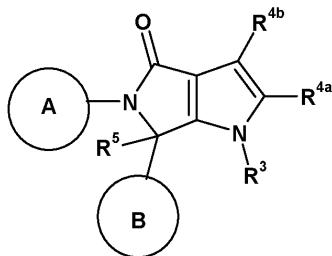
[0008]

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

발명의 내용

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

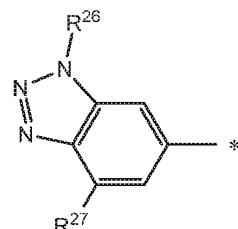
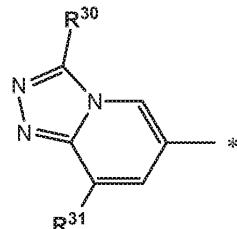
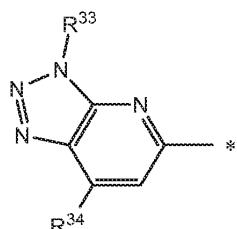
[0010] <화학식 I>



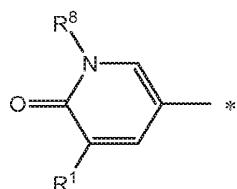
[0011]

[0012] 상기 식에서:

[0013] A는

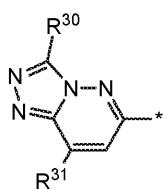


및



[0014]

[0015]로부터 선택되거나; 또는 A는



[0016]

이고;

[0017] R²⁶은 메틸이고;

[0018] R²⁷은 메틸이고;

[0019] R³⁰은 메틸 또는 CF₃이고;

[0020] R³¹은 메틸이고;

[0021] R³³은 메틸이고;

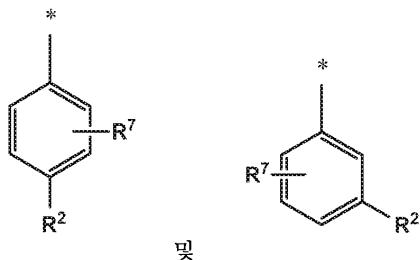
[0022] R³⁴은 메틸이고;

[0023] R⁸은 (C₁-C₄)알킬이고;

[0024] R¹은 H, 클로로 및 메틸로부터 선택되고;

[0025]

B는



및

[0026]

로부터 선택되고;

[0028]

 R^2 는 할로, 메톡시, 시아노, 메틸 및 H로부터 선택되고;

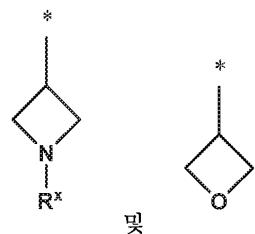
[0029]

 R^5 는 H이고;

[0030]

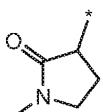
 R^7 은 H 및 할로로부터 선택되고;

[0031]

 R^3 은 H, 메틸, 에틸, 메톡시에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 이소프로필,

및

[0032]

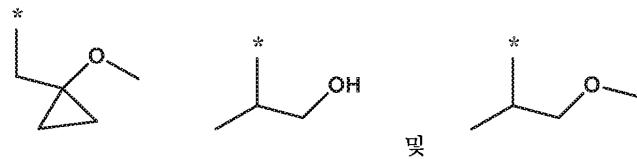
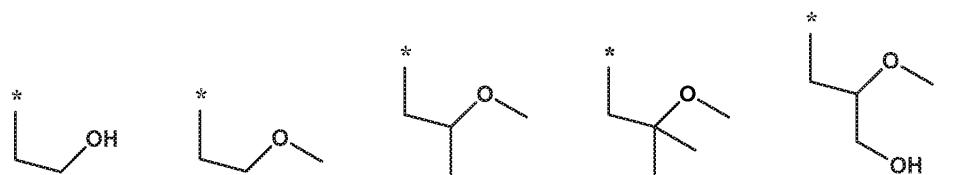
로부터 선택되거나; 또는 R^3 은 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-(C_1-C_2)$ 알킬- NR^9R^{10} 및

[0034]

로부터 선택되고;

[0035]

 R^x 는 H, 메틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, 에틸, 이소프로필, $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬 (상기 $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬은 메톡시에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되거나, 또는 R^x 는



[0037]

로부터 선택되고;

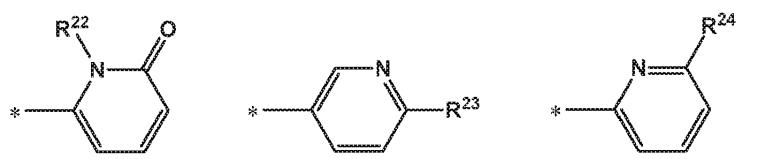
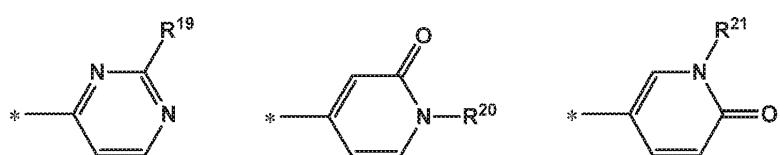
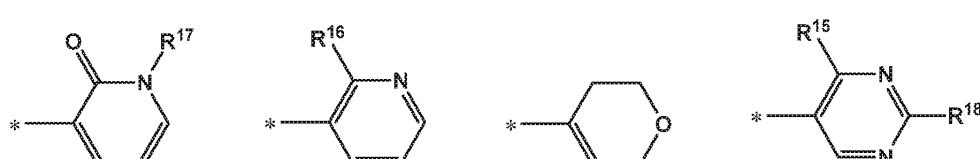
[0038]

 R^9 는 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0039]

 R^{10} 은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0040]

 R^{11} 은 H, 메틸, 시클로프로필,

[0042]

로부터 선택되거나; 또는 R^{4a} 는

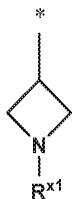
[0044]

이고;

[0045]

 R^{4b} 는 H, 시클로프로필, 메틸, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{알킬})$ 및 NR^9R^{10} 으로

부터 선택되거나; 또는 R^{4b} 는 $-NHC(O)NR^{9}R^{10}$, $-C(O)NH(C_1-C_2\text{알킬})-NR^{9}R^{10}$, $-NHC(O)-(C_1-C_2\text{알킬})-NR^{9}R^{10}$,



[0046]

로부터 선택되고;

[0048]

R^{15} 는 메톡시 및 H로부터 선택되고;

[0049]

R^{16} 은 메톡시 및 히드록시로부터 선택되고;

[0050]

R^{17} 은 메틸이고;

[0051]

R^{18} 은 메톡시 및 $-NR^{9}R^{10}$ 으로부터 선택되고;

[0052]

R^{19} 는 메톡시 및 CF_3 으로부터 선택되고;

[0053]

R^{20} 은 메틸이고;

[0054]

R^{21} 은 메틸이고;

[0055]

R^{22} 은 메틸이고;

[0056]

R^{23} 은 $-NR^{9}R^{10}$ 및 메톡시로부터 선택되고;

[0057]

R^{24} 는 $-NR^{9}R^{10}$, H 및 메톡시로부터 선택되고;

[0058]

R^{x1} 은 H, 메틸 및 $-C(O)-(C_1-C_2)\text{알킬}$ 로부터 선택되고;

[0059]

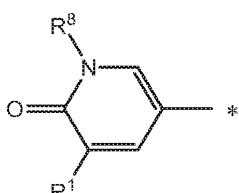
*는 문자의 나머지에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0060]

단

[0061]

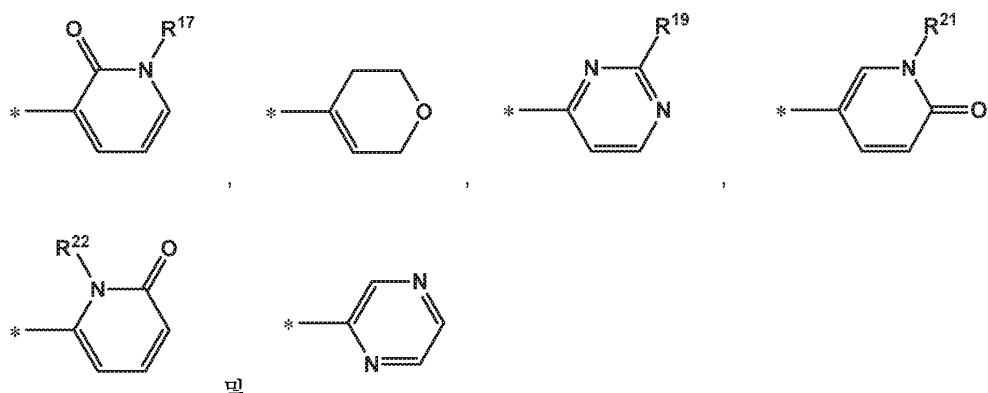
A가



[0062]

이고, R^3 이 에틸, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택되는 경우에,

[0064]

 R^{4a} 는

[0065]

로부터 선택되거나, 또는 R^{4a} 는

[0067]

이고,

나머지 치환기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0069]

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

[0070]

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071]

본 발명의 제1 측면의 다수의 실시양태 (E)가 하기에 기재되어 있으며, 여기서 편의상 E1은 이와 동일하다.

[0072]

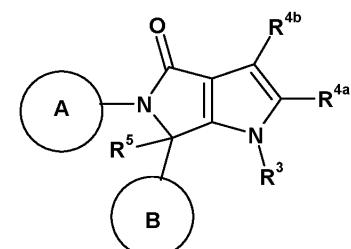
E1 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0073]

E1.1 E1에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0074]

<화학식 I>

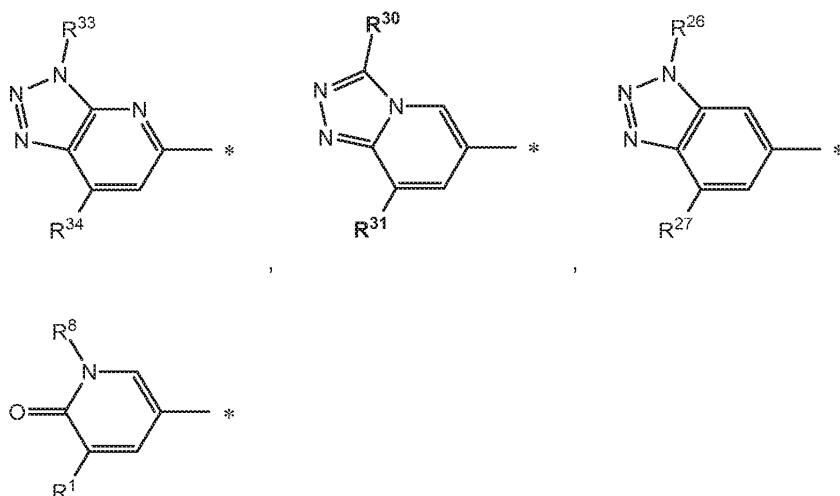


[0075]

상기 식에서:

[0077]

A가



및

[0078]

[0079]

로부터 선택되고;

[0080]

R²⁶이 메틸이고;

[0081]

R²⁷이 메틸이고;

[0082]

R³⁰이 메틸 또는 CF₂이고;

[0083]

R³¹이 메틸이고;

[0084]

R³³이 메틸이고;

[0085]

R³⁴이 메틸이고;

[0086]

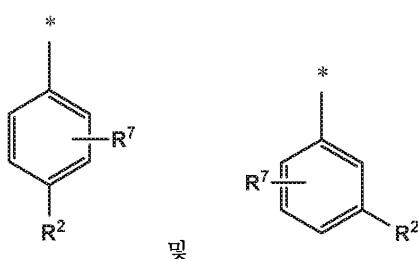
R⁸이 (C₁-C₄)알킬이고;

[0087]

R¹이 H, 클로로 및 메틸로부터 선택되고;

[0088]

B가



및

[0089]

로부터 선택되고;

[0090]

R²가 할로, 메톡시, 시아노, 메틸 및 H로부터 선택되고;

[0092]

R⁵가 H이고;

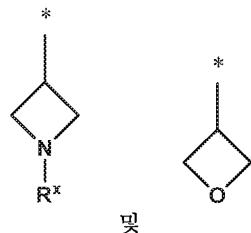
[0093]

R⁷이 H 및 할로로부터 선택되고;

[0094]

R³이 H, 메틸, 에틸, 메톡시에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 히드록시에틸, -C(O)O-(C₁-C₂)알킬, -C(O)NR⁹R¹⁰,

시클로프로필, 이소프로필,



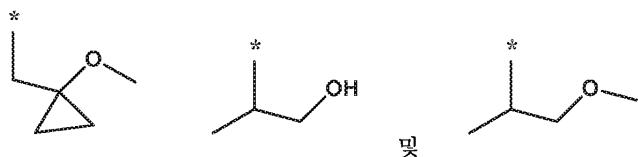
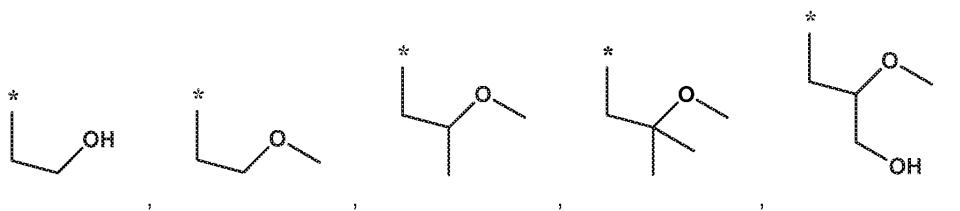
및

[0095]

로부터 선택되고;

[0097]

R^x 가 H, 메틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, 에틸, 이소프로필, $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬 (상기 $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬은 메톡시에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되거나, 또는 R^x 가



[0098]

로부터 선택되고;

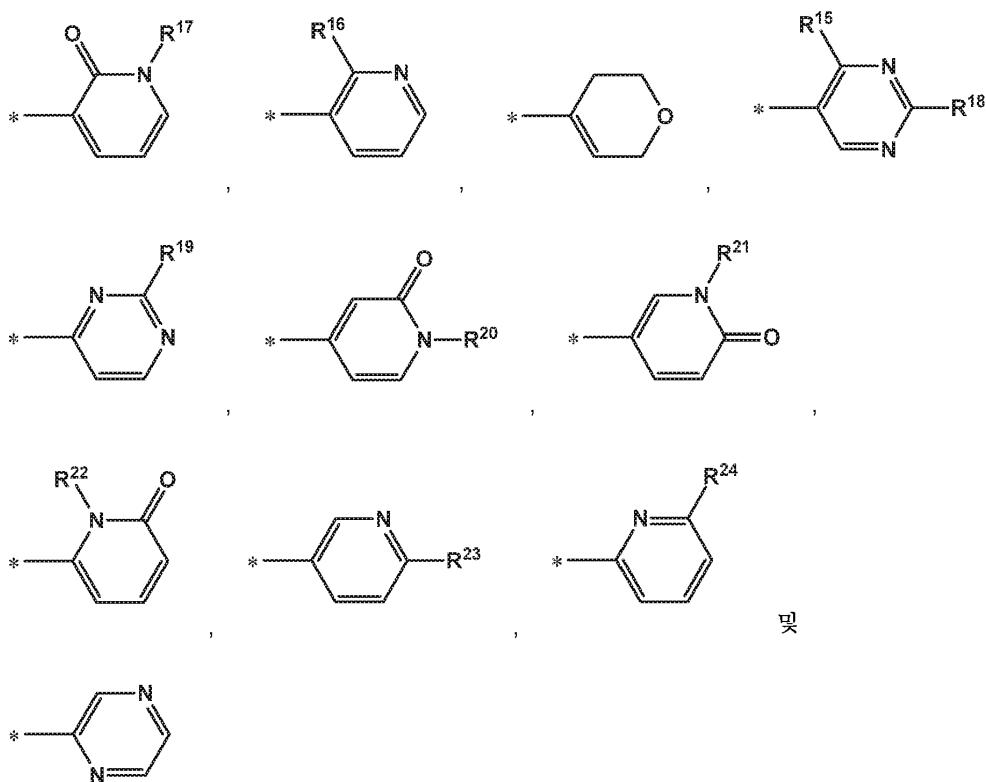
[0100]

R^9 가 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0101]

R^{10} 이 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0102] R^{4a} 가 H, 메틸, 시클로프로필,



및

[0103]

[0104]로부터 선택되고;

[0105] R^{4b} 가 H, 시클로프로필, 메틸, $-C(O)NR^{9,10}$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{알킬})$ 및 $NR^{9,10}$ 으로부터 선택되고;

[0106] R^{15} 가 메톡시 및 H로부터 선택되고;

[0107] R^{16} 이] 메톡시 및 히드록시로부터 선택되고;

[0108] R^{17} 이] 메틸이고;

[0109] R^{18} 이] 메톡시 및 $-NR^{9,10}$ 으로부터 선택되고;

[0110] R^{19} 가 메톡시 및 CF_3 으로부터 선택되고;

[0111] R^{20} 이] 메틸이고;

[0112] R^{21} 이] 메틸이고;

[0113] R^{22} 가 메틸이고;

[0114] R^{23} 이] $-NR^{9,10}$ 및 메톡시로부터 선택되고;

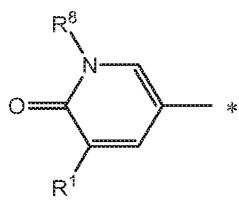
[0115] R^{24} 가 $-NR^{9,10}$, H 및 메톡시로부터 선택되고;

[0116] *가 문자의 나머지에 대한 부착 지점을 나타내고;

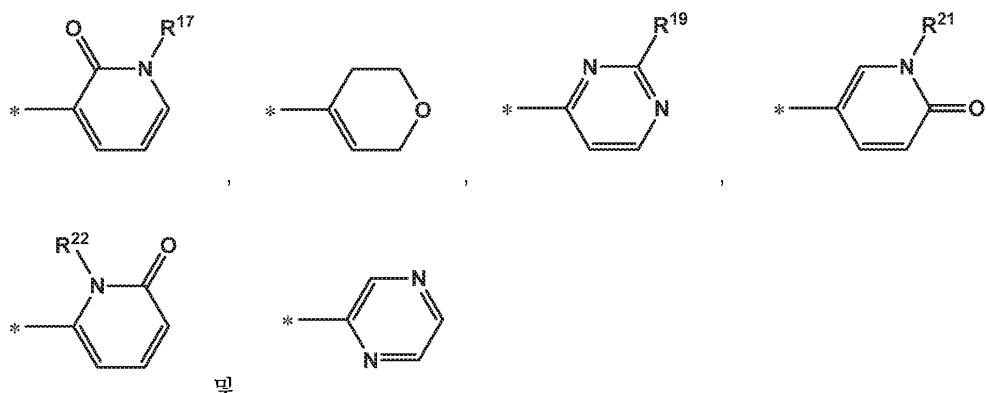
[0117] 단

[0118]

A가



[0119]

[0120] 이고, R³이 에틸, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택되는 경우에,[0121] R^{4a}가

[0122]

로부터 선택되고,

[0123]

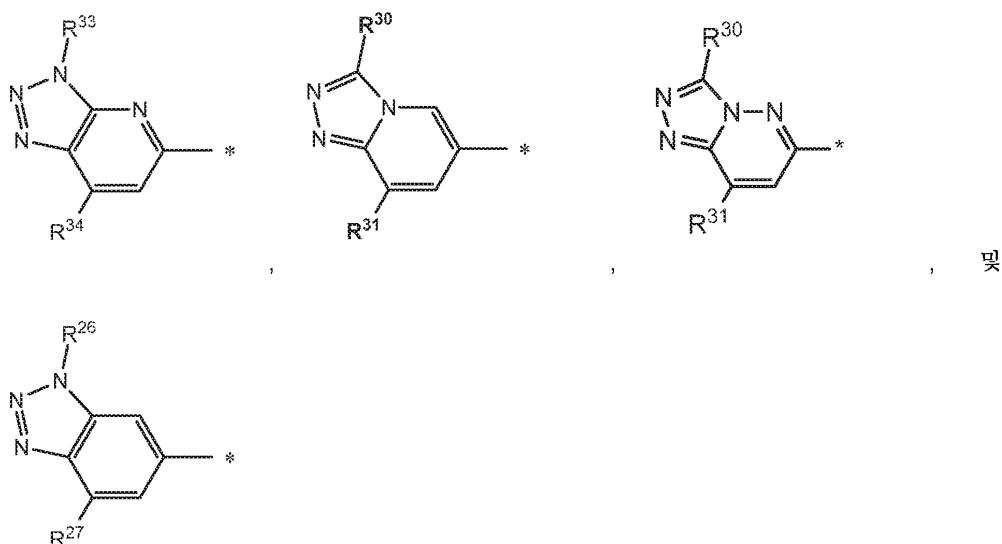
나머지 치환기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0124]

E2 E1에 있어서,

[0125]

A가



[0126]

로부터 선택되고;

[0127]

R²⁶이 메틸이고;

[0128]

R²⁷이 메틸이고;

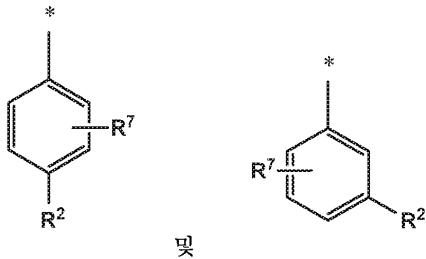
[0131] R^{30} 이 메틸 또는 CF_2 이고;

[0132] R^{31} 이 메틸이고;

[0133] R^{33} 이 메틸이고;

[0134] R^{34} 가 메틸이고;

[0135] B가



[0136]

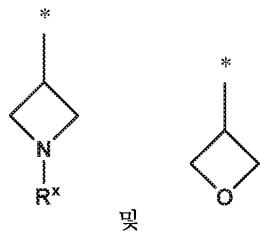
로부터 선택되고;

[0138] R^2 가 할로, 메톡시, 시아노, 메틸 및 H로부터 선택되고;

[0139] R^5 가 H이고;

[0140] R^7 이 H 및 할로로부터 선택되고;

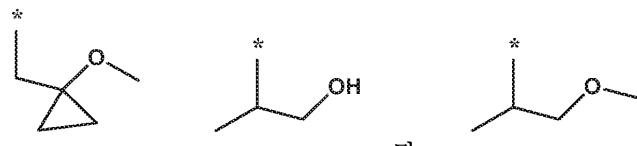
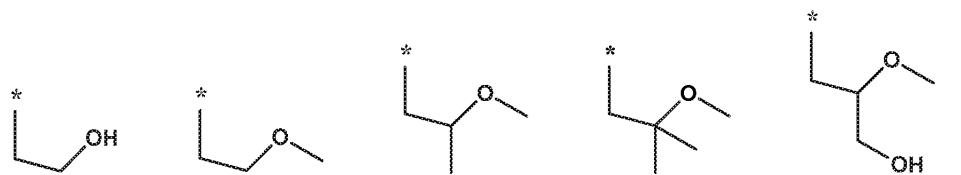
[0141] R^3 이 H, 메틸, 에틸, 메톡시에틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 이소프로필,



[0142]

로부터 선택되고;

[0144] R^x 가 H, 메틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, 에틸, 이소프로필, $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬 (상기 $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬은 메톡시에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되거나, 또는 R^x 가



[0145]

로부터 선택되고;

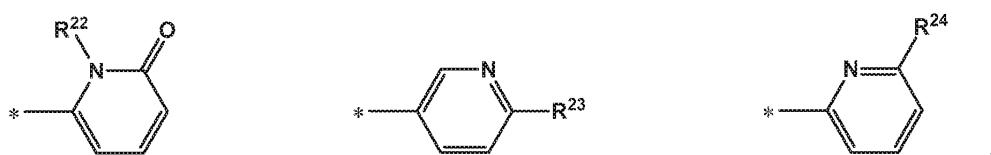
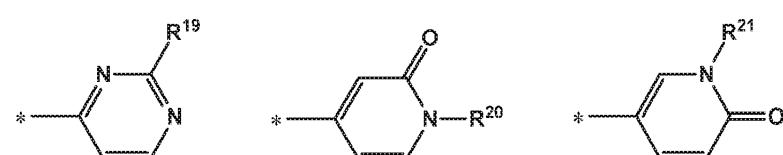
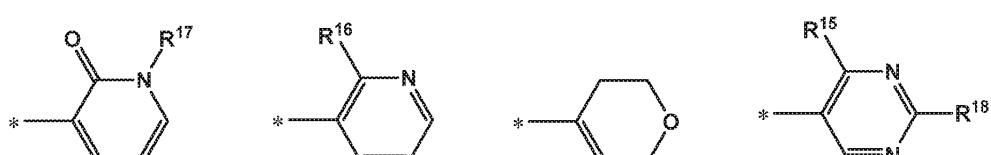
[0147]

 R^9 가 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0148]

 R^{10} 가 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0149]

 R^{4a} 가 H, 메틸, 시클로프로필,

[0150]

로부터 선택되고;

[0151]

 R^{4b} 가 H, 시클로프로필, 메틸, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(O)NH(C_1-C_2\text{알킬})-NR^9R^{10}$, $-NHC(O)-(C_1-C_2\text{알킬})-NR^9R^{10}$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{알킬})$ 및 NR^9R^{10} 으로부터 선택되고;

[0153]

 R^{15} 가 메톡시 및 H로부터 선택되고;

[0154] $R^{16}\circ]$ 메톡시 및 히드록시로부터 선택되고;

[0155] $R^{17}\circ]$ 메틸이고;

[0156] $R^{18}\circ]$ 메톡시 및 $-NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되고;

[0157] R^{19} 가 메톡시 및 CF_3 으로부터 선택되고;

[0158] $R^{20}\circ]$ 메틸이고;

[0159] $R^{21}\circ]$ 메틸이고;

[0160] R^{22} 가 메틸이고;

[0161] $R^{23}\circ]$ $-NR^9R^{10}$ 및 메톡시로부터 선택되고;

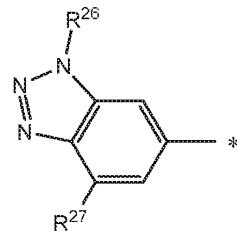
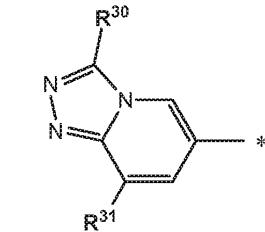
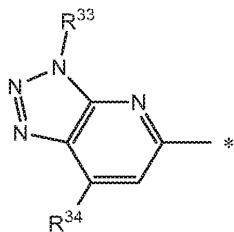
[0162] R^{24} 가 $-NR^9R^{10}$, H 및 메톡시로부터 선택되고;

[0163] *가 분자의 나머지에 대한 부착 지점을 나타내는 것인

[0164] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0165] E2.1 실시양태 E1, E1.1 및 E2 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0166] A가



, 및

[0167]

로부터 선택되고;

[0169] $R^{26}\circ]$ 메틸이고;

[0170] $R^{27}\circ]$ 메틸이고;

[0171] $R^{30}\circ]$ 메틸 또는 $CF_2\circ]$ 고;

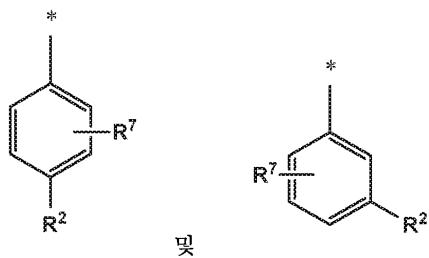
[0172] $R^{31}\circ]$ 메틸이고;

[0173] $R^{33}\circ]$ 메틸이고;

[0174] R^{34} 가 메틸이고;

[0175]

B가



및

[0176]

로부터 선택되고;

[0178]

 R^2 가 할로, 메톡시, 시아노, 메틸 및 H로부터 선택되고;

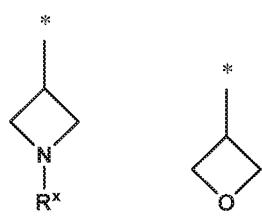
[0179]

 R^5 가 H이고;

[0180]

 R^7 이 H 및 할로로부터 선택되고;

[0181]

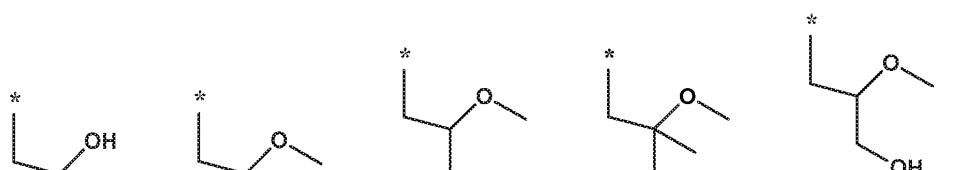
 R^3 이 H, 메틸, 에틸, 메톡시에틸, 히드록시메틸, 메톡시에틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 이소프로필,

및

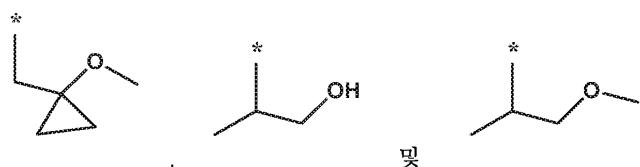
[0182]

로부터 선택되고;

[0184]

 R^x 가 H, 메틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, 에틸, 이소프로필, $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬 (상기 $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬은 메톡시에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되거나, 또는 R^x 가

, , , , ,



및

[0185]

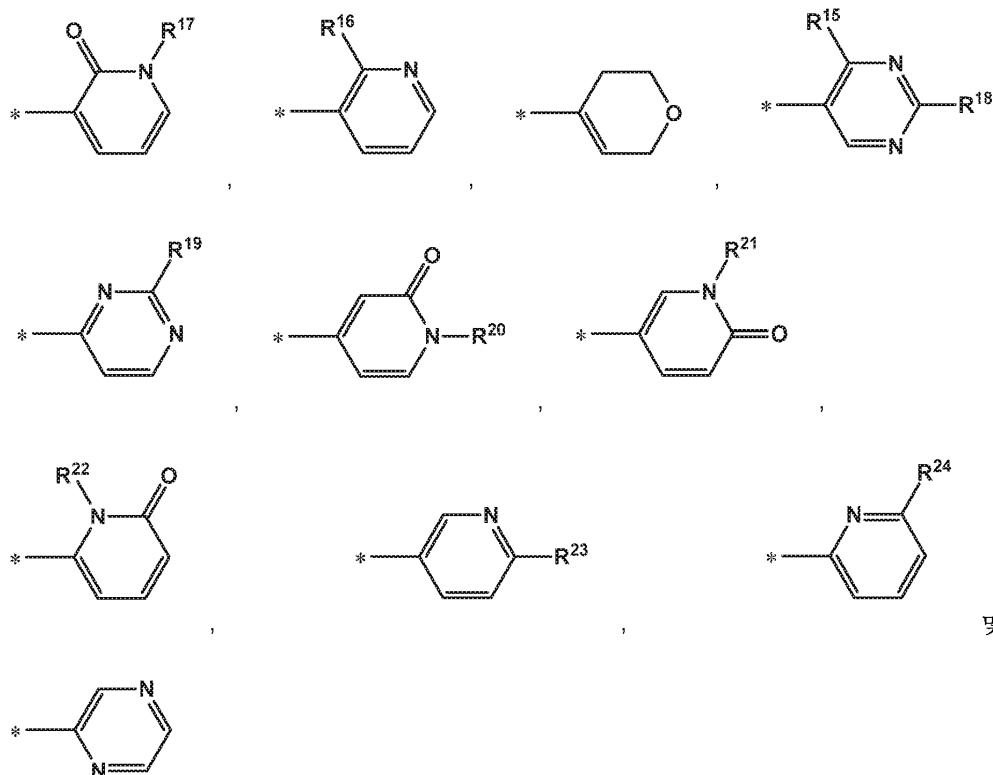
로부터 선택되고;

[0187]

 R^9 가 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0188] R^{10} 이 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0189] R^{4a} 가 H, 메틸, 시클로프로필,



[0190]

로부터 선택되고;

[0191] R^{4b} 가 H, 시클로프로필, 메틸, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)OH$, $-NHC(O)-O-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{알킬})$ 및 NR^9R^{10} 으로부터 선택되고;

[0192] R^{15} 가 메톡시 및 H로부터 선택되고;

[0193] R^{16} 이 메톡시 및 히드록시로부터 선택되고;

[0194] R^{17} 이 메틸이고;

[0195] R^{18} 이 메톡시 및 $-NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되고;

[0196] R^{19} 이 메톡시 및 CF_3 으로부터 선택되고;

[0197] R^{20} 이 메틸이고;

[0198] R^{21} 이 메틸이고;

[0199] R^{22} 가 메틸이고;

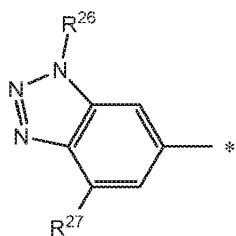
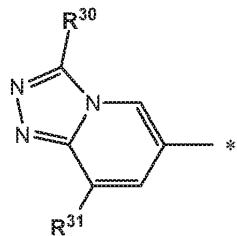
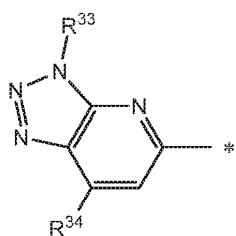
[0200] R^{23} 이 $-NR^9R^{10}$ 및 메톡시로부터 선택되고;

[0201] R^{24} 가 $-NR^9R^{10}$, H 및 메톡시로부터 선택되고;

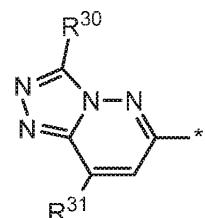
[0202] *가 분자의 나머지에 대한 부착 지점을 나타내는 것인

[0204] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0205] E3 E1 또는 E2에 있어서, A가



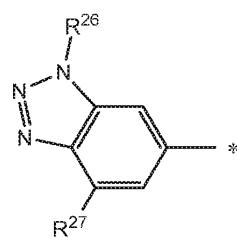
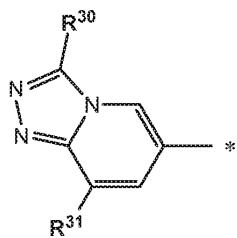
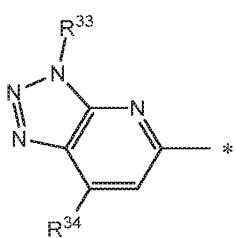
및



[0206]

로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0207] E3.1 E1, E1.1, E2, E2.1 및 E3 중 어느 하나에 있어서, A가

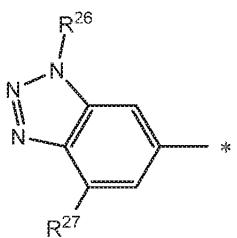
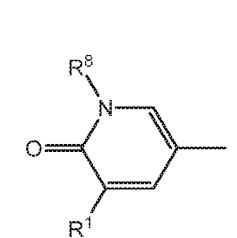
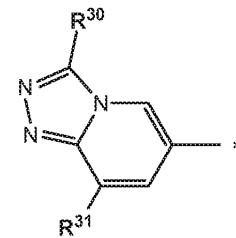


및

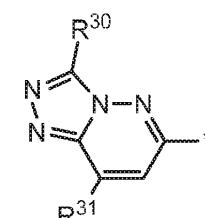
[0209]

로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0210] E4 E1에 있어서, A가



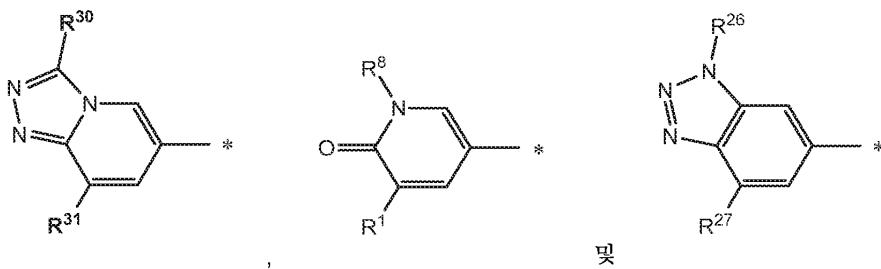
및



[0212]

로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

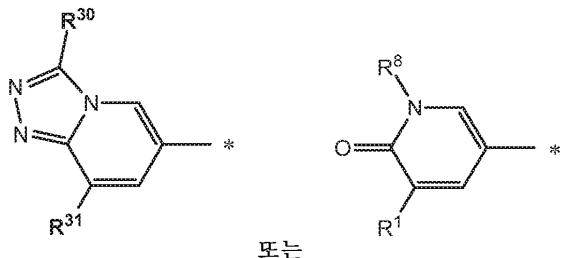
[0214] E4.1 E1 또는 E1.1에 있어서, A가



[0215] , 및

[0216]로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

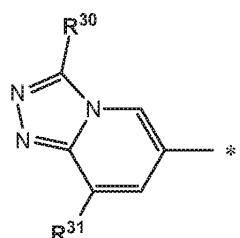
[0217] E5 E1, E1.1 및 E4 중 어느 하나에 있어서, A가



[0218]

[0219] 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

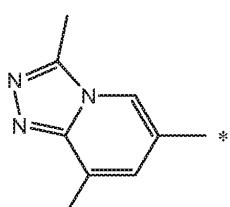
[0220] E6 E1, E1.1, E2, E2.1, E3, E3.1, E4, E4.1 및 E5 중 어느 하나에 있어서, A가



[0221]

[0222] 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

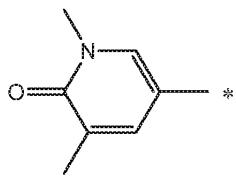
[0223] E7 E1, E1.1, E2, E2.1, E3, E3.1, E4, E4.1, E5 및 E6 중 어느 하나에 있어서, A가



[0224]

[0225] 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0226] E8 E1, E1.1, E4, E4.1 및 E5 중 어느 하나에 있어서, A가

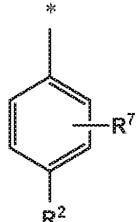


[0227]

[0228] 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0229]

E9 E1 내지 E8 중 어느 하나에 있어서, B가

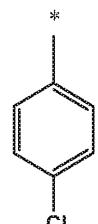


[0230]

[0231] 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0232]

E10 E1 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, B가

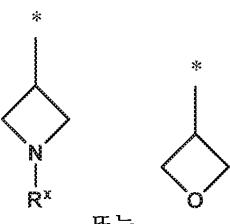


[0233]

[0234] 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0235]

E11 E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, R3이 메틸, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$,



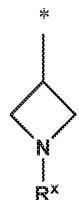
또는

[0236]

[0237] 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0238]

E11.1 E1 내지 E11 중 어느 하나에 있어서, R3이 메틸 또는



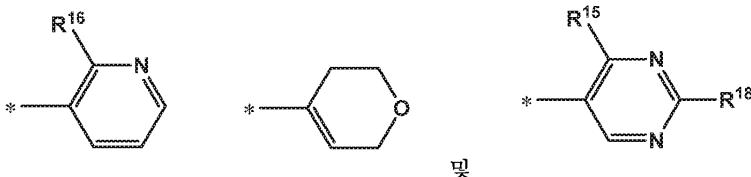
[0239]

[0240] 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0241] E12 E1 내지 E11.1 중 어느 하나에 있어서, R^x 가 H, 메틸, $-C(O)O-(C_1-C_2)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬 (상기 $-C(O)-(C_1-C_2)$ 알킬은 메톡시에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0242] E13 E1 내지 E12 중 어느 하나에 있어서, R^x 가 메틸, $-C(O)-CH_3$ 및 $-C(O)O-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

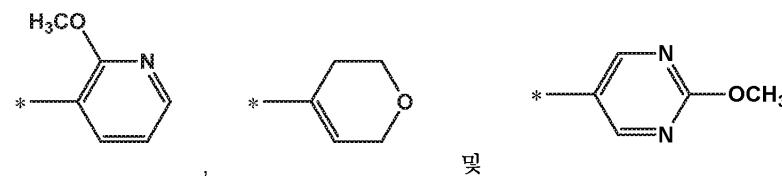
[0243] E14 E1 내지 E13 중 어느 하나에 있어서, R^{4a} 가 H,



[0244]

로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0246] E15 E1 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, R^{4a} 가 H,



[0247]

로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

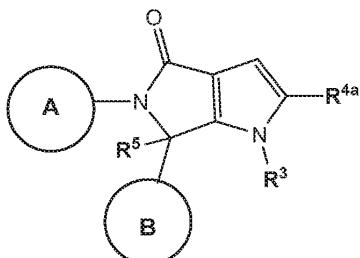
[0249] E16 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, R^{4b} 가 $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 메틸, H, $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)NH(C_1-C_2)$ 알킬- NR^9R^{10} 및 $-NHC(O)-(C_1-C_2)$ 알킬- NR^9R^{10} 으로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0250] E16.1 E1 내지 E16 중 어느 하나에 있어서, R^{4b} 가 $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 메틸, H 및 $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ 알킬로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0251] E17 E1 내지 E16 중 어느 하나에 있어서, R^{4b} 가 $-C(O)-NHCH_3$, 시클로프로필, 메틸, H, $-NHC(O)-CH_3$, $-C(O)NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 및 $-NHC(O)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0252] E18 E1 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 Ia인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0253] <화학식 Ia>

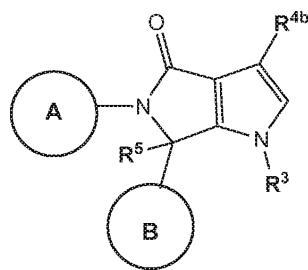


[0254]

[0255] E19 E1 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 Ib인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0256]

<화학식 Ib>



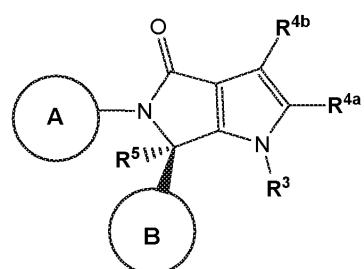
[0257]

[0258]

E20 E1 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 Ic의 입체화학을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 상 허용되는 염.

[0259]

<화학식 Ic>



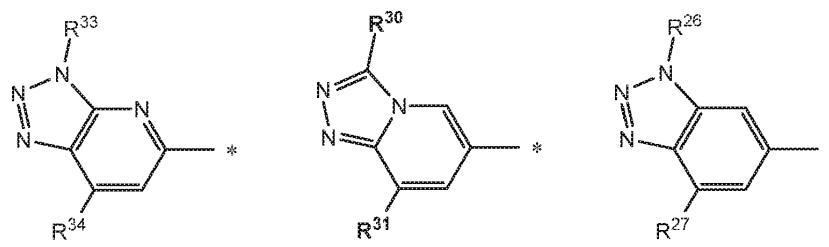
[0260]

[0261]

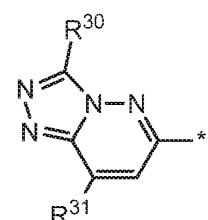
E21 E1에 있어서,

[0262]

A가



및

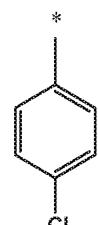


[0263]

o]고;

[0264]

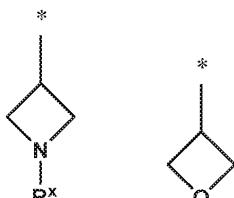
B가



o]고;

[0265]

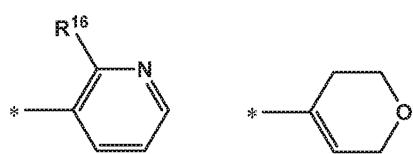
[0266] $R^3\circ]$ 메틸, $-C(O)O-CH_2CH_3$,



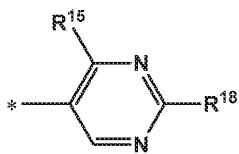
[0267] 또는 ○]고;

[0268] R^x 가 메틸, $-C(O)-CH_3$ 및 $-C(O)O-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0269] R^{4a} 가 H,



및



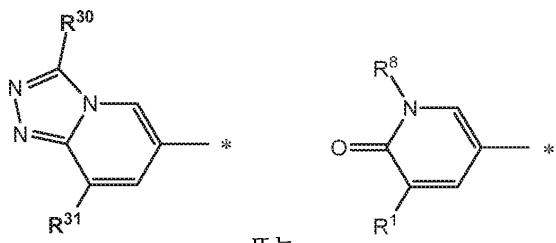
로부터 선택되고;

[0270] R^{4b} 가 $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 메틸, H, $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(O)NH(C_1-C_2\text{알킬})-NR^9R^{10}$ 및 $-NHC(O)-(C_1-C_2\text{알킬})-NR^9R^{10}$ 으로부터 선택되는 것인

[0271] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0272] E21. E1 또는 E1.1에 있어서,

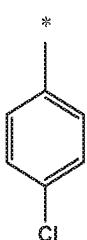
[0273] A가



또는

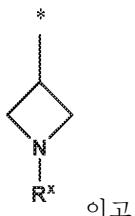
○]고;

[0274] B가



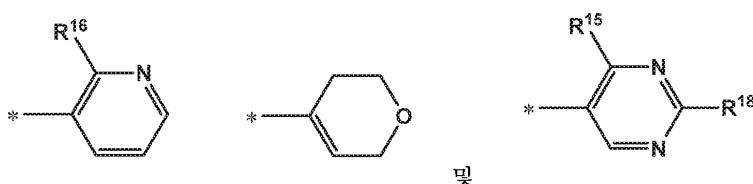
[0275] 이고;

[0276] $R^3\circ]$ 메틸 또는



- [0279] 이고;
- [0280] R^x 가 메틸, $-C(O)-CH_3$ 및 $-C(O)O-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되고;

- [0281] R^{4a} 가 H,



- [0282]로부터 선택되고;
- [0283]로부터 선택되고;

- [0284] R^{4b} 가 $-C(O)NR^9R^{10}$, 시클로프로필, 메틸, H 및 $-NHC(O)-(C_1-C_4\text{알킬})$ 로부터 선택되는 것인

- [0285] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0286] E22 E1에 있어서,

- [0287] 실시예 1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-(히드록시메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0288] 실시예 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-(메톡시메틸)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0289] 실시예 3: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0290] 실시예 4: 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0291] 실시예 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0292] 실시예 6: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0293] 실시예 7: 1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0294] 실시예 8: 에틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트

- [0295] 실시예 9: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,3-디메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드

- [0296] 실시예 10: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,N,3-트리메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드

- [0297] 실시예 11: 에틸 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트

- [0298] 실시예 12: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(1-(2-메톡시아세틸)아

제티딘-3-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0299] 실시예 13: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0300] 실시예 14: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0301] 실시예 15: 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0302] 실시예 16: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0303] 실시예 17: 1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0304] 실시예 18: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0305] 실시예 19: 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0306] 실시예 20: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-3-메틸-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0307] 실시예 21: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0308] 실시예 22: 에틸 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트

[0309] 실시예 23: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드

[0310] 실시예 24: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,N-디메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드

[0311] 실시예 25: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0312] 실시예 26:
6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-히드록시페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0313] 실시예 27: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0314] 실시예 28: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0315] 실시예 29: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0316] 실시예 30: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0317] 실시예 31: 6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0318] 실시예 32: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0319] 실시예 33: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0320] 실시예 34: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0321] 실시예 35: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0322] 실시예 36: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0323] 실시예 37: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0324] 실시예 38: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시페리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0325] 실시예 39: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-메톡시페리미딘-4-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0326] 실시예 40: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-메톡시페리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0327] 실시예 41: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-4-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0328] 실시예 42: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0329] 실시예 43: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0330] 실시예 44: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0331] 실시예 45: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-4-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0332] 실시예 46: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0333] 실시예 47: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0334] 실시예 48: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0335] 실시예 49: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0336] 실시예 50:
6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-2-(6-(디메틸아미노)페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0337] 실시예 51:
6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-2-(6-(디메틸아미노)페리딘-2-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0338] 실시예 52: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-2-(페리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0339] 실시예 53: 6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시파리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0340] 실시예 54: (R)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시파리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0341] 실시예 55: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-2-(2-메톡시파리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0342] 실시예 56: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-2-(2-메톡시파리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0343] 실시예 57: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-2-(2-(디메틸아미노)파리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0344] 실시예 58: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-2-(6-메톡시파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0345] 실시예 59: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-2-(6-메톡시파리딘-2-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0346] 실시예 62: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-2-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0347] 실시예 63: 6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-2-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0348] 실시예 64: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0349] 실시예 65: 6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0350] 실시예 66: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0351] 실시예 67: 6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0352] 실시예 68: 6-(4-클로로페닐)-2-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0353] 실시예 69: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1,2-디메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0354] 실시예 72: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0355] 실시예 74: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1,2-디메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0356] 실시예 75: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1,2-디메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0357] 실시예 76: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0358] 실시예 77: (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
- [0359] 실시예 78: 6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

- [0360] 실시예 79: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-6-페닐-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0361] 실시예 80: 6-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0362] 실시예 81: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-6-(p-톨릴)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0363] 실시예 82: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0364] 실시예 83: 4-(5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-6-일)벤조니트릴
- [0365] 실시예 84: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0366] 실시예 85: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(3-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0367] 실시예 86: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-6-페닐-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0368] 실시예 87: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-6-(p-톨릴)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0369] 실시예 88: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0370] 실시예 89: 4-(5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-6-일)벤조니트릴
- [0371] 실시예 90: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0372] 실시예 91: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(3-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0373] 실시예 92: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0374] 실시예 93: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0375] 실시예 94: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-N,N,1-트리메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0376] 실시예 95: tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트
- [0377] 실시예 96: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드
- [0378] 실시예 97: 에틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트
- [0379] 실시예 98: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0380] 실시예 99: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드

- [0381] 실시예 100: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,N,1-트리메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0382] 실시예 101: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0383] 실시예 102: tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트
- [0384] 실시예 103: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드
- [0385] 실시예 104: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0386] 실시예 105: 1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0387] 실시예 106: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0388] 실시예 107: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0389] 실시예 108: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0390] 실시예 109: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드
- [0391] 실시예 110: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-3-(디메틸아미노)프로판아미드
- [0392] 실시예 111: 1-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-3-메틸우레아
- [0393] 실시예 112: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0394] 실시예 113: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드
- [0395] 실시예 114: 1-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-3-메틸우레아
- [0396] 실시예 115: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-3-(디메틸아미노)프로판아미드
- [0397] 실시예 116: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드
- [0398] 실시예 117: 3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0399] 실시예 118: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0400] 실시예 119: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0401] 실시예 120: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

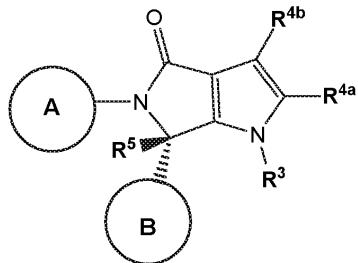
- [0402] 실시예 121: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-2-(테트라히드로-2H-페란-4-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0403] 실시예 122: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1,2-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0404] 실시예 123: 에틸 6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트
- [0405] 실시예 124: 에틸 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트
- [0406] 실시예 125: 에틸 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트
- [0407] 실시예 126: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-(1-메틸-2-옥소페롤리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0408] 실시예 127: 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)-N-메틸아세트아미드
- [0409] 실시예 128:
6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0410] 실시예 129: 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드
- [0411] 실시예 130: 3-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0412] 실시예 131: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0413] 실시예 132: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0414] 실시예 133: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드
- [0415] 실시예 134: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드
- [0416] 실시예 135: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0417] 실시예 136: (R)-N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드 및
- [0418] 실시예 137: (R)-6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0419] 또는 그의 제약상 허용되는 염
- [0420] 으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물.
- [0421] E23 E1에 있어서,
- [0422] 실시예 99: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0423] 실시예 16: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

- [0424] 실시예 17: 1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0425] 실시예 11: 에틸 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트
- [0426] 실시예 8: 에틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트
- [0427] 실시예 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0428] 실시예 6: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0429] 실시예 30: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0430] 실시예 31: 6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0431] 실시예 56: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-2-(2-메톡시페리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온, 및
- [0432] 실시예 103: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드,
- [0433] 실시예 33: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0434] 실시예 36: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0435] 실시예 93: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0436] 실시예 98: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0437] 실시예 112: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드,
- [0438] 실시예 115: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-3-(디메틸아미노)프로판아미드,
- [0439] 실시예 131: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0440] 실시예 132: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드,
- [0441] 실시예 135: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0442] 실시예 136: (R)-N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드,
- [0443] 실시예 137: (R)-6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0444] 또는 그의 제약상 허용되는 염
- [0445] 으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0446] E24 E1에 있어서,
- [0447] 실시예 99: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0448] 실시예 11: 에틸 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트
- [0449] 실시예 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0450] 실시예 6: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0451] 실시예 33: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0452] 실시예 36: (R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0453] 실시예 93: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0454] 실시예 98: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
- [0455] 실시예 112: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드,
- [0456] 실시예 115: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-3-(디메틸아미노)프로판아미드,
- [0457] 실시예 131: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0458] 실시예 132: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드,
- [0459] 실시예 135: (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0460] 실시예 136: (R)-N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드,
- [0461] 실시예 137: (R)-6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온,
- [0462] 또는 그의 제약상 허용되는 염
- [0463] 으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물.
- [0464] 본 개시내용은 하기 화학식 Id에 제시된 바와 같은 입체화학의 화합물을 포함한다.

[0465]

<화학식 I d>



[0466]

[0467]

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

[0468]

본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 각 실시양태에 명시된 특색은 다른 명시된 특색과 조합되어 본 발명의 추가 실시양태를 제공할 수 있음이 인지될 것이다.

[0469]

출발 물질 및 절차의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 개수에 따라, 가능한 이성질체 중 1종의 형태로 또는 그의 혼합물로서, 예를 들어 순수한 광학 이성질체로서 또는 이성질체 혼합물, 예컨대 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 비롯한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우에, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0470]

본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은, 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 많은 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0471]

제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산을 사용하여 형성될 수 있다.

[0472]

염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0473]

염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술포살리실산 등을 포함한다.

[0474]

또 다른 측면에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0475]

본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고, 본원에 주어진 화학식에 의해 도시되는 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H ,

^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 존재하는 화합물, 또는 그 내부에 비-방사성 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^{13}C 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 사용), 반응 동역학 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT) (약물 또는 기질 조직 분포 검정 포함), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 첨부된 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0476] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수에서의 개선으로부터 생성되는 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이 문맥에서 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는, 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표시된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0477] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것, 예를 들어 D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO인 것을 포함한다.

[0478] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제를 사용하여 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화 조건 하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 공-결정 형성제와 접촉시키고, 그에 의해 형성된 공-결정을 단리하는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것을 포함한다. 따라서 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.

[0479] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 봉해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 그의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329] 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.

[0480] 본 발명의 화합물의 용어 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) BET 단백질에 의해 매개되거나, 또는 (ii) BET 단백질 활성과 연관되거나, 또는 (iii) BET 단백질의 활성 (정상적 또는 비정상적)을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선시키는데 효과적이거나; 또는 (2) BET 단백질의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3) BET 단백질의 발현을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은 세포, 또는 조직, 또는 비-세포성 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에 BET 단백질의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 BET 단백질의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0481] "BET 단백질"은 유전자 BRD2, BRD3, BRD4, 또는 BRDT 중 어느 하나에 의해 코딩된 단백질이다. 달리 나타내지 않는 한 "BET 단백질들" 또는 "BET 단백질"은 본원에서 상호교환가능하게 단수 및 복수 형태로 사용되고, 어느 하나의 사용은 제한적이지 않다. 달리 나타내지 않는 한 "BET 단백질들"은 이러한 코딩된 단백질 모두 또는 그

의 임의의 조합을 포함한다.

- [0482] 본원에 사용된 용어 "(C₃-C₆)시클로알킬"은 3-6개의 탄소 원자의 포화 모노시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 예시적인 C₃₋₆시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0483] 본원에 사용된 용어 "(C₁-C₄)알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. C₁₋₄알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸을 포함한다.
- [0484] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 특히 플루오로 및 클로로를 의미한다.
- [0485] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한 예를 들어, 영장류 (예를 들어, 인간, 수컷 또는 암컷), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0486] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0487] 본원에 사용된 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 임상 증상 중 적어도 1종의 발생의 둔화 또는 정지 또는 감소)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것을 비롯한 적어도 1종의 물리적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의, 물리적 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다의 조정을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발생 또는 진행의 예방 또는 지연을 지칭한다.
- [0488] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 유익할 경우에, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".
- [0489] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히, 청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에 달리 나타내거나 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0490] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 또는 달리 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 예시하기 위해 의도된 것이고, 달리 청구된 본 발명의 범주에 대한 제한을 제시하는 것은 아니다.
- [0491] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상이성질체적으로 풍부한, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배위에서 적어도 50% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 60% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 70% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 80% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 90% 거울상이성질체 과잉률, 적어도 95% 거울상이성질체 과잉률, 또는 적어도 99% 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우에, 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.
- [0492] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태, 예를 들어, 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다.
- [0493] 이성질체의 임의의 생성된 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- [0494] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득된 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분해될 수 있다. 특히, 염기성 모이어티는 이에 따라, 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어

타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 칼포르-10-술폰산을 사용하여 형성된 염의 분별 결정화에 의해 본 발명의 화합물을 그의 광학 대장체로 분해하는데 사용될 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분해될 수 있다.

[0495] 게다가, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 1종 이상의 용매 분자와의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는, 제약 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0496] 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.

[0497] 조성물:

[0498] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 추가 실시양태에서, 조성물은 적어도 2종의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 본원에 기재된 것을 포함한다. 본 발명의 목적상, 달리 지정되지 않는 한, 용매화물 및 수화물은 일반적으로 고려되는 조성물이다. 바람직하게는, 제약상 허용되는 담체는 멸균성이다. 제약 조성물은 특정한 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여, 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (비제한적으로 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함), 또는 액체 형태 (비제한적으로 용액, 혼탁액 또는 에멀젼 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나 통상적인 불활성 희석제, 윤활제, 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0499] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 하기 중 1종 이상과 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:

[0500] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

[0501] b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한

[0502] c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에

[0503] d) 봉해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; 및

[0504] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제.

[0505] 정제는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.

[0506] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조를 위해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 비코팅되거나, 또는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고 그에 의해 보다 오랜 기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공하도록 공지된 기술에 의해 코팅된다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있

다.

[0507] 특정의 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 혼탁액이고, 좌제는 지방 에멀젼 또는 혼탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 또한 다른 치료상 유익한 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 각각 제조되고, 활성 성분을 약 0.1-75% 함유하거나 또는 약 1-50% 함유한다.

[0508] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수 가능한 액리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0509] 예를 들어, 피부 및 눈에 대한 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 혼탁액, 연고, 크림, 젤, 또는 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무 가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은, 예를 들어 피부암의 치료를 위해, 예를 들어 예방적 사용을 위해 선 크림, 로션, 스프레이 등으로의 피부 적용에 특히 적절할 것이다. 이들은 따라서 관련 기술분야에 널리 공지된 국소 (화장품 포함) 제제에 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 촉진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0510] 본원에 사용된 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이들은 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 또는 사용하지 않고, 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서), 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제공물 형태로 전달될 수 있다.

[0511] 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 다음 섹션에 제공된 바와 같은 시험에서 제시되는 바와 같이 유익한 액리학적 특성, 예를 들어 BET 단백질 조정 특성을 나타내고, 따라서 요법을 위해 또는 연구 화학물질로서, 예를 들어 도구 화합물로서의 사용을 위해 제시된다.

[0512] BET 억제제로서의 그의 활성과 관련하여, 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 BET 단백질의 활성에 의해 매개되는 상태, 예컨대 암, 및/또는 BET 단백질의 억제에 반응성 (특히 치료상 유익한 방식으로를 의미함)인 상태, 가장 특히 하기 본원에 언급된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

[0513] 본 발명의 화합물은 질환 또는 장애, 예컨대 암의 치료에 유용한 것으로 여겨진다. 특히, 이러한 암은 양성 또는 악성 종양, 연부 조직 육종 또는 육종, 예컨대 지방육종, 횡문근육종 또는 골암, 예를 들어 골육종, 암종, 예컨대 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 체장, 폐 (소세포 폐암 포함), 질 또는 갑상선의 암종, 교모세포종, 수막종, 신경교종, 중피종, 신경내분비 종양, 예컨대 신경모세포종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종, 두경부의 종양, 흑색종, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특성의 신생물, 혈액 또는 골수로부터 유래된 신생물, 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 또는 B-세포 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 예컨대 B- 또는 T-세포 기원, 예컨대 미만성 대B 세포 림프종 (DLBCL), NUT 정중선 암종 또는 BET 유전자의 염색체 재배열을 갖는 임의의 다른 신생물, 및 다른 기관에서의 전이를 포함한다.

[0514] 본 발명의 화합물은 또한 아테롬성동맥경화증, 관상 동맥 질환, 이상지혈증, 당뇨병, 및 다른 심혈관 질환의 치료에서, 및/또는 항바이러스제로서 유용할 수 있다.

[0515] 따라서, 추가 실시양태로서, 본 발명은 요법에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 요법은 BET 단백질의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택된 암 질환이다.

[0516] 따라서, 추가 실시양태로서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 추가 실시양태에서, 요법은 BET 단백질의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택된 암 질환이다.

[0517] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료상 허용되는 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 투여를 포함하는, BET 단백질의 억제에 의해 치료되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택된 암 질환이다.

- [0518] 따라서, 추가 실시양태로서, 본 발명은 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 의약은 BET 단백질의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환의 치료를 위한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택된 암 질환이다.
- [0519] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50-70 kg의 대상체에 대해 약 1-1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1-500 mg 또는 약 1-250 mg 또는 약 1-150 mg 또는 약 0.5-100 mg, 또는 약 1-50 mg의 활성 성분의 단위 투여량 일 수 있다. 화합물, 그의 제약 조성물 또는 조합물의 치료 유효 투여량은, 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환 또는 그의 중증도에 따라 달라진다. 통상의 기술을 갖는 의사, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는데 필요한 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정 할 수 있다.
- [0520] 상기 언급된 투여량 특성은 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 그의 단리된 기관, 조직 및 표본을 사용하여 시험관내 및 생체내 시험에서 입증가능하다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를 들어 수용액의 형태로 시험관내 적용될 수 있고, 경장으로, 비경구로, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어 혼탁액으로서 또는 수용액으로 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1-500 mg/kg 사이, 또는 약 1-100 mg/kg 사이의 범위일 수 있다.
- [0521] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 그 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로, 또는 다른 작용제와 동일한 제약 조성물로 함께 투여 될 수 있다. 치료제는, 예를 들어 본 발명의 화합물과 조합되어 환자에게 투여되는 경우에 치료 활성이거나 또는 치료 활성을 증진시키는 화학적 화합물, 펩티드, 항체, 항체 단편 또는 핵산이다.
- [0522] 조합물
- [0523] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 화학식 I의 화합물 및 적어도 1종의 다른 치료제를 포함하는 생성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료이다. 조합 제제로서 제공되는 생성물은, 동일한 제약 조성물 중에 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 함께 포함하는 조성물, 또는 개별 형태로, 예를 들어 키트의 형태로 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0524] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의로, 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있다.
- [0525] 한 실시양태에서, 본 발명은 2종 이상의 개별 제약 조성물을 포함하며, 이 중 적어도 1종은 화학식 I의 화합물을 함유하는 것인 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 것과 같은 블리스터 팩이다.
- [0526] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 보조하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.
- [0527] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조되고/거나 제제화될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 (i) 의사에게 조합 제품으로 배포되기 전에 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사의 안내 하에); (iii) 환자 자신에서 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차적 투여 동안에 조합 요법으로 합해질 수 있다.
- [0528] 따라서, 본 발명은 BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 또 다른 치료제와의 투여를 위해 제조된다. 본 발명은 또한, BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 화학식 I의 화합물과 함께 투여된다.
- [0529] 본 발명은 또한, BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서 화학식 I의 화합물은 또 다른 치료제와의 투여를 위해 제조된다. 본 발명은 또한, BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서 다른 치료제는 화학식 I의 화합물과의 투여를 위해 제조된다. 본 발명은 또한, BET 단백질에 의해 매개되

는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서 화학식 I의 화합물은 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한, BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서 다른 치료제는 화학식 I의 화합물과 함께 투여된다.

[0530] 본 발명은 또한, BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 또 다른 치료제로 치료받았던 환자이다. 본 발명은 또한, BET 단백질에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 화학식 I의 화합물로 치료받았던 환자이다.

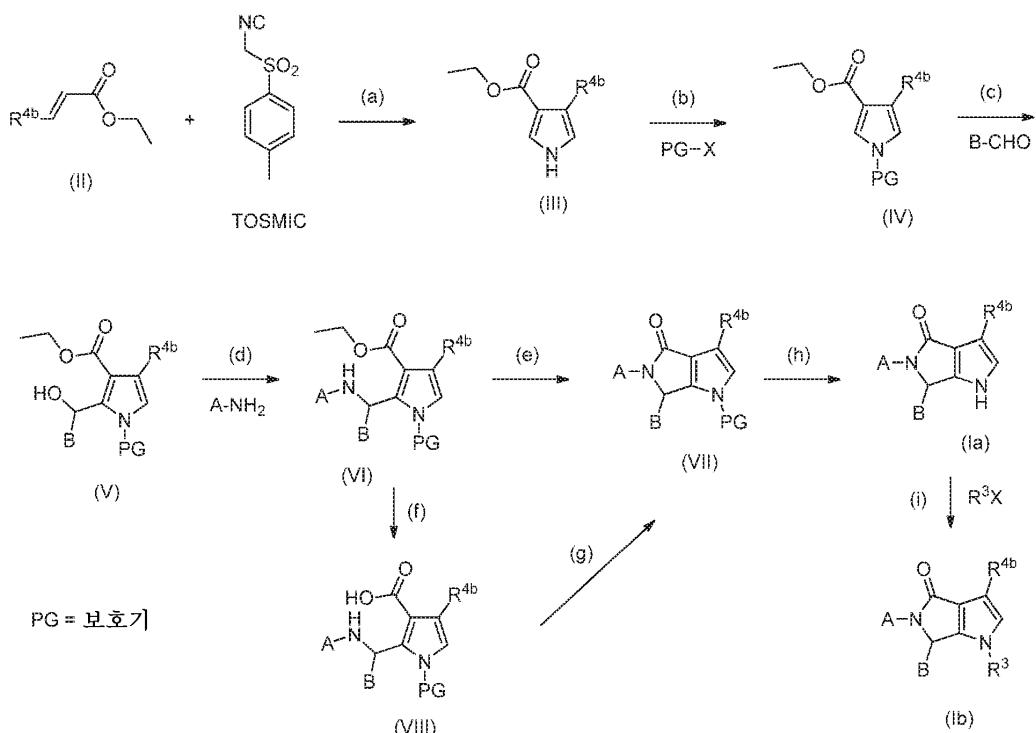
[0531] 한 실시양태에서, 다른 치료제는 항암제이다.

[0532] 추가 실시양태에서, 다른 치료제는 후성학 분야에서의 표적의 조정제, 예컨대 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제제, 또는 히스톤 메틸트랜스퍼라제 (HMT)의 억제제이다.

[0533] 일반적 반응식

[0534] 전형적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 제공된 반응식에 따라 제조할 수 있다.

[0535] <반응식 1>



[0536]

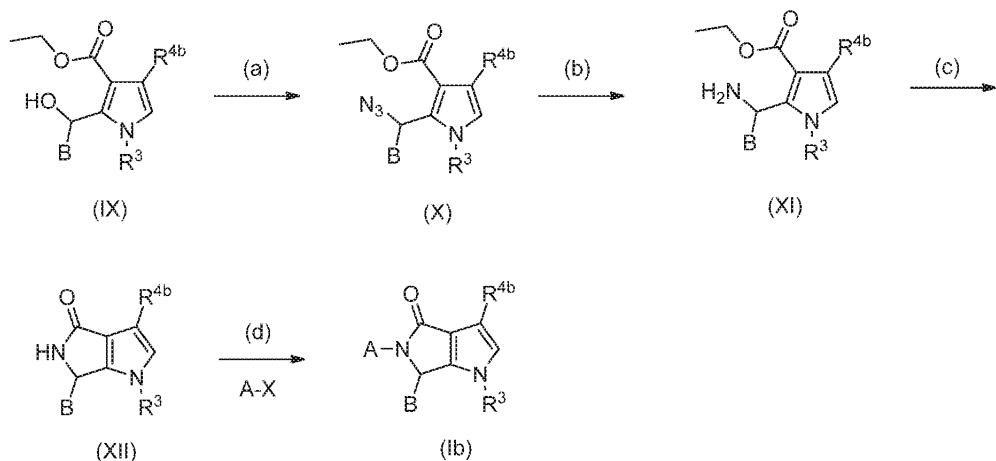
[0537] 반응식 1은 R^{4a}가 H인 경우에 본 발명의 화합물 (예를 들어, 실시예 1)을 제조하는 한 방법을 예시한다.

[0538] 단계 (a)는 수소화나트륨의 존재 하에 적합한 용매 혼합물, 예컨대 디에틸 에테르/디메틸 술포시드 중 에틸 아크릴레이트와 p-톨릴술포닐메틸 이소시아나이드 (TOSMIC)의 반응을 수반한다. 단계 (b)는 피롤의 적합한 보호기 (PG)에 의한 보호를 수반하며, 이는 관련 기술분야에 널리 공지된 단계이다. PG가 SEM인 경우에, 피롤은 적합한 온도 (0° - 실온 (rt))에서 적합한 용매, 예컨대 DMF 중 적합한 염기, 예컨대 수소화나트륨 및 SEMC1 (2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드)로 처리된다. 단계 (c)는 보호된 피롤의 적합한 염기, 예컨대 LDA에 의한 탈양성자화에 이어, -78°C에서 적합한 용매, 예컨대 THF 중 알데히드의 첨가를 수반한다. 단계 (d)는 알콜의 이탈기로의 전환을 수반한다. 이탈기가 메실레이트인 경우에, 메탄술폰산 무수물이 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 사용된다. 이탈기가 클로라이드인 경우에, 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로페닐아민이 적합한 용매, 예컨대 DCM 중 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 적합한 온도 (0° - rt)에서 사용된다. 단계 (e)는 적합한 온도 (100 - 120°C)에서의 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중 디메틸 염화알루미늄과의 반응을 수반한다. 단계 (f)는 에스테르 기의, 실온에서 용매, 예컨대 슬윤 시클로알킬에테르 또는 알콜 (예를 들어, 디옥산/물 또는 메탄올/물) 중 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화리튬 또는 수산화나트

룹)을 사용한 처리 시의 비누화를 수반한다. 단계 (g)는 실온에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중 1-클로로-*N,N*-2-트리메틸프로페닐아민과 함께 아미노산의 처리에 의한 락탐의 형성을 수반한다. 단계 (h)는 적합한 보호기 PG의 제거를 수반하며, 이는 관련 기술분야에 널리 공지된 단계이다. 예를 들어, PG가 SEM인 경우에, 화합물은 TFA 또는 수성 HCl에 의해 적합한 온도, 예컨대 실온에서 처리된 다음, NaOH의 수용액으로 처리된다. 단계 (i)는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 따라 적합한 시약을 사용한 알킬화 (예를 들어, 실시예 4) 또는 우레이 및 카르바메이트의 형성 (예를 들어, 실시예 9-11)을 수반한다.

[0539]

<반응식 2>



[0540]

단계 (a)는 실온에서 DCM 중 1-클로로-*N,N*,2-트리메틸프로페닐아민에 의한 처리에 의한 알콜의 그의 상응하는 클로라이드로의 전환, 및 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 적합한 온도, 예컨대 실온에서 테트라-*n*-부틸암모늄 아지드에 의한 처리 시 아지도 기에 의한 염소 원자의 후속 변위를 수반한다.

[0541]

단계 (b)는 적합한 촉매, 예컨대 Ra-Ni 및 적합한 용매, 예컨대 에탄올을 사용한 촉매 수소화에 의한, 아지드의 상응하는 아민으로의 환원을 수반한다.

[0542]

단계 (c)는 적합한 온도 (100 - 120°C)에서의 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중 디메틸 염화알루미늄과의 반응을 수반한다.

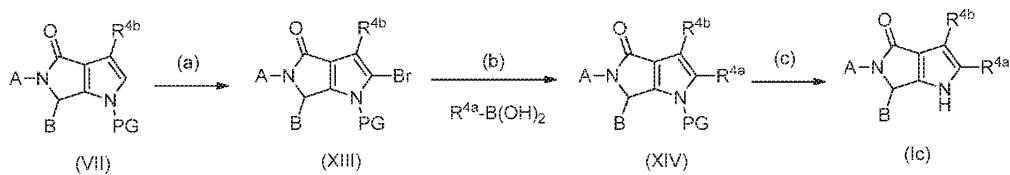
[0543]

단계 (d)는 적합한 온도, 예컨대 100°C에서 적합한 용매, 예컨대 디옥산 중 CuI, *N,N'*-디메틸에틸렌디아민 및 삼인산칼륨의 존재 하에 적합한 할라이드와의 커플링 반응을 수반한다.

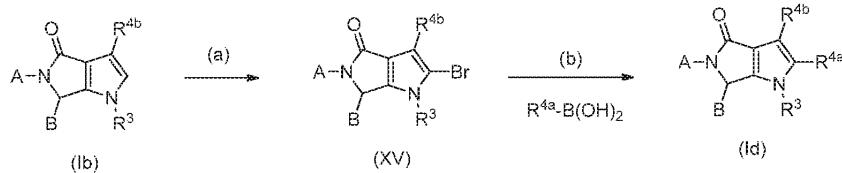
[0546]

<반응식 3>

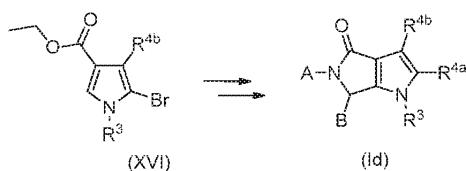
1.



2.



3.



[0547]

반응식 3의 제1 합성 순서는 R³이 H인 경우에 본 발명의 화합물 (예를 들어, 실시예 25)을 제조하는 한 방법을 예시한다. R³이 H가 아닌 경우의 본 발명의 화합물 (예를 들어, 실시예 30)을 제조하기 위해, VII 대신 Ib를 사용하여 유사한 방법을 적용할 수 있다 (순서 2, 반응식 3). 대안적으로 (순서 3, 반응식 3), 출발 피롤에 대해 브로민화 단계를 수행할 수 있고, 생성된 생성물 (XVI, 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있음)은 반응식 1에 기재된 방법에 따라 본 발명의 화합물 (예를 들어, 실시예 31)로 전환될 수 있다.

[0549]

단계 (a)는 보호된 피롤로-피롤리디논 VII (반응식 1)의, 적합한 온도 (0°C - rt)에서 적합한 용매, 예컨대 쿠로로포름 또는 사염화탄소 중 NBS에 의한 브로민화를 수반한다.

[0550]

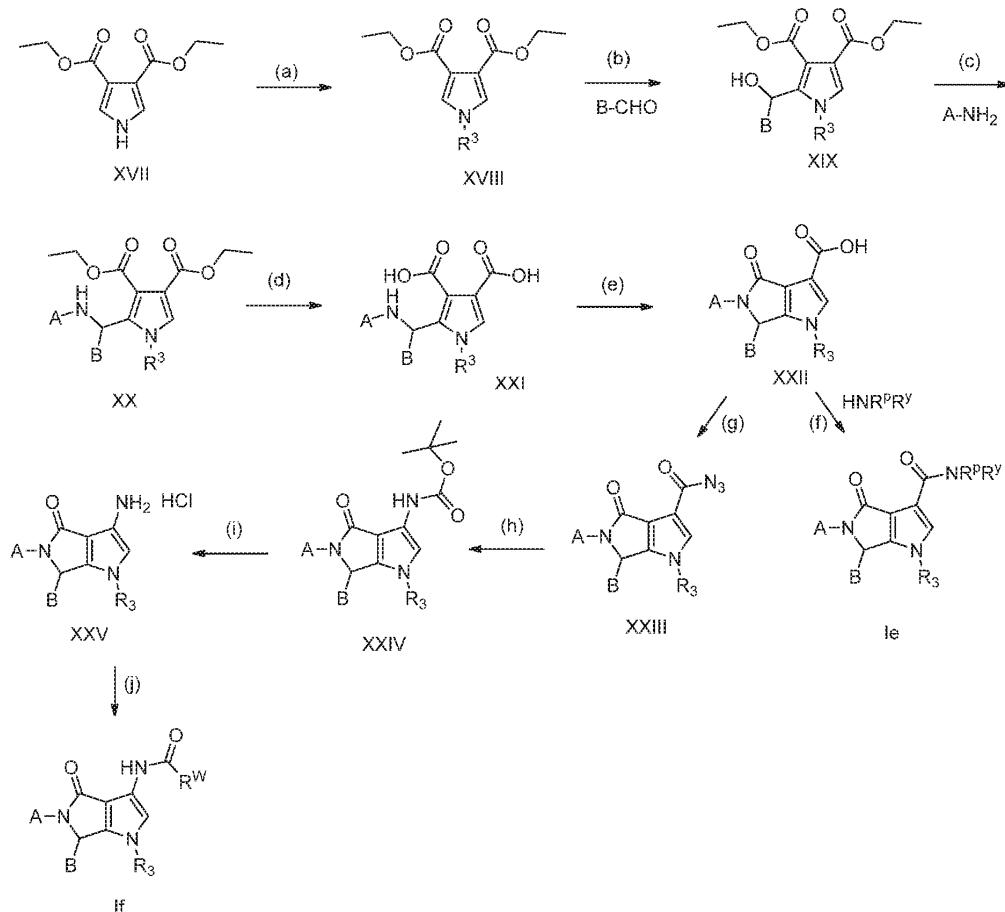
단계 (b)는 적합한 온도 (80-110°C)에서 적합한 용매 혼합물, 예컨대 디옥산/물 중 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로로라이드 디클로로메탄 복합체 및 삼인산칼륨의 존재 하에 보론산과의 커플링 반응을 수반한다.

[0551]

단계 (c)는 적합한 보호기 PG의 제거를 수반하며, 이는 관련 기술분야에 널리 공지된 단계이다. 예를 들어, PG가 SEM인 경우에, 화합물은 적합한 온도, 예컨대 실온에서 TFA 또는 수성 HCl로 처리된 다음 NaOH의 수용액으로 처리된다.

[0552]

<반응식 4>



[0553]

[0554]

반응식 4는 본 발명의 화합물 (예를 들어, 실시예 93, 96)을 제조하는 한 방법을 예시한다.

[0555]

단계 (a) - (e)는 반응식 1에 기재된 것과 유사하다.

[0556]

단계 (f)는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 따른, 카르복실산과 아민 HNR^PR^Y의 반응을 수반한다.

[0557]

단계 (g)는 적합한 온도, 예컨대 실온에서 적합한 용매, 예컨대 DMF 중 TBTU 및 유기 아민, 예컨대 DIEA의 존재 하에 카르복실산과 아지드화나트륨의 반응을 수반한다.

[0558]

단계 (h)는 아실 아지드의 상응하는 이소시아네이트로의 쿠르티우스 재배열을 수반하며, 이는 tert-부탄올과 반응하여 상응하는 BOC-보호된 아민을 제공한다. 반응은 적합한 용매 혼합물, 예컨대 톨루엔/tert-부탄올 중 적합한 온도, 예컨대 100°C에서 실행된다.

[0559]

단계 (i)는 적합한 온도, 예컨대 실온에서 디옥산 중 4N HCl과의 반응에 의한 BOC의 제거를 수반한다.

[0560]

단계 (j)는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 따라 적합한 시약을 사용한 아민의 상응하는 아미드/카르바메이트 R^W (예를 들어, 실시예 96, 97)로의 아실화를 수반한다.

[0561]

본 발명은 추가로 본 발명의 방법의 임의의 변형을 포함하며, 여기서 그의 임의의 단계에서 수득가능한 중간체 생성물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나, 또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 물질 형태로 사용된다. 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

[0562]

합성 방법

[0563]

하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 의도되고, 이에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다. 온도는 섭씨 온도로 주어진다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발은 감압, 전형적으로 약 15 mm Hg 내지 100 mm Hg (= 20-133 mbar) 하에 수행된다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분

석 및 분광학적 특징, 예를 들어 MS, IR, NMR에 의해 확인한다. 사용된 약어는 관련 기술분야에 통상적인 것들이다.

- [0564] 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물을 하기 실시예에 제시된 바와 같이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0565] 기기
- [0566] 비키랄 SFC는 타르 - 워터스(Thar - Waters) 프렙 SFC 100 상에서 수행되었다 (UV 및/또는 MS 검출).
- [0567] NMR 스펙트럼은 옥스포드(Oxford) As 400 (400MHz) 또는 브루커 울트라쉴드(Bruker Ultrashield) 600 플러스 (600MHz) NMR 분광계 상에서 실행되었다.
- [0568] LC-MS 1
- [0569] 기기 워터스 액ью티(Waters Acquity) UPLC/SQD
- [0570] 칼럼 액ью티 HSS T3 2.1x 50mm, 1.8 μ mm
- [0571] 칼럼 온도 60°C
- [0572] 용리액 A: 물 + 0.05% 포름산 + 3.75mM 아세트산암모늄
- [0573] B: 아세토니트릴 +0.04% 포름산
- [0574] 유량 1.0 mL/분
- [0575] 구배 1.4분 내 5%에서 98% B로, 0.4분 98% B, 0.1분 내 5% B로, 0.1분 5% B
- [0576] LC-MS 2
- [0577] 기기 워터스 액ью티 UPLC/SQD
- [0578] 칼럼 액ью티 HSS T3 2.1x 50mm, 1.8 μ mm
- [0579] 칼럼 온도 50°C
- [0580] 용리액 A: 물 + 0.05% 포름산 + 3.75mM 아세트산암모늄
- [0581] B: 아세토니트릴 +0.04% 포름산
- [0582] 유량 1.2 mL/분
- [0583] 구배 1.4분 내 2%에서 98% B로, 0.4분 98% B, 0.1분 내 2% B로, 0.1분 2% B
- [0584] 약어:
- [0585] Ac₂O 아세트산 무수물
- [0586] app 명백한
- [0587] Ar 아르곤
- [0588] ATP 아데노신 5'-트리포스페이트
- [0589] BINAP 라세미 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
- [0590] BOC 3급 부틸 카르복시
- [0591] br. 넓은
- [0592] 염수 포화 (실온에서) 염화나트륨 용액
- [0593] BSA 소 혈청 알부민
- [0594] d 이중선

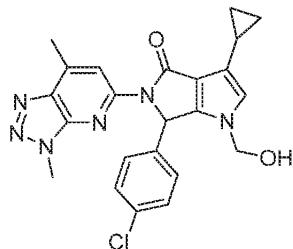
[0595]	dd 이중선의 이중선
[0596]	CH ₃ CN 아세토니트릴
[0597]	CuI 아이오딘화구리 (I)
[0598]	DCM 디클로로메탄
[0599]	DIEA 디에틸이소프로필아민
[0600]	DME 1,4-디메톡시에탄
[0601]	DMF N,N-디메틸포름아미드
[0602]	DMSO 디메틸су 폭시드
[0603]	EDTA 에틸렌디아민 테트라아세트산
[0604]	EP 에틸페리딘
[0605]	eq 당량(들)
[0606]	ESI 전기분무 이온화
[0607]	Et ₂ O 디에틸 에테르
[0608]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0609]	EtOH 에탄올
[0610]	h 시간(들)
[0611]	HBTU 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트
[0612]	HOBT 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
[0613]	HPLC 고압 액체 크로마토그래피
[0614]	KOH 수산화칼륨
[0615]	KOtBu 칼륨 tert-부톡시드
[0616]	K ₃ PO ₄ 인산칼륨
[0617]	LCMS 액체 크로마토그래피 및 질량 분광측정법
[0618]	LDA 리튬 디이소프로필아미드
[0619]	m 다중선
[0620]	Me 메틸
[0621]	MeOH 메탄올
[0622]	MgSO ₄ 황산마그네슘
[0623]	min 분(들)
[0624]	mL 밀리리터(들)
[0625]	mmol 밀리몰
[0626]	MS 질량 분광측정법
[0627]	Ms ₂ O 메탄술폰산 무수물
[0628]	MTBE 메틸 tert-부틸 에테르
[0629]	m/z 질량 대 전하 비

[0630]	MW 마이크로웨이브
[0631]	NaB(OAc) ₃ H 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드
[0632]	NaH 수소화나트륨
[0633]	NaHCO ₃ 중탄산나트륨
[0634]	NaNO ₂ 아질산나트륨
[0635]	NaOAc 아세트산나트륨
[0636]	NaOH 수산화나트륨
[0637]	Na ₂ SO ₄ 황산나트륨
[0638]	n-BuPAd ₂ 디(1-아다만틸)-n-부틸포스핀
[0639]	NBS N-브로모숙신이미드
[0640]	NEt ₃ 트리에틸아민
[0641]	NH ₄ Cl 염화암모늄
[0642]	NH ₄ OH 수산화암모늄
[0643]	NMR 핵 자기 공명
[0644]	PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂ 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로로라이드 디클로로메탄 복합체
[0645]	Pd ₂ dba ₃ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0646]	Pd(PPh ₃) ₄ 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
[0647]	ppm 백만분율
[0648]	PPU 프로필-파리딜-우레아
[0649]	rac 라세미
[0650]	Ra-Ni 라니 니켈
[0651]	Rf 전개율
[0652]	Rt 체류 시간
[0653]	s 단일선
[0654]	scCO ₂ 초임계 이산화탄소
[0655]	SFC 초임계 유체 크로마토그래피
[0656]	SEMC1 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
[0657]	t 삼중선
[0658]	TBTU 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0659]	TFA 트리플루오로아세트산
[0660]	TFAA 트리플루오로아세트산 무수물
[0661]	THF 테트라하이드로푸란
[0662]	트리스·HCl 아미노트리스(히드록시메틸)메탄 히드로클로라이드

[0663] Xantphos 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0664] 실시예 1:

[0665] 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-(히드록시메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0666]

[0667] 단계 1: 2,6-디클로로-4-메틸-3-니트로페리딘

[0668] 2,6-디클로로-4-메틸페리딘 (238 g, 1469 mmol)을 TFA (1.9 L) 및 발연 질산 (197 mL, 4407 mmol) 중에 용해시켰다. 빙수조를 사용하여 온도를 30°C 미만으로 유지하면서 TFAA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 빙수 (8 L)에 부었다. 생성된 혼탁액을 여과하였다. 필터 케이크를 물 (2 L)로 세척하고, 진공 하에 30°C에서 건조시켜 표제 화합물 (256 g)을 무색 결정으로서 수득하였다. Rt: 1.06분 (LC-MS 1); MS m/z: 207.0 [M]⁺ (LC-MS 1).

[0669]

단계 2: 6-클로로-N,4-디메틸-3-니트로페리딘-2-아민

[0670] 온도를 20°C에서 유지하면서 메틸아민 (THF 중 2M, 1.5 L, 3000 mmol)을 THF (4.5 L) 중 2,6-디클로로-4-메틸-3-니트로페리딘 (실시예 1의 단계 1, 295 g, 1425 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, EtOAc (3 L) 및 물 (5 L)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 L)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (5 L)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 30°C에서 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (285 g, 순도 81%)을 황색 결정으로서 수득하였다. Rt: 1.07분 (LC-MS 1); MS m/z: 201.0 [M]⁺ (LC-MS 1).

[0671]

단계 3: 6-클로로-N2,4-디메틸페리딘-2,3-디아민

[0672] EtOH (2.7 L) 중 6-클로로-N,4-디메틸-3-니트로페리딘-2-아민 (실시예 1의 단계 2, 285 g, 1417 mmol) 및 Ra-Ni (H₂O) (29 g, 플루카(Fluka) 83440)의 혼합물을 수소 분위기 (0.1 bar) 하에 25°C에서 24시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 하이플로로 여과하고, 여과물을 30°C에서 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (250 g, 순도 72%)을 적색 오일로서 수득하였다. Rt: 0.74분 (LC-MS 1); MS m/z: 171.0 [M]⁺ (LC-MS 1).

[0673]

단계 4: 5-클로로-3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘

[0674] 6-클로로-N2,4-디메틸페리딘-2,3-디아민 (실시예 1의 단계 3, 250 g, 1457 mmol)을 수성 HCl (2N, 3 L) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. NaNO₂ (101 g, 1457 mmol)를 첨가하였다 (온도는 10°C로 상승됨). 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 수성 NaOH (2N, 4.5 L)로 염기성화시키고 (온도는 15°C로 상승됨), DCM (3 L)으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 L)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 30°C에서 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헵탄; 구배: 38분 내 7%에서 100% EtOAc, 22분 100% EtOAc; 유량: 1 L/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 헥산 (1 L)으로 부터 결정화하여 표제 화합물 (95 g)을 수득하였다. Rt: 0.79분 (LC-MS 1); MS m/z: 182.0 [M]⁺ (LC-MS 1).

[0675]

단계 5: 3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-아민

[0676] 밀봉된 튜브에 5-클로로-3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘 (실시예 1의 단계 4, 3 g, 16.43 mmol) 및 NH₄OH (45.7 mL, 329 mmol)를 도입하였다. 반응 혼합물을 MW 조사 하에 120°C에서 7시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코(CombiFlash Isco) 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 2.5분 0% MeOH, 15.1분 내 0%에서 8.4% MeOH; 유량: 40 mL/분)에 의

해 정제하여 표제 화합물 (1.7 g)을 갈색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.49$ (10% DCM/MeOH); $R_t = 0.43$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 164.1 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0677] 단계 6: 에틸 4-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실레이트

Et₂O (100 mL) 및 DMSO (50 mL) 중 에틸 3-시클로프로필레이트 (알드리치(Aldrich), 3 g, 21.40 mmol) 및 p-톨루엔су포닐메틸 이소시아나이드 (알드리치, 4.73 g, 26.1 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 NaH (1.156 g, 28.9 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. p-톨루엔су포닐메틸 이소시아나이드 (4.73 g, 26.1 mmol) 및 NaH (1.156 g, 28.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 염수 (100 mL)로 켄칭하고, Et₂O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 20분 내 0%에서 34.5% EtOAc; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 헥산/Et₂O (1:1) 중 연화처리하여 표제 화합물 (3.45 g, 순도 90%)을 황색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.79$ (50% EtOAc/헥산); $R_t = 0.87$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 180.1 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0679] 단계 7: 에틸 4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트

DMF (30 mL) 중 에틸 4-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 1의 단계 6, 3.45 g, 19.25 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 0°C에서 NaH (0.924 g, 23.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. SEMCl (3.76 mL, 21.18 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (150 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO₃의 포화 수용액 (150 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 24.3분 내 0%에서 8.7% EtOAc; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.47 g)을 무색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.36$ (10% EtOAc/헥산); $R_t = 1.39$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 310.2 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0681] 단계 8: 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트

THF (100 mL) 중 에틸 4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 1의 단계 7, 5.45 g, 17.61 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 -78°C에서 LDA (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2M, 11.45 mL, 22.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 4-클로로벤즈알데히드 (3.22 g, 22.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 염수 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 30분 내 0%에서 10% EtOAc, 3.9분 10% EtOAc; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.95 g, 순도 80%)을 황색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.23$ (10% EtOAc/헥산); $R_t = 1.54$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 432.2 [M-17]^+$ (LC-MS 1).

[0683] 단계 9: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트

DCM (40 mL) 중 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 1의 단계 8, 2 g, 4.44 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 실온에서 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (0.878 mL, 6.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (1.858 mL, 13.33 mmol) 및 3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-아민 (실시예 1의 단계 5, 0.798 g, 4.89 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 15.3분 내 0%에서 65.5% EtOAc; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.67 g)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.76$ (50% EtOAc/헥산);

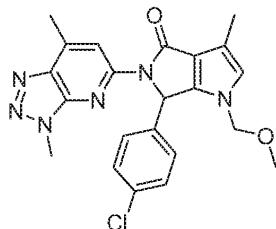
Rt: 1.57분 (LC-MS 1); MS m/z: 595.4 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0685] 단계 10: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-(히드록시메틸)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[0686] 톨루엔 (30 mL) 중 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 1의 단계 9, 1.67 g, 2.81 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 실온에서 디메틸알루미늄 클로라이드 (헥산 중 1M, 16.83 mL, 16.83 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 8시간 동안 교반하고, 로셀 염의 포화 수용액 (100 mL)으로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/DCM; 구배: 15.6분 내 0%에서 7.8% EtOAc, 0.2분 내 7.8%에서 7.9% EtOAc, 15.2분 내 7.9%에서 38.1% EtOAc; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (492 mg, 순도 90%)을 황색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.24 (10% EtOAc/DCM); Rt: 1.13분 (LC-MS 1); MS m/z: 449.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0687] 실시예 2:

[0688] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-(메톡시메틸)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[0689]

[0690] 단계 1: 에틸 1-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트

[0691] DMF (10 mL) 중 에틸 4-메틸파롤-3-카르복실레이트 (알파 에이사(Alfa Aesar), 1 g, 6.53 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 0°C에서 NaH (0.313 g, 7.83 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 클로로메틸 메틸에테르 (알드리치, 0.595 mL, 7.83 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (75 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO₃의 포화 수용액 (75 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 1.2분 0% EtOAc, 12.2분 내 0%에서 33.7% EtOAc; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.25 g, 순도 85%)을 무색 오일로서 수득하였다. Rf = 0.82 (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.91분 (LC-MS 1); MS m/z: 198.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0692] 단계 2: 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트

[0693] THF (25 mL) 중 에틸 1-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 2의 단계 1, 1.25 g, 6.34 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 -78°C에서 LDA (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2M, 4.12 mL, 8.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. THF (3 mL) 중 4-클로로벤즈알데히드 (1.158 g, 8.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 염수 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 1.5분 0% EtOAc, 21분 내 0%에서 20% EtOAc, 0.2분 20% EtOAc; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.25 g, 순도 86%)을 무색 오일로서 수득하였다. Rf = 0.11 (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.21분 (LC-MS 1); MS m/z: 320.2 [M-17]⁺ (LC-MS 1).

[0694] 단계 3: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)아미노)메틸)-1-(메톡

시메틸)-4-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0695] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 2의 단계 2, 1 g, 2.96 mmol) 및 3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-아민 (실시예 1의 단계 5, 0.531 g, 3.26 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/DCM; 구배: 18.2분 내 0%에서 6.2% EtOAc; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.25 g)을 무색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.31$ (10% EtOAc/DCM); Rt: 1.32분 (LC-MS 1); MS m/z : 483.32 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0696] 단계 4:
2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)메틸)-1-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-피롤-3-카르복실산

[0697] THF (10 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)메틸)-1-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 2의 단계 3, 690 mg, 1.429 mmol)의 교반 용액에 수성 NaOH (2N, 7.14 mL, 14.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 20시간 동안 교반하고, 수성 HCl (1M, 100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (637 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.07분 (LC-MS 1); MS m/z : 455.2 $[M+1]^+$ (LC-MS 1).

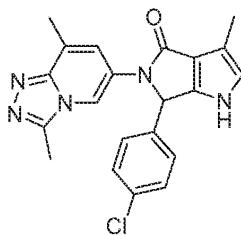
[0698] 단계 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1-(메톡시메틸)-3-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[0699] DCM (10 mL) 중 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)메틸)-1-(메톡시메틸)-4-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 (실시예 2의 단계 4, 630 mg, 1.385 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 실온에서 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (0.255 mL, 1.939 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, NaHCO_3 의 포화 수용액 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO_3 의 포화 수용액 (100 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 10.9분 내 0%에서 77.6% EtOAc; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (470 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.40$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 1.20분 (LC-MS 1); MS m/z : 437.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[0700] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[0701] 실시예 3:

[0702] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[0703]

[0704] 단계 1: 2-히드라지닐-3-메틸-5-니트로피리딘

[0705] 히드라진 수화물 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 268 mL, 5517 mmol)을 2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘 (AOBChem, 200 g, 1159 mmol) 및 에탄올 (2700 mL)의 황색 혼탁액에 실온에서 15분 내에 첨가하였다. 히드라

진 ~180 mL를 첨가한 후, 반응물은 경미하게 발열되었으며, 반응 혼합물은 암적색 용액으로 변하였다. 내부 온도를 천천히 35°C까지 상승시키고, 반응 혼합물을 드라이 아이스/아세톤 조로 20°C로 냉각시켰다. 갈색 혼탁액을 -5°C로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 혼탁액을 여과하였다. 필터 케이크를 MTBE로 2회 세척하고, 밤새 실온에서 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (274.2 g, 순도 71%)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.46분 (LC-MS 1); MS m/z: 169.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[0706] 단계 2: N'-(3-메틸-5-니트로페리딘-2-일)아세토히드라지드

DCM (3600 mL) 중 2-히드라지닐-3-메틸-5-니트로페리딘 (실시예 3의 단계 1, 273.2 g, 1154 mmol)의 황색 혼탁액에 트리에틸아민 (640 mL, 4614 mmol)을 첨가하였다. 아세트산 무수물 (239 mL, 2538 mmol)을 30분 내에 적가하였다. 생성된 적색 혼탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세트산 무수물 (0.42 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 아세트산 무수물 (0.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, NaHCO₃의 3.5% 수용액 (7.7 L)에 봇고, 아세토니트릴로 희석하였다. 적색 혼탁액을 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (3 x 1 L)로 및 MTBE로 2회 세척하고, 진공 하에 35°C에서 건조시켜 표제 화합물 (272 g, 순도 89%)을 수득하였다. Rt: 0.47분 (LC-MS 1); MS m/z: 210.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0708] 단계 3: 3,8-디메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘

AcOH (315 mL, 5508 mmol)를 디옥산 (2 L) 중 N'-(3-메틸-5-니트로페리딘-2-일)아세토히드라지드 (실시예 3의 단계 2, 227 g, 1080 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 갈색 혼탁액을 환류 하에 가열하고, 환류 하에 밤새 교반하고, 냉각되도록 하였다. 아세트산 무수물 (102 mL, 1 당량)을 10분 내에 첨가하였다. 갈색 반응 용액을 환류 하에 다시 가열하고, 8시간 45분 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 실온에서 15.5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 갈색 잔류물을 MTBE 중에 혼탁시키고, 교반하고, 여과하였다. 생성된 갈색 물질 (180 g)을 EtOAc (350 mL) 중에 혼탁시키고, 환류 하에 가열하였다. 갈색 용액을 환류 하에 15분 동안 교반하였다. 이어서, MTBE (180 mL)를 첨가하였다. 혼탁액을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 빙수조를 사용하여 0°C로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 MTBE로 세척하고, 진공 하에 40°C에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (150.6 g)을 수득하였다. Rt: 0.54분 (LC-MS 1); MS m/z: 192.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0710] 단계 4: 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-아민

MeOH (10 L) 중 3,8-디메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘 (216.3 g, 1126 mmol) 및 10% Pd/C (80 g)의 혼합물을 수소 분위기 (4 bar) 하에 25분 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (10-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 MTBE/석유에테르 중 연화처리하여 표제 화합물 (124.7 g)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.31분 (LC-MS 1); MS m/z: 162.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

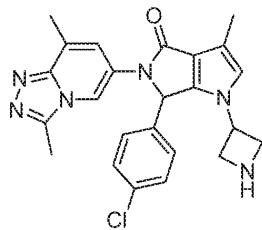
[0712] 단계 5: 에틸 4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실레이트

표제 화합물을 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 4-메틸페롤-3-카르복실레이트 (알파 에이사, 3 g, 19.59 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 2.8분 0% EtOAc, 28.5분 내 0%에서 5.8% EtOAc; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.02 g)을 무색 오일로서 수득하였다. Rf = 0.42 (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.34분 (LC-MS 1); MS m/z: 284.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0714] 단계 6: 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실레이트

표제 화합물을 실시예 1의 단계 8에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 3의 단계 5, 3.01 g, 10.62 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 2.5분 0% EtOAc, 21.3분 내 0%에서 6.5% EtOAc, 12.3분 6.5% EtOAc, 3.4분 내 6.5%에서 7.5% EtOAc, 2.9분 내 7.5%에서 9.6% EtOAc; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.67 g)을 무색 오일로서 수득하였다. Rf = 0.25 (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.50분 (LC-MS 1); MS m/z: 406.2 [M-17]⁺ (LC-MS 1).

- [0716] 단계 7: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실레이트
- [0717] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 3의 단계 6, 2 g, 4.72 mmol) 및 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4, 0.842 g, 5.19 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 2.3분 0% MeOH, 17.7분 내 0%에서 3.1% MeOH, 5.7분 3.1% MeOH, 2.8분 내 3.1%에서 3.6 MeOH; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.67 g)을 무색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.58$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 1.43$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 568.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1).
- [0718] 단계 8: 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실산
- [0719] 표제 화합물을 실시예 2의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 3의 단계 7, 500 mg, 0.880 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 조 생성물 (545 mg)을 정제 없이 사용하였다. $R_t = 1.23$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 540.2 [M+H]^+$ (LC-MS 1).
- [0720] 단계 9: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0721] 표제 화합물을 실시예 2의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실산 (실시예 3의 단계 8, 966 mg, 1.788 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 18.5 분 내 1%에서 4.1% MeOH, 8분 4.2% MeOH; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (552 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.49$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 1.25$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 522.2 [M+H]^+$ (LC-MS 1).
- [0722] 단계 10: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0723] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 3의 단계 9, 550 mg, 1.053 mmol) 및 TFA (0.812 mL, 10.53 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 수성 NaOH (4N, 6.58 mL, 26.3 mmol) 및 THF (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 염수 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (75 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 2.5분 0% MeOH, 30.9분 내 0%에서 9.7% MeOH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (71 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.45$ (10% DCM/MeOH); $R_t = 0.83$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 392.1 [M+H]^+$ (LC-MS 1);
- [0724] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 6.40 (s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.17 – 7.48 (m, 5 H) 8.36 (s, 1 H) 11.34 (s, 1 H).
- [0725] 실시예 4:
- [0726] 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0727]

단계 1: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(히드록시메틸)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[0729]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 3의 단계 7, 1.24 g, 2.182 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 28.3분 내 1.5에서 7% MeOH, 3.2분 7% MeOH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (588 mg, 순도 85%)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.41$ (10% DCM/MeOH); $R_t = 0.80$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 422.2 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0730]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[0731]

THF (20 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(히드록시메틸)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 1, 580 mg, 1.375 mmol)의 교반 용액에 수성 NaOH (1N, 13.75 mL, 13.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 NaOH (0.1N, 75 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 18.9분 내 3%에서 9.6% MeOH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (369 mg, 순도 75%)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.45$ (10% EtOAc/헥산); $R_t = 0.83$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 392.2 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0732]

단계 3: tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[0733]

DMF (12 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 2, 365 mg, 0.931 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 NaH (48.4 mg, 1.211 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, N-Boc-3-아이오도아제티딘 (아폴로 (Apollo), 316 mg, 1.118 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 냉각되도록 하고, NaHCO_3 의 포화 수용액 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO_3 의 포화 수용액 (75 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 23.3분 내 1.5%에서 8% MeOH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (333 mg, 순도 93%)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.45$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 1.08$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 547.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0734]

단계 4: 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

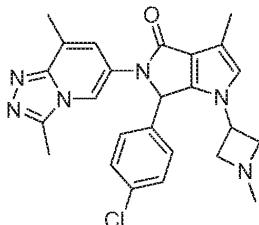
[0735]

DCM (4 mL) 중 tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (실시예 4의 단계 3, 330 mg, 0.603 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.930 mL, 12.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, NaHCO_3 의 포화 수용액의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1.6분 0% MeOH, 23.3분 내 0%에서 9.9% MeOH, 2.7분 9.9% MeOH; 유량: 30 mL/

분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (160 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.16$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.56$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 447.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0736] 실시예 5:

[0737] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[0738]

[0739] MeOH (2 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 4, 80 mg, 0.179 mmol)의 교반 용액에 포름알데히드 (0.049 mL, 0.537 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (190 mg, 0.895 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, NaHCO_3 의 포화 수용액 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 총을 NaHCO_3 의 포화 수용액 (75 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 13.9분 내 0%에서 8% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (47 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.43$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.57$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 461.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1);

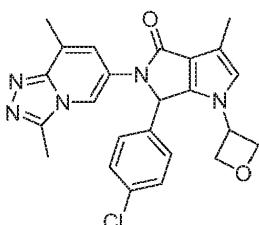
[0740]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.09 – 2.22 (m, 6 H) 2.41 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.80 – 2.89 (m, 1 H) 2.96 – 3.03 (m, 1 H) 3.09 – 3.16 (m, 1 H) 3.43 – 3.53 (m, 1 H) 4.19 – 4.30 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.26 – 7.39 (m, 5 H) 8.30 (s, 1 H).

[0741] 실시예 6:

[0742]

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[0743]

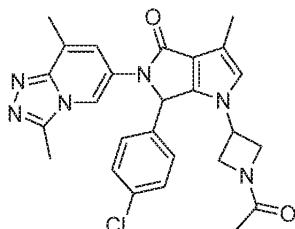
[0744] DMF (2 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 3의 단계 10, 55 mg, 0.140 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 NaH (7.30 mg, 0.182 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 3-아이오도옥세탄 (알드리치, 31.0 mg, 0.168 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C 에서 1시간 동안 교반하고, NaHCO_3 의 포화 수용액 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 총을 NaHCO_3 의 포화 수용액 (75 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 23분 내 2.5%에서 10% MeOH, 0.4분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 디올(Diol), 250 x 30mm, 5 μm , 100A, 프린스턴(Princeton); 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 23% MeOH, 6분 내 23%에서 28% MeOH, 1분 내 28%에서

50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.39 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.87분 (LC-MS 1); MS m/z : 448.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[0745] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 4.33 – 4.39 (m, 1 H) 4.46 – 4.51 (m, 2 H) 4.69 – 4.74 (m, 1 H) 4.91 – 5.00 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.28 – 7.37 (m, 5 H) 8.31 (s, 1 H).

[0746] 실시예 7:

1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



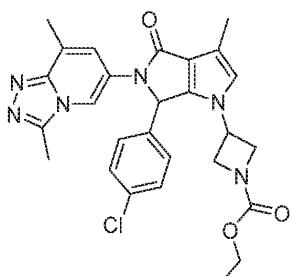
[0748]

DCM (1 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 4, 80 mg, 0.179 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 트리에틸아민 (0.100 mL, 0.716 mmol) 및 Ac_2O (0.034 mL, 0.358 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물 (75 mL)로 희석하고, $EtOAc$ (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 18.9분 내 0%에서 4.8% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (52 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.41 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.76분 (LC-MS 1); MS m/z : 489.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[0750] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm [1.57 (s), 1.72 (s), 3 H] 2.17 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.58 – 2.63 (m, 3 H) 3.54 – 3.64 (m, 1 H) 3.75 – 3.92 (m, 1 H) 3.99 – 4.32 (m, 2 H) 4.58 – 4.81 (m, 1 H) [6.54 (s) 6.58 (s), 1 H] 6.99 (s) 7.02 (s), 1 H] 7.25 – 7.38 (m, 5 H) 8.28 – 8.34 (m, 1 H).

[0751] 실시예 8:

에틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트



[0753]

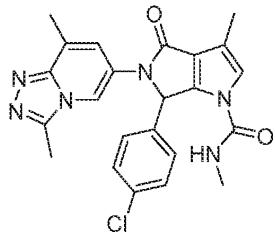
DCM (2 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 4, 80 mg, 0.179 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 트리에틸아민 (0.075 mL, 0.537 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (0.026 mL, 0.268 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 (75 mL)로 희석하고, $EtOAc$ (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 18.3분 내 1%에서 6.3% MeOH; 유량:

18 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (62 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.50 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.94분 (LC-MS 1); MS m/z: 519.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[0755] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.13 (t, J=7.23 Hz, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.83 – 4.11 (m, 6 H) 4.73 (br. s., 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.26 – 7.44 (m, 5 H) 8.31 (s, 1 H).

[0756] 실시예 9:

[0757] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,3-디메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드



[0758]

[0759] 단계 1: N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드

[0760] 1,1'-카르보닐 디이미다졸 (5 g, 30.8 mmol) 및 메틸아민 (THF 중 2N, 25 mL, 50 mmol) 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.44 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.24분 (LC-MS 1); MS m/z: 126.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[0761]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,3-디메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드

[0762]

DCM (3 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 2, 100 mg, 0.255 mmol) 및 트리에틸아민 (0.107 mL, 0.766 mmol)의 교반 용액에 N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (실시예 9의 단계 1, 63.9 mg, 0.510 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 실온에서 40시간 동안 교반하고, 농축시키고, NaHCO₃의 포화 수용액 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO₃의 포화 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 23분 내 2.5%에서 10% MeOH, 0.4분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비키랄 SFC (칼럼: PPU, 250 x 30mm, 5 μm, 100A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 20% MeOH, 6분 내 20%에서 25% MeOH, 1분 내 25%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (18 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.52 (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.82분 (LC-MS 1); MS m/z: 449.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

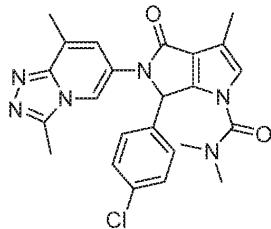
[0763]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.65 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 7.18 – 7.27 (m, 4 H) 7.30 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 8.15 – 8.26 (m, 1 H) 8.41 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

[0764]

실시예 10:

[0765] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,N,3-트리메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드



[0766]

페리딘 (2 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 2, 100 mg, 0.255 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 디메틸카르바모일 클로라이드 (플루카, 0.047 mL, 0.510 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 농축시키고, NaHCO₃의 포화 수용액 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO₃의 포화 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 14.9분 내 0%에서 8% MeOH, 1.3분 8% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비키랄 SFC (칼럼: PPU, 250 x 30mm, 5 μm, 100A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 14% MeOH, 6분 내 14%에서 19% MeOH, 1분 내 19%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 이어서 생성물을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (16 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.44 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.88분 (LC-MS 1); MS m/z: 463.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

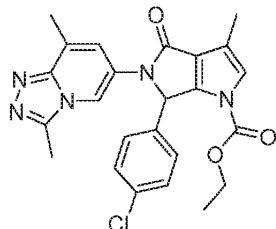
[0768]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[0769]

실시예 11:

에틸 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트



[0771]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 2, 100 mg, 0.255 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (길슨(Gilson) gx-281. 칼럼: 선파이어(Sunfire) C18, 30 x 100 mm, 5 μm. 유량: 30 mL/분. 구배: 20분 내 5%에서 100% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV)에 의해 정제하여 표제 화합물 (79 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.38 (10% DCM/MeOH); Rt: 1.04분 (LC-MS 1); MS m/z: 464.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

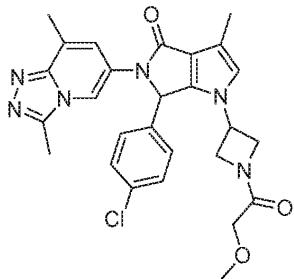
[0773]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.15 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 4.31 - 4.00 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0774]

실시예 12:

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(1-(2-메톡시아세틸)아제티딘-3-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0776]

[0777] DMF (2 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 4, 91 mg, 0.204 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 DIEA (0.107 mL, 0.611 mmol), TBTU (131 mg, 0.407 mmol) 및 메톡시아세트산 (알드리치, 0.023 mL, 0.305 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 (75 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 17.2분 내 2.5%에서 9% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (14 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.46 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.78분 (LC-MS 1); MS m/z: 519.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[0778]

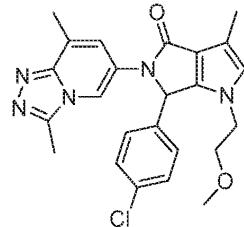
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 – 8.18 (m, 1H), 7.43 – 7.21 (m, 5H), 7.10 – 6.92 (m, 1H), 6.66 – 6.40 (m, 1H), 4.84 – 4.58 (m, 1H), 4.43 – 3.57 (m, 5H), 3.28 – 3.26 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 3H), 2.60 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[0779]

실시예 13:

[0780]

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[0781]

[0782]

표제 화합물을 실시예 2의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 2, 80 mg, 0.204 mmol) 및 (2-브로모메틸)-메틸 에테르 (알드리치, 0.023 mL, 0.245 mmol)를 사용하여 제조하였다. (2-브로모메틸)-메틸 에테르를 첨가한 후, 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후에 켐칭하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 18.7분 내 1%에서 6.7% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비카랄 SFC (칼럼: PPU, 250 x 30mm, 5 μm , 100A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 16% MeOH, 6분 내 16%에서 21% MeOH, 1분 내 21%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 이어서 생성물을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (17 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.53 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.95분 (LC-MS 1); MS m/z: 450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[0783]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

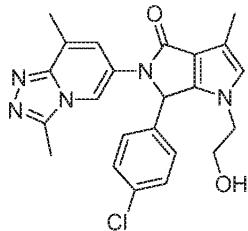
[0784]

실시예 14:

[0785]

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-메틸-5,6-디히

드로피롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0786]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 4의 단계 2, 200 mg, 0.510 mmol) 및 (플루카, 0.067 mL, 0.612 mmol)을 사용하여 제조하였다. 2-브로모에틸 아세테이트를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 수성 NaOH (1N, 50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 추출하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 14.9분 내 3%에서 8.8% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 레프로실(Reprosil) 70 NH₂, 250 x 30mm, 5 μm, 70A, 닉터 마이쉬(Dr Maisch); 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 22% MeOH, 6분 내 22%에서 27% MeOH, 1분 내 27%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 이어서 생성물을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (33 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.36 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.80분 (LC-MS 1); MS m/z: 436.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

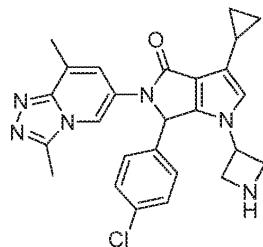
[0788]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 1H), 7.48 – 7.22 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.91 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 1H), 3.48 – 3.30 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[0789]

실시예 15:

1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0791]

단계 1: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실레이트

[0793]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4, 0.793 g, 4.89 mmol, 1.1 당량)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 17.6분 내 0%에서 6.2% MeOH; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.81 g)을 황색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.62 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.48분 (LC-MS 1); MS m/z: 594.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0794]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(히드록시메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0795]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 15의 단계 1, 1.81 g, 3.05 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 22.9분 내 0%에서 10% MeOH, 0.7분 10% MeOH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물

(516 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.48$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.88$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 448.2$ $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0796] 단계 3: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

표제 화합물을 실시예 4의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(히드록시메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 15의 단계 2, 516 mg, 1.152 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 18.7분 내 0%에서 8.7% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (370 mg, 순도 80%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.50$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.92$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 418.2$ $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0798] 단계 4: tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트

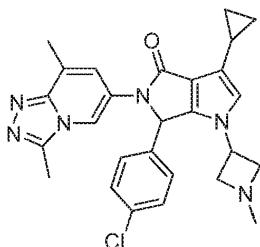
표제 화합물을 실시예 4의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 15의 단계 3, 280 mg, 0.670 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/EtOAc; 구배: 18분 내 0%에서 10% MeOH, 2분 10% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (157 mg, 순도 75%)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 1.14$ (10% MeOH/EtOAc); $R_t = 0.92$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 573.4$ $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0800] 단계 5: 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

표제 화합물을 실시예 4의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (실시예 15의 단계 4, 155 mg, 0.270 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: (MeOH/NH₄OH, 4:1)/EtOAc; 구배: 15.9분 내 0%에서 9.4% MeOH/NH₄OH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (75 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.13$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.62$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 473.3$ $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0802] 실시예 16:

[0803] 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0804]

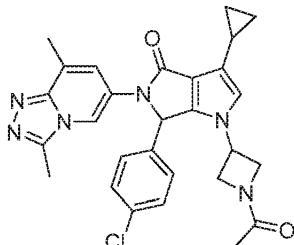
표제 화합물을 실시예 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 15의 단계 5, 35 mg, 0.074 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 19분 내 1.5%에서 10% MeOH, 2.3분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (18 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.39$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.64$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 487.3$ $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0806] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.43 - 7.17 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.43 (s,

1H), 4.27 – 4.11 (m, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 1H), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92 – 1.71 (m, 1H), 0.98 – 0.74 (m, 4H).

[0807] 실시예 17:

1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0809]

[0810] 표제 화합물을 실시예 7에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 15의 단계 5, 35 mg, 0.074 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 17.4분 내 2%에서 9.3% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (24 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.38 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.84분 (LC-MS 1); MS m/z: 515.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

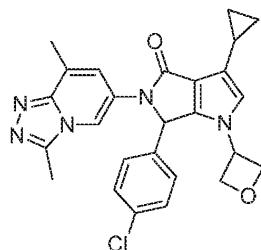
[0811]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 – 8.17 (m, 1H), 7.46 – 7.16 (m, 5H), 7.16 – 6.99 (m, 1H), 6.62 – 6.40 (m, 1H), 4.81 – 4.50 (m, 1H), 4.35 – 3.95 (m, 2H), 3.90 – 3.57 (m, 2H), 2.60 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.51 (m, 3H), 0.96 – 0.76 (m, 4H).

[0812] 실시예 18:

[0813]

6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0814]

[0815]

표제 화합물을 실시예 6에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 15의 단계 3, 80 mg, 0.191 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 13.8분 내 1.5%에서 8.7% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비카랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 5 μm , 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 17% MeOH, 6분 내 17%에서 22% MeOH, 1분 내 22%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (20 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.48 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.94분 (LC-MS 1); MS m/z: 474.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0816]

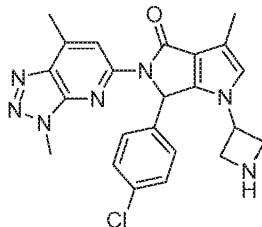
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (s, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.07 – 4.82 (m, 1H), 4.72 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 0.98 – 0.78 (m, 4H).

[0817]

실시예 19:

[0818]

1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[0819]

[0820]

단계 1: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)아미노)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-파롤-3-카르복실레이트

[0821]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 3의 단계 6, 2 g, 4.72 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 18.3분 내 0%에서 36.5% EtOAc; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.87 g)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.79$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 1.56분 (LC-MS 1); MS m/z: 569.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0822]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-(히드록시)메틸)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[0823]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)아미노)메틸)-4-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 19의 단계 1, 1.87 g, 3.29 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 20시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 1.3분 0% EtOAc, 16분 내 0%에서 100% EtOAc, 17.7분 100% EtOAc; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (317 mg, 순도 70%)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.45$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 1.04분 (LC-MS 1); MS m/z: 423.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0824]

단계 3: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[0825]

표제 화합물을 실시예 4의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-(히드록시)메틸)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 19의 단계 2, 310 mg, 0.733 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 12.4 내 0%에서 6% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (223 mg, 순도 75%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.78$ (10% MeOH/DCM); Rt: 1.07분 (LC-MS 1); MS m/z: 393.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0826]

단계 4: tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[0827]

표제 화합물을 실시예 4의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 19의 단계 3, 140 mg, 0.356 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 16분 내 0%에서 99.5% EtOAc, 15.1분; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (105 mg, 순도 90%)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.31$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 1.32분 (LC-MS 1); MS m/z: 548.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0828]

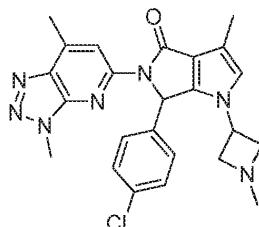
단계 5: 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-3-메틸

-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[0829] 표제 화합물을 실시예 4의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (실시예 19의 단계 4, 100 mg, 0.182 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 10.5 내 0%에서 6.8% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (55 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.30$ (10% MeOH/DCM); Rt: 0.76분 (LC-MS 1); MS $m/z: 448.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0830] 실시예 20:

[0831] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-3-메틸-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



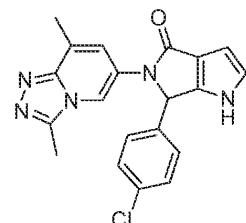
[0832]

[0833] 표제 화합물을 실시예 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-3-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 19의 단계 5, 50 mg, 0.112 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 10.5 내 0%에서 5.3% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (36 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.59$ (10% MeOH/DCM); Rt: 0.77분 (LC-MS 1); MS $m/z: 462.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1);

[0834] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

[0835] 실시예 21:

[0836] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[0837]

[0838] 단계 1: 메틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트

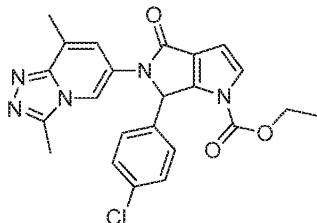
[0839] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 1H-피롤-3-카르복실레이트 (에이스 신테시스(Ace Synthesis), 8.67 g, 69.3 mmol) 및 1.3 당량 NaH를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이것을 물로 켄칭하였다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12.2 g)을 황색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.19$ (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.20분 (LC-MS 1); MS $m/z: 256.2 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

- [0840] 단계 2: 메틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트
- [0841] THF (200 mL) 중 메틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 21의 단계 1, 12.2 g, 47.7 mmol)의 교반 혼탁액에 Ar 하에 -78°C에서 LDA (2M, 31 mL, 61.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (50 mL) 중 4-클로로벤즈알데히드 (7.37 g, 52.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반하고, 염화암모늄의 포화 수용액의 첨가에 의해 켄칭하고, 염화암모늄 및 EtOAc의 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.2 g, 순도 93%)을 황색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.23$ (20% EtOAc/헥산); Rt: 1.40분 (LC-MS 1); MS m/z : 378.1 $[\text{M}-17]^{+}$ (LC-MS 1).
- [0842] 단계 3: 메틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트
- [0843] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 21의 단계 2, 8.1 g, 19.03 mmol) 및 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4, 3.39 g, 20.93 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 물로 켄칭하였다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.6 g, 순도 90%)을 황색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.20$ (5% MeOH/DCM); Rt: 1.33분 (LC-MS 1); MS m/z : 540.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (LC-MS 1).
- [0844] 단계 4: 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실산
- [0845] THF (60 mL) 및 MeOH (60 mL) 중 메틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 21의 단계 3, 8.57 g, 12.38 mmol)의 교반 용액에 수성 NaOH (2N, 60 mL, 120 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하고, 냉각되도록 하였다. THF 및 MeOH를 증발시켰다. 생성된 수성 잔류물을 6N HCl의 첨가에 의해 pH 5로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (8 g, 순도 79%)을 갈색 오일로서 수득하였다. Rt: 1.17분 (LC-MS 1); MS m/z : 526.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (LC-MS 1).
- [0846] 단계 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온
- [0847] 표제 화합물을 실시예 2의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실산 (실시예 21의 단계 4, 8 g, 12 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 물로 켄칭하였다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (5%MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (3.78 g)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.25$ (5%MeOH/DCM); Rt: 1.19분 (LC-MS 1); MS m/z : 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (LC-MS 1).
- [0848] 단계 6: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온
- [0849] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 21의 단계 5, 1 g, 1.968 mmol), EtOH (10 mL) 및 HCl (6N, 9.84 mL, 59 mmol)의 혼합물을 65°C에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM/물로 희석하고, 수성 2N NaOH를 사용하여 염기성화시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (1%암모니아/7.5%MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (460 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.23$ (1%암모니아/7.5%MeOH/DCM); Rt: 0.77분 (LC-MS 1); MS m/z : 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (LC-MS 1);

[0850] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.42 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 6.31 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.96 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 7.20 – 7.42 (m, 5 H) 8.35 (s, 1 H) 11.69 (s, 1 H).

[0851] 실시예 22:

[0852] 에틸 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복실레이트



[0853]

[0854] 에틸 클로로포르메이트 (0.013 mL, 0.135 mmol)를 실온에서 DCM (3 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 21의 단계 6, 34 mg, 0.090 mmol) 및 트리에틸아민 (0.038 mL, 0.270 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1.6분 0% MeOH, 17분 내 0%에서 8.6% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (30 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.31$ (5% MeOH/DCM); Rt: 0.95분 (LC-MS 1); MS m/z: 450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

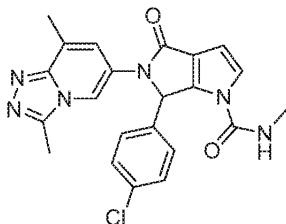
[0855]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.04 – 1.14 (m, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 4.21 (q, $J=7.04$ Hz, 2 H) 6.56 – 6.72 (m, 2 H) 7.16 – 7.37 (m, 5 H) 7.51 (d, $J=3.52$ Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H).

[0856] 실시예 23:

[0857]

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드



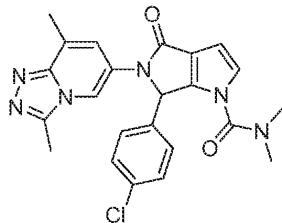
[0858]

[0859] DCM (3 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 21의 단계 6, 60 mg, 0.159 mmol), N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (실시예 9의 단계 1, 39.7 mg, 0.318 mmol) 및 트리에틸아민 (0.046 mL, 0.333 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: (MeOH/ NH_4OH 4:1)/DCM; 구배: 1.7분 0% MeOH/ NH_4OH , 20분 내 0%에서 9.4% MeOH/ NH_4OH ; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하고, Et_2O 중 연화처리하였다. 생성된 물질을 정제용 비키릴 SFC (칼럼: 2-EP, 250 x 30mm, 5 μm , 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/ scCO_2 ; 구배: 1분 18% MeOH, 6분 내 18%에서 23% MeOH, 1분 내 23%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 이어서 생성물을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (32 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.21$ (1%암모니아/7.5%MeOH/DCM); Rt: 0.76분 (LC-MS 1); MS m/z: 435.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[0860] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.40 (s, 3 H) 2.56 – 2.74 (m, 6 H) 6.59 (d, $J=3.52$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.13 – 7.29 (m, 4 H) 7.33 (s, 1 H) 7.56 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 8.26 – 8.48 (m, 2 H).

[0861] 실시예 24:

[0862] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,N-디메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-카르복스아미드



[0863]

[0864] 페리딘 (2 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 21의 단계 6, 60 mg, 0.159 mmol) 및 디메틸카르바모일 클로라이드 (풀루카, 0.018 mL, 0.191 mmol)의 혼합물을 100°C에서 14시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: (MeOH/NH₄OH 4:1)/DCM; 구배: 1.3분 0% MeOH/NH₄OH, 13.7분 내 0%에서 6.2% MeOH/NH₄OH, 1.8분 내 6.2%에서 6.6% MeOH/NH₄OH, 6.6분 내 6.6%에서 8% MeOH/NH₄OH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (35 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.24$ (1%암모니아/5%MeOH/DCM); Rt: 0.80분 (LC-MS 1); MS m/z: 449.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

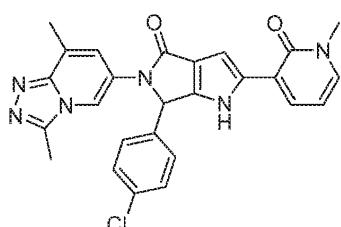
[0865]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.41 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.81 (s, 6 H) 6.54 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.16 – 7.26 (m, 2 H) 7.26 – 7.41 (m, 4 H) 8.44 (s, 1 H).

[0866] 실시예 25:

[0867]

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0868]

[0869] 단계 1: 3-브로모-1-메틸페리딘-2(1H)-온

[0870]

DMF (10 mL) 중 2-히드록시-3-브로모페리딘 (알드리치, 967 mg, 5.56 mmol), 탄산칼륨 (1536 mg, 11.12 mmol) 및 아이오도메탄 (0.521 mL, 8.34 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (757 mg)을 황색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.11$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.50분 (LC-MS 1); MS m/z: 188.0 [M]⁺ (LC-MS 1).

[0871]

단계 2: 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2(1H)-온

[0872]

디옥산 (16 mL) 중 3-브로모-1-메틸페리딘-2(1H)-온 (실시예 25의 단계 1, 770 mg, 4.1 mmol), 비스(페니콜레

이토)디보론 (1248 mg, 4.91 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 촉물 (401 mg, 0.491 mmol) 및 아세트산칼륨 (1206 mg, 12.29 mmol)의 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 틀루엔으로 회석하고, 40°C에서 30분 동안 초음파처리하고, 여과하였다 (필터 케이크는 뜨거운 틀루엔으로 헹구었음). 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (1.7 g, 순도 40%)을 갈색 오일로서 수득하였다. Rt: 0.38분 (LC-MS 1); MS m/z: 154.0 [M]⁺ (보론산) (LC-MS 1).

[0873] 단계 3: 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

NBS (299 mg, 1.678 mmol)를 0°C에서 사염화탄소 (30 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 21의 단계 5, 656 mg, 1.291 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 0°C로 냉각시켰다. NBS (120 mg)를 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1.6분 0% MeOH, 19.6분 내 0%에서 6% MeOH, 0.2분 6% MeOH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (243 mg, 순도 90%)을 베이지색 발포체로서 수득하였다. Rf = 0.26 (5% MeOH/DCM); Rt: 1.31분 (LC-MS 1); MS m/z: 586.3/588.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0875] 단계 4: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

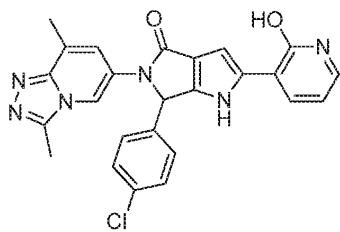
$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 촉물 (30.1 mg, 0.037 mmol)을 디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 25의 단계 3, 240 mg, 0.368 mmol) 및 K_3PO_4 (312 mg, 1.472 mmol)의 교반 혼합물에 80°C에서 첨가한 다음, 110°C로 가열하였다. 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페리딘-2(1H)-온 (실시예 25의 단계 2, 541 mg, 0.920 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 10분 동안 교반하고, EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 배리안(Varian) PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 생성된 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1.6분 0% MeOH, 17.7분 내 0%에서 7.6% MeOH, 8.2분 내 7.6%에서 9.4% MeOH; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (187 mg)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.12 (5% MeOH/DCM); Rt: 1.11분 (LC-MS 1); MS m/z: 615.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0877] 단계 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 25의 단계 4, 185 mg, 0.292 mmol), HCl (6N, 2 mL) 및 EtOH (2 mL)의 혼합물을 70°C에서 5.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. NaOH (4N, 4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, DCM/물로 회석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1.6분 0% MeOH, 22.1 분 내 0%에서 10.1% MeOH, 4.7분 10.1% MeOH; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (106 mg)을 희백색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.21 (1%암모니아/5%MeOH/DCM); Rt: 0.85분 (LC-MS 1); MS m/z: 485.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0879] 실시예 26:

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-히드록시페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0881]

[0882] 단계 1: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0883] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 (2-메톡시페리딘-3-일)보론산 (60.9 mg, 0.398 mmol, 1.5 당량)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (106 mg, 순도 90%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.20$ (5% MeOH/DCM); Rt: 1.29분 (LC-MS 1); MS m/z: 615.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

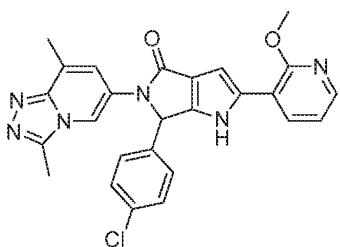
[0884] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-히드록시페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0885] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 26의 단계 1, 56 mg, 0.091 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 65°C에서 15시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/7.5%MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.22$ (1% 암모니아/7.5%MeOH/DCM); Rt: 0.75분 (LC-MS 1); MS m/z: 471.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[0886] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 6.32 (t, $J=6.84$ Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.22 – 7.48 (m, 6 H) 7.87 – 8.00 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 12.03 (s, 2 H)

[0887] 실시예 27:

[0888] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0889]

[0890] 단계 1: 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0891] TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 25의 단계 3, 262 mg, 0.446 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, DCM/물로 희석하였다. NaOH (4N, 4 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, DCM으로 2회 세척하였다. 수성 층의 pH를 수성 1N HCl을 첨가하여 9로 조정하였다. 생성된 베이지색 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (148 mg)을 수득하였다. Rt: 0.86분 (LC-MS 1); MS m/z: 456.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

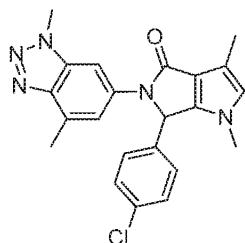
[0892] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0893] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 27의 단계 1, 145 mg, 0.317 mmol) 및 (2-메톡시페리딘-3-일)보론산 (72.8 mg, 0.476 mmol, 1.5 당량)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1.6분 0% MeOH, 20.3분 내 0%에서 10.1% MeOH, 1.5분 10.1% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (36 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.17 (1%암모니아/5%MeOH/DCM); Rt: 0.96분 (LC-MS 1); MS m/z: 485.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[0894] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.04 (dd, J=7.62, 4.89 Hz, 1 H) 7.24 - 7.45 (m, 5 H) 7.94 - 8.15 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 11.96 (s, 1 H).

[0895] 실시예 28:

[0896] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0897]

[0898] 단계 1: 5-브로모-N,3-디메틸-2-니트로아닐린

[0899] 5-브로모-1-플루오로-3-메틸-2-니트로벤젠 (매트릭스 사이언티픽(Matrix Scientific), 8 g, 34.2 mmol) 및 메틸아민 (THF 중 2N, 103 mL, 205 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (8.4 g)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.18분 (LC-MS 1); MS m/z: 245.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[0900] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.77 - 6.67 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H).

[0901] 단계 2: 5-브로모-N1,3-디메틸벤젠-1,2-디아민

[0902] MeOH (150 mL) 및 THF (150 mL) 중 5-브로모-N,3-디메틸-2-니트로아닐린 (실시예 28의 단계 1, 8.4 g, 34.3 mmol) 및 Ra-Ni (플루카, 1.5 g)의 혼합물을 수소 분위기 (0.1 bar) 하에 실온에서 9시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 13.6분 내 0%에서 66.8% EtOAc; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.85 g)을 갈색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.66 (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.93분 (LC-MS 1); MS m/z: 215.0/217.0 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0903] 단계 3: 6-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸

[0904] 진한 HCl (38.8 mL, 1278 mmol) 중 5-브로모-N1,3-디메틸벤젠-1,2-디아민 (실시예 28의 단계 2, 6.87 g, 31.9 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 물 (30 mL) 중 아질산나트륨 (2.64 g, 38.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 수성 NaOH (2N)의 첨가에 의해 염기성화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 21.7분 내 0%에서 36.2% EtOAc; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.85 g, 순도 88%)을 갈색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.71 (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.92분 (LC-MS 1); MS m/z: 226.0/228.0 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

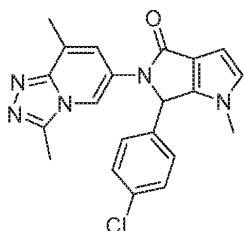
- [0905] 단계 4: 에틸 1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트
- [0906] DMF (100 mL) 중 에틸 4-메틸피롤-3-카르복실레이트 (알파 에이사, 5 g, 32.6 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 0 °C에서 NaH (1.567 g, 39.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeI (2.449 mL, 39.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (75 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃의 포화 수용액 (75 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (2.5-12.5% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.9 g)을 무색 오일로서 수득하였다. Rf = 0.23 (10% EtOAc/헥산); Rt: 0.92분 (LC-MS 1); MS m/z: 168.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).
- [0907] 단계 5: 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트
- [0908] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 8에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 28의 단계 4, 4.90 g, 29.3 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (3.62 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.10 (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.22분 (LC-MS 1); MS m/z: 290.1 [M-17]⁺ (LC-MS 1).
- [0909] 단계 6: 에틸 2-(아지도(4-클로로페닐)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트
- [0910] DCM (10 mL) 중 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 28의 단계 5, 500 mg, 1.625 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 실온에서 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (0.321 mL, 2.437 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (0.679 mL, 4.87 mmol) 및 테트라-n-부틸암모늄 아지드 (555 mg, 1.949 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 염수 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 1분 0% EtOAc, 13분 내 0%에서 10% EtOAc, 1분 10% EtOAc; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (369 mg)을 무색 오일로서 수득하였다. Rf = 0.67 (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.42분 (LC-MS 1); MS m/z: 305.1 [M-27]⁺ (LC-MS 1).
- [0911] 단계 7: 에틸 2-(아미노(4-클로로페닐)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트
- [0912] EtOH (10 mL) 중 에틸 2-(아지도(4-클로로페닐)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 28의 단계 6, 365 mg, 1.097 mmol) 및 Ra-Ni (데구사(Degussa), 0.1 g)의 혼합물을 수소 분위기 (0.1 bar) 하에 실온에서 12.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 8분 내 29.9%에서 76.5% EtOAc; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (317 mg)을 무색 오일로서 수득하였다. Rf = 0.19 (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.85분 (LC-MS 1); MS m/z: 307.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).
- [0913] 단계 8: 6-(4-클로로페닐)-1,3-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온
- [0914] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-(아미노(4-클로로페닐)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 28의 단계 7, 100 mg, 0.326 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 6분 내 0%에서 2.1% MeOH, 1.1분 2.1% MeOH, 4.5분 내 2.1%에서 3.7% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (82 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.66 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.89분 (LC-MS 1); MS m/z: 261.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).
- [0915] 단계 9: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온
- [0916] 2-mL 스크류 마개 바이알에 디옥산 (2 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-1,3-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 28의 단계 8, 80 mg, 0.307 mmol), 6-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (실시예 28의 단계 3, 76 mg, 0.338 mmol), K₃PO₄ (130 mg, 0.614 mmol), CuI (58.4 mg, 0.307 mmol) 및 N,N'-디메틸에

틸렌디아민 (0.050 mL, 0.460 mmol)을 도입하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각되도록 하고, 물 (75 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 14.7 내 20%에서 98.6% EtOAc; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (32 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.14$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 1.06분 (LC-MS 1); MS m/z: 406.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[0917] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.43 – 7.20 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[0918] 실시예 29:

[0919] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[0920]

[0921] 단계 1: 메틸 1-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트

[0922]

DMSO (20 mL) 중 메틸 파롤-3-카르복실레이트 (ABCR, 2.5 g, 19.98 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 KOH (1.681 g, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. MeI (1.874 mL, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 HCl (1N, 200 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 5.6분 내 0%에서 3.3% EtOAc, 15.7분 내 3.3%에서 15.8% EtOAc, 1.7분 15.8% EtOAc, 0.6분 내 15.8%에서 16.3% EtOAc, 3.2분 16.3% EtOAc, 0.4분 내 16.3%에서 16.6% EtOAc; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.74 g)을 무색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.70$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.65분 (LC-MS 1); MS m/z: 140.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[0923]

단계 2: 메틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트

[0924]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 8에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 1-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1, 2.74 g, 19.69 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 2분 내 0%에서 2% EtOAc, 9.8분 내 2%에서 9.4% EtOAc, 6분 내 9.4%에서 20.8% EtOAc, 0.5분 20.8% EtOAc, 2.2분 내 20.8%에서 25% EtOAc, 2.2분 25% EtOAc; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하였다. $R_f = 0.10$ (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.06분 (LC-MS 1); MS m/z: 262.1 $[\text{M}-17]^+$ (LC-MS 1).

[0925]

단계 3: 메틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트

[0926]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 2, 2 g, 7.15 mmol) 및 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4, 1.276 g, 7.87 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 의 포화 수용액 (100 mL)으로 켄칭하고, DCM (100 mL)으로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.55 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.02분 (LC-MS 1); MS m/z: 424.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

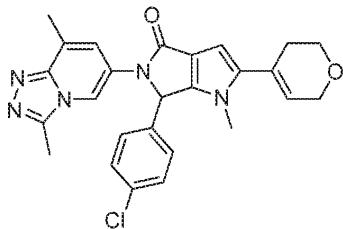
- [0927] 단계 4: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0928] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 3, 1.55 g, 3.66 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 20시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1분 0% MeOH, 14분 내 0%에서 7% MeOH, 8분 7% MeOH; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.11 g)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.63$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.83$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 392.2 [M+H]^+$ (LC-MS 1).
- [0929] 실시예 30:
- [0930] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
-
- [0931]
- [0932] 단계 1: 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0933] $CHCl_3$ (15 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 29의 단계 4, 840 mg, 2.144 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 NBS (382 mg, 2.144 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 염수 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM (2 x 75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1분 0% MeOH, 11.4분 내 0%에서 4.9% MeOH, 0.5분 4.9% MeOH, 1.2분 내 4.9%에서 5.4% MeOH, 1.9분 내 5.4%에서 7% MeOH, 6.8분 7% MeOH; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (833 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.53$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.97$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 470.0/472.0 [M+H]^+$ (LC-MS 1).
- [0934] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [0935] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 30의 단계 1, 200 mg, 0.425 mmol), 2-메톡시-3-페리디닐보론산 (84 mg, 0.552 mmol), 및 0.2 당량의 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 촉물을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 2분 0% MeOH, 22.7분 내 0%에서 7% MeOH, 2.6분 7% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 디올, 250 x 30mm, 5 μ m, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 23% MeOH, 6분 내 23%에서 28% MeOH, 1분 내 28%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (88 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.54$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.97$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 499.2 [M+H]^+$ (LC-MS 1);
- [0936] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.08 (dd, $J=7.04$, 5.08 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 4 H) 7.72 (dd, $J=7.23$, 1.76 Hz, 1 H) 8.23 (dd, $J=5.08$, 1.95 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H).

[0937]

실시예 31:

[0938]

6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[0939]

[0940]

단계 1: 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0941]

DMSO (75 mL) 중 피롤-3-카르복실산 (아스타테크(AstaTech), 5 g, 45.0 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 KOH (7.58 g, 135 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. MeI (8.44 mL, 135 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 HCl (1N, 200 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (5-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.98 g)을 무색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.70$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.65분 (LC-MS 1); MS m/z: 140.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[0942]

단계 2: 메틸 5-브로모-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0943]

CHCl_3 (100 mL) 중 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 31의 단계 1, 5.98 g, 43.0 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 0°C에서 NBS (8.03 g, 45.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하고, 염수 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (2.5-10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.1 g)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.30$ (10% EtOAc/헥산); Rt: 0.89분 (LC-MS 1); MS m/z: 218.0/220.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[0944]

단계 3: 메틸 5-브로모-2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0945]

THF (100 mL) 중 메틸 5-브로모-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 31의 단계 2, 7.1 g, 32.6 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 -78°C에서 LDA (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2N, 21.17 mL, 42.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. THF (50 mL) 중 4-클로로벤즈알데히드 (5.95 g, 42.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 염수 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (2.5-9% EtOAc/헥산)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O /헥산 (1:1) 중 결정화하여 표제 화합물 (9.11 g)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.18$ (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.23분 (LC-MS 1); MS m/z: 339.9/341.9 $[\text{M}-17]^+$ (LC-MS 1).

[0946]

단계 4: 메틸 5-브로모-2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0947]

DCM (25 mL) 중 메틸 5-브로모-2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 31의 단계 3, 2 g, 5.58 mmol) 및 트리에틸아민 (3.89 mL, 27.9 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 -40°C에서 Ms_2O (2.91 g, 16.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4, 0.995 g, 6.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하고, 염수 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (1-4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (812 mg, 순도 70%)을

황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.47$ (10% MeOH/DCM); Rt: 1.16분 (LC-MS 1); MS m/z : 502.1/504.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0948] 단계 5: 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0949] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 5-브로모-2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 31의 단계 4, 812 mg, 1.615 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1-4.5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (161 mg, 순도 92%)을 갈색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.51$ (10% MeOH/DCM); Rt: 0.97분 (LC-MS 1); MS m/z : 470.1/472.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

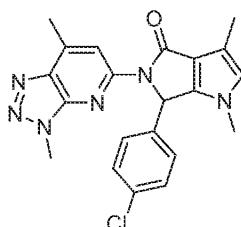
[0950] 단계 6: 6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[0951] 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (2 mL) 중 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 31의 단계 5, 160 mg, 0.340 mmol), 3,6-디히드로-2H-페란-4-보론산 피나콜 (알드리치, 143 mg, 0.680 mmol), K_3PO_4 (289 mg, 1.360 mmol) 및 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 촉매 (55.5 mg, 0.068 mmol)의 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하고, 농축시키고, $NaHCO_3$ 의 포화 수용액으로 희석하고, $EtOAc$ (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0.5-5.5% MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비카랄 SFC (칼럼: 디올, 250 x 30mm, 5 μ m, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 25% MeOH, 6분 내 25%에서 30% MeOH, 1분 내 30%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (51 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.45$ (10% MeOH/DCM); Rt: 0.90분 (LC-MS 1); MS m/z : 474.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[0952] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.27 - 2.40 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.70 - 3.83 (m, 2 H) 4.15 - 4.21 (m, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.37 (s, 4 H) 8.31 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H).

[0953] 실시예 32:

[0954] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[0955]

[0956] 단계 1: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[0957] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1,4-디메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 28의 단계 5, 500 mg, 1.625 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 염수로 켄칭하고, 이것을 $EtOAc$ 로 추출하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (15-35% $EtOAc$ /헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (340 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.43$ (50% $EtOAc$ /헥산); Rt: 1.33분 (LC-MS 1); MS m/z : 453.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0958] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로

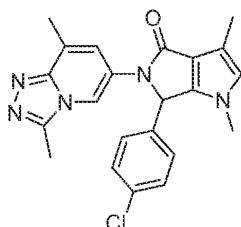
피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[0959] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 32의 단계 1, 100 mg, 0.221 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 20시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (40-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (53 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.36 (50% EtOAc/헥산); Rt: 1.19분 (LC-MS 1); MS m/z: 407.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[0960] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (d, J=0.78 Hz, 3 H) 2.63 (d, J=0.78 Hz, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 6.63 (s, 1 H) 6.67 (d, J=0.78 Hz, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 8.28 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

[0961] 실시예 33:

[0962] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[0963]

[0964] 단계 1: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0965] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 28의 단계 5, 500 mg, 1.625 mmol) 및 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4, 290 mg, 1.787 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 염수로 켄칭하고, 이것을 EtOAc로 추출하였다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (1-4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (405 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.41 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.16분 (LC-MS 1); MS m/z: 452.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[0966] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

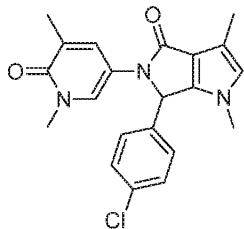
[0967] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 33의 단계 1, 200 mg, 0.443 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 20시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물로 켄칭하였다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (1% NH₃/DCM/1-3% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 레프로실 100 NH₂, 250 x 30mm, 5 μm, 100A, 닥터 마이쉬; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 14% MeOH, 6분 내 14%에서 19% MeOH, 1분 내 19%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (95 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.44 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.92분 (LC-MS 1); MS m/z: 406.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[0968] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.14 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 5 H) 8.32 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

[0969] 실시예 34:

[0970] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-

4(1H)-온



[0971]

단계 1: 1,3-디메틸-5-니트로파리딘-2(1H)-온

[0973]

DMF (100 mL) 중 3-메틸-5-니트로파리딘-2-올 (시그마-알드리치, 15 g, 97 mmol) 및 K_2CO_3 (26.9 g, 195 mmol)의 교반 혼탁액에 Ar 하에 0°C에서 MeI (9.13 mL, 146 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 건조시키고, 물로 희석하고, $EtOAc$ 로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 증발시켜 표제 생성물 (16.4 g)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt : 0.59분 (LC-MS 1); ESI-MS: 169.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0974]

단계 2: 5-아미노-1,3-디메틸파리딘-2(1H)-온

[0975]

1,3-디메틸-5-니트로파리딘-2(1H)-온 (실시예 34의 단계 1, 16.4 g, 98 mmol), Pd/C 10% (2.0 g), THF (200 mL) 및 $MeOH$ (200 mL)의 혼합물을 수소 분위기 (0.1 bar) 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% $NH_3/DCM/1\% MeOH$)에 의해 정제하여 표제 생성물 (10.3 g)을 녹색 오일로서 수득하였다. 녹색 오일을 디에틸 에테르 중 연화처리하여 분말을 수득하였다. Rf = 0.35 (1% $MeOH/DCM$); Rt : 0.21분 (LC-MS 1); ESI-MS: 139.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0976]

단계 3: 에틸 2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트

[0977]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1,4-디메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 28의 단계 5, 500 mg, 1.625 mmol) 및 5-아미노-1,3-디메틸파리딘-2(1H)-온 (실시예 34의 단계 2, 247 mg, 1.787 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 염수로 켄칭하고, 이것을 $EtOAc$ 로 추출하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0-1% $MeOH/EtOAc$)에 의해 정제하여 표제 화합물 (517 mg, 순도 90%)을 갈색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.17 ($EtOAc$); Rt : 1.17분 (LC-MS 1); MS m/z : 428.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0978]

단계 4: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[0979]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 34의 단계 3, 250 mg, 0.584 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물로 켄칭하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (2-4% $MeOH/DCM$)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (79 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.40 (10% $MeOH/DCM$); Rt : 0.93분 (LC-MS 1); MS m/z : 382.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[0980]

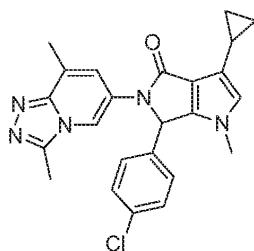
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.90 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 3.21 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.05 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.23 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.32 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H).

[0981]

실시예 35:

[0982]

6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[0983]

단계 1: 에틸 4-시클로프로필-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0985]

표제 화합물을 실시예 2의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 4-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 1의 단계 6, 500 mg, 2.79 mmol) 및 MeI (0.209 mL, 3.35 mmol)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (475 mg)을 무색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.78$ (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.01분 (LC-MS 1); MS m/z : 194.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0986]

단계 2: 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-4-시클로프로필-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0987]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 8에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 4-시클로프로필-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 35의 단계 1, 475 mg, 2.458 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (2.5-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (535 mg)을 무색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.15$ (10% EtOAc/헥산); Rt: 1.28분 (LC-MS 1); MS m/z : 316.1 $[M-17]^+$ (LC-MS 1).

[0988]

단계 3: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[0989]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-4-시클로프로필-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 35의 단계 2, 265 mg, 0.794 mmol) 및 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4, 142 mg, 0.873 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1-3.5 MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (294 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.61$ (10% MeOH/DCM); Rt: 1.20분 (LC-MS 1); MS m/z : 478.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[0990]

단계 4: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[0991]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 35의 단계 3, 290 mg, 0.607 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 20시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1-4.5% MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (107 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.47$ (10% MeOH/DCM); Rt: 1.01분 (LC-MS 1); MS m/z : 432.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[0992]

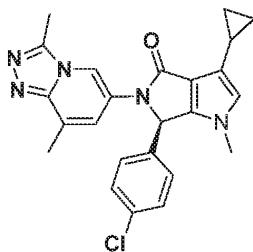
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.75 - 0.93 (m, 4 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 6.43 (s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 5 H) 8.31 (s, 1 H).

[0993]

실시예 36:

[0994]

(R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[0995]

표제 화합물 (39 mg, 42% 수율)을 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 35의 단계 4)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: 길슨 PLC 2020; 칼럼: 키라셀(Chiracel) OD-H 5 μ m, 20 x 250 mm; 이동상: 헬탄/EtOH/MeOH 60:20:20; 유량: 10 mL/분; 검출 UV: 210 nm) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 (>99% ee) 수득하였다.

[0997]

(R)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온. Rt: 6.39분 (시스템: 애질런트(Agilent) HPLC; 칼럼: 키라셀 OD-H 5 μ m, 4.6 x 250 mm; 이동상: 헬탄/EtOH/MeOH 60:20:20 (등용매); 유량: 1 mL/분; 검출 UV: 210 nm).

[0998]

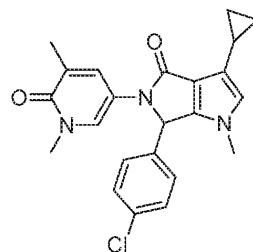
(S)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온. Rt: 4.52분 (시스템: 애질런트 HPLC; 칼럼: 키라셀 OD-H 5 μ m, 4.6 x 250 mm; 이동상: 헬탄/EtOH/MeOH 60:20:20 (등용매); 유량: 1 mL/분; 검출 UV: 210 nm).

[0999]

실시예 37:

[1000]

6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1001]

단계 1: 에틸 2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1003]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-4-시클로프로필-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 35의 단계 2, 265 mg, 0.794 mmol) 및 5-아미노-1,3-디메틸페리딘-2(1H)-온 (실시예 34의 단계 2, 121 mg, 0.873 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1-2.5 MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (189 mg, 순도 85%)을 갈색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.37 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.22분 (LC-MS 1); MS m/z: 454.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1004]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

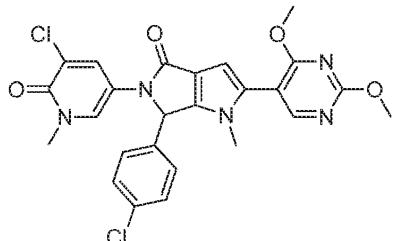
[1005]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 에틸 2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 37의 단계 1, 189 mg, 0.416 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1-3.5% MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (84 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.62 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.01분 (LC-MS 1); MS m/z: 408.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1006] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.71 - 0.90 (m, 4 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 1.90 (s, 3 H) 3.19 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.04 (s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.21 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.38 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H).

[1007] 실시예 38:

[1008] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[1009]

[1010] 단계 1: 3-클로로-1-메틸-5-니트로파리딘-2(1H)-온

[1011] DMF (100 mL) 중 3-클로로-2-히드록시-5-니트로파리딘 (10 g, 57.3 mmol) 및 K_2CO_3 (15.84 g, 115 mmol)의 교반 혼탁액에 Ar 하에 0°C에서 MeI (5.37 mL, 86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 증발시켜 표제 생성물 (10.38 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1012]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.22 (d, $J=3.2$ Hz, 1H) 8.44 (d, $J=2.8$ Hz, 1H) 3.61 (s, 3 H).

[1013] 단계 2: 5-아미노-3-클로로-1-메틸파리딘-2(1H)-온

[1014] 3-클로로-1-메틸-5-니트로파리딘-2(1H)-온 (실시예 38의 단계 1, 10.38 g, 55.0 mmol), EtOH (200 mL) 및 염화 암모늄 (79 mL, 550 mmol)의 교반 용액에 철 (9.22 g, 165 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 1시간 동안 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (2-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 생성물 (6.77 g)을 흑색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.28$ (10% MeOH/DCM);

[1015]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.36 (d, $J=2.7$ Hz, 1H) 6.89 (d, $J=2.8$ Hz, 1H) 4.41 (br. s, 2H) 3.38 (s, 3 H).

[1016]

단계 3: 메틸 5-브로모-2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트

[1017] DCM (25 mL) 중 메틸 5-브로모-2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 31의 단계 3, 5 g, 13.94 mmol) 및 트리에틸아민 (9.72 mL, 69.7 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 -40°C에서 Ms_2O (4.86 g, 27.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -40°C에서 15분 동안 교반하였다. 5-아미노-3-클로로-1-메틸파리딘-2(1H)-온 (실시예 38의 단계 2, 2.87 g, 18.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 3일 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.29 g)을 회백색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.39$ (50% EtOAc/DCM); Rt: 1.21분 (LC-MS 1); MS m/z: 498.0/500.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1018]

단계 4: 5-브로모-2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실산

[1019] THF (40 mL) 및 MeOH (40 mL) 중 메틸 5-브로모-2-((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 38의 단계 3, 4.29 g, 8.59 mmol) 및 NaOH (2N, 40 mL, 80 mmol)의 혼합물을 70°C에

서 1.5시간 동안 교반하였다. THF 및 MeOH를 증발시켰다. 생성된 수성 혼합물을 수성 2N HCl을 사용하여 pH 5로 산성화시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 연화처리하여 표제 화합물 (4.1 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.02분 (LC-MS 1); MS m/z: 484.0/486.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1020] 단계 5: 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1021] 표제 화합물을 실시예 2의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 5-브로모-2-((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 (실시예 38의 단계 4, 4.1 g, 8.03 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 EtOAc 중 연화처리하여 표제 화합물 (3.6 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf: 0.24 (5% MeOH/DCM). Rt: 1.02분 (LC-MS 1); MS m/z: 466.0/468.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

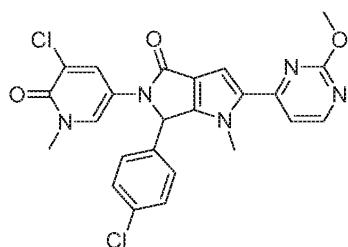
[1022] 단계 6:
5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1023] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 38의 단계 5, 150 mg, 0.321 mmol) 및 (2,4-디메톡시피리미딘-5-일)보론산 (프론티어 사이언티픽(Frontier Scientific), 118 mg, 0.642 mmol)을 사용하여 제조하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 황색 밸포체를 수득하였다. 이 밸포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: CN-디올, 100 x 30mm, 5 μm , 100A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 14% MeOH, 6분 내 14%에서 19% MeOH, 1분 내 19%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (31 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.30 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 1.01분 (LC-MS 1); MS m/z: 526.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1024] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.09 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.31 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.41 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.77 - 7.88 (m, 2 H) 8.20 - 8.34 (m, 1 H).

[1025] 실시예 39:

[1026] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-메톡시피리미딘-4-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

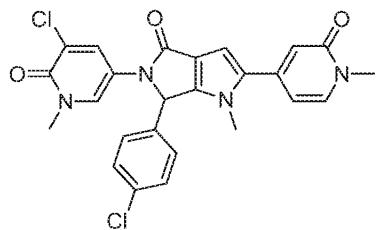


[1027]

[1028] 단계 1: 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피리미딘

[1029] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 4-브로모-2-메톡시피리딘 (ABCR, 1.03 g, 5.45 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 120°C에서 18시간 동안 교반하였다. 표제 화합물 (2.2 g, 순도 ≤ 20%)은 순도의 낮은 수준으로 인해 특징화할 수 없었다.

- [1030] 단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-메톡시피리미딘-4-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온
- [1031] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 38의 단계 5, 200 mg, 0.428 mmol) 및 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘 (실시예 39의 단계 1, 1011 mg, 0.856 mmol)을 사용하여 제조하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 황색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (실리카 겔; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 11분 내 25%에서 30% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (15 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.32 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.99분 (LC-MS 1); MS m/z: 496.0 [M+H]⁺ (LC-MS 1);
- [1032] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.36 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.27 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.30 – 7.38 (m, 3 H) 7.45 (d, J=5.08 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=1.96 Hz, 2 H) 8.43 (d, J=5.47 Hz, 1 H).
- [1033] 실시예 40:
- [1034] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온
-
- [1035]
- [1036] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 38의 단계 5, 150 mg, 0.321 mmol) 및 (2-메톡시피리미딘-5-일)보론산 (프론티어 사이언티픽, 99 mg, 0.642 mmol)을 사용하여 제조하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 황색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (실리카 겔; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 20분 12% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (47 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.32 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.94분 (LC-MS 1); MS m/z: 496.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);
- [1037] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.32 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 6.27 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.25 – 7.37 (m, 2 H) 7.37 – 7.46 (m, 2 H) 7.85 (s, 2 H) 8.73 (s, 2 H).
- [1038] 실시예 41:
- [1039] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1040]

단계 1: 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피리딘-2(1H)-온

[1042]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 4-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (ABCR, 1.11 g, 5.90 mmol)을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (2.9 g, 순도 40%)을 정제 없이 사용하였다.
Rt: 0.29분 (LC-MS 1); MS m/z: 154.1 [M+H]⁺ (보론산) (LC-MS 1).

[1043]

단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1044]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 38의 단계 5, 150 mg, 0.321 mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (실시예 41의 단계 1, 377 mg, 0.642 mmol)을 사용하여 제조하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 5 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 20% MeOH, 6분 내 20%에서 25% MeOH, 1분 내 25%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (58 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.22 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.79분 (LC-MS 1); MS m/z: 495.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1045]

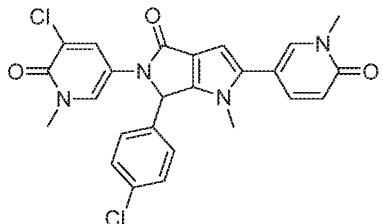
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.33 – 3.46 (m, 9 H) 6.26 (s, 1 H) 6.37 (dd, J=7.23, 2.15 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.31 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.40 (m, J=8.21 Hz, 2 H) 7.68 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.83 (s, 2 H).

[1046]

실시예 42:

[1047]

5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1048]

단계 1: 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)피리딘-2(1H)-온

[1050]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 5-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (ABCR, 1.05 g, 5.58 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 110°C에서 30분 동안 교반하였다. 표제 화합물 (2.75 g, 순도 30%)을 정제 없이 사용하였다. Rt: 0.83분 (LC-MS 1); MS m/z: 236.2 [M+H]⁺ (보론산) (LC-MS 1).

[1051]

단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-

1,6-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[1052]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 38의 단계 5, 150 mg, 0.321 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리딘-2(1H)-온 (실시예 42의 단계 1, 377 mg, 0.642 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 5분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비카랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 5 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 20% MeOH, 6분 내 20%에서 25% MeOH, 1분 내 25%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (14 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.24 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.79분 (LC-MS 1); MS m/z: 495.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1053]

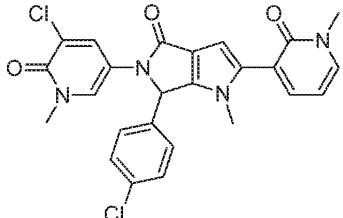
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.25 (s, 3 H) 3.42 (s, 6 H) 6.23 (s, 1 H) 6.30 – 6.45 (m, 2 H) 7.30 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.41 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.52 (dd, J=9.38, 2.74 Hz, 1 H) 7.78 – 7.91 (m, 3 H).

[1054]

실시예 43:

[1055]

5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[1056]

[1057]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 38의 단계 5, 150 mg, 0.321 mmol) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리딘-2(1H)-온 (실시예 42의 단계 2, 377 mg, 0.642 mmol)을 사용하여 제조하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비카랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 5 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 19% MeOH, 6분 내 19%에서 24% MeOH, 1분 내 24%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (83 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.31 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.85분 (LC-MS 1); MS m/z: 495.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1058]

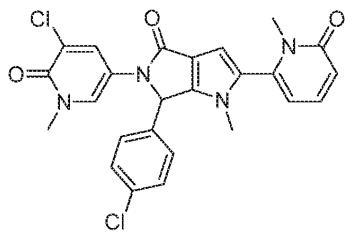
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.14 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 6.17 – 6.36 (m, 3 H) 7.30 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.40 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.50 (dd, J=6.84, 2.15 Hz, 1 H) 7.73 – 7.90 (m, 3 H).-

[1059]

실시예 44:

[1060]

5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-2-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[1061]

단계 1: 6-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온

표제 화합물을 실시예 43의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-브로모-2-히드록시피리딘 (콤비-블록스(Combi-Blocks), 10 g, 57.5 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (40-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.2 g)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.37$ (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.55분 (LC-MS 1); MS m/z: 188.0/190.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1064]

단계 2: 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온

[1065]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 44의 단계 1, 1 g, 5.32 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 표제 화합물 (2.6 g, 순도 40%)을 정제 없이 사용하였다. Rt: 0.37분 (LC-MS 1); MS m/z: 154.1 $[M+H]^+$ (보론산) (LC-MS 1).

[1066]

단계 3: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1067]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 38의 단계 5, 150 mg, 0.321 mmol) 및 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (실시예 44의 단계 2, 377 mg, 0.642 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 20분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비 키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 6 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 18% MeOH, 6분 내 18%에서 23% MeOH, 1분 내 23%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (29 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.24$ (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.81분 (LC-MS 1); MS m/z: 495.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1068]

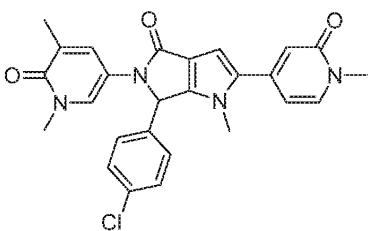
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.14 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 6.15 - 6.35 (m, 2 H) 6.48 (d, J=8.99 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.36 - 7.49 (m, 3 H) 7.82 (s, 2 H).

[1069]

실시예 45:

[1070]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-4-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



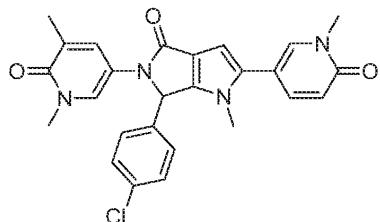
[1071]

단계 1: 메틸 5-브로모-2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-메틸-

1H-피롤-3-카르복실레이트

- [1073] DCM (60 mL) 중 메틸 5-브로모-2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 31의 단계 3, 3 g, 8.37 mmol) 및 트리에틸아민 (5.83 mL, 41.8 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 -40°C에서 Ms_2O (2.91 g, 16.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -40°C에서 15분 동안 교반하였다. 5-아미노-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 34의 단계 2, 1.5 g, 10.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 14시간에 걸쳐 가온되도록 하고, DCM/물로 회석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 EtOAc 중 연화처리하여 표제 화합물 (2.2 g)을 베이지색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.41 (5% MeOH/DCM); Rt: 1.18분 (LC-MS 1); MS m/z: 478.0/480.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).
- [1074] 단계 2: 5-브로모-2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산
- [1075] THF (10 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 메틸 5-브로모-2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 45의 단계 1, 2.2 g, 4.6 mmol) 및 NaOH (2N, 20.7 mL, 41.4 mmol)의 혼합물을 70°C에서 1.5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 수성 잔류물을 수성 2N HCl을 사용하여 pH 5로 산성화시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (1.22 g, 순도 90%)을 황색 발포체로서 수득하였다. Rt: 1.00분 (LC-MS 1); MS m/z: 464.0/466.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).
- [1076] 단계 3: 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온
- [1077] 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐-아민 (0.72 mL, 5.42 mmol)을 0°C에서 DCM (24 mL) 중 5-브로모-2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 (실시예 45의 단계 2, 2 g, 3.87 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, DCM/ NaHCO_3 의 포화 수용액으로 회석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 EtOAc 중 연화처리하여 표제 화합물 (1.22 g)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f : 0.22 (5% MeOH/DCM). Rt: 0.98분 (LC-MS 1); MS m/z: 446.0/448.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).
- [1078] 단계 4: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온
- [1079] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 150 mg, 0.336 mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (실시예 41의 단계 1, 395 mg, 0.672 mmol)을 사용하여 제조하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 6 μm , 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 16% MeOH, 6분 내 16%에서 21% MeOH, 1분 내 21%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (76 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.20 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.76분 (LC-MS 1); MS m/z: 475.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);
- [1080] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.90 (s, 3 H) 3.31 - 3.42 (m, 9 H) 6.22 (s, 1 H) 6.32 - 6.46 (m, 2 H) 6.71 (s, 1 H) 7.19 - 7.35 (m, 3 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.60 (d, J =2.74 Hz, 1 H) 7.68 (d, J =7.43 Hz, 1 H).
- [1081] 실시예 46:

[1082] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1083]

[1084] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 150 mg, 0.336 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리딘-2(1H)-온 (실시예 42의 단계 1, 158 mg, 0.672 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 20분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 5 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 10% MeOH, 6분 내 10%에서 15% MeOH, 1분 내 15%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (27 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.17 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.76분 (LC-MS 1); MS m/z: 475.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1085]

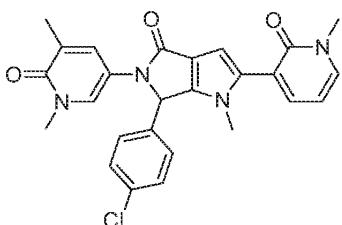
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.90 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 6.30 - 6.45 (m, 2 H) 7.21 - 7.46 (m, 5 H) 7.46 - 7.57 (m, 1 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

[1086]

실시예 47:

[1087]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로파리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1088]

[1089]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 150 mg, 0.336 mmol) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리딘-2(1H)-온 (실시예 43의 단계 2, 395 mg, 0.672 mmol)을 사용하여 제조하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 5 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 19% MeOH, 6분 내 19%에서 24% MeOH, 1분 내 24%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (90 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.23 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.81분 (LC-MS 1); MS m/z: 475.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

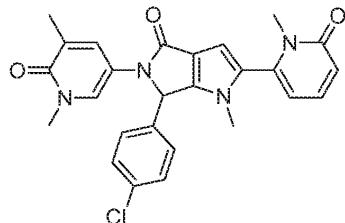
[1090]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.90 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H)

6.22 - 6.33 (m, 2 H) 7.22 - 7.44 (m, 5 H) 7.49 (dd, $J=6.84$, 2.15 Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 7.78 (dd, $J=6.84$, 2.15 Hz, 1 H).

[1091] 실시예 48:

[1092] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



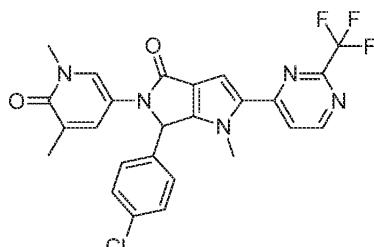
[1093]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 150 mg, 0.336 mmol) 및 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온, 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (실시예 44의 단계 2, 395 mg, 0.672 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 20분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비카랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 5 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 14% MeOH, 6분 내 14%에서 19% MeOH, 1분 내 19%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (41 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.21 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.77분 (LC-MS 1); MS m/z: 475.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1095] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.90 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 3.11 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.28 (d, $J=6.65$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 7.21 - 7.35 (m, 3 H) 7.35 - 7.48 (m, 3 H) 7.58 (s, 1 H).

[1096] 실시예 49:

[1097] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1098]

[1099] 단계 1: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페리미딘

[1100] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페리미딘 (플루오로켐(Fluorochem), 1.1 g, 6.03 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 표제 화합물 (3 g, 순도 30%)을 정제 없이 사용하였으며, 순도의 낮은 수준으로 인해 특징화할 수 없었다.

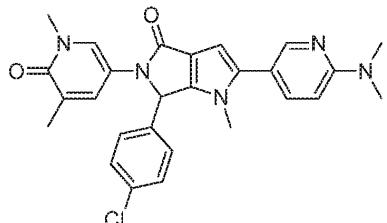
[1101] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1102] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 300 mg, 0.672 mmol), 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2(1H)-온, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페리미딘 (실시예 49의 단계 1, 1277 mg, 1.343 mmol) 및 0.15 당량의 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 이어서 정제용 HPLC (길슨 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 mm. 유량: 30 mL/분. 구배: 30분 내 20%에서 50% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (91 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.11 (1% MeOH/DCM); Rt: 1.10분 (LC-MS 1); MS m/z: 514.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1103] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 6.33 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.64 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 8.92 (d, J=5.47 Hz, 1 H).

[1104] 실시예 50:

[1105] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-2-(6-(디메틸아미노)페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



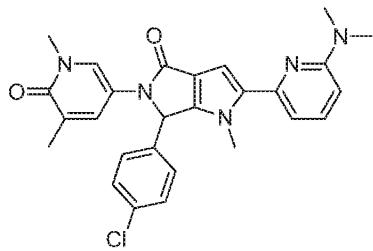
[1106]

[1107] 인산삼칼륨 (190 mg, 0.895 mmol)을 Ar 하에 실온에서 디옥산 (6 mL) 및 물 (2 mL) 중 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 100 mg, 0.224 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (27.4 mg, 0.034 mmol) 및 (6-(디메틸아미노)페리딘-3-일)보론산 (콤비-블록스, 149 mg, 0.895 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 MW 조사 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 정제용 HPLC (길슨 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 mm. 유량: 30 mL/분. 구배: 30분 내 20%에서 50% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV)에 의해 추가로 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (20 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.25 (5% MeOH/DCM); Rt: 0.84분 (LC-MS 1); MS m/z: 488.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1108] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 3.03 (s, 6 H) 3.25 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 6.66 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.28 - 7.43 (m, 5 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 8.15 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

[1109] 실시예 51:

[1110] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-2-(6-(디메틸아미노)페리딘-2-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1111]

[1112] 단계 1: 6-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민

[1113] DMF (40 mL) 중 2,6-디브로모피리딘 (3 g, 12.66 mmol) 및 디메틸아민 (MeOH 중 5.6M, 50 mL, 280 mmol)의 용액을 압력 용기 내에서 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.58 g, 순도 85%)을 수득하였다. $R_f = 0.60$ (20% EtOAc/헥산); Rt: 1.07분 (LC-MS 1); MS m/z: 201.1/203.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1114]

단계 2: N,N-디메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민

[1115]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민 (실시예 51의 단계 1, 1.58 g, 7.86 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 표제 화합물 (4 g, 순도 25%)은 순도의 낮은 수준으로 인해 특징화할 수 없었으며, 정제 없이 사용하였다.

[1116]

단계 3: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1117]

표제 화합물을 실시예 50에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 N,N-디메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (실시예 51의 단계 2)을 사용하여 제조하였다. $R_f = 0.25$ (5% MeOH/DCM); Rt: 1.15분 (LC-MS 1); MS m/z: 488.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1118]

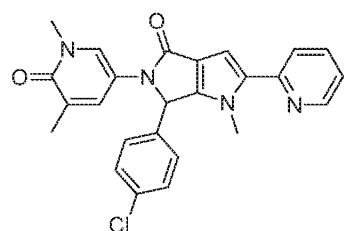
1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 1.94 (br. s, 3 H) 3.01 (br. s, 6 H) 3.38 (br. s, 3 H) 3.67 (br. s, 3 H) 6.27 (br. s, 1 H) 6.52 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.99 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=7.65$ Hz, 2 H) 7.38 (br. s, 1 H) 7.43 (d, $J=7.53$ Hz, 2 H) 7.54 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.66 (br. s, 1 H).

[1119]

실시예 52:

[1120]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-2-(피리딘-2-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1121]

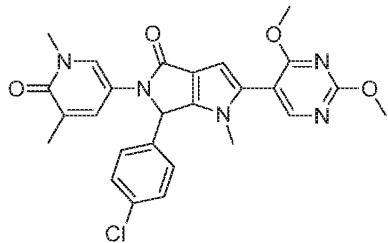
[1122] 밀봉된 튜브에 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 100 mg, 0.224 mmol), DMA (3 mL) 및 CsF (68.0 mg, 0.448 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 15분 동안 아르곤으로 탈기하였다. 2-(트리부틸스tan닐)피리딘 (시그마-알드리치, 0.224 mL, 0.560 mmol) 및 비스(트리-tert-부틸-포스핀)팔라듐(0) (17.2 mg, 0.034 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하고, 염수로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 흑색 오일을 수득하였다. 이 오일을 정제용 HPLC (길순 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 mm. 유량: 30 mL/분. 구배: 30분 내 20%에서 50% B; A = H_2O 중 0.1% TFA, B = CH_3CN . 검출: UV)에 의해 추가로 정제하였다. 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (18

mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.29$ (5% MeOH/DCM); $R_t: 0.98$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 445.2$ $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1123] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 1.95 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.28 (t, $J=5.90$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.91$ Hz, 2 H) 7.38 (br. s, 1 H) 7.44 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 7.66 (br. s, 1 H) 7.78 – 7.82 (m, 1 H) 7.84 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 8.57 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H).

[1124] 실시예 53:

[1125] 6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



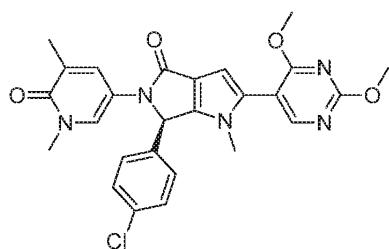
[1126]

[1127] 표제 화합물을 실시예 50에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2,4-디메톡시피리미딘-5-일보론산 (프론티어 사이언티픽, 2.5 당량)을 사용하여 제조하였다. $R_f = 0.31$ (5% MeOH/DCM); $R_t: 0.94$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 506.3$ $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1128] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.91 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.60 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H).

[1129] 실시예 54:

[1130] (R)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1131]

[1132] 표제 화합물 (25 mg, 29.4% 수율)을 6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 53)의 키랄 정제용 SFC (시스템: 길슨 타르(Gilson Thar) SFC 200; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 30 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 50:50; 유량: 100 mL/분; 검출 UV: 220 nm) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 (>99% ee) 수득하였다.

[1133]

(R)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온. $R_t: 4.78$ 분 (시스템: 베르게르(Berger) SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 50:50; 유량: 3 mL/분; 검출 UV: 215 nm).

[1134]

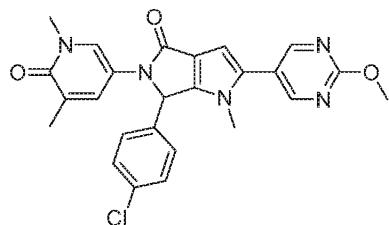
(S)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온. $R_t: 2.35$ 분 (시스템: 베르게르 SFC; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 50:50; 유량: 3 mL/분; 검출 UV: 215 nm).

[1135]

실시예 55:

[1136]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1137]

[1138]

표제 화합물을 실시예 50에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 (2-메톡시피리미딘-5-일)보론산 (프론티어 사 이언티픽, 138 mg, 0.895 mmol, 2 당량)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (35 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.25 (1% MeOH/DCM); Rt: 0.86분 (LC-MS 1); MS m/z: 476.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1139]

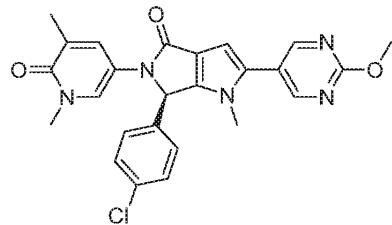
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.29 - 7.45 (m, 5 H) 7.62 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.74 (s, 2 H).

[1140]

실시예 56:

[1141]

(R)-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1142]

[1143]

표제 화합물 (65 mg, 43.3% 수율)을 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 55)의 키랄 정제용 SFC (시스템: Mg II 정제용 SFC; 칼럼: 키랄팩 AS-H, 30 x 250 mm; 이동상: scCO₂/IPA 60:40; 유량: 40 mL/분; 검출 UV: 220 nm) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 (>99% ee) 수득하였다.

[1144]

(R)-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온. Rt: 9.95분 (시스템: 타르 SFC; 칼럼: 키랄팩 AS-H, 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/IPA(0.05% DEA); 구배: 5-40% IPA(0.05% DEA); 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[1145]

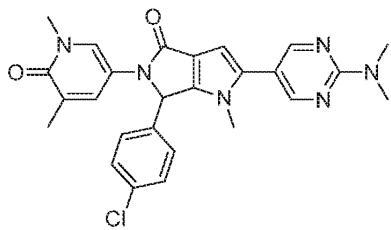
(S)-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온. Rt: 8.92분 (시스템: 타르 SFC; 칼럼: 키랄팩 AS-H, 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/IPA(0.05% DEA); 구배: 5-40% IPA(0.05% DEA); 유량: 2.4 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[1146]

실시예 57:

[1147]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1148]

[1149] 단계 8: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1150]

표제 화합물을 실시예 50에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 N,N-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민 (시그마-알드리치, 223 mg, 0.895 mmol, 2 당량)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (71 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.27 (1% MeOH/DCM); Rt: 0.97분 (LC-MS 1); MS m/z: 489.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1151]

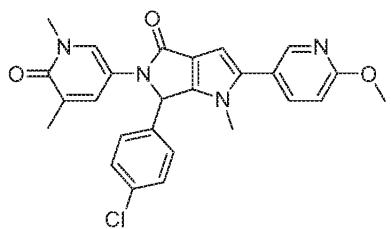
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 3.14 (s, 6 H) 3.27 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 3 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.61 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.45 (s, 2 H).

[1152]

실시예 58:

[1153]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1154]

표제 화합물을 실시예 50에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 (6-메톡시피리딘-3-일)보론산 (시그마-알드리치, 137 mg, 0.895 mmol, 2 당량)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (12 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.28 (1% MeOH/DCM); Rt: 0.98분 (LC-MS 1); MS m/z: 475.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1156]

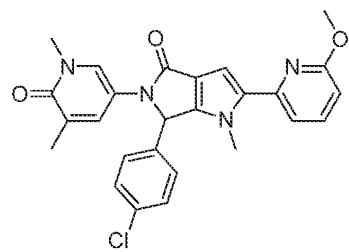
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.87 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 5 H) 7.62 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.60, 2.35 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

[1157]

실시예 59:

[1158]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(6-메톡시피리딘-2-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



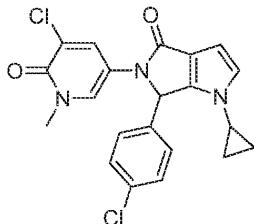
[1159]

[1160] 표제 화합물을 실시예 50에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리딘 (ABCR, 210 mg, 0.895 mmol, 2 당량)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (102 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.27 (1% MeOH/DCM); Rt: 1.08분 (LC-MS 1); MS m/z: 475.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1161] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.26 (s, 1 H) 6.67 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 6 H) 7.62 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.71 (t, J=7.82 Hz, 1 H).

[1162] 참조 실시예 60:

[1163] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[1164]

[1165] 단계 1: 메틸 1-시클로프로필-1H-파롤-3-카르복실레이트

[1166] 메틸 1H-파롤-3-카르복실레이트 (5 g, 40 mmol), 시클로프로필보론산 (6.86 g, 80 mmol), 아세트산구리 (II) (8.71 g, 48 mmol), 2,2'-비파리딜 (6.24 g, 40 mmol), 및 탄산나트륨 (8.47 g, 80 mmol)의 혼합물을 70°C에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc/물로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.26 g)을 황색 오일로서 수득하였다. R_f = 0.26 (20% EtOAc/헥산); Rt: 0.86분 (LC-MS 1); MS m/z: 166.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1167]

단계 2: 메틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-시클로프로필-1H-파롤-3-카르복실레이트

[1168] LDA (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2M, 18.97 mL, 34.2 mmol)를 -78°C에서 THF (80 mL) 중 메틸 1-시클로프로필-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 60의 단계 1, 4.03 g, 24.40 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중 4-클로로벤즈알데히드 (3.77 g, 26.8 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간에 걸쳐 -50°C로 가온되도록 하고, 염화암모늄의 포화 수용액으로 켄칭하고, EtOAc/포화 염화암모늄 용액에 녹였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.1 g)을 황색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.21 (20% EtOAc/헥산); Rt: 1.19분 (LC-MS 1); MS m/z: 288.1 [M-17]⁺ (LC-MS 1).

[1169]

단계 3: 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-시클로프로필-1H-파롤-3-카르복실레이트

[1170] 메탄술폰산 무수물 (3.42 g, 19.62 mmol)을 -40°C에서 DCM (60 mL) 중 메틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-시클로프로필-1H-파롤-3-카르복실레이트 (실시예 60의 단계 2, 3g, 9.81 mmol) 및 트리에틸아민 (6.84 mL, 49.1 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40°C에서 15분 동안 교반하였다. 5-아미노-3-클로로-1-메틸파리딘-2(1H)-온 (실시예 38의 단계 2, 2.02 g, 12.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반 하에 18시간에 걸쳐 -40°C에서 실온으로 가온되도록 하고, DCM/물에 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (2.5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.04 g)을 녹색 발포체로서 수득하였다. R_f = 0.38 (2.5%

MeOH/DCM); Rt: 1.16분 (LC-MS 1); MS m/z: 446.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1171] 단계 4: 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실산

[1172] THF (25 mL) 및 MeOH (25 mL) 중 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 60의 단계 3, 3.04 g, 6.81 mmol) 및 수성 NaOH (2N, 25 mL, 50 mmol)의 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. THF 및 MeOH를 증발시켰다. 생성된 수증을 2N HCl을 사용하여 pH 5로 산성화시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (3 g, 순도 90%)을 자주색 발포체로서 수득하였다. Rt: 0.98분 (LC-MS 1); MS m/z: 432.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

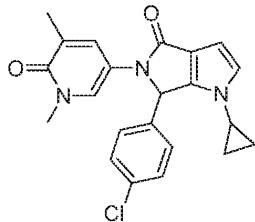
[1173] 단계 5: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1174] 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐-아민 (1.16 mL, 8.74 mmol)을 5°C에서 DCM (40 mL) 중 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실산 (실시예 60의 단계 4, 3 g, 6.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, DCM/중탄산나트륨의 포화 수용액으로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 적색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 Et₂O 중에서 3시간 동안 환류하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (2.12 g)을 회백색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.32 (5% MeOH/DCM); Rt: 0.99분 (LC-MS 1); MS m/z: 414.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1175] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.42 - 0.60 (m, 1 H) 0.65 - 0.75 (m, 2 H) 0.89 - 1.02 (m, 1 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 6.18 - 6.34 (m, 2 H) 6.91 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.26 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.38 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

[1176] 참조 실시예 61:

[1177] 6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1178]

[1179] 단계 1: 메틸 2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1180] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 5-아미노-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 34의 단계 2, 1.76 g, 12.76 mmol, 1.3 당량)을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (2.2 g)을 갈색 발포체로서 수득하였다. Rf = 0.29 (2.5% MeOH/DCM); Rt: 1.13분 (LC-MS 1); MS m/z: 426.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1181] 단계 2: 2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실산

[1182] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-시클로프로필-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 61의 단계 1, 2.2 g, 5.17 mmol)를 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (2 g)을 적색 발포체로서 수득하였다. Rt: 0.94

분 (LC-MS 1); MS m/z : 412.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

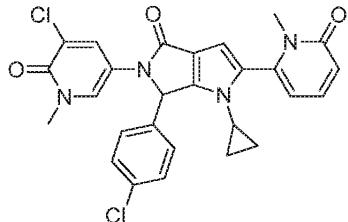
[1183] 단계 3: 6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1184] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-((4-클로로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)메틸)-1-시클로프로필-1H-페롤-3-카르복실산 (실시예 61의 단계 2, 2 g, 4.86 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 표제 화합물 (1.35 g)을 회백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.30 (5% MeOH/DCM); Rt: 0.95분 (LC-MS 1); MS m/z : 394.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1185] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.42 – 0.58 (m, 1 H) 0.58 – 0.80 (m, 2 H) 0.95 – 1.04 (m, 1 H) 1.90 (s, 3 H) 2.77 – 2.93 (m, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 6.24 (d, J =2.74 Hz, 1 H) 6.90 (d, J =2.74 Hz, 1 H) 7.24 (d, J =8.60 Hz, 2 H) 7.30 – 7.44 (m, 3 H) 7.61 (d, J =2.74 Hz, 1 H).

[1186] 실시예 62:

[1187] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1188]

[1189] 단계 1: 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1190] NBS (0.767 g, 4.31 mmol)를 0°C에서 사염화탄소 (70 mL) 중 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 60의 단계 5, 1.7 g, 4.10 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하고, 농축시키고, EtOAc/물로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.58 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.11분 (LC-MS 1); MS m/z : 492/494 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1191] 단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

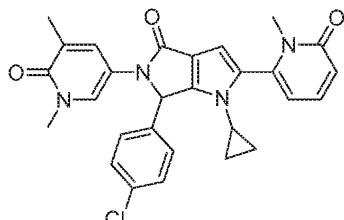
[1192] 표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 62의 단계 1, 150 mg, 0.304 mmol) 및 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2(1H)-온, 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2(1H)-온 (실시예 44의 단계 2, 358 mg, 0.608 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 5분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 6 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 19% MeOH, 6분 내 19%에서 24% MeOH, 1분 내 24%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (32 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.29 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.90분 (LC-MS 1); MS m/z : 521.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1193] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.28 – 0.42 (m, 1 H) 0.45 – 0.70 (m, 2 H) 0.98 – 1.05 (m, 1 H) 2.76 –

2.88 (m, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 6.26 – 6.39 (m, 2 H) 6.46 (dd, J=9.38, 1.17 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 7.32 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.36 – 7.47 (m, 3 H) 7.88 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

[1194] 실시예 63:

[1195] 6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1196]

[1197] 단계 1: 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1198]

표제 화합물을 실시예 62의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 61의 단계 1, 1.1 g, 2.79 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물의 순수한 배치 (배치 1) 및 불순한 배치를 수득하였다. 후자를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 6 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 25분 5% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물의 추가의 순수한 배치 (배치 2)를 수득하였다. 2개 배치 (1 및 2)를 합하여 표제 화합물 (935 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.29 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 1.07분 (LC-MS 1); MS m/z: 472.1/474.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1199]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-2-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1200]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 63의 단계 1, 150 mg, 0.317 mmol) 및 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2(1H)-온, 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2(1H)-온 (실시예 44의 단계 2, 373 mg, 0.635 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 20분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 6 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 14% MeOH, 6분 내 14%에서 19% MeOH, 1분 내 19%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (38 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.23 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.82분 (LC-MS 1); MS m/z: 501.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1201]

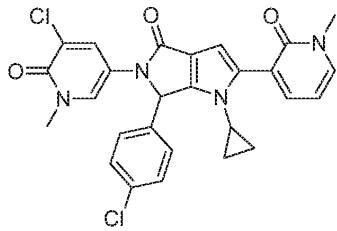
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.26 – 0.40 (m, 1 H) 0.43 – 0.68 (m, 2 H) 0.97 – 1.11 (m, 1 H) 1.91 (s, 3 H) 2.75 – 2.87 (m, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.25 (s, 1 H) 6.31 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=8.99 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33 – 7.47 (m, 4 H) 7.61 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

[1202]

실시예 64:

[1203]

5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1204]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 62의 단계 1, 150 mg, 0.304 mmol) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (실시예 43의 단계 2, 358 mg, 0.608 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 5분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 6 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 19% MeOH, 6분 내 19%에서 24% MeOH, 1분 내 24%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (57 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.28 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.90분 (LC-MS 1); MS m/z: 521.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1206]

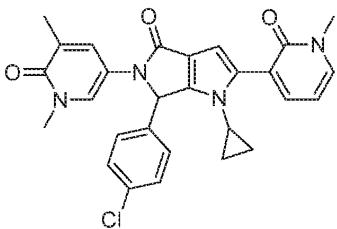
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.13 – 0.32 (m, 1 H) 0.42 – 0.57 (m, 1 H) 0.57 – 0.74 (m, 1 H) 0.94 – 1.07 (m, 1 H) 2.86 – 2.98 (m, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 6.14 – 6.39 (m, 3 H) 7.30 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.40 (m, J=8.21 Hz, 2 H) 7.49 (dd, J=6.84, 2.15 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=6.84, 1.76 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

[1207]

실시예 65:

[1208]

6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1209]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 63의 단계 1, 150 mg, 0.317 mmol) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온 (실시예 43의 단계 2, 373 mg, 0.635 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 5분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 베이지색 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 정제용 비키랄 SFC (칼럼: PPU, 250 x 30mm, 6 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 16% MeOH, 6분 내 16%에서 21% MeOH, 1분 내 21%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (86 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.23 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.86분 (LC-MS 1); MS m/z: 501.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

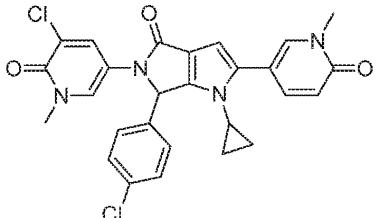
[1211]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.16 – 0.27 (m, 1 H) 0.41 – 0.56 (m, 1 H) 0.56 – 0.70 (m, 1 H) 0.95 – 1.10 (m, 1 H) 1.91 (s, 3 H) 2.83 – 2.99 (m, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 6.17 – 6.29 (m, 2 H) 6.32

(s, 1 H) 7.27 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33 – 7.44 (m, 3 H) 7.49 (dd, J=7.04, 1.96 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=6.65, 1.96 Hz, 1 H).

[1212] 실시예 66:

5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



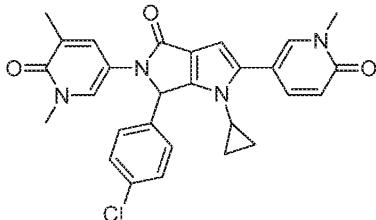
[1214]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 62의 단계 1, 150 mg, 0.304 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2(1H)-온 (실시예 42의 단계 1, 477 mg, 0.608 mmol)을 사용하여 제조하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (59 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.24 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.84분 (LC-MS 1); MS m/z: 521.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1216] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.24 – 0.39 (m, 1 H) 0.69 – 0.79 (m, 2 H) 1.08 – 1.19 (m, 1 H) 2.95 – 3.05 (m, 1 H) 3.41 (s, 6 H) 6.29 (s, 1 H) 6.32 – 6.42 (m, 2 H) 7.29 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.39 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.63 (dd, J=9.38, 2.74 Hz, 1 H) 7.81 – 7.95 (m, 3 H).

[1217] 실시예 67:

6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



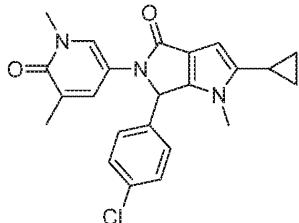
[1219]

표제 화합물을 실시예 25의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 63의 단계 1, 150 mg, 0.317 mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)페리딘-2(1H)-온 (실시예 42의 단계 1, 497 mg, 0.635 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 15분 동안 교반하였다. DCM을 후처리에서 EtOAc 대신에 사용하였다. 조 물질을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함) 상에 로딩하고, MeOH로 용리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-에틸 페리딘, 250 x 30mm, 5 μm, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 17% MeOH, 6분 내 17%에서 22% MeOH, 1분 내 22%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (70 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.20 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.81분 (LC-MS 1); MS m/z: 501.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1221] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.25 – 0.44 (m, 1 H) 0.67 – 0.85 (m, 2 H) 1.11 – 1.21 (m, 1 H) 1.92 (s, 3 H) 2.96 – 3.06 (m, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.30 – 6.44 (m, 2 H) 7.23 – 7.34 (m, 2 H) 7.34 – 7.47 (m, 3 H) 7.60 – 7.73 (m, 2 H) 7.91 (d, $J=2.73$ Hz, 1 H).

[1222] 실시예 68:

[1223] 6-(4-클로로페닐)-2-시클로프로필-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1224]

[1225] 아세트산팔라듐 (II) (30.2 mg, 0.134 mmol)을 80°C에서 톨루엔 (3 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 300 mg, 0.672 mmol), 포타슘 시클로프로필트리플루오로보레이트 (183 mg, 1.679 mmol), 탄산세슘 (656 mg, 2.015 mmol) 및 nBuPAd₂ (72.2 mg, 0.201 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 6시간 동안 교반하고, DCM/물에 녹이고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 갈색 오일을 수득하였다. 이 오일을 정제용 HPLC (길순 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 mm. 유량: 30 mL/분. 구배: 30분 내 20%에서 50% B; A = H_2O 중 0.1% TFA, B = CH_3CN . 검출: UV)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (25 mg)을 수득하였다. Rf: 0.20 (1% MeOH/DCM); Rt: 1.00분 (LC-MS 1); MS m/z: 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1226]

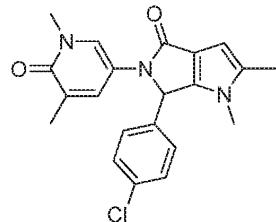
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.46 – 0.55 (m, 1 H) 0.56 – 0.66 (m, 1 H) 0.77 – 0.90 (m, 2 H) 1.68 – 1.80 (m, 1 H) 1.90 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 5.96 (s, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.23 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.31 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H).

[1227]

실시예 69:

[1228]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1,2-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1229]

[1230] $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (74 mg, 0.064 mmol)를 디옥산 (20 mL) 중 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 45의 단계 3, 286 mg, 0.640 mmol), 트리메틸보록신 (0.134 mL, 0.960 mmol) 및 탄산칼륨 (133 mg, 0.960 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM/물로 회석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 생성물 (147 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf: 0.49 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.90분 (LC-MS 1); MS m/z: 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

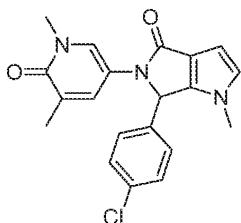
[1231] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.90 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 3.16 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.03 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.19 – 7.26 (m, 2 H) 7.28 – 7.34 (m, 1 H) 7.34 – 7.42 (m, 2 H) 7.57 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H).

[1232] 실시예 70: 블랭크

[1233] 실시예 71: 블랭크

[1234] 실시예 72:

[1235] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1236]

[1237] 단계 1: 메틸 2-((4-클로로페닐)(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1238] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 61의 단계 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. Rt: 1.04분 (LC-MS 1); MS m/z: 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1239] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

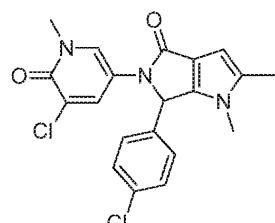
[1240] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 방식으로 메틸 2-((4-클로로페닐)(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 72의 단계 1)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rt: 0.83분 (LC-MS 1); MS m/z: 368.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1241] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.90 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.11 (s, 1 H) 6.25 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 6.88 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.32 (br. s, 1 H) 7.38 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.59 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H).

[1242] 실시예 73: 블랭크

[1243] 실시예 74:

[1244] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1,2-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1245]

[1246] 단계 1: 메틸 1,5-디메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1247] 표제 화합물을 실시예 69에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 5-브로모-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

트 (실시예 31의 단계 2, 3 g, 13.76 mmol)를 사용하여 제조하였다. Rt: 0.77분 (LC-MS 1); MS m/z: 154.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1248] 단계 2: 메틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1249] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 8에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 74의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. Rt: 1.10분 (LC-MS 1); MS m/z: 276.1 [M-17]⁺ (LC-MS 1).

[1250] 단계 3: 메틸 2-((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1251] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 74의 단계 2) 및 5-아미노-3-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 38의 단계 2)을 사용하여 제조하였다. Rt: 1.11분 (LC-MS 1); MS m/z: 434.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

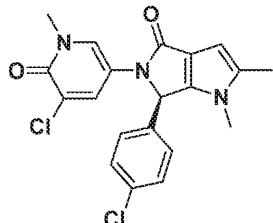
[1252] 단계 4: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1,2-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1253] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1,5-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 74의 단계 3)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rt: 0.92분 (LC-MS 1); MS m/z: 402.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1254] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.17 (br. s, 3 H) 3.17 (br. s, 3 H) 3.42 (br. s, 3 H) 5.99 – 6.20 (m, 2 H) 7.19 – 7.48 (m, 4 H) 7.81 (br. s, 2 H).

[1255] 실시예 75:

[1256] (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1,2-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1257]

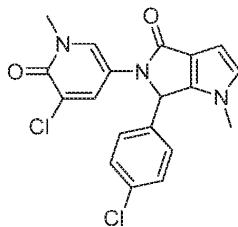
[1258] 표제 화합물 (18 mg, 34% 수율)을 (5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1,2-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 74의 단계 4)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (시스템: 길순 215; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 20 x 250 mm, 5 μm; 이동상: EtOH/MeOH 50:50; 유량: 12 mL/분; 검출 UV: 215 nm) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 (>99% ee) 수득하였다.

[1259] (R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1,2-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온. Rt: 11.78분 (시스템: 길순 215; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm; 이동상: EtOH/MeOH 40:60; 유량: 0.8 mL/분; 검출 UV: 215 nm).

[1260] (S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1,2-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온. Rt: 7.18분 (시스템: 길순 215; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm; 이동상: EtOH/MeOH 40:60; 유량: 0.8 mL/분; 검출 UV: 215 nm).

[1261] 실시예 76:

[1262] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1263]

[1264] 단계 1: 메틸 2-((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1265]

표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 생성된 생성물 및 실시예 1의 단계 9에서 5-아미노-3-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (실시예 38의 단계 2)을 사용하여 제조하였다. Rt: 1.04분 (LC-MS 1); MS m/z : 420.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1266]

단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1267]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일아미노)(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 76의 단계 1)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. Rt: 0.86분 (LC-MS 1); MS m/z : 388.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1268]

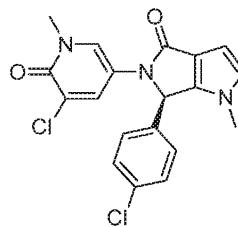
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.29 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 6.28 (d, J =2.74 Hz, 1 H) 6.90 (d, J =2.74 Hz, 1 H) 7.26 (d, J =8.60 Hz, 2 H) 7.40 (d, J =8.21 Hz, 2 H) 7.83 (s, 2 H).

[1269]

실시예 77:

[1270]

(R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1271]

표제 화합물 (49 mg, 44.4% 수율)을 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온의 라세미 혼합물 (실시예 76)의 키랄 정제용 크로마토그래피 (칼럼: 키랄팩 AD-H, 50 x 500 mm, 5 μ m; 이동상: 헵탄/EtOH 70:30; 유량: 70 mL/분; 검출 UV: 240 nm) 후 거울상이성질체적으로 순수하게 (>98% ee) 수득하였다.

[1273]

(R)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온. Rt: 16.56분 (시스템: 애질런트 1200; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm; 이동상: 헵탄/EtOH 70:30; 유량: 1 mL/분; 검출 UV: 240 nm).

[1274]

(S)-5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온. Rt: 11.38분 (시스템: 애질런트 1200; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 4.6 x 250 mm; 이동상: 헵탄/EtOH 70:30; 유량: 1 mL/분; 검출 UV: 240 nm).

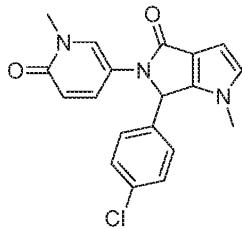
[1275]

실시예 78:

[1276]

6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-

4(1H)-온



[1277]

[1278] 단계 1: 메틸 2-((4-클로로페닐)(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1279]

표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 생성된 생성물 및 실시예 1의 단계 9에서 5-아미노-1-메틸피리딘-2(1H)-온을 사용하여 제조하였다. Rt: 0.98분 (LC-MS 2); MS m/z: 386.3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

[1280]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1281]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-((4-클로로페닐)(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 78의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. Rt: 0.76분 (LC-MS 1); MS m/z: 354.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1282]

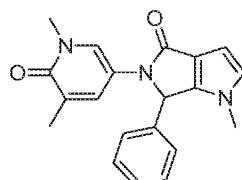
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.29 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.12 (s, 1 H) 6.25 – 6.30 (m, 2 H) 6.89 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.35 – 7.41 (m, 3 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

[1283]

실시예 79:

[1284]

5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-6-페닐-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1285]

[1286] 단계 1: 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1287]

표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 61의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.58 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.94분 (LC-MS 1); MS m/z: 366.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1288]

단계 2: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-6-페닐-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1289]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 79의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rt: 0.75분 (LC-MS 1); MS m/z: 334.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

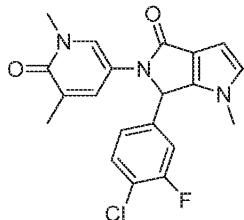
[1290]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 6.27 (d, J=2.74

Hz, 1 H) 6.89 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.20 – 7.25 (m, 2 H) 7.27 – 7.38 (m, 4 H) 7.61 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

[1291] 실시예 80:

[1292] 6-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1293]

[1294] 단계 1: 메틸 2-((4-클로로-3-플루오로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1295] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 61의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.61 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.06분 (LC-MS 1); MS m/z: 418.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

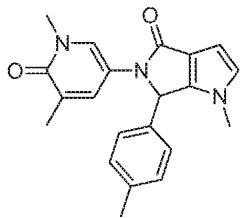
[1296] 단계 2: 6-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1297] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-((4-클로로-3-플루오로페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 80의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.51 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.86분 (LC-MS 1); MS m/z: 386.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1298] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.94 (s, 3 H) 3.36 (d, J=9.77 Hz, 6 H) 6.16 (s, 1 H) 6.29 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 7.37 (br. s, 1 H) 7.57 (t, J=8.02 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

[1299] 실시예 81:

[1300] 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-6-(p-톨릴)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1301]

[1302] 단계 1: 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(p-톨릴)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1303] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 61의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-메틸벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.61 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.01분 (LC-MS 1); MS m/z: 380.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1304] 단계 2: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-6-(p-톨릴)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온.

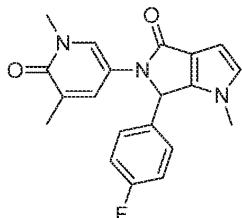
[1305] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(p-톨릴)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 81의 단계 1)를 사용하여

제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rt: 0.82분 (LC-MS 1); MS m/z: 348.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1306] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.33 – 3.37 (m, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 6.26 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.07 – 7.17 (m, 4 H) 7.35 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

[1307] 실시예 82:

[1308] 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1309]

[1310] 단계 1: 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1311] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 61의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-플루오로벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rt: 0.55 (10% MeOH/DCM); Rf: 0.96분 (LC-MS 1); MS m/z: 384.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1312] 단계 2: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

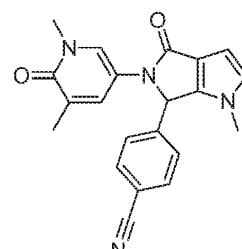
[1313] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 82의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rt: 0.77분 (LC-MS 1); MS m/z: 352.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1314] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.93 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 6.28 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.14 – 7.21 (m, 2 H) 7.27 (dd, J=8.41, 5.67 Hz, 2 H) 7.34 (br. s, 1 H) 7.61 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

[1315]

실시예 83:

[1316] 4-(5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-6-일)벤조니트릴



[1317]

[1318] 단계 1: 메틸 2-((4-시아노페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1319] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 61의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의

단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-포르밀벤조니트릴을 사용하여 제조하였다. Rf: 0.55 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.88분 (LC-MS 1); MS m/z: 391.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

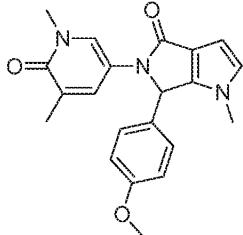
[1320] 단계 2: 4-(5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-b]피롤-6-일)벤조니트릴

[1321] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-((4-시아노페닐)((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 83의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.50 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.70분 (LC-MS 1); MS m/z: 359.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1322] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.93 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.30 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.45 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.63 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.21 Hz, 2 H).

[1323] 실시예 84:

[1324] 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1325]

[1326] 단계 1: 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-메톡시페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1327] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 61의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.48 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.93분 (LC-MS 1); MS m/z: 396.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

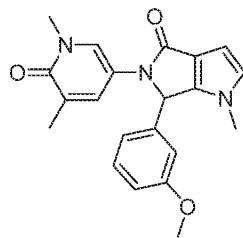
[1328] 단계 2: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1329] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-메톡시페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 84의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.50 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.75분 (LC-MS 1); MS m/z: 364.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1330] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.93 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 6.05 (s, 1 H) 6.26 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 6.87 – 6.92 (m, 3 H) 7.13 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

[1331] 실시예 85:

[1332] 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(3-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1333]

[1334] 단계 1: 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(3-메톡시페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1335]

표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 실시예 61의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 3-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.49 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.94분 (LC-MS 1); MS m/z: 396.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1336]

단계 2: 5-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(3-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1337]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(3-메톡시페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 85의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.53 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.76분 (LC-MS 1); MS m/z: 364.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1338]

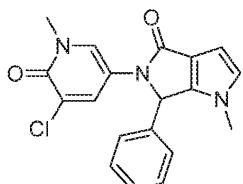
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.94 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 6.28 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.75 - 6.83 (m, 2 H) 6.85 - 6.93 (m, 2 H) 7.27 (t, J=7.82 Hz, 1 H) 7.38 (br. s, 1 H) 7.64 (s, 1 H).

[1339]

실시예 86:

[1340]

5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-6-페닐-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1341]

[1342] 단계 1: 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1343]

표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.51 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.98분 (LC-MS 1); MS m/z: 386.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1344]

단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-1-메틸-6-페닐-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1345]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 86의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.42 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.78분 (LC-MS 1); MS m/z: 354.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1346]

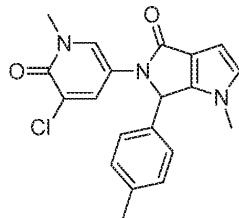
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.30 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 6.16 (s, 1 H) 6.30 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.21 - 7.41 (m, 5 H) 7.85 (dd, J=11.93, 2.54 Hz, 2 H).

[1347]

실시예 87:

[1348]

5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-6-(p-톨릴)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1349]

[1350]

단계 1: 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(p-톨릴)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1351]

표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-메틸벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.55 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.04분 (LC-MS 1); MS m/z: 400.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1352]

단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-6-(p-톨릴)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1353]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(p-톨릴)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 87의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.51 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.86분 (LC-MS 1); MS m/z: 368.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1354]

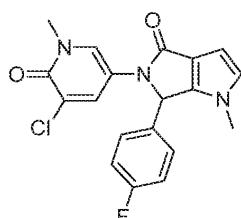
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.26 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 6.29 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.14 (q, J=8.21 Hz, 4 H) 7.82 - 7.87 (m, 2 H).

[1355]

실시예 88:

[1356]

5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1357]

단계 1: 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1359]

표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-플루오로벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.52 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.99분 (LC-MS 1); MS m/z: 404.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1360]

단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1361]

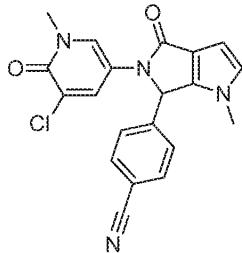
표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 88의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.48 (10% MeOH/DCM); Rt:

0.80분 (LC-MS 1); MS m/z : 372.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1362] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.31 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 6.30 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 6.92 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 7.15 – 7.23 (m, 2 H) 7.30 (dd, $J=8.60$, 5.47 Hz, 2 H) 7.84 (s, 2 H).

[1363] 실시예 89:

[1364] 4-(5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-6-일)벤조니트릴



[1365]

[1366] 단계 1: 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-시아노페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1367] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-포르밀벤조니트릴을 사용하여 제조하였다. Rf: 0.49 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.91분 (LC-MS 1); MS m/z : 411.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1368]

단계 2: 4-(5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-6-일)벤조니트릴

[1369]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-시아노페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 89의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.50 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.73분 (LC-MS 1); MS m/z : 379.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

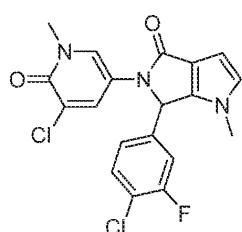
[1370]

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.31 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.31 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.81 – 7.89 (m, 4 H).

[1371]

실시예 90:

[1372] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1373]

[1374] 단계 1: 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1375]

표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.55 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.08분 (LC-MS 1); MS m/z : 438.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

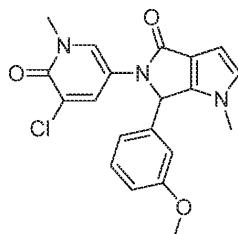
[1376] 단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1377] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 90의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.52 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.89분 (LC-MS 1); MS m/z: 406.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1378] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.34 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 6.30 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=8.41, 1.76 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=9.97, 1.76 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=7.82 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

[1379] 실시예 91:

[1380] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(3-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1381]

[1382] 단계 1: 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(3-메톡시페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1383] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 3-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.53 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.96분 (LC-MS 1); MS m/z: 416.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

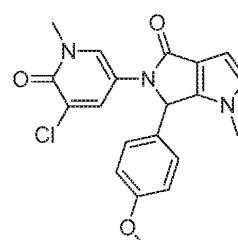
[1384] 단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(3-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1385] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(3-메톡시페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 91의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf: 0.51 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.81분 (LC-MS 1); MS m/z: 384.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1386] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.33 (br. s, 3 H) 3.46 (br. s, 3 H) 3.72 (br. s, 3 H) 6.14 (br. s, 1 H) 6.30 (br. s, 1 H) 6.74 – 7.01 (m, 4 H) 7.29 (br. s, 1 H) 7.89 (br. s, 2 H).

[1387] 실시예 92:

[1388] 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1389]

- [1390] 단계 1: 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(4-메톡시페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트
- [1391] 표제 화합물을 실시예 60의 단계 2 및 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 60의 단계 2에서 메틸 1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 29의 단계 1) 및 4-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다. Rt: 0.95분 (LC-MS 1); MS m/z : 416.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).
- [1392] 단계 2: 5-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온
- [1393] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 메틸 2-(((5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)아미노)(4-메톡시페닐)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 92의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rt: 0.79분 (LC-MS 1); MS m/z : 384.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);
- [1394] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.32 (s, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 6.30 (d, J =2.74 Hz, 1 H) 6.89 – 6.97 (m, 3 H) 7.19 (d, J =8.60 Hz, 2 H) 7.86 (d, J =2.74 Hz, 1 H) 7.94 (d, J =2.74 Hz, 1 H).
- [1395] 실시예 93:
- [1396] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드
-
- [1397]
- [1398] 단계 1: 디에틸 1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실레이트
- [1399] 수산화칼륨 (4.01 g, 71.4 mmol) 및 아이오도메탄 (3.28 mL, 52.4 mmol)을 DMSO (80 mL) 중 디에틸 1H-페롤-3,4-디카르복실레이트 (시그마-알드리치, 10.06 g, 47.6 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 34.5분 내 0-57.3% EtOAc; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.63 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.83분 (LC-MS 1); MS m/z : 226.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);
- [1400] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.35 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.63 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H).
- [1401] 단계 2: 디에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실레이트
- [1402] LDA (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2M, 27.8 mL, 55.6 mmol)를 -78°C에서 THF (450 mL) 중 디에틸 1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실레이트 (실시예 93의 단계 1, 9.63 g, 42.8 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 40분 동안 교반하였다. THF (50 mL) 중 4-클로로벤즈알데히드 (6.01 g, 42.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 염화암모늄의 포화 용액의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc/포화 염화암모늄 용액으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 36.1분 내 0-40% EtOAc; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.2

g)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.40$ (40% EtOAc/헥산); Rt: 1.13분 (LC-MS 1); MS m/z: 366.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1403] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.21 (m, 5H), 6.35 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.26 – 4.00 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 1.28 – 1.11 (m, 6H).

[1404] 단계 3: 디에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실레이트

[1405] 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (0.613 mL, 4.64 mmol)을 실온에서 DCM (25 mL) 중 디에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실레이트 (실시예 93의 단계 2, 1.19 g, 3.09 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (1.29 mL, 9.27 mmol) 및 3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-아민 (실시예 1의 단계 5, 0.504 g, 3.09 mmol)을 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, DCM/물로 회석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 2.2분 0% MeOH, 29.6분 내 0%에서 5% MeOH; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.9 g, 순도 83%)을 오렌지색 밸포체로서 수득하였다. $R_f = 0.43$ (5% MeOH/DCM); Rt: 1.05분 (LC-MS 1); MS m/z: 510.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1406] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 – 7.22 (m, 5H), 6.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.21 – 3.98 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[1407] 단계 4: 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실산

[1408] 수성 수산화나트륨 (2N, 30 mL, 60.0 mmol)을 THF (30 mL) 및 MeOH (30 mL) 중 디에틸 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실레이트 (실시예 93의 단계 3, 1.9 g, 3.09 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. THF 및 MeOH를 증발시켰다. 생성된 수성 잔류물을 EtOAc로 세척한 다음, 6N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, DCM으로 회석하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.05 g)을 회백색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.77분 (LC-MS 1); MS m/z: 455.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1409] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.48 – 2.52 (m, 3H).

[1410] 단계 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복실산

[1411] 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (0.419 mL, 3.17 mmol)을 DCM (25 mL) 중 2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실산 (실시예 93의 단계 4, 1.05 g, 2.262 mmol)의 교반 혼탁액에 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (983 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.94분 (LC-MS 1); MS m/z: 437.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1412] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 – 7.24 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

[1413] 단계 6: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드

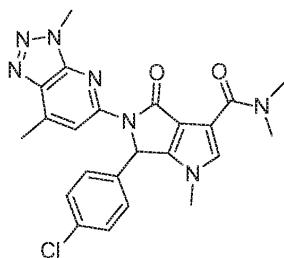
[1414] DIEA (0.096 mL, 0.549 mmol)를 DMF (2 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복실산 (실시예 93의 단계 5, 80 mg, 0.183 mmol), TBTU (70.6 mg, 0.220 mmol) 및 메틸아민 히드로클로라이드 (37.1 mg, 0.549 mmol)에 아르곤

하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1분 0% MeOH, 12분 내 0%에서 5% MeOH, 8.9분 5% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (14 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.60$ (5% MeOH/DCM); $R_t = 1.03$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 450.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1415] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (q, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.08 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.58 – 7.27 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.67 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H).

[1416] 실시예 94:

[1417] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-N,N,1-트리메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드



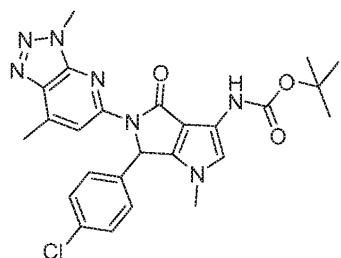
[1418]

[1419] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 6에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 디메틸아민 히드로클로라이드 (5 당량)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. $R_f = 0.42$ (5% MeOH/DCM); $R_t = 0.98$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 464.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1420] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 – 2.86 (m, 6H), 2.65 (s, 3H).

[1421] 실시예 95:

[1422] tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트



[1423]

[1424] 단계 1: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르보닐 아지드

[1425]

DIEA의 혼합물 (0.879 mL, 5.03 mmol)을 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복실산 (실시예 93의 단계 5, 733 mg, 1.678 mmol), TBTU (646 mg, 2.014 mmol)에 첨가하고, DMF (15 mL) 중 아지드화나트륨 (120 mg, 1.846 mmol)을 Ar 하에 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, EtOAc/물로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (581 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_t = 1.11$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 462.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1426]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.36

(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 3H).

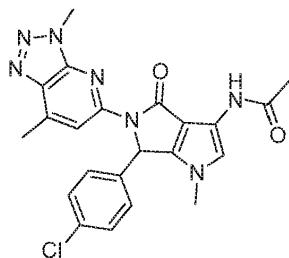
[1427] 단계 2: tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]파롤-3-일)카르바메이트

[1428] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]파롤-3-카르보닐 아지드 (실시예 95의 단계 1, 578 mg, 1.251 mmol), 톨루엔 (20 mL) 및 tert-부탄올 (2 mL)의 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (479 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.26분 (LC-MS 1); MS m/z: 508.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1429] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.20 – 7.55 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

[1430] 실시예 96:

[1431] N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]파롤-3-일)아세트아미드



[1432]

[1433] 단계 1: 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-5,6-디하이드로페롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[1434] HCl (디옥산 중 4N, 2 mL, 8.00 mmol) 및 tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]파롤-3-일)카르바메이트 (실시예 95의 단계 2, 186 mg, 0.366 mmol)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 표제 화합물 (218 mg, 순도 93%)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.26분 (LC-MS 1); MS m/z: 408.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

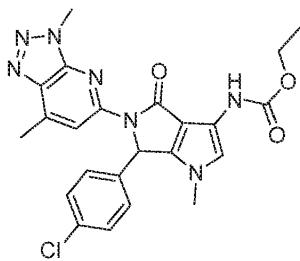
[1435] 단계 2: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]파롤-3-일)아세트아미드

[1436] 아세트산 무수물 (0.024 mL, 0.252 mmol)을 실온에서 DCM (4 mL) 중 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-5,6-디하이드로페롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 96의 단계 1, 100 mg, 0.168 mmol) 및 트리에틸아민 (0.117 mL, 0.840 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, DCM/물로 회석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1분 0% MeOH, 10분 내 0%에서 3% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (54 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rf = 0.44 (5% MeOH/DCM); Rt: 0.99분 (LC-MS 1); MS m/z: 450.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1437] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 – 7.08 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

[1438] 실시예 97:

[1439] 에틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]파롤-3-일)카르바메이트



[1440]

[1441] 에틸 클로로포르메이트 (0.022 mL, 0.234 mmol)를 실온에서 DCM (5 mL) 중 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 96의 단계 1, 116 mg, 0.195 mmol) 및 트리에틸아민 (0.136 mL, 0.974 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: $\text{EtOAc}/\text{헥산}$; 구배: 1분 40% EtOAc , 11분 내 40%에서 80% EtOAc ; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (49 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $\text{R}_f = 0.30$ (75% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$); $\text{R}_t = 1.13$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 480.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1442]

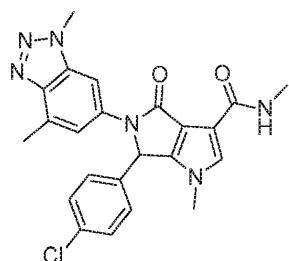
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.22 – 3.93 (m, 5H), 3.27 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[1443]

실시예 98:

[1444]

6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로파롤로[3,4-b]파롤-3-카르복스아미드



[1445]

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

[1447]

6-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (실시예 28의 단계 3, 5 g, 19.68 mmol), 수산화암모늄 (50 mL, 424 mmol), 아이오딘화구리 (I) (0.187 g, 0.984 mmol), 및 THF (5 mL)의 혼합물을 120°C에서 압력 용기 내에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM/물로 희석하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM ; 구배: 2.1분 0% MeOH , 4.9분 내 0%에서 1% MeOH , 9분 1% MeOH , 15.2분 내 15%에서 5%; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (49 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. $\text{R}_f = 0.37$ (5% MeOH/DCM); $\text{R}_t = 0.47$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 163.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1448]

단계 2: 디에틸 2-((4-클로로페닐)((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3,4-디카르복실레이트

[1449]

1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (1.443 mL, 10.91 mmol)을 실온에서 DCM (75 mL) 중 디에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-파롤-3,4-디카르복실레이트 (실시예 93의 단계 2, 2.8 g, 7.27 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (3.04 mL, 21.81 mmol) 및 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-아민 (실시예 98의 단계 1, 1.25 g, 7.71 mmol)을 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 17시간 동안 교반하였다. 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-아민 (실시예 98의 단계 1, 500 mg, 3.08 mmol)을 첨가하고, 교반을 1시간 45분 동안 계속하였다. 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-아민 (실시예 98의 단계 1, 200 mg, 1.23 mmol)을

첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: $\text{EtOAc}/\text{헥산}$, 구배: 2분 동안 50% EtOAc , 25분 내 50%에서 90% EtOAc ; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.17 g, 순도 87%)을 오렌지색 발포체로서 수득하였다. $\text{Rf} = 0.19$ (75% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$); $\text{Rt} = 1.18$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 510.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1450] 단계 3: 2-((4-클로로페닐)((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실산

디에틸 2-((4-클로로페닐)((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실레이트 (실시예 98의 단계 2, 3.17 g, 5.41 mmol)를 THF (50 mL) 및 MeOH (50 mL) 중에 용해시키고, 수성 NaOH (2N, 50 mL, 100 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 1시간 동안 가열하였다. THF 및 MeOH를 증발시켰다. 생성된 수성 잔류물을 EtOAc 로 세척하고, 6N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 및 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로 [3,4-b]피롤-3-카르복실산 (실시예 98의 단계 4)의 1:1 혼합물 (2.59 g)을 적색빛 고체로서 수득하였다. 표제 화합물. $\text{Rt} = 0.75$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 454.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1452] 단계 4: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산

1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (1.057 mL, 7.99 mmol)을 Ar 하에 실온에서 DCM 중 2-((4-클로로페닐)((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실산 (실시예 98의 단계 3, 2.59 g, 5.71 mmol, 2종의 화합물의 혼합물)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (2.18 g, 순도 85%)을 황색 고체로서 수득하였다. $\text{Rt} = 0.88$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 436.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

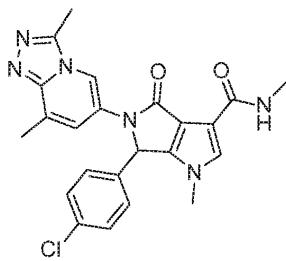
[1454] 단계 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복스아미드

DIEA (0.163 mL, 0.936 mmol)를 실온에서 DMF (2 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산 (실시예 98의 단계 4, 120 mg, 0.234 mmol), TBTU (98 mg, 0.304 mmol) 및 메틸아민 히드로클로라이드 (79 mg, 1.170 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc /물로 희석하고, EtOAc 로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 17.8분 내 0%에서 6.2% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 Et_2O 중 연화처리하여 표제 화합물 (47 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $\text{Rf} = 0.17$ (5% MeOH/DCM); $\text{Rt} = 0.92$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 449.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1456] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H).

[1457] 실시예 99:

[1458] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복스아미드



[1459]

표제 화합물을 실시예 98의 단계 2-5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 98의 단계 2에서 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4)을 사용하여 제조하였다. Rf: 0.16 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.77분 (LC-MS 1); MS m/z : 449.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1461]

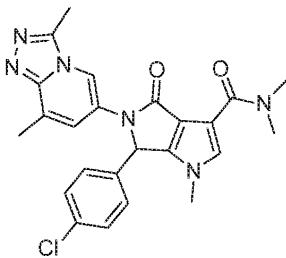
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.62 (s, 1 H) 7.28 – 7.43 (m, 5 H) 7.48 (s, 1 H) 8.13 (q, $J=4.56$ Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

[1462]

실시예 100:

[1463]

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-N,N,1-트리메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-카르복스아미드



[1464]

표제 화합물을 실시예 98의 단계 2-5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 98의 단계 2에서 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4) 및 실시예 98의 단계 5에서 디메틸아민 히드로클로라이드를 사용하여 제조하였다. Rf: 0.18 (1% 암모니아/5% MeOH/DCM); Rt: 0.75분 (LC-MS 1); MS m/z : 463.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1466]

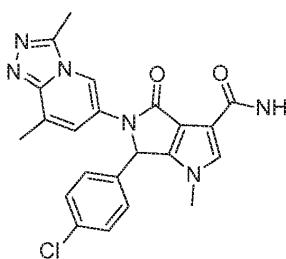
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.42 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.94 (br. s, 3 H) 3.14 (br. s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.54 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.28 – 7.46 (m, 5 H) 8.34 (s, 1 H).

[1467]

실시예 101:

[1468]

6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-카르복스아미드



[1469]

단계 1: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-카르복실산

[1471]

표제 화합물을 실시예 98의 단계 2-4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 실시예 98의 단계 2에서 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4)을 사용하여 제조하였다. Rt: 0.73분 (LC-MS

1); MS m/z : 436.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1472] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르보닐 클로라이드

[1473] 옥살릴 클로라이드 (0.202 mL, 2.313 mmol)를 톨루엔 (10 mL) 및 페리딘 (0.1 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복실산 (실시예 101의 단계 1, 672 mg, 1.542 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하고, 농축시켜 표제 화합물 (1.14 g, 순도 46%)을 갈색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.80분 (LC-MS 1); MS m/z : 450.3 $[M+H]^+$ (메틸 에스테르) (LC-MS 1).

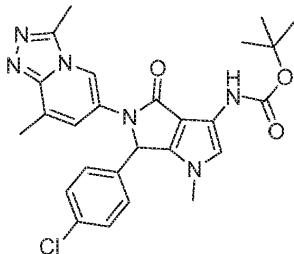
[1474] 단계 3: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드

[1475] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르보닐 클로라이드 (실시예 101의 단계 2, 300 mg, 0.660 mmol) 및 수산화암모늄 (3 mL, 23.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 1.6분 0% MeOH, 18.4분 내 0%에서 9.9% MeOH, 7.5분 9.9% MeOH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하고, 이어서 생성된 물질을 아세토니트릴 중 연화처리하여 표제 화합물 (14 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.37 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.72분 (LC-MS 1); MS m/z : 435.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1476] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 7.24 - 7.41 (m, 6 H) 7.45 (s, 1 H) 7.70 (br. s, 1 H) 8.38 (s, 1 H).

[1477] 실시예 102:

[1478] tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트



[1479]

[1480] 단계 1: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르보닐 아지드

[1481] DMF (2 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복실산 (실시예 101의 단계 1, 100 mg, 0.184 mmol), 아지드화나트륨 (14.32 mg, 0.220 mmol), TBTU (64.8 mg, 0.202 mmol) 및 DIEA (0.096 mL, 0.551 mmol)의 혼합물을 Ar 하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 1회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (62 mg, 순도 88%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.88분 (LC-MS 1); MS m/z : 461.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1482] 단계 2: tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트

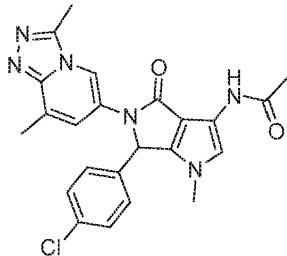
[1483] 톨루엔 (2 mL) 및 tert-부탄올 (0.2 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르보닐 아지드 (실시예 102의 단계 1, 62 mg, 0.118 mmol)의 혼합물을 100°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스

코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 15.9분 내 0%에서 7% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.22$ (5% MeOH/DCM); $R_t = 1.04$ 분 (LC-MS 1); MS m/z : 507.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1484] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.43 (s, 9 H) 2.42 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 6.45 (s, 1 H) 6.90 (br. s, 1 H) 7.23 – 7.43 (m, 5 H) 8.29 (s, 1 H) 8.55 (br. s, 1 H).

[1485] 실시예 103:

[1486] N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드



[1487]

[1488] 단계 1: 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디하드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1489]

TFA (1 mL)를 0°C에서 DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트 (실시예 102의 단계 2, 228 mg, 0.427 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반하고, DCM으로 회석하고, 중탄산나트륨의 차가운 포화 수용액에 붓고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (177 mg)을 황색 고체 (유리 염기는 분해되기 쉬움)로서 수득하였다. $R_t = 0.66$ 분 (LC-MS 1); MS m/z : 407.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1490]

단계 2: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드

[1491]

아세틸 클로라이드 (0.013 mL, 0.177 mmol)를 0°C에서 DCM (2 mL) 중 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디하드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 103의 단계 1, 60 mg, 0.147 mmol) 및 트리에틸아민 (0.062 mL, 0.442 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하고, DCM/물로 회석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 비카랄 SFC (칼럼: 4-EP 250 x 30mm, 5 μm , 100A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 13% MeOH, 6분 내 13%에서 18% MeOH, 1분 내 18%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (27 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. $R_f = 0.39$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.77$ 분 (LC-MS 1); MS m/z : 449.3 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1492]

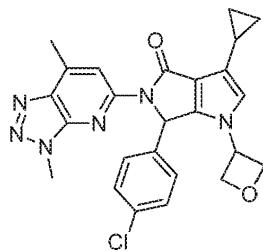
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.20 (m, 6H), 6.47 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

[1493]

실시예 104:

[1494]

6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디하드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1495]

단계 1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-5,6-디하드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[1497]

THF (10 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-(히드록시메틸)-5,6-디하드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 1의 단계 10, 490 mg, 1.092 mmol)의 교반 용액에 수성 NaOH (물 중 1N, 10.92 mL, 10.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 NaOH (0.1N, 75 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 연화처리하여 표제 화합물 (346 mg, 순도 92%)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt : 1.17분 (LC-MS 1); MS m/z : 419.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1498]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-1-(옥세탄-3-일)-5,6-디하드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[1499]

표제 화합물을 실시예 6에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-5,6-디하드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 104의 단계 1)을 사용하여 제조하였다. Rf = 0.33 (50% EtOAc/헥산); Rt : 1.21분 (LC-MS 1); MS m/z : 475.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1500]

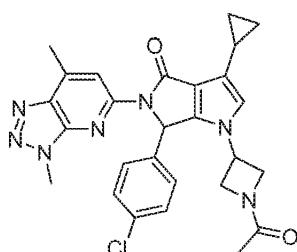
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.49 – 7.17 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 5.00 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.84 – 4.55 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.95 – 1.72 (m, 1H), 1.01 – 0.71 (m, 4H).

[1501]

실시예 105:

[1502]

1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-5,6-디하드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[1503]

단계 1: tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-4-옥소-5,6-디하드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1504]

표제 화합물을 실시예 4의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-5,6-디하드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 104의 단계 1)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. Rf = 0.53 (50% EtOAc/헥산); Rt : 1.38분 (LC-MS 1); MS m/z : 574.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1505]

단계 2: 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-5-일)-5,6-디하드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[1507] 표제 화합물을 실시예 4의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (실시예 105의 단계 1)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. $R_f = 0.35$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.85$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 474.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1).

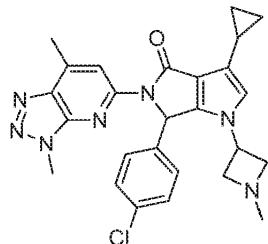
[1508] 단계 3: 1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1509] 표제 화합물을 실시예 7에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 105의 단계 2)을 사용하여 제조하였다. $R_f = 0.58$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 1.09$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 516.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1510] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.51 – 7.26 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.77 – 4.58 (m, 1H), 4.39 – 3.79 (m, 6H), 3.65 – 3.43 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.95 – 1.78 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.01 – 0.77 (m, 4H).

[1511] 실시예 106:

[1512] 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



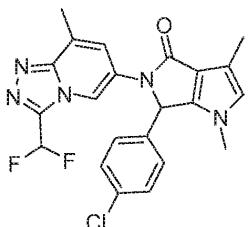
[1513]

[1514] 표제 화합물을 실시예 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 1-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 105의 단계 2)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. $R_f = 0.49$ (10% MeOH/DCM); $R_t = 0.89$ 분 (LC-MS 1); MS $m/z: 488.3 [M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1515] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (q, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.57 – 3.43 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 0.99 – 0.77 (m, 4H).

[1516] 실시예 107:

[1517] 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1518]

[1519] 단계 1: 2-히드라지닐-3-메틸-5-니트로페리딘

[1520] 실온에서, 2-클로로-3-메틸-5-니트로페리딘 (250 g, 1449 mmol) 및 에탄올 (2800 mL)을 교반기, 내부 온도계

및 버블 카운터가 구비된 4.5 L 4구 플라스크에 넣어 황색 혼탁액을 수득하였다. 히드라진 수화물 (352 mL, 7243 mmol)을 적하 깔때기를 통해 15분 내에 첨가하였다. 반응은 약간 발열성이어서 반응 온도가 1시간 후에 50°C로 상승하였다. 추가로 2시간 후, 반응이 완결되었다. 이것을 얼음/아세톤 조에서 10°C로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 여과하고, 수집된 고체를 냉수 (200 mL) 및 TBME (200mL)로 세척하고, 진공 하에 50°C에서 5시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (238 g)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.46분 (LC-MS 1); MS m/z: 169.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1521] 단계 2: 2,2-디플루오로-N'-(3-메틸-5-니트로파리딘-2-일)아세토히드라지드, 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘

디옥산 (114 mL) 중 2-히드라지닐-3-메틸-5-니트로파리딘 (실시예 107의 단계 1, 14 g, 83 mmol)의 용액에 THF (2 mL)로 회색된 2,2-디플루오로아세트산 무수물 (11.78 mL, 92 mmol)을 0°C에서 30분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, MW 조사 하에 1.5시간 동안 140°C로 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각되도록 하고, 농축시켜 갈색 고체를 수득하였으며, 이를 차가운 EtOAc로 세척하여 베이지색 고체를 수득하였다. 합한 세척 용매를 농축시키고, 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc; 구배 9:1:1:1; 이어서 EtOAc, 10% MeOH 포함)하여 표제 화합물의 제2 배치를 베이지색 고체 (합함: 16.3 g)로서 수득하였다. Rt: 0.70분 (LC-MS 1); MS m/z: 229.1 [M]⁺ (LC-MS 1).

[1523] 단계 3: 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-아민

3-(디플루오로메틸)-8-메틸-6-니트로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘 (실시예 107의 단계 2, 15 g, 90% 순도; 59.2 mol)을 MeOH (300 mL) 중에 용해시켰다. Pd-C (10%; 4.09 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 55°C에서 3시간 동안 진탕기에서 수소 분위기에 노출시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 촉매를 여과에 의해 제거하였다. 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 합한 여과물 및 세척 용매를 감압 하에 농축시켰다. 나머지 조 물질을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 구배 7:3 → 1:4; 이어서 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH+ 0.1% 진한 NH₃)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.6 g)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.48분 (LC-MS 1); MS m/z: 199.1 [M]⁺ (LC-MS 1).

[1525] 단계 4: 에틸 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

DCM (6 mL) 중 에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 32의 단계 1, 250 mg, 0.812 mmol)의 용액에 아르곤 하에 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (알드리치; 0.168 mL, 1.218 mmol)을 첨가하였다. 무색 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 트리에틸아민 (0.340 mL, 2.437 mmol) 및 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-아민 (실시예 107의 단계 3, 177 mg, 0.894 mmol)을 0°C에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 염수 및 EtOAc를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 반복해서 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 3분 0% EtOAc, 17분 내 0%에서 50% EtOAc, 20분 50% EtOAc, 20분 내 50%에서 100% EtOAc; 유량 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (264 mg; 순도 96%)을 연황색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.23분 (LC-MS 1); MS m/z: 488 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1527] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 14.3, 8.7 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1528] 단계 5: 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산

THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 에틸 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 107의 단계 4, 50 mg, 0.102 mmol)의 냉각된 용액에 수성 NaOH (2M, 1.025 mL, 2.049 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하고, 연속적으로 100°C로 가열하고, 추가로 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실

온으로 냉각되도록 하고, 농축시켰다. 잔류물을 추가로 0°C로 냉각시키고, 2M HCl 1 mL로 처리하고, pH를 6으로 조정하고, 수성 층을 5% MeOH를 함유하는 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (32 mg; 순도 75%)을 황색 고체로서 수득하였다. t_R : 1.00분 (LC-MS 1); MS m/z : 460.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

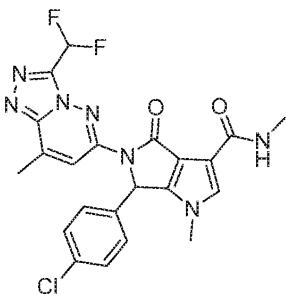
[1530] 단계 6: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1,3-디메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1531] 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-1,4-디메틸-1H-페롤-3-카르복실산 (실시예 107의 단계 5, 32 mg, 0.052 mmol)을 DCM (2 mL) 중에 혼탁시키고, Ar 하에 0°C로 냉각시켰다. 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민 (알드리치, 0.014 mL, 0.104 mmol)을 적가하면 고체가 서서히 용해되어 황색 용액을 생성하며, 이것을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 물 및 DCM을 반응 혼합물을 첨가하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 비키랄 SFC (칼럼: 4-EP, 250 x 30mm, 5 μ m, 60A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 10% MeOH, 6분 내 10%에서 15% MeOH, 1분 내 15%에서 50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (9 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. t_R : 1.04분 (LC-MS 1); MS m/z : 442.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1532] 1 H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.22 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[1533] 실시예 108:

[1534] 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드



[1535]

[1536] 단계 1: 6-클로로-3-히드라지닐-4-메틸페리다진

[1537] 3,6-디클로로-4-메틸페리다진 (콤비-블록스) (60 g, 361 mmol)을 히드라진 1수화물 (알드리치) (335 mL, 5411 mmol) 중에 용해시키고, 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였으며, 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 침전된 생성물을 여과에 의해 단리시켰다. 고체 조 생성물을 EtOH 중에 혼탁시키고, 초음파 조에 1시간 동안 정착시켰다. 목적 생성물 (22.4 g, 90% 순도)을 여과 및 진공 하의 건조 후 베이지색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.31분 (LC-MS 1); ESI-MS: 160.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1538] 1 H NMR (400 MHz; DMSO-d6) δ ppm 7.83 (br.s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 4.49 (br.s, 2 H) 2.05 (s, 3 H).

[1539] 단계 2: 6-클로로-3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진

[1540] 디옥산 (250 mL) 중 6-클로로-3-히드라지닐-4-메틸페리다진 (단계 1) (22.44 g, 127 mmol)의 베이지색 혼탁액에 디플루오로아세트산 (알드리치) (9.40 mL, 146 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 2.5시간 동안 120°C로 가열하였다. 가열 하에 혼탁액은 적색-오렌지색 용액으로 변화하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. Et₂O (80 mL)를 첨가하고, 혼탁액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 헥산 중에 혼탁시키고, 다시 여과하였다. 헥산으로의 세척을 반복한 후, 표제 화합물 (18.14 g, 80% 순도)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. t_R : 0.72분 (LC-MS 2); ESI-MS: 219.2 $[M+H]^+$

(LC-MS 2).

[1541] ^1H NMR (400 MHz; DMSO-d6) δ ppm 7.68 (t, 1H) 7.60 (s, 1H) 2.68 (s, 3H).

[1542] 단계 3: 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-아민

[1543] 6-클로로-3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (단계 2) (3.0 g, 13.7 mmol)을 수성 NH_3 용액 (24 중량%; 41 mL) 중에 혼탁시키고, 아이오딘화구리 (135 mg, 0.709 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 18시간 동안 가열하고, 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 침전된 생성물을 여과에 의해 단리시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.725 g)을 오렌지색 분말로서 수득하였다. t_{R} : 0.45분 (LC-MS 2); ESI-MS: 200.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ /198.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (LC-MS 2).

[1544] 단계 4: 디에틸 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실레이트

[1545] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 다음의 변형을 포함하여 제조하였다. 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (1.288 mL, 9.74 mmol, 1.5 당량)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-아민 (단계 3, 1.422 g, 7.14 mmol, 1.1 당량)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM, 25분 내 0-3% MeOH; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.728 g)을 베이지색 밸포체로서 수득하였다. R_t : 1.13분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 200.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1546] 단계 5: 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실산

[1547] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 디에틸 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실레이트 (단계 4, 1.728 g, 3.16 mmol)를 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (1.377 g)을 베이지색 고체로서 수득하였다. R_t : 0.76분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 491.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1548] 단계 6: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산

[1549] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실산 (단계 5, 1.375 g, 2.80 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 표제 화합물 (1.165 g)을 무색 고체로서 수득하였다. R_t : 0.89분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 473.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

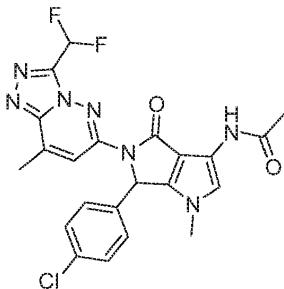
[1550] 단계 7: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복스아미드

[1551] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 6에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산 (단계 6, 120 mg, 0.254 mmol), 4 당량의 DIEA 및 5 당량의 메틸아민 히드로클로라이드를 사용하여 제조하였다. 조 물질을 EtOAc 중 연화처리하여 표제 화합물 (97 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. R_t : 0.95분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1552] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.17 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H).

[1553] 실시예 109:

[1554] N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)아세트아미드



[1555]

[1556] 단계 1: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르보닐 아지드

[1557] 표제 화합물을 실시예 95의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산 (실시예 108의 단계 6, 797 mg, 1.686 mmol) 및 4 당량의 DIEA를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc 중 연화처리하여 표제 화합물 (771 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.07분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 498.1 (LC-MS 1).

[1558] 단계 2: tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)카르바메이트

[1559] 표제 화합물을 실시예 95의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르보닐 아지드 (단계 1, 768 mg, 1.466 mmol)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 교반하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 10.6분 내 40-62.2% EtOAc; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (550 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.21분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 544.2 (LC-MS 1).

[1560] 단계 3: 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디하이드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1561] HCl (디옥산 중 4N, 10 mL, 40.0 mmol)을 0°C에서 tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)카르바메이트 (단계 2, 547 mg, 1.006 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하고, 농축시켜 표제 화합물 (578 mg, 89% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.87분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 444.2 (LC-MS 1).

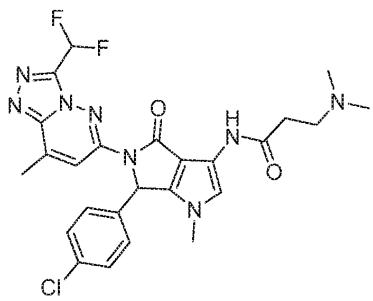
[1562] 단계 4: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)아세트아미드

[1563] 표제 화합물을 실시예 96의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디하이드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (단계 3, 100 mg, 0.161 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 14.7분 내 0-5.6% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (63 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.95분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1564] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.18 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.60 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H).

[1565] 실시예 110:

[1566] N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)-3-(디메틸아미노)프로판아미드



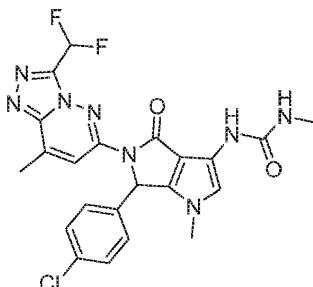
[1567]

[1568] DMF (3 mL) 중 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리아진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시 예 109의 단계 3, 120 mg, 0.193 mmol), 3-(디메틸아미노)프로판산 (24.88 mg, 0.212 mmol, 1.1 당량), TBTU (81 mg, 0.25 mmol, 1.3 당량), 및 DIEA (0.135 mL, 0.772 mmol, 4 당량)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 비카랄 SFC (칼럼: 레프로실 70 NH₂ (250 x 30 mm, 5 μm , 70A, 닥터 마이쉬; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 32% MeOH, 6분 내 32-37% MeOH, 1분 내 37-50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (11 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.77분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 543.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1569] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 – 7.17 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.57 – 2.40 (m, 4H), 2.24 (s, 6H).

[1570]

[1571] 1-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-3-메틸우레아



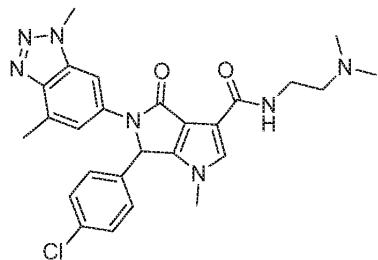
[1572]

[1573] DCM (3 mL) 중 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 109의 단계 3, 100 mg, 0.161 mmol), N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (실시예 9의 단계 1, 30.2 mg, 0.241 mmol) 및 트리에틸아민 (0.090 mL, 0.644 mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 8시간 동안 교반하였다. N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (실시예 9의 단계 1, 210 mg, 1.678 mmol) 및 DCM (3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 교반하고, DCM/물로 회석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM ; 구배: 20분 내 0-6% MeOH ; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (34 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.93분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 501.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1574] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 – 7.27 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.53 – 6.38 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.69 – 2.55 (m, 6H).

[1575] 실시예 112:

[1576] 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]피롤-3-카르복스아미드



[1577]

[1578] 단계 1: 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-아민

[1579] 6-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (실시예 28의 단계 3, 5 g, 19.68 mmol), NH₄OH (50 mL, 424 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (0.187 g, 0.984 mmol)의 혼합물을 120°C에서 14시간 동안 압력 용기 내에서 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 0% MeOH 2.1분, 4.9분 내 0-1% MeOH, 1% MeOH 9분, 15.2분 내 1-5% MeOH; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.256 g)을 갈색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.47분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 163.0 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1580] 단계 2: 디에틸 2-((4-클로로페닐)((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실레이트

[1581] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 다음의 변형을 포함하여 제조하였다. 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-아민 (단계 1, 1.25 g, 7.71 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-아민 (단계 1, 500 mg, 3.08 mmol)을 첨가하고, 이어서 2시간 후 추가 200 mg (1.23 mmol)을 첨가하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산, 50% EtOAc 2분, 25분 내 50-90% EtOAc; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.17 g, 87% 순도)을 오렌지색 밤포체로서 수득하였다. Rt: 1.18분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 510.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1582] 단계 3: 2-((4-클로로페닐)((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실산

[1583] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 디에틸 2-((4-클로로페닐)((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실레이트 (단계 2, 3.17 g, 5.41 mmol)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질 (2.59 g)은 표제 화합물 및 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산 (단계 4)의 1:1 혼합물을 함유하였다. 표제 화합물: Rt: 0.75분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 454.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1584] 단계 4: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산

[1585] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 2-((4-클로로페닐)((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실산 (단계 3, 2.59 g, 5.71 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 중 연화처리하여 표제 화합물 (2.18 g, 85% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.88분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 436.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1586] 단계 5: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]피롤-3-카르복스아미드

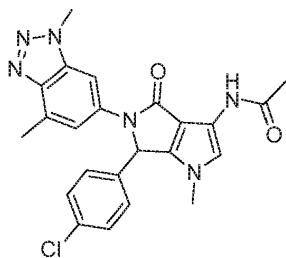
[1587] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 6에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-

벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-카르복실산 (단계 4, 170 mg, 0.332 mmol), 4 당량의 DIEA, 1.3 당량의 TBTU 및 1.2 당량의 2-디메틸아미노에틸아민을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 13.8분 내 0%에서 7.7% MeOH, 8.2분 내 7.7%에서 8.4%; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 HPLC (길슨 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 mm. 유량: 30 mL/분. 구배: 18분 내 5-50% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV)에 의해 추가로 정제하고, 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (97 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.75분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 506.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1588] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.48 - 3.31 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H).

[1589] 실시예 113:

[1590] N-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-일)아세트아미드



[1591]

[1592] 단계 1: 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-카르보닐 아지드

[1593] 표제 화합물을 실시예 95의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-카르복실산 (실시예 112의 단계 4, 1.56 g, 3.04 mmol), 1.3 당량의 TBTU 및 4 당량의 DIEA를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 회색하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르 중 연화처리하여 표제 화합물 (1.2 g)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.03분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 461.1 (LC-MS 1).

[1594] 단계 2: tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-일)카르바메이트

[1595] 표제 화합물을 실시예 95의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-카르보닐 아지드 (단계 1, 1.2 g, 2.448 mmol)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 8.5분 내 49.9%에서 72.4% EtOAc; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (735 mg, 92% 순도)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.19분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 507.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1596] 단계 3: 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디하이드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[1597] HCl (디옥산 중 4N, 10 mL, 40.0 mmol)을 0°C에서 tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로파롤로[3,4-b]파롤-3-일)카르바메이트 (단계 2, 735 mg, 1.334 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하고, 농축시켜 표제 화합물 (730 mg, 88% 순도)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.79분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 407.1 2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

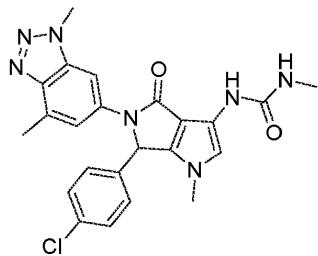
[1598] 단계 4: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)아세트아미드

[1599] 표제 화합물을 실시예 96의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디하드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (단계 3, 100 mg, 0.183 mmol), 2 당량의 아세트산 무수물 및 4 당량의 트리에틸아민을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 15.4분 내 0-3.8% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (70 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.90분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 449.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1600] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.15 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

[1601] 실시예 114:

[1602] 1-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)-3-메틸우레아



[1603]

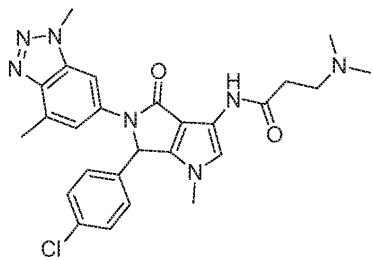
[1604] 단계 1: 1-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)-3-메틸우레아

[1605] 표제 화합물을 실시예 111에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디하드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 113의 단계 3, 100 mg, 0.183 mmol) 및 4 당량의 N-메틸-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (실시예 9의 단계 1)를 사용하여 제조하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 20분 내 0-7% MeOH; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 SFC (칼럼: 레프로실 70 NH₂ 250 x 30 mm, 5 μm, 70A, 닥터 마이쉬; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 25% MeOH, 6분 내 25-30% MeOH, 1분 내 30-50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (19 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.90분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 464.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1606] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.61 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H).

[1607] 실시예 115:

[1608] N-(6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)-3-(디메틸아미노)프로판아미드



[1609]

표제 화합물을 실시예 110에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 113의 단계 3, 128 mg, 0.235 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: (20%암모니아/MeOH)/DCM; 구배: 16분 내 0-8.0%(20%암모니아/MeOH)에 이어서 3.8분 내 10%(20%암모니아/MeOH); 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (13 mg)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.75분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 506.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1611]

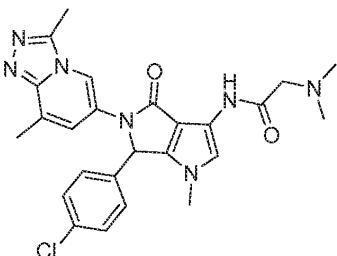
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 – 7.19 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.60 – 2.42 (m, 7H), 2.22 (s, 6H).

[1612]

실시예 116:

[1613]

N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드



[1614]

DIEA (0.136 mL, 0.778 mmol)를 DMF (3 mL) 중 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 103의 단계 1, 86 mg, 0.156 mmol) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (20.86 mg, 0.202 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 20분 내 0-10% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (60 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.67분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 492.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1616]

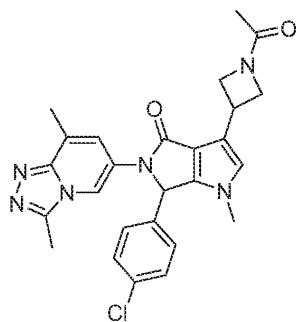
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.30 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.14 – 2.98 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

[1617]

실시예 117:

[1618]

3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1619]

단계 1: (E)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1620]

THF (100 mL) 중 트리에틸 포스폰아세테이트 (8.87 mL, 44.7 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 KOTBu (5.02 g, 44.7 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이어서, THF (30 mL) 중 N-Boc 보호된 아제티딘-3-카르복스알데히드 (4.60 g, 24.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 1N HCl (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (175 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 16.7분 내 0-31% EtOAc; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.04 g, 90% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. Rt: 0.75분 (LC-MS 1); Rf: 0.75 (헥산/EtOAc 1:1).

[1621]

단계 2: 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1622]

Et₂O (50 mL) 및 DMSO (25 mL) 중 (E)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (단계 1, 4 g, 15.67 mmol) 및 p-톨루엔술포닐메틸 이소시아나이드 (3.73 g, 19.11 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 NaH (0.846 g, 21.15 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 염수 (100 mL)로 켄칭하고, Et₂O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 18.9분 내 0-67.4% EtOAc; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.38 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.98분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 295.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1623]

단계 3: 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1624]

DMF (50 mL) 중 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 2, 3.38 g, 11.48 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 0°C에서 NaH (0.551 g, 13.78 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.862 mL, 13.78 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (75 mL)으로 켄칭하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 16.3분 내 0-60.1% EtOAc; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.49 g)을 무색 오일로서 수득하였다. Rt: 1.09분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 309.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1625]

단계 4: 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1626]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 8에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 3, 1 g, 3.24 mmol)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl의 포화 수용액으로 켄칭하였다. 조물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 13.1분 내 0-50% EtOAc; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.24 g, 80% 순도)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.29분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 449.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1627]

단계 5: 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1628]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제

티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 4, 400 mg, 0.891 mmol) 및 3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-아민 (실시예 3의 단계 4, 159 mg, 0.980 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 13.1분 내 0-50% EtOAc; 유량: 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (360 mg, 85% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.22분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 593.4 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1630] 단계 6: 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산

[1631] THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 5, 360 mg, 0.607 mmol)의 교반 용액에 수성 2N NaOH (3.03 mL, 6.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 20시간 동안 교반하고, 농축시키고, 수성 1N HCl (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 표제 화합물 (324 mg, 85% 순도)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1632] 단계 7: tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1633] DCM (5 mL) 중 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 (단계 6, 324 mg, 0.573 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 실온에서 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (0.106 mL, 0.803 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (100 mL)으로 켄칭하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (100 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 13.4분 내 0-9.5% EtOAc; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (181 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.08분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 547.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1634] 단계 8: 3-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1635] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (단계 7, 180 mg, 0.329 mmol)의 교반 용액에 TFA (254 μL, 3.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액으로 켄칭하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/(MeOH/NH₄OH:80/20); 구배: 11분 내 5-10% (MeOH/NH₄OH:80/20), 7.9분 10% (MeOH/NH₄OH:80/20); 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (79 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.65분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 447.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1636] 단계 9: 3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

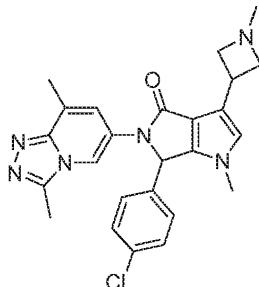
[1637] DCM (1 mL) 중 3-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (단계 8, 38 mg, 0.085 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 NET₃ (0.047 mL, 0.340 mmol) 및 Ac₂O (0.016 mL, 0.170 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물 (75 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 10분 내 5-10% MeOH, 4.8분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (28 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.81분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 489.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1638] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.65 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.42

(s, 3H), 1.82 – 1.67 (m, 3H).

[1639] 실시예 118:

[1640] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1641]

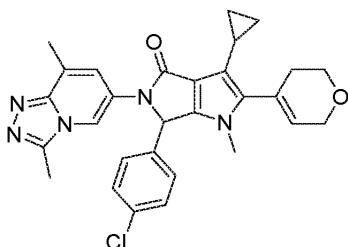
[1642] MeOH (2 mL) 중 3-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 117의 단계 8, 38 mg, 0.085 mmol)의 교반 용액에 포름알데히드 (0.023 mL, 0.255 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분 후, NaB(OAc)₃H (90 mg, 0.425 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (75 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/(MeOH/NH₄OH:80/20); 구배: 12분 내 0-10% (MeOH/NH₄OH:80/20), 7.3분 10% (MeOH/NH₄OH:80/20); 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (20 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.67분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 461.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1643]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (s, 1H), 7.48 – 7.23 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.68 – 3.44 (m, 3H), 3.28 – 3.17 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

[1644] 실시예 119:

[1645] 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1646]

[1647] 단계 1: 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1648]

CHCl₃ (15 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 35의 단계 4, 460 mg, 1.065 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 NBS (190 mg, 1.065 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 염수 (50 mL)로 켄칭하고, DCM (2 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 10.4분 내 0-7.4% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 Et₂O 중 연화처리하여 표제 화합물 (489 mg, 85% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.15분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 512.2 [M+H]⁺

(LC-MS 1).

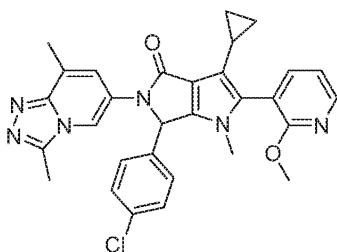
[1649] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-2-(3,6-디히드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1650] 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (2 mL) 중 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (단계 1, 200 mg, 0.392 mmol), 3,6-디히드로-2H-페란-4-보론산 피나콜 (165 mg, 0.783 mmol), K_3PO_4 (332 mg, 1.566 mmol) 및 $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ 부가물 (63.9 mg, 0.078 mmol)의 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 의 포화 수용액 (75 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, $NaHCO_3$ 의 포화 수용액 (75 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 10.2분 내 0-8.5% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 SFC (칼럼: 레프로실 70 NH₂ 250 x 30 mm, 5 μ m, 70A, 닥터 마이쉬; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 23% MeOH, 6분 내 25-28% MeOH, 1분 내 28-50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (95 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.05분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 514.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1651] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.11 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 5.89 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.02 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.15 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 1H), 1.16 - 1.05 (m, 1H), 1.04 - 0.89 (m, 1H), 0.88 - 0.73 (m, 2H).

[1652] 실시예 120:

[1653] 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



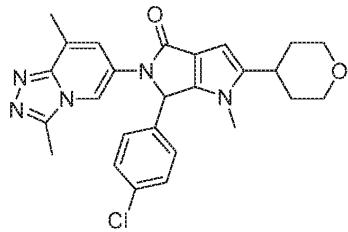
[1654]

[1655] 표제 화합물을 실시예 119의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 2-메톡시-3-페리딘보론산 (64.7 mg, 0.423 mmol, 1.5 당량)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 10.2분 내 0-6.8% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 HPLC (길순 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. 유량: 30 mL/분. 구배: 20분 내 5-50% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (42 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.12분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 539.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1656] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 0.65 (m, 4H).

[1657] 실시예 121:

[1658] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1659]

[1660] EtOH (5 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온 (실시예 31의 단계 6, 150 mg, 0.316 mmol) 및 Pd(OH)₂/C20% 습윤50% (44.4 mg)의 혼합물을 수소 분위기 (0.1 bar) 하에 실온에서 18.5시간 동안 전탕시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 12분 내 0~10% MeOH; 0.6분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 SFC (칼럼: PPU 250 x 30 mm, 5 μm, 101A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 19% MeOH, 6분 내 19~24% MeOH, 1분 내 24~50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물을 (51 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.90분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 476.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1661]

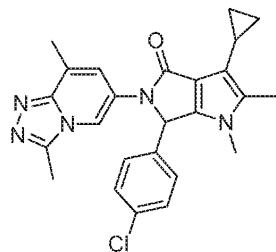
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (s, 1H), 7.51 – 7.11 (m, 5H), 6.46 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.96 – 3.75 (m, 2H), 3.52 – 3.31 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.82 (dq, J = 11.3, 6.1, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.82 – 1.46 (m, 4H).

[1662]

실시예 122:

[1663]

6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1,2-디메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온



[1664]

[1665]

표제 화합물을 실시예 119의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 트리메틸보록신 (0.137 mL, 0.979 mmol, 5 당량)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 11.2분 내 0~7% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 SFC (칼럼: PFP 250 x 30 mm, 5 μm, 120A, ES 인더스트리즈(ES Industries); 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 15% MeOH, 6분 내 15~20% MeOH, 1분 내 20~50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분) 및 후속 정제용 HPLC (길슨 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 mm. 유량: 30 mL/분. 구배: 20분 내 5~100% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 (17 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.06분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 446.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1666]

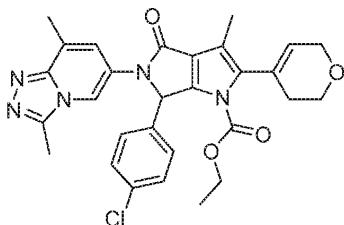
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 – 8.18 (m, 1H), 7.44 – 7.15 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 1H), 1.10 – 0.64 (m, 4H).

[1667]

실시예 123:

[1668]

에틸 6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-1(4H)-카르복실레이트



[1669]

단계 1: 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온

[1671]

표제 화합물을 실시예 119의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 3의 단계 10, 341 mg, 0.870 mmol)을 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 2분 0% MeOH, 11분 내 0-10% MeOH; 2분 10% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (247 mg, 92% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.95분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 472.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1672]

단계 2: 에틸 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-카르복실레이트

[1673]

DCM (5 mL) 중 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (단계 1, 245 mg, 0.520 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 NEt₃ (0.218 mL, 1.561 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (0.075 mL, 0.781 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 (75 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 13분 내 0-5% MeOH; 0.8분 5% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (201 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.13분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 544.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1674]

단계 3: 에틸 6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디히드로-2H-파란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-카르복실레이트

[1675]

표제 화합물을 실시예 119의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 에틸 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-카르복실레이트 (단계 2, 100 mg, 0.184 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 15분 내 0-10% MeOH, 3분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 SFC (칼럼: PFP 250 x 30 mm, 5 μm, 120A, ES 인더스트리즈; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 15% MeOH, 6분 내 15-20% MeOH, 1분 내 20-50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (10 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.06분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 546.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1676]

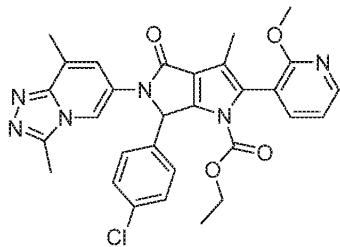
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (s, 1H), 7.39 - 7.06 (m, 5H), 6.54 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.26 - 3.99 (m, 5H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.15 - 0.92 (m, 4H).

[1677]

실시예 124:

[1678]

에틸 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-2-(2-메톡시파리딘-3-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-카르복실레이트



[1679]

표제 화합물을 실시예 119의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 에틸 2-브로모-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-1(4H)-카르복실레이트 (실시예 123의 단계 2, 100 mg, 0.184 mmol), 2-메톡시-3-피리딘보론산 (56.4 mg, 0.368 mmol), K₃PO₄ (156 mg, 0.737 mmol)를 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 15분 내 0-10% MeOH, 0.3 분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정체용 HPLC (길순 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm. 유량: 30 mL/분. 구배: 20분 내 5-100% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV) 및 후속 SFC (칼럼: PPU 250 x 30 mm, 5 μm, 101A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 20% MeOH, 6분 내 20-25% MeOH, 1분 내 25-50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.10분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 571.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1681]

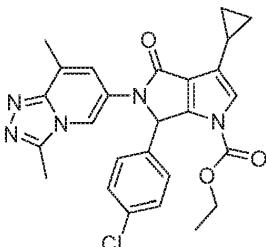
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 – 8.33 (m, 1H), 8.26 – 8.08 (m, 1H), 7.80 – 7.56 (m, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 5H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 6.77 – 6.50 (m, 1H), 4.08 – 3.83 (m, 2H), 3.82 – 3.65 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12 – 1.94 (m, 3H), 0.93 – 0.67 (m, 3H).

[1682]

실시예 125:

[1683]

에틸 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-4-옥소-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-1(4H)-카르복실레이트



[1684]

단계 1: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-(히드록시)메틸)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1686]

톨루엔 (10 mL) 중 에틸 2-((4-클로로페닐)((3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (실시예 15의 단계 1, 380 mg, 0.639 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 실온에서 헥산 중 디메틸알루미늄 클로라이드 (3.84 mL, 3.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하고, 로셀 염의 포화 수용액 (100 mL)으로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 15분 내 0-10% MeOH, 4.7분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (206 mg, 80% 순도)을 수득하였다. Rt: 0.89분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 448.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1687]

단계 2: 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

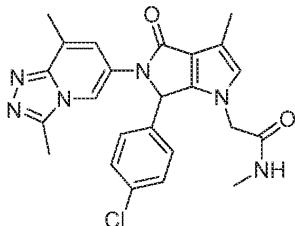
- [1688] THF (10 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-(하드록시메틸)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (단계 1, 205 mg, 0.458 mmol)의 교반 용액에 수성 1N NaOH (4.58 mL, 4.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 1N NaOH (75 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 12분 내 0-10% MeOH, 0.1분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 80% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.93분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 418.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).
- [1689] 단계 3: 에틸 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-4-옥소-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-1(4H)-카르복실레이트
- [1690] 표제 화합물을 실시예 123의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 6-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (단계 2, 110 mg, 0.263 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 11.6분 내 0-9% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 SFC (칼럼: 레프로실 70 NH₂ 250 x 30 mm, 5 μm, 70A, 닥터 마이쉬; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 16% MeOH, 6분 내 16-21% MeOH, 1분 내 21-50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분) 및 후속 정제용 HPLC (길슨 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μm. 유량: 30 mL/분. 구배: 20분 내 5-100% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (26 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.14분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 490.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);
- [1691] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 6H), 6.55 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 - 0.78 (m, 4H).
- [1692] 실시예 126:
- [1693] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-1-(1-메틸-2-옥소파롤리딘-3-일)-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온
-
- [1694]
- [1695] DMF (4 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-3-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 (실시예 3의 단계 10, 100 mg, 0.255 mmol)의 교반 용액에 Ar 하에 NaH (13.27 mg, 0.332 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 후, 3-브로모-1-메틸파롤리딘-2-온 (54.5 mg, 0.306 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (75 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, NaHCO₃의 포화 수용액 (75 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 12분 내 0-10% MeOH, 2분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분) 및 후속 SFC에 의해 정제하여 부분입체이성질체 A 12 mg 및 부분입체이성질체 B 25 mg을 수득하였다.
- [1696] 부분입체이성질체 A. Rt: 0.84분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 489.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); Rf: 0.29 (DCM/MeOH 9:1);
- [1697] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.81 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 0.95 - 0.78 (m, 1H).

[1698] 부분입체이성질체 B. Rt: 0.83분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 489.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); Rf: 0.36 (DCM/MeOH 9:1);

[1699] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.19 (m, 5H), 6.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.56 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 – 1.95 (m, 2H).

[1700] 실시예 127:

[1701] 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)-N-메틸아세트아미드



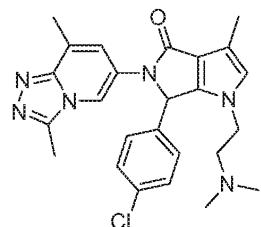
[1702]

[1703] 표제 화합물을 실시예 126에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 브로모-N-메틸아세트아미드 (42.7 mg, 0.281 mmol, 1.1 당량)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 12분 내 0-10% MeOH, 3.9분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 SFC (칼럼: PPU 250 x 30 mm, 5 μm, 100A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 21% MeOH, 6분 내 21-26% MeOH, 1분 내 26-50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물을 무색 고체 (14 mg)로서 수득하였다. Rt: 0.75분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 463.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1704] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.36 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.52 – 2.49 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[1705] 실시예 128:

[1706] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



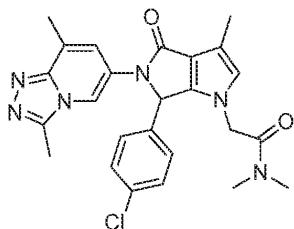
[1707]

[1708] 표제 화합물을 실시예 126에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 디메틸아미노에틸 브로마이드 히드로브로마이드 (71.3 mg, 0.306 mmol, 1.2 당량) 및 3 당량의 NaH를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 12분 내 0-10% MeOH, 3.6분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물을 무색 고체 (65 mg)로서 수득하였다. Rt: 0.62분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 463.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1709] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 3.57 – 3.44 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 7H).

[1710] 실시예 129:

[1711] 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[1712]

[1713] 단계 1: 에틸 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)아세테이트

[1714]

표제 화합물을 실시예 126에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 에틸 브로모아세테이트 (0.056 mL, 0.505 mmol, 1.1 당량)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 12.3분 내 0~9.1% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (182 mg, 93% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.97분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 478.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1715]

단계 2: 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[1716]

2-mL MW 플라스크에 에틸 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-3-메틸-4-옥소-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-1(4H)-일)아세테이트 (단계 1, 180 mg, 0.377 mmol) 및 에탄올 중 5.6 M 디메틸아민 (3363 μL, 18.83 mmol)을 도입하였다. 반응 혼합물을 MW 하에 100°C에서 30분 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 11.5분 내 0~8.7% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 SFC (칼럼: PPU 250 x 30 mm, 5 μm, 100A, 프린스턴; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 21% MeOH, 6분 내 21~25% MeOH, 1분 내 25~50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물을 무색 고체 (48 mg)로서 수득하였다. Rt: 0.83분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 477.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1717]

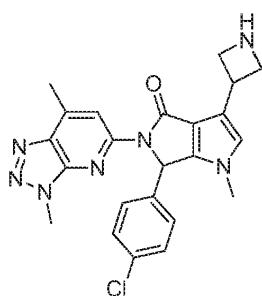
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 ~ 7.29 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.77 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[1718]

실시예 130:

[1719]

3-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1720]

단계 1: 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트

[1722]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 9에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3-카르복실레이트 (실시예 117의 단계 4, 400 mg, 0.891 mmol) 및 3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-아민 (실시예 1의 단계 5, 160 mg,

0.980 mmol)을 사용하여 제조하였다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/EtOAc; 구배: 15.6분 내 0-6.2% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 HPLC (길슨 gx-281. 칼럼: 선파이어 C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. 유량: 30 mL/분. 구배: 20분 내 5-100% B; A = H₂O 중 0.1% TFA, B = CH₃CN. 검출: UV)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (163 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.35분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 594.4 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1723] 단계 2: 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산

[1724] 표제 화합물을 실시예 117의 단계 6에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 1, 160 mg, 0.269 mmol)를 사용하여 제조하였다. Rt: 1.16분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 566.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1725] 단계 3: tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]페롤-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1726] 표제 화합물을 실시예 117의 단계 7에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)-2-((4-클로로페닐)((3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실산 (단계 2, 150 mg, 0.265 mmol)을 사용하여 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 13분 내 0-100% EtOAc, 1분 100% EtOAc; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.30분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 548.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

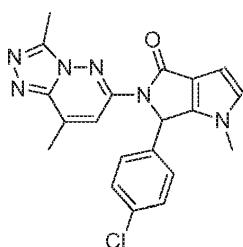
[1727] 단계 4: 3-(아제티딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-5,6-디하이드로피롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1728] 표제 화합물을 실시예 117의 단계 8에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 tert-부틸 3-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,7-디메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-5-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]페롤-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (단계 3, 110 mg, 0.201 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 12분 내 0-10% MeOH, 1.9분 10% MeOH; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (62 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.82분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 448.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1729] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 - 8.20 (m, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 4H), 6.97 - 6.58 (m, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 5H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.76 - 3.42 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

[1730] 실시예 131:

[1731] 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디하이드로피롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1732]

[1733] 단계 1: 6-클로로-3-히드라지닐-4-메틸페리다진

[1734] 3,6-디클로로-4-메틸페리다진 (24.8 g, 152 mmol) 및 히드라진 수화물 (113 mL, 2282 mmol)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOH로 희석하고, 6시간 동안 기계적으로 교반하였다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (6.96 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.32분 (LC-MS 1);

ESI-MS m/z : 159.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1735] 단계 2: 6-클로로-3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진

[1736] AcOH (50 mL) 중 6-클로로-3-히드라지닐-4-메틸피리다진 (단계 1, 6.96 g, 41.3 mmol)을 100°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, DCM 및 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH; 구배: 33.3분 내 0-6% MeOH; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.214 g)을 연분홍색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.59분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 183.0 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1737] 단계 3: 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1738] DMSO (20 mL) 중 메틸 피롤-3-카르복실레이트 (2.5 g, 19.98 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 KOH (1.681 g, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 메틸 아이오다이드 (1.874 mL, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 1N HCl (200 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 x 200 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 5.6분 내 0-3% EtOAc, 16분 내 3-16% EtOAc, 16% EtOAc 5분; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (2.74 g)을 무색 오일로서 수득하였다. Rt: 0.65분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 140.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1739] 단계 4: 메틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1740] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 8에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 메틸 1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 3, 2.74 g, 19.69 mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 2분 내 0-2% EtOAc, 9.8분 내 2-9.4% EtOAc, 6분 내 9.4-20.8% EtOAc, 20.8% EtOAc 0.5분, 2.2분 내 20.8-25% EtOAc, 25% EtOAc 2.2분; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.95 g, 92% 순도)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.06분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 262.1 $[M-17]^+$ (LC-MS 1).

[1741] 단계 5: 메틸 2-(아지도(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1742] 1-클로로- $N,N,2$ -트리메틸-1-프로페닐아민 (2.020 mL, 15.27 mmol)을 실온에서 DCM (60 mL) 중 메틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 4, 2.847 g, 10.18 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (4.26 mL, 30.5 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아지드 (3.47 g, 12.21 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 15시간 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 1회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/헥산; 구배: 12.2분 내 0%에서 7.3% EtOAc; 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.561 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.27분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 277.1 $[M-27]^+$ (LC-MS 1).

[1743] 단계 6: 메틸 2-(아미노(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트

[1744] MeOH (50 mL) 중 메틸 2-(아지도(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 5, 2.56 g, 8.40 mmol) 및 Ra-Ni (데구사, 0.72 g)의 혼합물을 수소 분위기 (0.1 bar) 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 추가의 Ra-Ni (데구사, 0.5 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 5시간 실온에서 교반하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (2.26 g)을 적색빛 오일로서 수득하였다. Rf = 0.19 (50% EtOAc/헥산); Rt: 0.72분 (LC-MS 1); MS m/z : 279.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1745] 단계 7: 6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로피롤로[3,4-b]피롤-4(1H)-온

[1746] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 메틸 2-(아미노(4-클로로페닐)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (단계 6, 2.26 g, 7.86 mmol)를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하고, 로렐 염의 포화 수용액으로 희석하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, DCM으로 추

출하였다. 조 물질을 EtOAc 중 연화처리하여 표제 화합물 (1.768 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.79분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 247.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

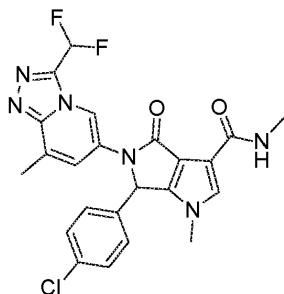
[1747] 단계 8: 6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1748] 디옥산 (3 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (단계 7, 100 mg, 0.405 mmol), 6-클로로-3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진 (단계 2, 148 mg, 0.811 mmol), Pd_2dba_3 (37.1 mg, 0.041 mmol), Xantphos (46.9 mg, 0.081 mmol) 및 탄산세슘 (264 mg, 0.811 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알 내에서 아르곤 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 배리안 PL-티올 MP SPE 카트리지 (금속 트레이스를 제거하기 위함)을 통해 MeOH로 용리하면서 여과하였다. 농축시킨 후, 생성된 물질을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 12.6분 내 0~5.5% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성된 물질을 정제용 비카랄 SFC (칼럼: 레프로실 70 NH₂ (250 x 30 mm, 5 μ m, 70A, 닥터 마이쉬; 용리액: MeOH/scCO₂; 구배: 1분 13% MeOH, 6분 내 13~18% MeOH, 1분 내 18~50% MeOH, 1.5분 50% MeOH; 유량: 100 mL/분)에 의해 추가로 정제하고, 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (55 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.95분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 393.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1);

[1749] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.39 ~ 7.46 (m, 4H), 7.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.61 ~ 2.53 (m, 6H).

[1750] 실시예 132:

[1751] 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복스아미드



[1752]

[1753] 단계 1: 디에틸 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실레이트

[1754] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 디에틸 2-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실레이트 (실시예 93의 단계 2, 3.96 g, 10.28 mmol) 및 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-아민 (실시예 107의 단계 3, 2.038 g, 10.28 mmol)을 사용하여 제조하였다. 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-아민을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 22.7분 내 0~4.4% MeOH; 유량: 85 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 디에틸 에테르 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (3.5 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.16분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 546.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

[1755] 단계 2: 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-페롤-3,4-디카르복실산 및 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르복실산

[1756] 표제 화합물을 실시예 93의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하나 디에틸 2-((4-클로로페닐)((3-(디플

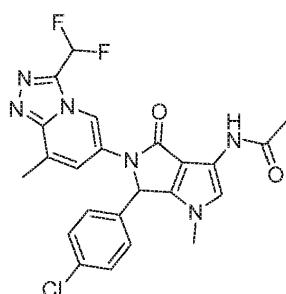
루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실레이트(단계 1, 3.5 g, 6.41 mmol)를 사용하여 수득하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 산성화 후, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산 (467 mg, 76% 순도)을 수득하였다. Rt: 0.87분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 472.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1). 여과물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 중 연화처리하여 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실산 (2.235 g)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.75분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 490.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1757] 단계 3: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-N,1-디메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복스아미드

[1758] DMF (3 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산 (단계 2, 200 mg, 0.322 mmol), 메틸아민 히드로클로라이드 (109 mg, 1.611 mmol), TBTU (134 mg, 0.419 mmol) 및 DIEA (0.281 mL, 1.611 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 15분 동안 교반하고, EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: (20%암모니아/MeOH)/DCM; 구배: 16분 내 0-7% (20%암모니아/MeOH); 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (122 mg)을 수득하였다. Rt: 0.92분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 485.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1759] 실시예 133:

[1760] N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-일)아세트아미드



[1761]

[1762] 단계 1: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산

[1763] 1-클로로-N,N,2-트리메틸-1-프로페닐아민 (0.894 mL, 6.76 mmol)을 DCM 중 2-((4-클로로페닐)((3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)아미노)메틸)-1-메틸-1H-피롤-3,4-디카르복실산 (실시예 132의 단계 2, 2.23 g, 4.51 mmol)의 교반 혼탁액에 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 중 연화처리하여 표제 화합물 (2.35 g, 90% 순도)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.87분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 472.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1764] 단계 2: 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르보닐 아지드

[1765] 아지드화나트륨 (0.350 g, 5.38 mmol) 및 DIEA (3.13 mL, 17.93 mmol)를 0°C에서 DMF (30 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-b]피롤-3-카르복실산 (단계 1, 2.35 g, 4.48 mmol) 및 TBTU (2.015 g, 6.28 mmol)의 교반 혼탁액에 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 아지드화나트륨 (0.350 g, 5.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 Et₂O 중 연화

처리하여 표제 화합물 (2 g)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.02분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 497.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1766] 단계 3: tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트

[1767] tert-부탄올 (4 mL)을 틀루엔 (40 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-카르보닐 아지드 (단계 2, 2 g, 3.82 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 20분 내 0-5% MeOH; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (983 mg)을 연분홍색 고체로서 수득하였다. Rt: 1.18분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 543.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1768] 단계 4: 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온

[1769] HCl (디옥산 중 4N, 15 mL, 60.0 mmol)을 냉각된 (0-5°C, 빙조에 의해) tert-부틸 (6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)카르바메이트 (단계 3, 980 mg, 1.805 mmol)에 아르곤 하에 첨가하였다. 5분 후, 빙조를 제거하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켜 표제 화합물 (995 mg, 94% 순도)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.81분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 443.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

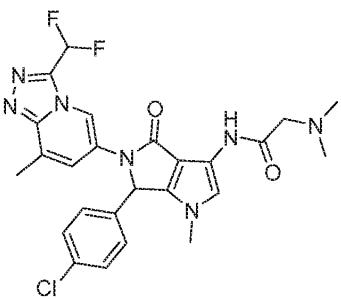
[1770] 단계 5: N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드

[1771] Ac₂O (0.048 mL, 0.511 mmol)를 트리에틸아민 (0.178 mL, 1.277 mmol) 및 DCM (5 mL) 중 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (단계 4, 150 mg, 0.255 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, DCM/물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: MeOH/DCM; 구배: 14.5분 내 0-5.4% MeOH; 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 Et₂O 중 후속 연화 처리하여 표제 화합물 (96 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.92분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 485.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1);

[1772] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

[1773] 실시예 134:

[1774] N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드



[1775]

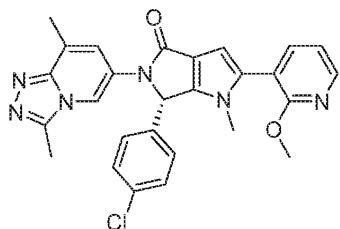
[1776] DIEA (0.178 mL, 1.021 mmol)를 DMF (3 mL) 중 3-아미노-6-(4-클로로페닐)-5-(3-(디플루오로메틸)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디히드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 (실시예 133의 단계

4, 150 mg, 0.255 mmol), TBTU (107 mg, 0.332 mmol) 및 N,N-디메틸글리신 (29.0 mg, 0.281 mmol)의 교반 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, EtOAc/물로 회석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비플래쉬 이스코상에서 실리카 젤 크로마토그래피 (용리액: (20%암모니아/MeOH)/DCM; 구배: 14.5분 내 0-7% (20%암모니아/MeOH); 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하고, 생성된 물질을 Et_2O 중 후속 연화처리하여 표제 화합물 (76 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. Rt: 0.76분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 528.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1);

[1777] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.86 - 7.51 (m, 2H), 7.38 (s, 4H), 7.31 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

[1778] 실시예 135:

[1779] (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-2-(2-메톡시파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온



[1780]

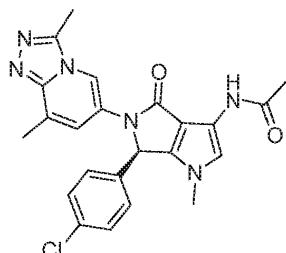
[1781] 표제 화합물을 실시예 30에 기재된 화합물의 키랄 분리에 의해 수득하였다.

[1782] (R)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-2-(2-메톡시파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 t_{R} : 23.00분 (시스템: 라크롬(LaChrome) 분석용 HPLC; 칼럼: 키랄팩 AD 5 μm , 4.6 x 250 mm; 이동상: MeOH/EtOH 50/50; 유량: 0.9 mL/분; 검출 UV: 210 nm); Rt: 1.00분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 499.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1783] (S)-6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-2-(2-메톡시파리딘-3-일)-1-메틸-5,6-디히드로파롤로[3,4-b]파롤-4(1H)-온 t_{R} : 9.99분 (시스템: 라크롬 분석용 HPLC; 칼럼: 키랄팩 AD 5 μm , 4.6 x 250 mm; 이동상: MeOH/EtOH 1:1; 유량: 0.9 mL/분; 검출 UV: 210 nm).

[1784] 실시예 136:

[1785] (R)-N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로파롤로[3,4-b]파롤-3-일)아세트아미드



[1786]

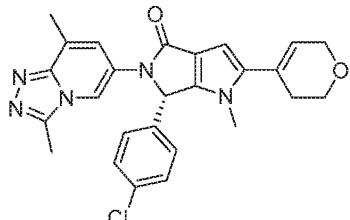
[1787] 표제 화합물을 실시예 103에 기재된 화합물의 키랄 분리에 의해 수득하였다.

[1788] (R)-N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라히드로파롤로[3,4-b]파롤-3-일)아세트아미드 t_{R} : 17.47분 (칼럼: 키랄팩 AD-H 5 μm , 4.6 x 250 mm; 이동상: 헵탄/ MeOH/EtOH 50/25/25; 유량: 0.9 mL/분; 검출 UV: 220 nm); Rt: 0.79분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z : 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

[1789] (S)-N-(6-(4-클로로페닐)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-4-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로페롤로[3,4-b]페롤-3-일)아세트아미드. t_R : 4.93분 (칼럼: 키랄팩 AD-H 5 μm , 4.6 x 250 mm; 이동상: 헵탄/MeOH/EtOH 50/25/25; 유량: 0.9 mL/분; 검출 UV: 220 nm).

[1790] 실시예 137:

[1791] (R)-6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디하이드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디하이드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온



[1792]

[1793] 표제 화합물을 실시예 31에 기재된 화합물의 SFC 키랄 분리 및 각각의 거울상이성질체의 비키랄 SFC 및 Et₂O 중 연화처리에 의한 후속 정제에 의해 수득하였다.

[1794] (R)-6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디하이드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디하이드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 t_R : 5.41분 (시스템: 워터스 인베스티게이터(Waters Investigator) SFC: 키라셀 OD-H 5 μm , 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 70/30; 유량: 4 mL/분; 검출 DAD: 250-300 nm); Rt: 0.93분 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 474.3 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

[1795] (S)-6-(4-클로로페닐)-2-(3,6-디하이드로-2H-페란-4-일)-5-(3,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1-메틸-5,6-디하이드로페롤로[3,4-b]페롤-4(1H)-온 t_R : 3.63분 (시스템: 워터스 인베스티게이터 SFC: 키라셀 OD-H 5 μm , 4.6 x 250 mm; 이동상: scCO₂/MeOH 70/30; 유량: 4 mL/분; 검출 DAD: 250-300 nm).

[1796] 검정

[1797] 본 발명에 따른 화합물의 활성을 하기 방법에 의해 평가할 수 있다.

[1798] BRD2, BRD3, 및 BRD4에 대한 TR-FRET 시험관내 결합 검정:

[1799] 모든 검정을 384-웰 마이크로타이터 플레이트에서 수행하였다. 각각의 검정 플레이트는 40종의 시험 화합물, 플러스 16종의 고- 및 16종의 저 대조군에 대한 8-포인트 연속 희석물을 함유하였다. 액체 취급 및 인큐베이션 단계는 로봇 아암이 장착된 이노바딘 나노드롭 익스프레스(Innovadyne Nanodrop Express) (써모 캣엑스(Thermo CatX), 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)/캘리퍼 트위스터(Caliper Twister) II) 및 인큐베이터 (리코닉(Liconic) STX40, 써모 시토마트(Thermo Cytomat) 2C450) 상에서 수행하였다. 검정 플레이트를 허밍버드(HummingBird) 나노분배기 (진서 애널리틱(Zinsser Analytic))로 90% DMSO 중 화합물 용액의 웰당 50nL의 첨가에 의해 제조하였다. 웰당 4.5 μL 의 브로모 도메인 단백질 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈(Tween)20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 45nM His-Brd2(60-472) 또는 45nM His-Brd3(20-477) 또는 45nM His-Brd4(44-477), 모든 단백질은 사내 제조됨) 및 웰당 4.5 μL 의 웹티드 용액 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 60nM 아세틸-히스톤 H4 (AcK 5, 8, 12, 16) (바이오신탄 게엠베하(Biosyntan GmbH)))의 단계적 첨가에 의해 검정을 시작하였다. 반응물을 30°C에서 35분 동안 인큐베이션하였다. 후속적으로, 웰당 4.5 μL 검출 믹스 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 3nM Eu-표지된 항-His6 항체, 21nM 스트렙타비딘-알로피코시아닌)를 첨가하였다. 30°C에서 35분 인큐베이션 후에, 플레이트를 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer EnVision) 다중표지 판독기에서 측정하였다. 50% 억제를 유발하는 농도 (IC₅₀ 값)를 상이한 화합물 농도에서의 퍼센트 억제 값으로부터 비-선형 회귀 분석에 의해 결정하였다.

[1800] CREBBP에 대한 알파스크린 시험관내 결합 검정

[1801] 브로모도메인 선택성을 평가하기 위해, 본 발명자들은 CREBBP 유전자에 의해 코딩된 브로모도메인을 사용하여 결합 검정을 설정하였다. 화합물을 유사한 프로토콜을 사용하여, 검출 판독으로서 TR-FRET 대신 알파스크린 (증폭 발광 근접 동질 검정, 퍼킨 엘머)을 사용하는 CREBBP 검정에서 시험하였다. 웰당 4.5 μL 의 브로모 도메인 단백질 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 60nM 아세틸-히스톤 H4 (AcK 5, 8, 12, 16) (바이오신탄 게엠베하(Biosyntan GmbH)))의 단계적 첨가에 의해 검정을 시작하였다. 반응물을 30°C에서 35분 동안 인큐베이션하였다. 후속적으로, 웰당 4.5 μL 검출 믹스 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트윈20, 0.1% BSA, 50mM NaCl, 3nM Eu-표지된 항-His6 항체, 21nM 스트렙타비딘-알로피코시아닌)를 첨가하였다. 30°C에서 35분 인큐베이션 후에, 플레이트를 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer EnVision) 다중표지 판독기에서 측정하였다. 50% 억제를 유발하는 농도 (IC₅₀ 값)를 상이한 화합물 농도에서의 퍼센트 억제 값으로부터 비-선형 회귀 분석에 의해 결정하였다.

인 단백질 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트원20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 324nM His-CREBBP(1081-1197) (비바 바이오텍 리미티드(Viva Biotech Ltd.)에서의 통상의 제품)) 및 웰당 4.5 μ L의 웹티드 용액 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트원20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 120nM 아세틸-히스톤 H4 (AcK 5, 8, 12) (바이오신탄 게엠베하))의 단계적 첨가에 의해 검정을 시작하였다. 반응물을 30°C에서 35분 동안 인큐베이션하였다. 후속적으로 웰당 4.5 μ L 검출 믹스 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.005% 트원20, 0.02% BSA, 150mM NaCl, 45 μ g/ml Ni-킬레이트 수용자 비드, 45 μ g/ml 스트렙타비딘-공여자 비드) (퍼킨 엘머)를 첨가하였다. 실온에서 60분 인큐베이션 후에, 플레이트를 퍼킨 엘머 엔비전 다중표지 판독기에서 측정하였다. IC50 값을 상이한 화합물 농도에서의 퍼센트 억제 값을으로부터 비-선형 회귀 분석에 의해 결정하였다.

[1802] 추가의 브로모도메인 선택성 프로파일링의 경우에, 추가의 패널 검정을 개별 검정에 특이적인 사소한 변형을 갖는 유사 프로토콜을 사용하고, 검출을 위해 TR-FRET 또는 알파스크린을 사용하여 수행하였다.

화합물 희석물의 제조

[1804] 시험 화합물을 DMSO (10 mM) 중에 용해시키고, 고유한 2D 매트릭스를 갖는 1.4mL 편평 바닥 또는 V형 매트릭스 투브로 옮겼다. 원액을 즉시 사용하지 않는 경우에 +2°C에서 저장하였다. 시험 절차를 위해, 바이알을 해동시키고 스캐너에 의해 확인하였으며, 여기서 후속 작업 단계를 안내하는 작업 시트를 생성하였다. 화합물 희석물을 96웰 플레이트에서 제조하였다. 이 포맷은, 원하는 경우에 4종의 참조 화합물을 포함하여 (선행 기술로부터 공지된 BET 억제제, 본원에 개시된 유형의 이러한 및 다른 검정을 위함), 8종의 농도 (단일 포인트)에서 최대 40종의 개별 시험 화합물의 검정을 가능하게 하였다. 희석 프로토콜은 "사전-희석 플레이트", "마스터 플레이트" 및 "검정 플레이트"의 제조를 포함하였다.

[1805] 사전-희석 플레이트: 폴리프로필렌 96-웰 플레이트를 사전-희석 플레이트로서 사용하였다. 플레이트 위치 A1-A10에 대해 각각 10종의 시험 화합물, A11에서 1종의 표준 화합물 및 A12에서 1종의 DMSO 대조군을 포함하는 총 4개의 사전-희석 플레이트를 제조하였다. 모든 희석 단계는 해밀턴스타(HamiltonSTAR) 로봇 상에서 수행하였다.

[1806] 마스터 플레이트: 4개의 "사전-희석 플레이트"의 표준 화합물 및 대조군을 포함하여 개별 화합물 희석물 30 μ L 을 90% DMSO 중 각각 하기 농도 10000, 3003, 1000, 300, 100, 30, 10 및 3 μ M을 포함하는 384-웰 "마스터 플레이트"로 옮겼다.

[1807] 검정 플레이트: 이어서, "마스터 플레이트"의 각각의 화합물 희석물 50nL을 헤밍버드 384-채널 분배기에 의해 384-웰 "검정 플레이트" 내로 피펫팅함으로써 동일한 "검정 플레이트"를 제조하였다. 이들 플레이트를 검정에 직접 사용하였고, 이는 13.55 μ L의 총 부피로 수행하였다. 이는 검정에서 37, 11, 3.7, 1.1, 0.37, 0.11, 0.037 및 0.011 μ M의 최종 화합물 농도 및 0.37%의 최종 DMSO 농도를 생성하였다.

세포 성장 억제 검정

[1809] 인간 백혈병 세포주 MV-4-11, THP-1 및 K-562를 사용하여 세포 증식 및 생존율에 대한 BET 억제제의 효과를 특징화하였다. 세포는 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection) (ATCC)으로부터 입수하였고, 가습 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 하기 배지: MV-4-11: DMEM 고 글루코스 (애니메드(Animed) # 1-26F01-I), 10% FCS (애니메드 # 2-01F26-I), 4 mM L-글루타민 (애니메드 # 5-10K50), 1 mM 피루브산나트륨 (애니메드 # G03625P), 1x 폐니실린-스트렙토마이신 (애니메드 # F12478P); K-562: 이스코브 MEM (애니메드 # 1-28F16-I), 10% FCS (애니메드 # 2-01F26-I), 4 mM L-글루타민 (애니메드 # 5-10K50), 1x 폐니실린-스트렙토마이신 (애니메드 # F12478P); THP-1: RPMI-1640 (애니메드 # 1-41F01-I), 10% FCS (애니메드 # 2-01F26-I), 2 mM L-글루타민 (애니메드 # 5-10K50), 10 mM HEPES (애니메드 # 5-31F100), 1 mM 피루브산나트륨 (애니메드 # G03625P), 1x 폐니실린-스트렙토마이신 (애니메드 # F12478P) 중에서 배양하였다. AML 세포주 MV-4-11 및 THP-1은 BET 억제제에 대해 매우 감수성이고, BET 억제 시 대량 세포 사멸을 나타낸다 (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8). 세포 증식/생존율의 화합물-매개된 억제를 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) (CTG) 시약 (프로메가(Promega))을 사용하여 세포 ATP 수준의 정량화에 의해 평가하였다. 간략하게, 세포를 384-웰 플레이트 내에 20 μ l 신선한 배지 중에 시딩한 다음, 화합물 희석물을 함유하는 5 μ L 배지를 5-배의 그의 최종 의도 되는 농도로 첨가하였다. 용량-반응 효과를 10 μ M에서 시작하여 시험 화합물의 3-배 연속 희석물에 의해 평가하였다. 37°C 및 5% CO₂에서 4일 동안 세포의 인큐베이션 후에, 세포 생존율에 대한 억제제의 효과를 20 μ l CTG의 첨가 및 판매업체 매뉴얼에 따라 상응하게 장착된 테칸(Tecan) M200 다중-모드 플레이트판독기 (테칸, 스위스)를 사용한 발광 정량화 (통합 시간: 100ms) 후에 정량화하였다. 데이터 분석을 위해, 배지를 함유하지만

세포는 함유하지 않는 웰에서 결정된 검정 배경 값을 모든 데이터 포인트로부터 차감하였다. 세포증식억제성 화합물로부터 세포독성의 구별을 가능하게 하기 위해, 개별 세포 플레이트 (제0일)를 사용하여 생존 세포의 수를 화합물 첨가 시간에 관찰된 것에 비해 평가하였다. 세포 증식/생존율에 대한 특정한 시험 화합물 농도의 효과를 오직 비히클 (DMSO, 0.1% 최종 농도)로만 처리된 세포에 대해 수득된 배경- 및 제0일-보정된 발광 판독치 (이를 100%로서 설정하는 한편, 배지를 함유하는 웰에 대한 발광 판독치는 -100%로서 설정함)의 백분율로서 표현하였다. 절반-최대 (IC₅₀) 및 총 성장 억제 (TGI)를 생성하는 화합물 농도는 표준 4 파라미터 곡선 피팅을 사용하여 결정하였다.

[1810] Nut-포커스 형성 검정

[1811] HCC2494 NUT 정중선 암종 세포 (BRD4-NUT-융합물을 발현함)를 텍사스 사우스웨스턴(Texas Southwestern) 대학교로부터 입수하고, 가습 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지 중에서 배양하였다.

[1812] BRD4 활성의 화합물-매개된 억제를 자동화 면역형광 현미경검사를 사용하여 핵 BRD4-NUT 포커스의 수 및 강도의 정량화에 의해 모니터링하였다. 간략하게, 20 μL 신선한 배지 중 5000개의 세포를 폴리-D-리신-사전코팅된 384-웰 플레이트에 시딩하고, 37°C 및 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션한 다음, 화합물 희석물을 함유하는 5 μl 배지를 5-배의 그의 최종 의도되는 농도로 첨가하였다. 용량-반응 효과를 10 μM에서 시작하여 시험 화합물의 3-배 연속 희석물에 의해 평가하였다. 37°C 및 5% CO₂에서 24시간 동안 세포의 인큐베이션 후에, 3.7% 포름알데히드와 함께 10분 동안 인큐베이션하여 세포를 고정시킨 다음, 토끼 항-NUT (셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies), Cat#3625)를 1차로서, 및 알렉사플루오르(AlexaFluor)488-표지된 염소 항-토끼 (인비트로젠(Invitrogen), Cat#A11008)를 2차 항체로서 (후자는 DNA 염료로서 1 μg/mL 휘스트(Hoechst)33342로 보충됨) 사용하여 면역형광 염색하였다. 검정 플레이트를 셀로믹스(Cellomics) VTi 자동화 형광 현미경검사 플랫폼 (씨모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)) 상의 적절한 필터 세트를 사용하여 영상화하고, 핵당 NUT-포커스의 수의 집단 평균을 셀로믹스 스폿 디텍션 바이오어플리케이션(Celomics Spot Detection BioApplication) 영상 분석 알고리즘 (씨모피셔 사이언티픽)을 사용하여 정량화하였다. NUT-포커스 수 및 강도에 대한 특정한 시험 화합물 농도의 효과를 오직 비히클 (DMSO, 0.1% 최종 농도)로만 처리된 세포에 대해 수득된 값 (이를 100으로서 설정함)의 백분율로서 표현하였다. 상기 언급된 판독 파라미터의 절반-최대 (IC₅₀) 억제를 생성하는 화합물 농도를 표준 4 파라미터 곡선 피팅을 사용하여 결정하였다.

[1813] <표 1> 생화학적 IC₅₀ 값

실시예	IC ₅₀ (μM)			
	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1				
2	0.012	0.023	0.016	> 37
3	0.014	0.024	0.016	8.2
4				
5	0.024	0.045	0.025	6.3

[1814]

6	0.017	0.04	0.023	6
7	0.017	0.032	0.016	7.6
8	0.018	0.041	0.034	5.1
9	0.024	0.028	0.015	6
10	0.033	0.055	0.034	14.5
11	0.038	0.039	0.05	7.3
12	0.054	0.08	0.052	23.9
13	0.062	0.071	0.067	13.7
14	0.022	0.023	0.025	6.6
15				
16	0.014	0.014	0.019	5
17	< 0.011	< 0.011	< 0.011	4.1
18	0.012	0.014	0.014	
19				
20	0.016	0.023	0.02	> 37
21	0.047	0.082	0.053	5.1
22	0.025	0.038	0.026	12.5
23	0.052	0.085	0.039	4.2
24	0.08	0.22	0.087	13.3
25	0.017	0.038	0.023	4.4
26	0.06	0.078	0.052	4
27	0.017	0.037	0.021	
28	0.016	0.02	0.021	1.9
29				
30	0.04	0.05	0.047	1.3
31	0.036	0.062	0.047	3.1
32	0.11	0.16	0.1	> 37
33	0.031	0.036	0.035	10.1
34	0.043	0.037	0.032	1.9
35	0.018	0.019	0.015	6.1
36	0.013	0.018	0.015	4.1
37	0.037	0.038	0.032	1.9
38	0.047	0.3225	0.059	0.205
39	0.305	0.28	0.22	1.2
40	0.078	0.0725	0.054	0.365
41	0.085	0.083	0.0655	0.535

[1815]

42	0.27		0.053	0.31
43	0.12	0.09	0.077	0.69
44	0.066	0.054	0.041	0.31
45	0.0245	0.022	0.0185	0.37
46	0.014	0.019	0.016	0.28
47	0.14	0.11	0.082	0.69
48	0.11	0.091	0.076	
49	0.083	0.076	0.075	
50	0.046	0.037	0.042	
51	0.033	0.032	0.038	
52	0.0553333	0.067	0.054	0.72
53	0.04	0.041	0.039	
54	0.045	0.027	0.028	0.091
55	0.052	0.053	0.05	
56	0.0283333	0.03	0.022	0.13
57	0.059	0.05	0.054	
58	0.042	0.04	0.034	
59	0.072	0.08	0.078	0.94
60				
61	0.068	0.068	0.053	
62	0.17	0.14	0.13	0.27
63	0.12	0.1	0.085	0.18
64	0.085	0.05	0.082	1.5
65	0.22	0.12	0.2	
66	0.095	0.052	0.095	0.24
67	0.088	0.042	0.085	0.3
68	0.0632	0.0672	0.0522	0.62
69	0.1213333	0.159	0.087	1.2
72	0.0896714	0.1705	0.09075	1.4333333
74	0.023			
75	0.0853333	0.1353333	0.0533333	0.79
76	0.037			
77	0.1086667	0.1985	0.0945	1.3
78	0.15			
79	0.434	0.66	0.2225	26.8
80	0.1535	0.2916667	0.147	1.5
81	0.131	0.1263333	0.08125	4.5

[1816]

82	0.195	0.23	0.14	4.7
83	0.3225	0.2733333	0.2	7.15
84	0.23	0.196	0.161	4.7
85	0.695	0.74	0.56	
86	0.4366667	0.4333333	0.2766667	18.4
87	0.1196667	0.1083333	0.0763333	4.1
88	0.33	0.2866667	0.19	7.6
89	0.3566667	0.23	0.21	10.65
90	0.2666667	0.265	0.1963333	1.45
91	1.0833333	0.83	0.6666667	11.1
92	0.89	0.85	0.69	
93	0.013	0.015	0.014	> 37
94	0.012	0.017	0.013	> 37
95	0.016	0.034	0.026	> 37
96	0.016	0.036	0.017	> 37
97	0.035	0.015	< 0.011	> 37
98	< 0.011		0.012	6.7
99	< 0.011	0.016	0.013	> 37
100	0.03	0.04	0.047	> 37
101	0.041	0.054	0.042	30.6
102	0.032	0.044	0.034	3.2
103	0.023	0.031	0.023	5.2
104	0.021	0.035	0.021	14.8
105	< 0.011	0.013	0.012	14.1
106	0.012	0.013	0.012	
107	0.017		0.021	27.9
108	0.016		0.019	> 37
109	0.023		0.02	> 37
110	0.03		0.037	> 37
111	< 0.011		0.019	> 37
112	0.12		0.064	17.3
113	0.013		0.015	1.6
114	0.034		0.038	1.3
115	0.026		0.036	3.9
116	0.026		0.034	4.2
117	0.014		0.017	13.7
118	0.021		0.022	32.3

[1817]

119	< 0.011		< 0.011	1.7
120	< 0.011		< 0.011	1.6
121	0.056		0.044	0.64
122	0.012		0.015	4.5
123	< 0.011		0.011	2.8
124	0.011		0.014	1.5
125	0.015		0.015	13.7
126	0.043		0.048	12.9
127	0.085		0.081	7.5
128	0.045		0.046	27.6
129	0.054		0.058	8.1
130	0.012		0.013	12.8
131	0.033		0.027	> 37
132	0.016		0.023	14.1
133	0.029		0.032	13.9
134	0.022		0.029	> 37
135	0.014		0.021	0.47
136	0.021		0.019	1.4
137	< 0.011		0.013	0.59

[1818]

*단일 결정 또는 $n \geq 2$ 독립 결정으로부터의 값

[1820]

<표 2> 세포 IC50 값

실시 예	MV-4-11 GI50 (μ M)	MV-4-11 TGI (μ M)	THP-1 GI50 (μ M)	THP-1 TGI (μ M)	K-562 GI50 (μ M)	K-562 TGI (μ M)	HCS Brd4- NUT IC50 (μ M)
1							
2	0.007655	0.0197	0.0151	0.0347	0.06215	> 10	
3	0.00768	0.01875	0.01565	0.0369	0.0554	> 10	
4							
5	0.0063	0.01305	0.01205	0.0362	0.0478	> 10	
6	0.00674	0.0214	0.010615	0.02925	0.05055	> 10	
7	0.0502	0.1358	0.1955	0.4495	2.06	> 10	
8	0.0252	0.03775	0.04165	0.09395	0.1321	> 10	
9	0.013	0.02675	0.01705	0.0433	0.0787	> 10	

[1821]

10	0.0194	0.03625	0.02975	0.06985	0.10155	> 10	
11	0.0187	0.03155	0.026	0.05895	0.11275	> 10	
12	0.07485	0.149	0.219	0.6185	1.0475	> 10	
13	0.0127	0.02485	0.01755	0.0389	0.0736	> 10	
14	0.01455	0.03085	0.0356	0.08155	0.11505	> 10	
15							
16	0.003815	0.0124	0.0117	0.0355	0.0452	> 10	
17	0.01111	0.03485	0.0433	0.168	0.2295	> 10	
18	0.002865	0.00813	0.00463	0.01335	0.01645	> 10	
19							
20	0.007895	0.02125	0.01295	0.038	0.06335	> 10	
21	0.04525	0.08105	0.0633	0.178	0.2465	> 10	
22	0.0468	0.08615	0.06015	0.13	0.2255	> 10	
23	0.029	0.0547	0.0392	0.1017	0.206	> 10	
24	0.09275	0.152	0.0964	0.2675	0.527	> 10	
25	0.0368	0.05815	0.03925	0.0949	0.156	> 10	
26	0.06995	0.1185	0.1355	0.34	0.839	> 10	
27	0.0225	0.0377	0.03435	0.088	0.108	> 10	
28	0.01284	0.02635	0.01925	0.03815	0.0556	> 10	
29							
30	0.01121	0.0213	0.0198	0.03905	0.05725	> 10	
31	0.0133	0.0237	0.0309	0.0525	0.0572	> 10	
32	0.11065	0.2035	0.1735	0.343	0.4295	> 10	
33	0.007705	0.02005	0.01745	0.0356	0.09745	> 10	0.00955
34	0.0194	0.0483	0.0438	0.0994	0.241	> 10	0.0268
35	0.00408	0.00867	0.00894	0.01785	0.04585	> 10	
36	0.002145	0.00622	0.00336	0.010915	0.01795	> 10	
37	0.0213	0.03855	0.0449	0.09815	0.18	> 10	
38	0.0294	0.0515	0.0375	0.0727	0.154	> 10	0.07245
39	0.0786	0.105	0.128	0.238	0.55	> 10	
40	0.0839	0.127	0.0919	0.137	0.326	> 10	
41	0.0787	0.128	0.167	0.307	0.517	> 10	
42	0.227	0.348	0.811	1.47	3.19	> 10	4.97
43	0.183	0.31	0.276	0.492	0.934	> 10	
44	0.264	0.391	1.42	2.7	2.59	> 10	
45	0.0559	0.0967	0.109	0.213	0.345	> 10	0.0973
46	0.165	0.292	0.525	1.07	1.6	> 10	

[1822]

47	0.0984	0.156	0.195	0.351	0.698	> 10	
48	0.15	0.27	0.711	1.16	1.68	> 10	
49	0.0923	0.134	0.169	0.301	0.386	> 10	
50	0.0208	0.033	0.0316	0.0649	0.105	> 10	0.0733
51	0.0881	0.116	0.104	0.165	0.449	> 10	
52	0.8715	2.355	0.7755	2.63	2.75	> 10	
53							
54	0.0089	0.018	0.0233	0.0415	0.0483	> 10	0.0267
55	0.0345	0.0542	0.0763	0.13	0.231	> 10	0.1456
56	0.0248	0.0445	0.0303	0.0507	0.103	> 10	0.03915
57	0.0376	0.0598	0.076	0.126	0.2	> 10	
58	0.0181	0.0338	0.0332	0.0704	0.133	> 10	
59	0.074	0.106	0.0863	0.136	0.297	> 10	
60							
61	0.0616	0.106	0.102	0.224	0.421	> 10	0.1355
62	0.226	0.329	0.758	1.19	1.03	> 10	
63	0.0944	0.16	0.426	0.788	0.68	> 10	
64	0.1175	0.196	0.10945	0.2155	0.353	> 10	
65	0.08045	0.1285	0.09625	0.1675	0.2705	> 10	
66	0.04385	0.08745	0.0764	0.135	0.25	> 10	
67	0.0667	0.118	0.143	0.353	0.4045	> 10	
68	0.0287	0.0517	0.0468	0.096	0.148	> 10	
69	0.0378	0.0843	0.065	0.144	0.236	> 10	
72	0.0764	0.125	0.159	0.301	0.294	> 10	
74	0.09005	0.142	0.0927	0.1715	0.273	> 10	
75	0.0548	0.102	0.0743	0.167	0.289	> 10	0.0112
76	0.1075	0.178	0.1185	0.238	0.3675	> 10	
77	0.0576	0.0963	0.0889	0.146	0.342	> 10	0.0101
78	0.4865	0.7945	0.573	1.35	1.61	> 10	0.729
79	0.295	0.496	0.396	0.904	1.79	> 10	
80	0.1485	0.267	0.1465	0.3695	0.455	> 10	
81	0.0798	0.121	0.149	0.3	0.721	> 10	
82	0.104	0.189	0.206	0.397	0.618	> 10	
83	0.326	0.636	0.634	1.27	1.13	> 10	
84	0.1575	0.3385	0.167	0.4195	0.548	> 10	
85							
86	0.3375	0.642	0.392	0.7955	1.105	> 10	

87	0.0753	0.151	0.0839	0.255	0.266	> 10	
88	0.21	0.359	0.321	0.683	0.715	> 10	
89	0.4025	0.785	0.598	2.015	1.91	> 10	
90	0.2215	0.4075	0.2185	0.4465	0.618	> 10	
91	0.371	0.6415	0.466	1.0025	1.715	> 10	
92	0.655	1.495	0.68	2.405	2.87	> 10	
93	0.002545	0.01049	0.00312	0.011245	0.02745	> 10	
94	0.008195	0.02195	0.01245	0.02985	0.03465	> 10	
95	0.03145	0.0631	0.03485	0.0815	0.1229	> 10	
96	0.010945	0.0212	0.0112	0.02125	0.0328	> 10	
97	0.01365	0.02495	0.0179	0.03345	0.0487	> 10	
98	0.004946	0.012532	0.0055725	0.015972	0.03734	> 8.2	
99	0.0136	0.0383	0.02775	0.096	0.138	> 10	
100	0.1285	0.3685	0.5175	2.135	2.045	> 10	
101	0.05735	0.1605	0.15	0.4505	1.295	> 10	
102	0.0373	0.0904	0.0533	0.118	0.185	> 10	
103	0.0199	0.0526	0.045	0.119	0.241	> 10	
104	0.00298	0.011	0.00631	0.0184	0.0365	> 10	
105	0.000341	0.00243	0.0006745	0.00238	0.00476	> 10	
106	0.000522	0.00223	0.001164	0.003335	0.005675	> 10	
107	0.007205	0.02295	0.01535	0.022	0.197	> 10	
108	0.0432	0.07835	0.03235	0.07275	0.322	> 10	
109	0.0194	0.04075	0.0173	0.0386	0.11395	> 10	
110	0.01	0.0255	0.257	0.2935	0.211	5.64	
111	0.0132	0.0312	0.0107	0.0301	0.113	> 10	
112	0.01945	0.03475	0.0393	0.09595	0.409	> 10	
113	0.0136	0.02725	0.0129	0.03035	0.07205	> 10	
114	0.02675	0.066	0.02705	0.1052	0.499	> 10	
115	0.0161	0.0257	0.0293	0.079	0.15655	> 10	
116	0.03775	0.08745	0.05955	0.123	0.288	> 10	
117	0.124	0.2175	0.1845	0.354	1.487	> 10	
118	0.3745	0.5915	0.9565	1.81	3.83	> 10	
119	0.00124	0.00376	0.00157	0.003665	0.0116633	3.74	
120	0.003025	0.0050533	0.003665	0.0055033	0.0253667	> 7	
121	0.05495	0.0893	0.04473	0.0862	0.1635	> 10	
122	0.00911	0.0129667	0.00604	0.0119333	0.0410333	> 7	
123	0.00514	0.009695	0.00603	0.0135	0.03755	> 10	

[1824]

124	0.006575	0.0132	0.00756	0.0158	0.0416	> 10	
125	0.01205	0.01925	0.01505	0.0284	0.1154	> 10	
126	0.07455	0.18	0.1128	0.3155	0.6285	> 10	
127	0.4125	0.64	0.8235	1.129	2.32	> 10	
128	0.0395	0.0629	0.03765	0.10515	0.203	> 10	
129	0.0963	0.143	0.1885	0.4395	0.4915	> 10	
130	< 0.003	0.00621	0.012945	0.031	0.07635	3.5	
131	0.00921	0.0215	0.00976	0.03025	0.0671	> 10	
132	0.009575	0.02315	0.010085	0.026	0.0586	> 10	
133	0.0246	0.0497	0.02995	0.07425	0.0927	> 10	
134	0.0315	0.065	0.0342	0.0824	0.181	> 10	
135	0.006085	0.012445	0.0064	0.01495	0.02135	> 10	
136	0.01985	0.0395	0.0337	0.0792	0.119	> 10	
137	0.010035	0.01875	0.01105	0.02275	0.03105	> 10	

[1825]

[1826]

*단일 결정 또는 $n \geq 2$ 독립 결정으로부터의 값