



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0034104
(43) 공개일자 2022년03월17일

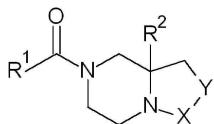
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/5383 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7000611
(22) 출원일자(국제) 2022년07월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년01월07일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/069074
(87) 국제공개번호 WO 2021/005034
국제공개일자 2021년01월14일
- (30) 우선권주장
19185088.2 2019년07월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌차허스트라세 124
- (72) 발명자
크롤 카르스텐
스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
레그기아니 플로레
스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 신규 헤테로고리 화합물

(57) 요약

본 발명은 R¹, R², X, 및 Y가 본원에 정의된 바와 같은 일반 화학식(I)을 갖는 신규 헤테로고리 화합물,



(I)

상기 화합물을 포함한 조성물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 상기 화합물의 사용 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/542 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 513/04 (2013.01)

(72) 발명자

코사르 미로슬라브

스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

비데르만 마우리체

스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

쿤 베른트

스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

호른스페르거 베노이트

스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

그레터 우베

스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

오하라 피온

스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

리호터 한스

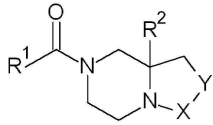
스위스 4070 바젤 그렌차허스트라세 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게

명세서

청구범위

청구항 1

화학식(I)의 화합물



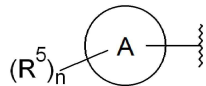
(I)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서:

X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ 이고;

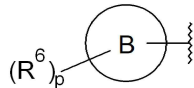
Y는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, 또는 $-\text{SO}_2-$ 이고;

R¹은 C₆-C₁₄-아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이고, 상기 C₆-C₁₄-아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록시, 및 기



에서 독립적으로 선택된 1-5개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R²는 수소 또는 C₁₋₆-알킬이고;



R³은 기 이고;

R⁴는 수소, 할로젠 또는 히드록시이고;

R⁵는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알콕시, 시아노 또는 옥소이고;

R⁶은 수소, 할로젠, C₆-C₁₄-아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알킬, 옥소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₁₄-시클로알킬 또는 시아노이고; 상기 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 C₆-C₁₄-아릴은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C₁-C₆-알킬 및 C₁-C₆-알콕시에서 선택된 1-2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

A 및 B는 각각 독립적으로 5원 내지 14원 헤테로아릴, C₆-C₁₄-아릴, 3원 내지 14원 헤테로시클릴 또는 C₃-C₁₄-시클로알킬이며; 그리고

n 및 p는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

Y는 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

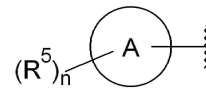
제1항 또는 제2항에 있어서,

Y는 $-\text{O}-$ 인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

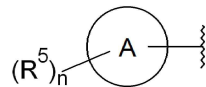
R^1 은 C_6-C_{14} -아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이고, 상기 C_6-C_{14} -아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴은 C_1-C_6 -



알킬, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로젠, 시아노 및 기에서 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 치환되는, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

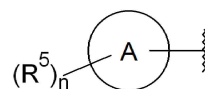
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,



R^1 은 C_1-C_6 -알콕시, 할로젠 및 기에서 독립적으로 선택된 2-3개의 치환기로 치환된 C_6-C_{14} -아릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,



R^1 은 클로로, 플루오로, 메톡시, 및 기에서 독립적으로 선택된 2-3개의 치환기로 치환된 페닐인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 는 수소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 는 수소 또는 히드록시인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬, 시아노 또는 옥소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 는 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시 또는 옥소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 는 수소, 플루오로, 시아노, 히드록시 또는 옥소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 은 수소, 할로젠, C_6-C_{14} -아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알킬, 옥소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_{14} -시클로알킬 또는 시아노이도, 상기 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 C_6-C_{14} -아릴은 할로젠, C_1-C_6 -알킬 및 C_1-C_6 -알콕시에서 선택된 치환기로 선택적으로 치환되는, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 은 할로젠, 옥소, 할로- C_1-C_6 -알킬 또는 할로- C_1-C_6 -알콕시인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 은 클로로, 플루오로, 옥소, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

n 은 1 또는 2인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

p 는 1, 2 또는 3인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

p는 1 또는 2인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 5원 내지 14원 헤테로아릴, C₆-C₁₄-아릴 또는 3원 내지 14원 헤테로시클릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 3원 내지 14원 헤테로시클릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 또는 1,2-디히드로피리디닐인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

B는 C₆-C₁₄-아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 3원 내지 14원 헤테로시클릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

B는 페닐, 1,2-디히드로피리디닐 또는 피리디닐인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

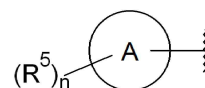
제1항에 있어서,

화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서;

X는 -CH₂CR^{3,4}- 또는 -CH=CR³-이고;

Y는 -O- 또는 -S-이고;

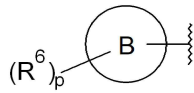
R¹은 C₆-C₁₄-아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이고, 상기 C₆-C₁₄-아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴은 C₁-C₆-



알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로젠, 시아노 및 기
선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

에서 독립적으로

R²는 수소 또는 C₁₋₆-알킬이고;



R^3 은 기 이고;

R^4 는 수소, 할로젠 또는 히드록시이고;

R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬, 시아노 또는 옥소이고;

R^6 은 수소, 할로젠, C_6-C_{14} -아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알킬, 옥소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_{14} -시클로알킬 또는 시아노이고, 상기 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 C_6-C_{14} -아릴은 할로젠, C_1-C_6 -알킬 및 C_1-C_6 -알콕시에서 선택된 치환기로 선택적으로 치환되고;

A 및 B는 각각 독립적으로 5원 내지 14원 헤테로아릴, C_6-C_{14} -아릴 또는 3원 내지 14원 헤테로시클릴이고;

n은 1 또는 2이며; 그리고

p는 1, 2 또는 3인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

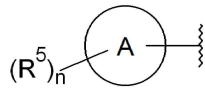
청구항 25

제1항에 있어서,

화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서:

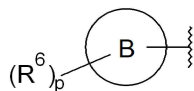
X는 $-CH_2CR^3R^4$ -이고;

Y는 -O-이고;



R^1 은 C_1-C_6 -알콕시, 할로젠 및 기 에서 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기로 치환된 C_6-C_{14} -아릴이고;

R^2 는 수소이고;



R^3 은 기 이고;

R^4 는 수소 또는 히드록시이고;

R^5 는 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시 또는 옥소이고;

R^6 은 할로젠, 옥소, 할로- C_1-C_6 -알킬 또는 할로- C_1-C_6 -알콕시이고;

A는 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 3원 내지 14원 헤테로시클릴이고;

B는 C_6-C_{14} -아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴이며; 그리고

n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

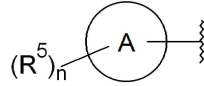
청구항 26

제1항에 있어서,

화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서:

X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 이고;

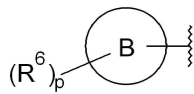
Y는 $-\text{O}-$ 이고;



R^1 은 클로로, 플루오로, 메톡시 및 기
치환된 페닐이고;

에서 독립적으로 선택된 2-3개의 치환기로

R^2 는 수소이고;



R^3 은 기 이고;

R^4 는 수소 또는 히드록시이고;

R^5 는 수소, 플루오로, 시아노, 히드록시 또는 옥소이고;

R^6 은 클로로, 플루오로, 옥소, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시이고;

A는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 또는 1,2-디히드로피리디닐이고;

B는 페닐, 1,2-디히드로피리디닐 또는 피리딜이며; 그리고

n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

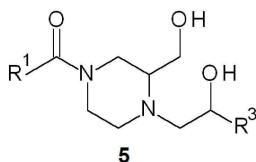
제1항에 있어서,

화학식(I)의 화합물은 표 1의 화합물들에서 선택되는, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

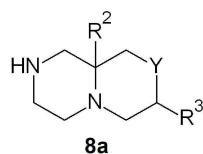
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법으로서:

(a) R^1 및 R^3 이 본원에 정의된 바와 같은 디올 5를

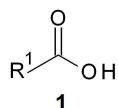


에테르화 시약, 예컨대 (시아노메틸렌)트리부틸포스포란(CMBP, 츠노다(Tsunoda) 시약)과 반응시켜, X가 $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$ 이고, Y는 $-\text{O}-$ 이고, R^1 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같으며, R^2 는 수소인 상기 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계; 또는

(b) Y, R² 및 R³이 본원에 정의된 바와 같은 아민 **8a**를



R¹이 본원에 정의된 바와 같은 카르복실산 **1**과,

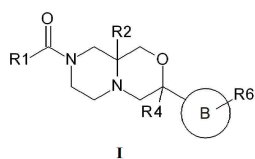


염기, 예컨대 트리메틸아민 또는 디이소프로필아민, 및 커플링 시약, 예컨대 HATU, T3P 또는 EDC·HCl의 존재하에 반응시켜, X가 -CH₂CHR³-이고, Y, R¹ 및 R³은 본원에 정의된 바와 같으며, R²는 수소인 상기 화학식(I)의 화합물을 획득하는 단계; 또는

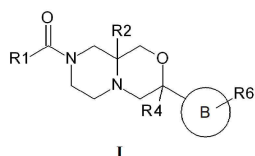
(c) Y가 본원에 정의된 바와 같고, X는 -CH₂CR³R⁴-이고, R¹ 내지 R³은 본원에 정의된 바와 같으며, R⁴는 히드록시인 화학식(I)의 화합물을, 예를 들어 높은 온도에서 TES 및 TFA를 사용하는 탈수 조건으로 처리하여, Y가 본원에 정의된 바와 같고, X는 -CH₂CHR³-이며, R¹ 내지 R³은 본원에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물 및/또는 Y가 본원에 정의된 바와 같고, X는 -CH=CR³-이며, R¹ 내지 R³은 본원에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 획득하는 단계; 또는

(d) Y가 본원에 정의된 바와 같고, X는 -CH₂CR³R⁴-이고, R¹ 내지 R³은 본원에 정의된 바와 같으며, R⁴는 히드록시인 화학식(I)의 화합물을 친핵성 불소화제, 예컨대 DAST와 반응시켜, X가 -CH₂CFR³-이고 R¹ 내지 R³은 본원에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 획득하는 단계; 또는

(e) R¹, R², R⁴, 및 B가 본원에 정의된 바와 같고, R⁶은 브로모인 화학식(I)의 화합물을



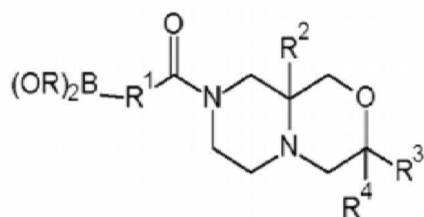
전이 금속 촉매화 교차결합 반응, 예컨대 스즈키 미야우라(Suzuki-Miyaura) 반응 또는 소노가시라(Sonogashira) 반응으로 처리하여,



R¹, R², R⁴, 및 B가 본원에 정의된 바와 같고, R⁶은 아릴, 알케닐, 알키닐, 알킬, 시아노, 시클로알킬, 및 헤테로아릴에서 선택되는 화학식(I)의 화합물을 획득하는 단계; 또는

(f) R¹이 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로젠, 및 시아노에서 독립적으로 선

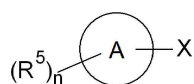
택된 1-4개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^2 내지 R^4 는 본원에 정의된 바와 같은 화합물 12를;



12

$B(OR)_2 = B(OH)_2$ 또는 보로
네이트 피나콜 에스테르

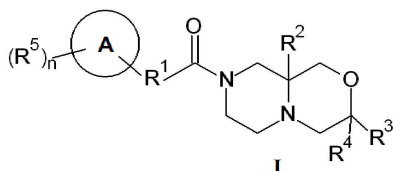
A, R^5 , 및 n은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 13과의 스즈키 미야우라 교차결합 반응으로



13

X = Cl, Br, I, OTf

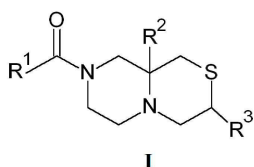
전이 금속 촉매제, 예컨대 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ + 잔포스(Xantphos), $(A^{ta}포스)_2PdCl_2$, 또는 cataCXium A Pd G2, 및 유기 또는 무기 염기, 예컨대 탄산나트륨, 트리에틸아민, TMEDA 또는 탄산세슘의 존재하에 처리하여; R^1 이 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로젠, 및 시아노에서 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^2 내지 R^5 는 본원에 정의된 바와 같은, 상기 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계,



I

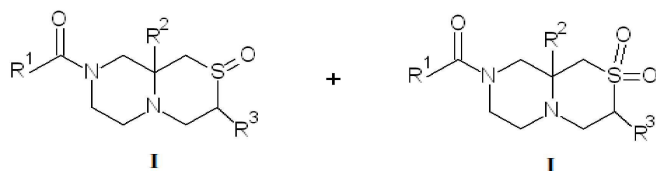
; 또는

(g) Y가 황이고 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을



I

산화제, 예컨대 mCPBA, 과산화수소 또는 과요오드산나트륨과 반응시켜, Y가 술폭시드 또는 술폰이고 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 방법.



청구항 29

제28항의 방법에 따라서 제조된, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제27항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식(I)의 화합물은 모노아실글리세롤 리파아제에 대해 10 μ M 미만의 IC_{50} 을 가지는, 화학식(I)의 화합물.

청구항 31

치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 및 치료적 불활성 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 33

포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암 및/또는 정신 장애를 치료 또는 예방하기 위한 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 사용.

청구항 34

포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병성 통증, 화학요법 유도 신경병증, 급성 통증, 만성 통증 및/또는 통증과 관련된 경직을 치료 또는 예방하기 위한 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 사용.

청구항 35

포유동물에서의 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암 및/또는 정신 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물.

청구항 36

포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병성 통증, 화학요법 유도 신경병증, 급성 통증, 만성 통증 및/또는 통증과 관련된 경직의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물.

청구항 37

포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암 및/또는 정신 장애의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 사용.

청구항 38

포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병성 통증, 화학요법 유도 신경병증, 급성 통증, 만성 통증 및/또는 통증과 관련된 경직의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 사용.

청구항 39

포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 압 및/또는 정신 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 유효량을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병성 통증, 화학요법 유도 신경병증, 급성 통증, 만성 통증 및/또는 통증과 관련된 경직을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제27항, 제29항 및 제30항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 유효량을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

전술된 바와 같은 발명.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 포유동물에서 치료 또는 예방에 유용한 유기 화합물, 및 특히 포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 압, 정신 장애, 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통 및/또는 우울증을 치료 또는 예방하기 위한 모노아실글리세롤 리파아제(MAGL) 억제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

엔도칸나비노이드(EC)는 칸나비노이드 수용체 (CBR), CB1 및 CB2와 상호 작용하여 생물학적 작용을 발휘하는 신호 지질이다. 엔도칸나비노이드(EC)는 신경 염증, 신경 퇴행 및 조직 재생을 포함한 여러 생리적 과정을 조절한다(Iannotti, F.A., *et al.*, *Progress in lipid research* 2016, 62, 107-28.). 뇌에서, 주요 엔도칸나비노이드인 2-아라키도노일글리세롤(2-AG)은 다이아실글리세롤 리파아제(DAGL)에 의해 생성되고 모노아실글리세롤 리파아제인 MAGL에 의해 가수 분해된다. MAGL은 2-AG의 85%를 가수 분해하고; 나머지 15%는 ABHD6 및 ABDH12에 의해 가수 분해된다(Nomura, D.K., *et al.*, *Science* 2011, 334, 809.). MAGL은 뉴런, 성상세포, 희소돌기아교세포 및 미세아교세포를 포함한 대부분의 뇌 세포 유형 및 뇌 전체에서 발현된다(Chanda, P.K., *et al.*, *Molecular pharmacology* 2010, 78, 996; Viader, A., *et al.*, *Cell reports* 2015, 12, 798.). 2-AG 가수분해는 프로스타글란딘(PG) 및 류코트리엔(LT)의 전구체인 아라키돈산(AA)을 형성한다. AA의 산화 대사는 염증이 있는 조직에서 증가한다. 염증 과정에 관여하는 아라키돈산 산소화의 두 가지 주요 효소 경로가 있는데, PG를 생성하는 시클로-옥시게나아제와 LT를 생성하는 5- 리폭시게나아제이다. 염증 중에 형성되는 다양한 시클로옥시게나아제 생성물 중에서 PGE2는 가장 중요한 생성물 중 하나이다. 상기 생성물들은, 예컨대 신경퇴행성 장애를 앓고 있는 환자의 뇌척수액 내 염증 부위에서 검출되고 질병 진행에 기여하는 것으로 여겨진다. MAGL(Mg11-/-)이 부족한 마우스는 신경계에서 2-AG 가수 분해 효소 활성이 극적으로 감소하고 2-AG 수준이 상승한 반면, 아난다마이드(AEA) 및 기타 유리 지방산을 포함한 다른 아라키도노일 함유 인산 및 중성 지질 종은 변경되지 않는다. 이와 반대로, AA 및 AA 유래 프로스타글란딘 및 프로스타글란딘 E2(PGE2), D2(PGD2), F2(PGF2) 및 트롬복산 B2(TXB2)를 포함한 기타 에이코사노이드의 수준은 크게 감소한다. 포스포리파아제 A₂(PLA₂) 효소는 AA의 주요 공급원으로 여겨져 왔지만, cPLA₂ 결핍 마우스는 뇌에서 AA 수준이 변경되지 않아 AA 생산 및 뇌 염증 과정의 조절을 위해 뇌에서 MAGL의 핵심 역할을 강화한다.

[0003]

신경 염증은 신경 퇴행성 질환(예컨대, 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 근 위축성 측삭 경화증, 외

상성 뇌 손상, 신경 독성, 뇌졸중, 간질 및 불안과 편두통과 같은 정신 장애)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 뇌 질환의 일반적인 병리학적 변화 특성이다. 뇌에서 에이코사노이드 및 프로스타글란딘의 생성은 신경 염증 과정을 제어한다. 전염증제인 리포폴리사카라이드(LPS)는 Mg11^{-/-} 마우스에서 현저하게 둔화된 뇌 에이코사노이드의 강력하고 시간에 따른 증가를 생성한다. LPS 치료는 또한 Mg11^{-/-} 마우스에서 예방되는 인터루킨-1-a(IL-1-a), IL-1b, IL-6 및 중양 피사 인자-a(TNF-a)를 포함한 전염증성 사이토카인의 광범위한 상승을 유도한다.

[0004] 신경 염증은 중추 신경계, 미세아교세포 및 성상 세포의 타고난 면역 세포의 활성화를 특징으로 한다. 항염증제는 전임상 모델에서 교세포의 활성화와 알츠하이머 병 및 다발성 경화증을 포함한 질병의 진행을 억제할 수 있다고 보고되었다(Lleo A., *Cell Mol Life Sci.* 2007, 64, 1403.). 중요한 것은 MAGL 활성의 유전적 및/또는 약리학적 파괴가 뇌에서 LPS로 유도된 소교세포의 활성화를 차단한다는 것이다(Nomura, D.K., *et al.*, *Science* 2011, 334, 809.).

[0005] 또한, 알츠하이머 병, 파킨슨병 및 다발성 경화증 또한 MAGL 활성의 유전적 및/또는 약리학적 파괴는 알츠하이머 병, 파킨슨 병 및 다발성 경화증을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 신경 퇴화의 여러 동물 모델에서 보호적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 비가역적 MAGL 억제제는 신경 염증 및 신경 퇴화의 전임상 모델에서 널리 사용되어 왔다(Long, J.Z., *et al.*, *Nature chemical biology* 2009, 5, 37.). 상기 억제제의 전신 주사는 2-AG 수준의 증가, AA 수준 및 관련 에이코사노이드 생산의 감소 뿐만 아니라 LPS 유도 신경 염증 후 사이토카인 생산 및 미세아교세포 활성화의 예방을 포함하여 뇌의 Mg11^{-/-}마우스 표현형을 재현하고(Nomura, D.K., *et al.*, *Science* 2011, 334, 809.), 모두 MAGL이 약물화 가능한 표적임을 확인한다.

[0006] MAGL 활성의 유전적 및/또는 약리학적 파괴에 따라 뇌에서 MAGL 천연 기질인 2-AG의 내인성 수준이 증가한다. 2-AG는, 예를 들어 마우스에서 통각억제 효과와 함께 통증에 유익한 효과(Ignatowska-Jankowska B. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015, 353, 424.) 및 정신장애, 예컨대 만성 스트레스 모델에 유익한 효과를 나타내는 것으로 보고되었다(Zhong P. *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2014, 39, 1763.).

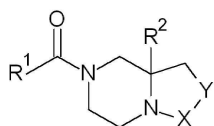
[0007] 또한, 회돌기교세포(OL), 중추 신경계의 수초 세포 및 이들의 전구체(OPCs)는 이들의 막에서 칸나비노이드 수용체 2(CB2)를 발현한다. 2-AG는 CB1 및 CB2 수용체의 내인성 리간드이다. 칸나비노이드와 MAGL의 약리학적 억제는 모두 흥분독성 손상에 대한 OL 및 OPC의 취약성을 약화시키고 따라서 신경보호적일 수 있다고 보고되었다(Bernal-Chico, A., *et al.*, *Glia* 2015, 63, 163.). 추가적으로, MAGL의 약리학적 억제는 마우스의 뇌에서 수초화 OL의 수를 증가시키며, 이는 MAGL 억제제가 생체 내 수초화 OL에서 OPC의 분화를 촉진할 수 있음을 시사한다(Alpar, A., *et al.*, *Nature communications* 2014, 5, 4421.). MAGL의 억제는 또한 진행성 다발성 경화증의 마우스 모델에서 재수초화 및 기능적 회복을 촉진하는 것으로 나타났다(Feliu A. *et al.*, *Journal of Neuroscience* 2017, 37 (35), 8385.).

[0008] 마지막으로, 최근 몇 년 동안 암 연구, 특히 지질 대사에서 신진 대사가 매우 중요하다고 이야기된다. 연구자들은 새로운 지방산 합성이 종양 발달에 중요한 역할을 한다고 믿는다. 많은 연구에 따르면, 엔도칸나비노이드는 항증식, 세포 자멸사 유도 및 항전이 효과를 포함한 항종양 작용을 한다. MAGL은 지질 대사 및 엔도카나비노이드 시스템 모두에 중요한 분해 효소이며, 추가적으로 유전자 발현 신호의 일부로서 종양 형성의 다양한 측면에 기여한다(Qin, H., *et al.*, *Cell Biochem. Biophys.* 2014, 70, 33; Nomura DK *et al.*, *Cell* 2009, 140(1), 49-61; Nomura DK *et al.*, *Chem. Biol.* 2011, 18(7), 846-856).

[0009] 결론적으로, MAGL의 작용 및/또는 활성화를 억제하는 것은 신경 염증, 신경 퇴행성 질환, 통증, 암 및 정신 장애의 치료 또는 예방을 위한 유망한 신규 치료 전략이다. 또한, MAGL의 작용 및/또는 활성화를 억제하는 것은 신경 보호 및 수초 재생을 제공하기 위한 유망한 신규 치료 전략이다. 이에 따라, 신규 MAGL 억제제에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 높다.

발명의 내용

[0010] 제 1 양태에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고,



(I)

R^1 , R^2 , X, 및 Y는 본원에 정의된 바와 같다.

추가적 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 합성 반응식 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

추가적 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 방법에 따라서 제조된, 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

추가적 양태에서, 본 발명은, 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

추가적 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물 및 치료적 불활성 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

추가적 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 노아실글리세롤 리파아제(MAGL)를 억제하는 방법에서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

추가적 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암 및/또는 정신 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

추가적 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병성 통증, 화학요법 유도 신경병증, 급성 통증, 만성 통증 및/또는 통증과 관련된 경직의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본 발명의 특정 양태, 구현예 또는 실시예와 관련하여 기재된 특징, 정수, 특성, 화합물, 화학적 모이어티 또는 그룹은 이와 양립할 수 없는 경우를 제외하고 본원에 기재된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 실시예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 개시된 모든 특징(임의의 첨부된 청구 범위, 요약 및 도면 포함) 및/또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는 이러한 특징의 적어도 일부 및/또는 단계가 상호 배타적인 조합을 제외하고 임의의 조합으로 결합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 구현예의 세부 사항으로 제한되지 않는다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 특징(첨부된 청구 범위, 요약 및 도면 포함)의 임의의 신규 또는 임의의 신규 조합, 또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정 단계의 임의의 신규 또는 임의의 신규 조합으로 확장된다.

용어 “알킬”은 1가 또는 다가, 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자(“C₁-C₆-알킬”), 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자의 1가 또는 2가, 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기를 지칭한다. 일부 구현예들에서, 상기 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자, 예컨대 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬의 일부 비제한적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필(이소프로필), n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 및 2,2-디메틸프로필을 포함한다. 알킬의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 메틸이다.

용어 “알콕시”는 산소 원자를 통해 부모 분자 모이어티에 부착된 이전에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일부 바람직한 구현예들에서, 알콕시기는 1 내지 6개의 탄소 원자(“C₁-C₆-알콕시”), 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 함유한다. 다른 구현예들에서, 상기 알콕시기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 구현예들에서, 상기 알콕시기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알콕시기의 일부 비제한적 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 1,1-디메틸프로폭시, 2,2-디메틸프로폭시, 및 tert-부톡시를 포함한다. 알콕시의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 메톡시이다.

- [0024] 용어 “할로젠” 또는 “할로”는 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 또는 요오도(I)를 지칭한다. 바람직하게는, 용어 “할로젠” 또는 “할로”는 플루오로(F), 클로로(Cl) 또는 브로모(Br)를 지칭한다. “할로젠” 또는 “할로”의 바람직하지만 비제한적 예는 플루오로(F) 및 클로로(Cl)이다.
- [0025] 본원에서 사용된 용어 “시클로알킬”은 3 내지 14개의 고리 탄소 원자(“C₃₋₁₄-시클로알킬”)의 포화 또는 부분적 불포화 단일고리 또는 두고리 탄화수소를 지칭한다. 일부 바람직한 구현예들에서, 상기 시클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자의 포화 단일고리 탄화수소기이다. “두고리 시클로알킬”은 공통의 두 탄소 원자를 갖는 두 포화 탄소 고리로 이루어진 시클로알킬 모이어터를 지칭하고, 즉 두 고리를 분리하는 가교는 단일 결합 또는 하나 또는 두 고리 원자의 사슬이고, 스피로고리 모이어터, 즉 두 고리는 하나의 공통 고리 원자를 통해 연결된다. 일 구현예에서, 상기 시클로알킬기는 3 내지 6개의 탄소 원자, 예컨대 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자의 포화 단일고리 탄화수소기이다. 시클로알킬의 일부 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 1-비시클로[1.1.1]펜타닐을 포함한다.
- [0026] 용어 “아릴”은 총 6 내지 14개의 고리 구성요소(“C₆₋₁₄-아릴”), 바람직하게는 6 내지 12개의 고리 구성요소, 및 더 바람직하게는 6 내지 10개의 고리 구성요소를 갖는 단일고리, 두고리, 또는 세고리 탄소고리 시스템을 지칭하고, 상기 시스템 내 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 아릴의 바람직하지만 비제한적인 예는 페닐 및 3-비시클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트리에닐을 포함한다.
- [0027] 용어 “헤테로아릴”은 총 5 내지 14개의 고리 구성요소(“C₁₋₁₃-헤테로아릴”), 바람직하게는 5 내지 12개의 고리 구성요소, 및 더 바람직하게는 5 내지 10개의 고리 구성요소를 갖는 1가- 또는 다가, 단일고리, 두고리 또는 세고리, 바람직하게는 두고리 고리 시스템을 지칭하고, 상기 시스템 내 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 상기 시스템 내 적어도 하나의 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 함유한다. 바람직하게는, “헤테로아릴”은 O, S 및 N 으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-10원 헤테로아릴을 지칭한다. 가장 바람직하게는, “헤테로아릴”은 O 및 N 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-10원 헤테로아릴을 지칭한다. 헤테로아릴의 일부 비제한적인 예는 1H-피라졸-4-일, 피리다진, 피리딜, 피리미디닐, 옥사졸-5-일, 이속사졸-4-일, 1H-트리아졸-5-일, 1H-이미다졸-5-일, 1H-벤즈이미다졸-2-일, 및 티아졸릴을 포함한다.
- [0028] 용어 “히드록시”는 -OH 기를 지칭한다.
- [0029] 용어 “시아노”는 -CN(니트릴) 기를 지칭한다.
- [0030] 용어 “옥소”는 이중 결합된 산소(=O)를 지칭한다.
- [0031] 용어 “할로알킬”은 알킬기의 수소 원자 중 적어도 하나가 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오로로 대체된 알킬기를 지칭한다. 바람직하게는, “할로알킬”은 알킬기의 1, 2 또는 3개의 수소 원자가 할로젠 원자, 가장 바람직하게는 플루오로로 대체된 알킬기를 지칭한다. 할로알킬의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2,2-디플루오로프로필, 1-플루오로-1-메틸-에틸, 2-플루오로-1,1-디메틸-에틸, 2-플루오로-2-메틸-프로필, 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸이다.
- [0032] 용어 “할로알콕시”는 알콕시기의 수소 원자 중 적어도 하나가 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오로로 대체된 알콕시기를 지칭한다. 바람직하게는, “할로알콕시”는 알콕시기의 1, 2 또는 3개의 수소 원자가 할로젠 원자, 가장 바람직하게는 플루오로로 대체된 알콕시기를 지칭한다. 할로알콕시의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 트리플루오로메톡시, 3,3,3-트리플루오로프로톡시, 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에톡시, 및 3-플루오로-2-플루오로-프로톡시이다.
- [0033] 용어 “알케닐”은 하나 이상의 이중 결합(“C₂-C₆-알케닐”), 예컨대 1 또는 2개의 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소 원자의 1가 또는 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 나타낸다. 특정 구현예들에서, 알케닐은 1개 이상의 이중 결합, 예컨대 1 또는 2개의 이중 결합을 갖는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 알케닐의 예는 에테닐, 프로페닐, 프로프-2-에닐, 이소프로페닐, n-부테닐(예컨대, (Z)-부트-1-에닐), 이소-부테닐, 알릴, 2-메틸알릴, 2-메틸프로프-1-에닐, 및 프로파-1,2-디에닐을 포함한다.
- [0034] 용어 “알키닐”은 하나 이상의 삼중 결합(“C₂-C₆-알키닐”), 예컨대 1 또는 2개의 삼중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소 원자의 1가 또는 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 나타낸다. 특정 구현예들에서, 알키닐은 1개 이상의

삼중 결합을 갖는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬닐의 예는 에틸닐, 에틸디닐, 프로필닐, n-부틸닐 또는 이소부틸닐을 포함한다.

[0035] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 생물학적으로 기타 방식으로 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 효능성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 상기 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산 및 인산 등, 특히 염산, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 및 N-아세틸시스테인 등으로 형성된다. 또한 상기 염들은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 부가함으로써 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 및 마그네슘 염 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은 자연 발생적 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 및 폴리이민 수지 등을 포함하는 1차, 2차, 및 3차 아민, 치환된 아민의 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 화학식(I)의 화합물의 특정 약학적으로 허용가능한 염은 염산염이다.

[0036] 용어 "보호기"(PG)는 합성 화학에서 이와 통상적으로 관련된 의미로 다작용기 화합물에서 반응성 부위를 선택적으로 차단하여, 화학 반응이 다른 보호되지 않은 반응성 부위에서 선택적으로 수행될 수 있게 하는 기를 나타낸다. 적절한 지점에서 보호기는 제거될 수 있다. 예시적인 보호기는 아미노 보호기, 카르복시 보호기 또는 히드록시 보호기이다. 특정 보호기는 tert-부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 및 벤질(Bn)이다. 추가의 특정 보호기는 tert-부톡시카르보닐(Boc) 및 플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc)이다. 보다 특정의 보호기는 tert-부톡시카르보닐(Boc)이다. 예시적인 보호기 및 유기 합성에서의 이들의 적용은, 예를 들어 T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.에 의한 "Protective Groups in Organic Chemistry"에 설명되어 있다.

[0037] 화학식(I)의 화합물은 여러 비대칭 중심을 함유할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 예컨대, 예를 들어 라세미체, 광학적으로 순수한 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체의 혼합물, 부분입체 이성질체 라세미체 또는 부분 입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

[0038] 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 협약에 따르면, 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열될 수 있다.

[0039] 약어 "MAGL"은 효소 모노아실글리세롤 리파아제를 지칭한다. 용어 "MAGL" 및 "모노아실글리세롤 리파아제"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0040] 본원에서 사용된 용어 "치료"는: (1) 상태, 장애 또는 병태의 억제(예컨대, 질병 또는 이의 적어도 하나의 임상 또는 준임상적인 증상의 발병, 또는 유지 치료의 경우 이의 재발의 억제, 감소 또는 지연); 및/또는 (2) 병태를 완화(즉, 상태, 장애 또는 병태, 또는 이의 임상 또는 무증상 증상 중 적어도 하나의 퇴행 유발)를 포함한다. 치료받을 환자에게 주는 이익은 통계적으로 유의하거나, 또는 적어도 상기 환자나 의사가 인지할 수 있다. 하지만, 질병을 치료하기 위해 약물이 환자에게 투여될 때, 결과가 항상 효과적인 치료가 아닐 수 있음을 이해할 것이다.

[0041] 본원에서 사용되는 용어 "예방"은: 포유류, 특히 상태, 장애 또는 병태에 걸리거나 그에 걸리기 쉬운 상태일 수 있지만 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않은 인간에서 발생하는 상태, 장애 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 예방하거나 지연시키는 것을 포함한다.

[0042] 본원에서 사용된 용어 "신경염증"은 신경계의 두 부분; 중추 신경계(CNS)의 뇌와 척수 및 말초 신경계(PNS)의 분기 말초 신경의 주요 조직 구성 요소인 신경 조직의 급성 및 만성 염증과 관련된다. 만성 신경염증은 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머 병, 파킨슨병 및 다발성 경화증과 관련된다. 급성 신경염증은 일반적으로 외상성 뇌 손상(TBI)의 결과로서 즉시 중추 신경계 손상에 이어진다.

[0043] 용어 "외상성 뇌 손상"("두개 내 손상"으로도 공지된 "TBI")은 빠른 가속 또는 감속, 충격, 폭발 파 또는 발사체에 의한 침투와 같은 외부 기계적 힘으로 인한 뇌 손상과 관련이 있다.

[0044] 용어 "신경퇴행성 질환"은 뉴런의 사멸을 포함하여 뉴런의 구조 또는 기능의 점진적인 손실과 관련된 질환에 관련된다. 신경퇴행성 질환의 예는 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병 및 근위축성 측삭 경화증을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0045] 용어 "정신 장애"(정신 질환 또는 정신 장애라고도 함)는 고통을 유발하거나 삶의 기능을 저하시킬 수 있는 행

동 또는 정신 패턴과 관련된다. 이러한 특징은 지속적이고, 반복되고, 재발되거나, 단일 에피소드로 나타날 수 있다. 정신 장애의 예는 불안증 및 우울증을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0046] 용어 "통증"은 실제 또는 잠재적인 조직 손상과 관련된 불쾌한 감각 및 정서적 경험과 관련된다. 통증의 예는 통각 수용성 통증, 만성 통증(특발성 통증 포함), 화학 요법 유발 신경 병증을 포함하는 신경 병성 통증, 환상 통증 및 정신성 통증을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 통증의 특정 예는 신경병성 통증으로, 신체의 감정과 관련된 신경계의 모든 부분(즉, 체성 감각 시스템)에 영향을 미치는 손상이나 질병으로 인해 발생한다. 일 구현예에서, "통증"은 절단 또는 개흉술로 인한 신경 병성 통증이다. 일 구현예에서, "통증"은 화학요법 유도 신경병증이다.

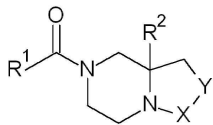
[0047] 용어 "신경 독성"은 신경계의 독성과 관련된다. 신경 독성은 천연 또는 인공 독성 물질(신경 독소)에 노출되면 신경 조직에 손상을 주는 방식으로 신경계의 정상적인 활성이 변경될 때 발생한다. 신경 독성의 예에는 화학 요법, 방사선 치료, 약물 요법, 약물 남용 및 장기 이식에 사용되는 물질에 대한 노출과 중금속, 특정 식품 및 식품 첨가물, 살충제, 산업용 및/또는 세정 용제, 화장품 및 일부 자연 발생 물질에 대한 노출로 인한 신경 독성이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0048] 용어 "암"은 비정상적인 제어되지 않은 세포 성장(이런 세포는 "암 세포"임)으로 인한 신생물 또는 종양의 존재를 특징으로 하는 질병을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 암은 간세포 암종, 결장암 및 난소 암을 명시적으로 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0049] 본원에서 사용된 용어 "포유 동물"은 인간 및 비인간 둘 다를 포함하고 인간, 비인간 영장류, 개, 고양이, 무린, 소, 말 및 돼지를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 구현 예에서, 용어 "포유 동물"은 인간을 지칭한다.

[0050] 본 발명의 화합물

[0051] 제1 양태(A1)에서, 본 발명은 하기의 화학식(I)의 화합물,



[0052] (I)

[0053] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

[0054] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ 이고;

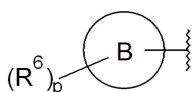
[0055] Y는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, 또는 $-\text{SO}_2-$ 이고;

[0056] R^1 은 C_6 - C_{14} -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고, 상기 C_6 - C_{14} -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴은 C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, 할로- C_1 - C_6 -알킬, 할로- C_1 - C_6 -알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록시, 및 기



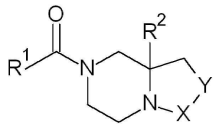
에서 독립적으로 선택된 1-5개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0057] R^2 는 수소 또는 C_{1-6} -알킬이고;

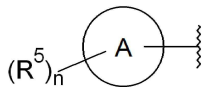


[0058] R^3 은 기 이고;

- [0059] R^4 는 수소, 할로젠 또는 히드록시이고;
- [0060] R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 시아노 또는 옥소이고;
- [0061] R^6 은 수소, 할로젠, C_6-C_{14} -아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알킬, 옥소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_{14} -시클로알킬 또는 시아노이고; 상기 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 C_6-C_{14} -아릴은 할로젠, 시아노, 아미노, 히드록시, C_1-C_6 -알킬 및 C_1-C_6 -알콕시에서 선택된 1-2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0062] A 및 B는 각각 독립적으로 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} -아릴, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 또는 C_3-C_{14} -시클로알킬이며; 그리고
- [0063] n 및 p는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0064] 제2 양태(A2)에서, 본 발명은 하기의 화학식(I)의 화합물,

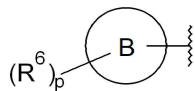


- [0065] (I)
- [0066] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:
- [0067] X는 $-CH_2CR^3R^4-$ 또는 $-CH=CR^3-$ 이고;
- [0068] Y는 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;
- [0069] R^1 은 C_6-C_{14} -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고, 상기 C_6-C_{14} -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴은 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로젠, 시아노, 히드록시, 및 기



에서 독립적으로 선택된 1-5개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

- [0070] R^2 는 수소 또는 C_1-C_6 -알킬이고;



- [0071] R^3 은 기 이고;
- [0072] R^4 는 수소, 할로젠 또는 히드록시이고;
- [0073] R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 시아노 또는 옥소이고;
- [0074] R^6 은 수소, 할로젠, C_6-C_{14} -아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알킬, 옥소, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_{14} -시클로알킬 또는 시아노이고;

[0075] A 및 B는 각각 독립적으로 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄-아릴, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 또는 C₃-C₁₄-시클로알킬이며; 그리고

[0076] n 및 p는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

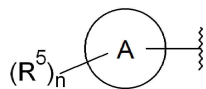
[0077] 본 발명은 제1 및 제2 양태 A1 및 A2의 하기 열거된 구현예들(E)를 추가로 제공한다:

[0078] E1 A1 또는 A2에 있어서, X는 -CH₂CR³R⁴-인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0079] E2 A1, A2 및 E1 중 어느 하나에 있어서, Y는 -O- 또는 -S-인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

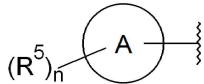
[0080] E3 A1, A2 및 E1 중 어느 하나에 있어서, Y는 -O-인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0081] E4 A1, A2 및 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, R¹은 C₆-C₁₄-아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고, 상기 C₆-C₁₄-아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로젠, 시아노 및



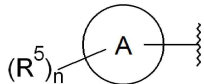
기에서 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 치환되는, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0082] E5 A1, A2 및 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, R1은 C1-C6-알콕시, 할로젠 및 기

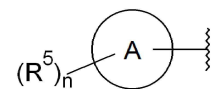


에서 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기로 치환된 C6-C14-아릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0083] E6 A1, A2 및 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, R1은 C1-C6-알콕시, 할로젠 및 기



에서 독립적으로 선택된 2-3개의 치환기로 치환된 C6-C14-아릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.



[0084] E7 A1, A2 및 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, R1은 클로로, 메톡시 및 기에서 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 치환된 페닐인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0085] E8 A1, A2 및 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, R1은 클로로, 플루오로, 메톡시 및 기



에서 독립적으로 선택된 2-3개의 치환기로 치환된 페닐인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0086] E9 A1, A2 및 E1 내지 E8 중 어느 하나에 있어서, R²는 수소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

- [0087] E10 A1, A2 및 E1 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 수소 또는 히드록시인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0088] E11 A1, A2 및 E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬, 시아노 또는 옥소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0089] E12 A1, A2 및 E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시 또는 옥소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0090] E13 A1, A2 및 E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시 또는 옥소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0091] E14 A1, A2 및 E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 수소, 플루오로, 히드록시 또는 옥소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0092] E15 A1, A2 및 E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 수소, 플루오로, 시아노, 히드록시 또는 옥소인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0093] E16 A1, A2 및 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, R^6 는 수소, 할로젠, C_6-C_{14} -아릴, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알킬, 옥소, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_{14} -시클로알킬 또는 시아노인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0094] E17 A1, A2 및 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, R^6 는 수소, 할로젠, C_6-C_{14} -아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알킬, 옥소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_{14} -시클로알킬 또는 시아노이고, 상기 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 C_6-C_{14} -아릴은 할로젠, C_1-C_6 -알킬 및 C_1-C_6 -알콕시에서 선택된 치환기로 선택적으로 치환되는, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0095] E18 A1, A2 및 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, R^6 는 할로젠, 할로- C_1-C_6 -알킬 또는 할로- C_1-C_6 -알콕시인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0096] E19 A1, A2 및 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, R^6 는 할로젠, 옥소, 할로- C_1-C_6 -알킬 또는 할로- C_1-C_6 -알콕시인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0097] E20 A1, A2 및 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, R^6 는 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0098] E21 A1, A2 및 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, R^6 는 클로로, 플루오로, 옥소, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0099] E22 A1, A2 및 E1 내지 E21 중 어느 하나에 있어서, n은 1 또는 2인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0100] E23 A1, A2 및 E1 내지 E21 중 어느 하나에 있어서, n은 2인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0101] E24 A1, A2 및 E1 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, p는 1 또는 2인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0102] E25 A1, A2 및 E1 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, p는 1, 2 또는 3인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0103] E26 A1, A2 및 E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, A는 5원 내지 14원 헤테로아릴, C_6-C_{14} -아릴 또는 3원 내지

14원 헤테로시클릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0104] E27 A1, A2 및 E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, A는 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 3원 내지 14원 헤테로시클릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0105] E28 A1, A2 및 E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, A는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥소-피리디닐 또는 1,2-디히드로피리디닐인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0106] E29 A1, A2 및 E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, A는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 또는 1,2-디히드로피리디닐인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0107] E30 A1, A2 및 E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, B는 C₆-C₁₄-아릴, 5원 내지 14원 헤테로아릴 또는 3원 내지 14원 헤테로시클릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0108] E31 A1, A2 및 E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, B는 C₆-C₁₄-아릴 또는 5원 내지 14원 헤테로아릴인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0109] E32 A1, A2 및 E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, B는 페닐 또는 피리디닐인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

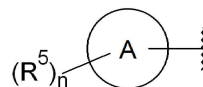
[0110] E33 A1, A2 및 E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, B는 페닐, 1,2-디히드로피리디닐 또는 피리딘인, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0111] E34 A1 또는 A2에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서;

[0112] X는 -CH₂CR³R⁴- 또는 -CH=CR³-이고;

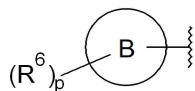
[0113] Y는 -O-이고;

[0114] R¹은 C₆-C₁₄-아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고, 상기 C₆-C₁₄-아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴은 C₁-C₆-



알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로젠, 시아노 및 기 에서 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

[0115] R²는 수소 또는 C₁₋₆-알킬이고;



[0116] R³은 기 이고;

[0117] R⁴는 수소, 할로젠 또는 히드록시이고;

[0118] R⁵는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬, 시아노 또는 옥소이고;

[0119] R⁶은 수소, 할로젠, C₆-C₁₄-아릴, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알킬, 옥소, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₁₄-시클로알킬 또는 시아노이고;

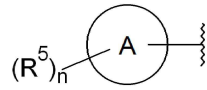
[0120] A 및 B는 각각 독립적으로 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄-아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이며; 그리고

[0121] n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0122] E35 A1 또는 A2에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서;

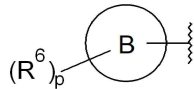
[0123] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 이고;

[0124] Y는 $-\text{O}-$ 이고;



[0125] R^1 은 C_1 - C_6 -알콕시, 할로젠 및 기에서 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기로 치환된 C_6 - C_{14} -아릴이고;

[0126] R^2 는 수소이고;



[0127] R^3 은 기이고;

[0128] R^4 는 수소 또는 히드록시이고;

[0129] R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시 또는 옥소이고;

[0130] R^6 은 할로젠, 할로- C_1 - C_6 -알킬 또는 할로- C_1 - C_6 -알콕시이고;

[0131] A는 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이고;

[0132] B는 C_6 - C_{14} -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

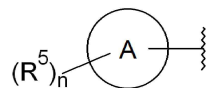
[0133] n은 2이며; 그리고

[0134] p는 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0135] E36 A1 또는 A2에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서;

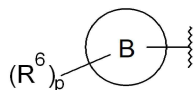
[0136] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 이고;

[0137] Y는 $-\text{O}-$ 이고;



[0138] R^1 은 클로로, 메톡시 및 기에서 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

[0139] R^2 는 수소이고;

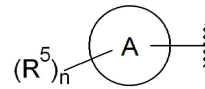


[0140] R^3 은 기이고;

[0141] R^4 는 수소 또는 히드록시이고;

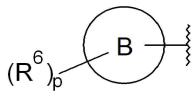
[0142] R^5 는 수소, 플루오로, 히드록시 또는 옥소이고;

- [0143] R^6 은 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시이고;
- [0144] A는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥소-피리디닐 또는 1,2-디히드로피리디닐이고;
- [0145] B는 페닐 또는 피리디닐이고;
- [0146] n은 2이며; 그리고
- [0147] p는 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0148] E37 A1 또는 A2에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서;
- [0149] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ 이고;
- [0150] Y는 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이고;
- [0151] R^1 은 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고, 상기 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -

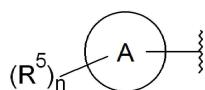


알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, 할로젠, 시아노 및 기 에서 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

- [0152] R^2 는 수소 또는 C_{1-6} -알킬이고;



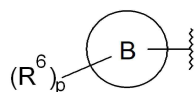
- [0153] R^3 은 기 이고;
- [0154] R^4 는 수소, 할로젠 또는 히드록시이고;
- [0155] R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 시아노 또는 옥소이고;
- [0156] R^6 은 수소, 할로젠, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ -시클로알킬 또는 시아노이고, 상기 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴은 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시에서 선택된 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0157] A 및 B는 각각 독립적으로 5- 내지 14-원 헤테로아릴, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이고;
- [0158] n은 1 또는 2이며;
- [0159] p는 1, 2 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0160] E38 A1 또는 A2에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서;
- [0161] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 이고;
- [0162] Y는 $-\text{O}-$ 이고;



- [0163] R^1 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, 할로젠 및 기 에서 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기로 치환

된 C₆-C₁₄-아릴이고;

[0164] R²는 수소이고;



[0165] R³은 기 이고;

[0166] R⁴는 수소 또는 히드록시이고;

[0167] R⁵는 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시 또는 옥소이고;

[0168] R⁶은 할로젠, 옥소, 할로-C₁-C₆-알킬 또는 할로-C₁-C₆-알콕시이고;

[0169] A는 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이고;

[0170] B는 C₆-C₁₄-아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이며; 그리고

[0171] n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0172] E39 A1 또는 A2에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서;

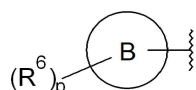
[0173] X는 -CH₂CR³R⁴-이고;

[0174] Y는 -O-이고;



[0175] R¹은 클로로, 플루오로, 메톡시 및 기 에서 독립적으로 선택된 2-3개의 치환기로 치환된 페닐이고;

[0176] R²는 수소이고;



[0177] R³은 기 이고;

[0178] R⁴는 수소 또는 히드록시이고;

[0179] R⁵는 수소, 플루오로, 시아노, 히드록시 또는 옥소이고;

[0180] R⁶은 클로로, 플루오로, 옥소, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시이고;

[0181] A는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 또는 1,2-디히드로피리디닐이고;

[0182] B는 페닐, 1,2-디히드로피리디닐 또는 피리딜이며; 그리고

[0183] n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0184] E40 A1 또는 A2에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 화학식(I)의 화합물은:

[0185] [(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온;

[0186] [(3S,9aR)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-

8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;

- [0187] [(3R,9aS)-3-(5-클로로-4-메틸-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0188] [(3S,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0189] [(3R,9aR)-3-(4,5-디클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0190] [(9aS)-3-(4-플루오로-3-페닐-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0191] [(3S,9aS)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0192] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(3S,9aR)-3-(5-브로모-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0193] [(3S,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0194] [(3S,9aR)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-9a-메틸-1,3,4,6,7,9-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0195] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(3S,9aS)-3-(5-클로로-3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0196] [(3R,9aS)-3-(4-클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0197] [(3S,9aR)-3-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4] 옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0198] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[rac-(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4, 6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0199] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0200] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(1H-이미다졸-5-일)페닐)메탄온;
- [0201] [(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0202] [(3S,9aS)-3-(4,5-디클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0203] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피리딘-2-온;
- [0204] [(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0205] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-히드록시아제티딘-1-일)페닐)메탄온;
- [0206] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0207] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[rac-(9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-3,4,6,

7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;

- [0208] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0209] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0210] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[rac-(9aS)-3-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0211] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0212] [(3S,9aS)-3-플루오로-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0213] [(9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0214] [(3S,9aS)-3-(4-브로모-5-클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0215] 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피리딘-2-온;
- [0216] [(9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-브로모-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0217] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-옥사졸-5-일-페닐)메탄온;
- [0218] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0219] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-페닐-페닐)메탄온;
- [0220] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-플루오로-3-[5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐)메탄온;
- [0221] 4-[3-[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피라졸-3-카르보니트릴;
- [0222] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(2-메톡시페닐)페닐)메탄온;
- [0223] [(9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(4-클로로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)메탄온;
- [0224] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(3-[5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐)메탄온;
- [0225] [(3S,9aS)-3-[5-클로로-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0226] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-메틸-4-피리딜)페닐)메탄온;
- [0227] [(3S,9aS)-3-히드록시-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0228] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[rac-(9aS)-3-(5-브로모-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-

1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;

- [0229] 3-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온;
- [0230] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐]메탄온;
- [0231] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(2-피리딜)페닐]메탄온;
- [0232] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1,5-디메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온;
- [0233] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1H-트리아졸-5-일)페닐]메탄온;
- [0234] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3,5-디메톡시-페닐]메탄온;
- [0235] [(3R,9aS)-3-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온;
- [0236] 3-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-2-온;
- [0237] 5-[(9aS)-8-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-2-플루오로-벤조니트릴;
- [0238] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[4-클로로-3-메틸-1H-인다졸-5-일]메탄온;
- [0239] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(3R,9aR)-3-(5-브로모-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0240] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온;
- [0241] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-플루오로-3-메톡시-페닐]메탄온;
- [0242] [(3S,9aS)-3-[5-클로로-4-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-메톡시-페닐]메탄온;
- [0243] [(3S,9aS)-3-(5-클로로-4-메틸-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-메톡시-페닐]메탄온;
- [0244] [(9aS)-3-(3-시클로프로필-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-메톡시-페닐]메탄온;
- [0245] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-모르폴리노-페닐]메탄온;
- [0246] 2-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-6-메틸-벤조니트릴;
- [0247] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온;
- [0248] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(디플루오로메톡시)페닐]메탄온;
- [0249] [(9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[4-클

로로-3-퀴놀릴)메탄온;

- [0250] [(3S,9aS)-3-[5-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0251] [3-(3-비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0252] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[3-[4-(디플루오로메틸)페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0253] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(3S,9aS)-3-(4-클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0254] 5-[(9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-2-플루오로-벤조니트릴;
- [0255] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-메틸이속사졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0256] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-피리다진-3-일-페닐)메탄온;
- [0257] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(9aS)-3-[4-플루오로-3-[rac-(E)-프로프-1-에닐]페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0258] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-피리다진-4-일-페닐)메탄온;
- [0259] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(4-메틸-3-피리딜)페닐)메탄온;
- [0260] [(9aS)-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6,7,9,9a-테트라히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄온;
- [0261] [(3S,9aS)-3-(4-클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0262] [(3S,9aS)-3-히드록시-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-옥사졸-5-일-페닐)메탄온;
- [0263] [(9aS)-3-(4-플루오로-3-프로프-1-에닐-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0264] [(9aS)-3-(4-플루오로-3-페닐-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0265] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-(3-메틸-2-피리딜)페닐)메탄온;
- [0266] [(3S,9aS)-3-[4-(트리플루오로메톡시)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0267] [(3R,9aR)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0268] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3,4-디메톡시-페닐)메탄온;
- [0269] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카보니트릴;
- [0270] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥

사진-8(1H)-일)메탄온;

- [0271] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0272] (2-클로로-3-(이소티아졸-4-일)페닐)((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0273] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0274] 5-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)옥사졸-2(3H)-온;
- [0275] 5-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)옥사졸-2(3H)-온;
- [0276] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카보니트릴;
- [0277] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)-5-플루오로페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [0278] (2-클로로-3-메톡시페닐)((9aS)-3-(4-플루오로-3-(옥사졸-5-일)페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0279] 5-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)옥사졸-2(3H)-온;
- [0280] (2-클로로-3-메톡시페닐)((9aS)-3-(4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피롤-3-일)페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0281] ((3R,9aS)-3-(4-브로모-3-클로로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0282] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-6-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0283] 5-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-6-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0284] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(2-클로로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0285] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(2,4-디클로로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0286] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0287] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(2,3,4-트리플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0288] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-(옥사졸-5-일)페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0289] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)피페라진-2-온;
- [0290] 5-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온;
- [0291] ((3R,9aS)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-

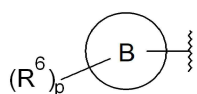
3-메톡시페닐)메탄온;

- [0292] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0293] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(3-클로로-5-(옥사졸-5-일)페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0294] ((3R,9aS)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0295] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(2,3-디플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0296] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(2,3-디플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0297] 3-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피라졸-5-카르보니트릴;
- [0298] ((3S,9aS)-3-(벤조[d]티아졸-2-일)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0299] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3S,9aS)-3-히드록시-3-(3-페닐이속사졸-5-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0300] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3S,9aS)-3-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0301] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3S,9aS)-3-히드록시-3-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-4-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0302] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3S,9aS)-3-(5-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0303] ((3S,9aS)-3-(4-브로모-5-메톡시티오펜-2-일)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0304] ((3S,9aS)-3-(3-브로모이속사졸-5-일)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0305] 3-((3R,9aS)-8-2-클로로-3-메톡시벤조일)-3-히드록시옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온;
- [0306] 5-[(3R!,9#a!#S!)-8-(2-클로로-3-메톡시벤조일)-3,4,6,7,9,9#a!-헥사히드로-1#H!-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-3-클로로-2-플루오로벤조니트릴;
- [0307] 5-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-이미다졸-2-카보니트릴;
- [0308] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온;
- [0309] 5-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)피리다진-4(1H)-온;
- [0310] 5-클로로-3-((3R,9aS)-8-(2-클로로-5-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)피리딘-2(1H)-온;
- [0311] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)-5-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0312] 5-클로로-3-((3R,9aS)-8-(2-클로로-3-(4-플루오로-1H-피라졸-3-일)벤조일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥

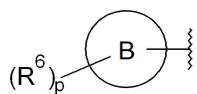
사진-3-일)피리딘-2(1H)-온;

- [0313] 4-(2-클로로-5-플루오로-3-((3R,9aS)-3-(4-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,4-디히드로피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0314] 4-(2-클로로-5-플루오로-3-((3R,9aS)-3-(2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0315] 4-(2-클로로-5-플루오로-3-((3S,9aS)-3-(4-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,4-디히드로피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0316] 3-((3R,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시벤조일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온;
- [0317] ((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-6-플루오로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0318] ((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-6-플루오로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0319] ((3S,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-6-플루오로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0320] 5-클로로-3-((3R,9aS)-8-(2-클로로-6-플루오로-3-메톡시벤조일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)피리딘-2(1H)-온; 및
- [0321] [(9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]티아진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온.
- [0322] E41 A1 또는 A2에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 화학식(I)의 화합물은:
- [0323] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0324] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0325] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)-5-플루오로페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [0326] 4-(2-클로로-3-((3R,9aS)-3-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)-5-플루오로페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0327] 4-(2-클로로-5-플루오로-3-((3R,9aS)-3-(2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐)페닐)-1H-피롤-2-카르보니트릴;
- [0328] ((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-6-플루오로-3-메톡시페닐)메탄온;
- [0329] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[rac-(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0330] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온;
- [0331] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1H-이미다졸-5-일)페닐]메탄온;
- [0332] [(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온;
- [0333] [(3S,9aS)-3-(4,5-디클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;

- [0334] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피리딘-2-온;
- [0335] [(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온;
- [0336] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-히드록시아제티딘-1-일)페닐]메탄온;
- [0337] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온;
- [0338] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[rac-(9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온;
- [0339] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온;
- [0340] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온; 및
- [0341] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[rac-(9aS)-3-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0342] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:
- [0343] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ 이고;



- [0344] R^3 은 기 이고;
- [0345] R^4 는 수소, 할로젠 또는 히드록시이고;
- [0346] R^6 은 수소, 할로젠, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ -시클로알킬 또는 시아노이고, 상기 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴은 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시에서 선택된 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0347] B는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이며; 그리고
- [0348] p는 1, 2 또는 3이다.
- [0349] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:
- [0350] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 이고;



- [0351] R^3 은 기 이고;
- [0352] R^4 는 수소 또는 히드록시이고;

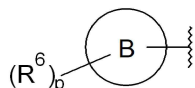
[0353] R^6 은 할로젠, 옥소, 할로-C₁-C₆-알킬 또는 할로-C₁-C₆-알콕시이고;

[0354] B는 C₆-C₁₄-아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이며; 그리고

[0355] p는 1 또는 2이다.

[0356] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

[0357] X는 -CH₂CR³R⁴-이고;



[0358] R^3 은 기 이고;

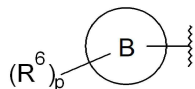
[0359] R^4 는 수소 또는 히드록시이고;

[0360] R^6 은 클로로, 플루오로, 옥소, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시이고;

[0361] B는 페닐, 1,2-디히드로피리디닐 또는 피리딜이며; 그리고

[0362] p는 1 또는 2이다.

[0363] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:



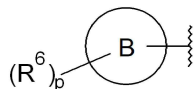
[0364] R^3 은 기 이고;

[0365] R^6 은 수소, 할로젠, C₆-C₁₄-아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알킬, 옥소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₁₄-시클로알킬 또는 시아노이고, 상기 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 C₆-C₁₄-아릴은 할로젠, C₁-C₆-알킬 및 C₁-C₆-알콕시에서 선택된 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0366] B는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄-아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이며; 그리고

[0367] p는 1, 2 또는 3이다.

[0368] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:



[0369] R^3 은 기 이고;

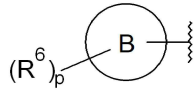
[0370] R^6 은 할로젠, 옥소, 할로-C₁-C₆-알킬 또는 할로-C₁-C₆-알콕시이고;

[0371] B는 C₆-C₁₄-아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이며; 그리고

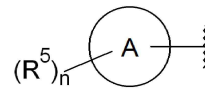
[0372] p는 1 또는 2이다.

[0373] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

용가능한 염을 제공하고:

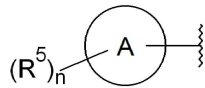


- [0374] R^3 은 기 이고;
- [0375] R^6 은 클로로, 플루오로, 옥소, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시이고;
- [0376] B는 페닐, 1,2-디히드로피리디닐 또는 피리딜이며; 그리고
- [0377] p는 1 또는 2이다.
- [0378] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:
- [0379] R^1 은 C_6-C_{14} -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고, 상기 C_6-C_{14} -아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴은 C_1-C_6 -



알킬, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, 할로젠, 시아노 및 기 에서 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 치환되고;

- [0380] R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬, 시아노 또는 옥소이고;
- [0381] A는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} -아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이며; 그리고
- [0382] n은 1 또는 2이다.
- [0383] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:



- [0384] R^1 은 C_1-C_6 -알콕시, 할로젠 및 기 에서 독립적으로 선택된 1-2개의 치환기로 치환된 C_6-C_{14} -아릴이고;
- [0385] R^5 는 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시 또는 옥소이고;
- [0386] A는 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이며; 그리고
- [0387] n은 1 또는 2이다.
- [0388] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:



- [0389] R^1 은 클로로, 메톡시 및 기 에서 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 치환된 페닐 이고;
- [0390] R^5 는 수소, 플루오로, 시아노, 히드록시 또는 옥소이고;

[0391] A는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 또는 1,2-디히드로피리디닐이며; 그리고

[0392] n 은 1 또는 2이다.

[0393] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

[0394] R⁵는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬, 시아노 또는 옥소이고;

[0395] A는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄-아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이며; 그리고

[0396] n 은 1 또는 2이다.

[0397] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

[0398] R⁵는 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시 또는 옥소이고;

[0399] A는 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이며; 그리고

[0400] n 은 1 또는 2이다.

[0401] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

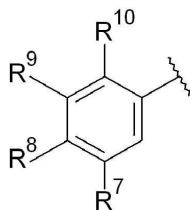
[0402] R⁵는 수소, 플루오로, 시아노, 히드록시 또는 옥소이고;

[0403] A는 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 또는 1,2-디히드로피리디닐이며; 그리고

[0404] n 은 1 또는 2이다.

[0405] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, R¹은

[0406] (a) 할로젠; 또는



[0412] R^{10} 은 수소, 할로젠, 또는 시아노이다.

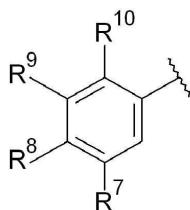
[0413] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

[0414] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ 이고;

[0415] Y는 $-\text{O}-$ 이고;

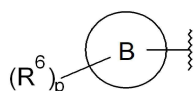
[0416] R^1 은

[0417] (a) 할로젠; 또는



[0418] (b) 기 에서 선택된 1개의 치환기로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

[0419] R^2 는 수소 또는 C_{1-6} -알킬이고;



[0420] R^3 은 기 이고;

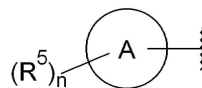
[0421] R^4 는 수소, 할로젠 또는 히드록시이고;

[0422] R^5 는 수소, 할로젠, 히드록시, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 시아노 또는 옥소이고;

[0423] R^6 은 수소, 할로젠, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알키닐, 시클로알킬 또는 시아노이고;

[0424] R^7 은 수소 또는 C_{1-6} -알콕시이고;

[0425] R^8 은 수소 또는 C_{1-6} -알콕시이고;



[0426] R^9 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, 할로- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시 또는 기 이고;

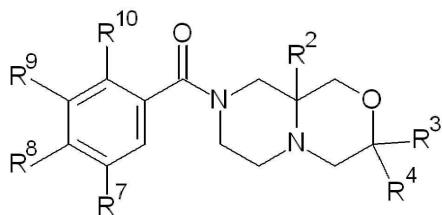
[0427] R^{10} 은 수소, 할로젠, 또는 시아노이고;

[0428] A 및 B는 각각 독립적으로 5- 내지 14-원 헤테로아릴, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴 또는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이며; 그리고

[0429] n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2이다.

[0430] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능

한 염을 제공하고, 화학식(I)의 화합물은 하기의 화학식(II)의 화합물이고:

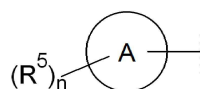


(II)

R^2 , R^3 및 R^4 는 본원에 정의된 바와 같고:

R^7 은 수소 또는 C_{1-6} -알콕시이고;

R^8 은 수소 또는 C_{1-6} -알콕시이고;



R^9 는 수소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시 또는 기 이고; R^5 , A 및 n은 본원에 정의된 바와 같으며; 그리고

R^{10} 은 수소, 할로젠, 또는 시아노이다.

일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, A는

(i) 1H-피라졸-4-일, 피리다진, 피리딜, 피리미디닐, 옥사졸-5-일, 이속사졸-4-일, 1H-트리아졸-5-일 및 1H-이미다졸-5-일로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로아릴; 또는

(ii) 페닐; 또는

(iii) 1,2-디히드로피리딘, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 모르폴리닐, 및 아제티디닐로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로시클릴이다.

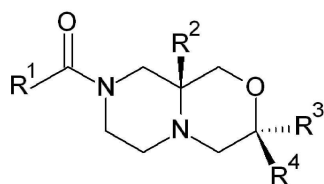
일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, B는

(i) 피리딜, 1H-벤즈이미다졸-2-일, 피리다진, 및 티아졸릴로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로아릴; 또는

(ii) 페닐 및 3-비시클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트리에닐로 이루어진 군에서 선택된 아릴; 또는

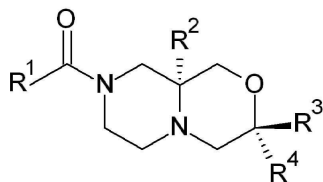
(iii) 1,2-디히드로피리딘이다.

일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 화학식(I)의 화합물은 하기의 화학식(III)의 화합물이다.



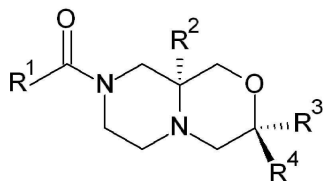
(III)

일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 화학식(I)의 화합물은 하기의 화학식(IV)의 화합물이다.



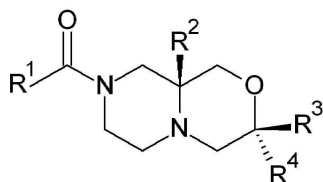
[0448] (IV)

[0449] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 화학식(I)의 화합물은 하기의 화학식(V)의 화합물이다.



[0450] (V)

[0451] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 화학식(I)의 화합물은 하기의 화학식(VI)의 화합물이다.



[0452] (VI)

[0453] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 염산염을 제공한다. 추가의 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)에 따른 화합물을 제공한다.

[0454] 일부 구현예들에서, 화학식(I)의 화합물은 상이한 원자 순서 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 그 안에서 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소적으로 표지된다. 상기 동위원소적으로 표지된(즉, 방사표지된) 화학식(I)의 화합물은 본 개시의 범위 이내로 고려된다. 화학식(I)의 화합물 내로 함입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I, 및 ¹²⁵I, 각각을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 방사활성의 동위원소를 함입시킨 특정의 동위원소적으로 표지된 화학식(I)의 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사활성의 동위원소 삼중 수소, 즉 ³H, 및 탄소-14, 즉, ¹⁴C는 함입 용이성 및 용이한 검출 수단의 면에서 상기 목적에 특히 유용하다. 예를 들어, 화학식(I)의 화합물은 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 또는 99 퍼센트의 주어진 동위원소가 존재될 수 있다.

[0455] 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ²H로의 치환은, 더 큰 대사적 안정성로부터 얻은 특정의 치료적 장점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있다.

[0456] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N로의 치환은, 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 지형학(PET) 연구에서 유용할 수 있다. 동위원소적으로 표지된 화학식(I)의 화합물은 이전에 사용된 비표지된 시약 대신 적절한 동위원소적으로 표지된 시약을 사용하여 업계의 숙련가에서 공지된 종래의 기술 또는 아래 제시된 실시예에서 기재된 바와 유사한 공정에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

[0457] 제조 공정

[0458] 본 발명의 화학식(I)의 화합물의 제조는 순차적 또는 수렴적 합성 경로로 실시할 수 있다. 본 발명의 합성은 하기와 같은 일반적인 반응식으로 나타내어진다. 생성된 생성물의 반응 및 정제를 실시하는 데 필요한 기술은 당

업자에게 공지되어 있다. 공정의 다음 설명에서 사용되는 치환기 및 지수는 반대로 지시되지 않는 한 본원에 주어진 의미를 갖는다.

[0459] 화학식(I)의 출발 물질, 중간체 또는 화합물 중 하나가 하나 이상의 반응 단계의 반응 조건하에서 안정적이지 않거나 반응성인 하나 이상의 작용기를 함유하는 경우, 적절한 보호기(예컨대, “Protective Groups in Organic Chemistry” by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.에 기재된 바와 같은)는 당업계에 일반적으로 공지된 방법을 적용하는 중요한 단계 이전에 도입될 수 있다. 상기 보호기는 문헌에 설명된 표준 방법을 사용하여 합성의 후반 단계에서 제거할 수 있다.

[0460] 출발 물질 또는 중간체가 입체 중심을 함유하는 경우, 화학식(I)의 화합물은 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체의 혼합물로서 수득될 수 있으며, 이는 당업계에 일반적으로 공지된 방법, 예컨대 키랄 HPLC, 키랄 SFC 또는 키랄 결정화에 의해 분리될 수 있다. 라세미 화합물은, 예컨대 광학적으로 순수한 산으로 결정화하거나 키랄 흡착제 또는 키랄 용리액을 사용하는 특정 크로마토그래피 방법에 의해 대족류를 분리함으로써 부분입체 이성질체 염을 통해 대족류로 분리될 수 있다. 마찬가지로 입체 중심을 함유하는 출발 물질 및 중간체를 분리하여 부분입체 이성질체적으로/거울상 이성질체적으로 농후한 출발 물질 및 중간체를 제공하는 것도 가능하다. 화학식(I)의 화합물의 합성에서 이러한 부분입체 이성질체적으로/거울상 이성질체적으로 농후한 출발 물질 및 중간체를 사용하면 일반적으로 각각 화학식(I)의 부분입체 이성질체적으로/거울상 이성질체적으로 농후한 화합물이 생성될 것이다.

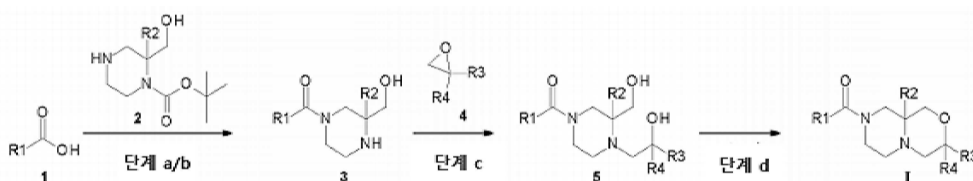
[0461] 당업계의 숙련가는 화학식(I)의 화합물의 합성에서-달리 바람직하지 않은 한-“직교 보호기 전략”이 적용될 것이며, 이는 분자 내에서 다른 보호기에 영향을 미치지 않고 각각 한 번에 하나씩 여러 보호기의 절단을 허용할 것임을 인지할 것이다. 직교 보호의 원리는 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며 문헌에도 기재되어 있다(예컨대, Barany and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 7363; H. Waldmann et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2056).

[0462] 당업자는 반응들의 순서가 중간체들의 반응성 및 성질에 따라 가변될 수 있음을 인지하고 있을 것이다.

[0463] 보다 상세하게는, 화학식(I)의 화합물은 하기 주어진 방법, 실시예에 주어진 방법 또는 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 개별 반응 단계들에 대한 적절한 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 기재된 반응에 영향을 미치는 문헌에 기재된 반응 조건에 대해서는 하기를 참조한다: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999*). 용매의 존재 또는 부재하에 반응을 실시하는 것이 편리한 것으로 나타났다. 사용되는 용매의 특성에 대한 특별한 제한은 없으며, 다만, 반응이나 관련된 시약에 유해한 영향이 없고 적어도 어느 정도는 시약을 용해시킬 수 있는 것을 조건으로 한다. 기재된 반응들은 넓은 범위의 온도에서 발생할 수 있으며 정확한 반응 온도는 본 발명에서 중요하지 않다. -78°C 내지 환류시까지의 온도 범위에서 기재된 반응들을 실시하는 것이 편리하다. 반응에 필요한 시간은 많은 요인, 특히 반응 온도 및 시약의 특성에 따라 크게 가변될 수 있다. 하지만, 0.5 시간 내지 수 일의 기간은 기재된 중간체 및 화합물을 생성하기에 대체로 충분하다. 반응 순서는 반응식에 표시된 순서에 제한되지 않지만, 출발 물질과 각각의 반응성에 따라 반응 단계의 순서를 자유롭게 변경할 수 있다.

[0464] 출발 물질 또는 중간체가 상업적으로 입수 가능하지 않거나 이들의 합성이 문헌에 기재되어 있지 않은 경우, 이들은 근접한 유사체에 대한 기존 절차와 유사하게 또는 실험 섹션에 설명된 바와 같이 준비될 수 있다.

[0465] R^1 및 R^3 이 본원에 정의된 바와 같고 R^2 및 R^4 가 수소인 화학식(I)의 화합물은 반응식 1에 요약된 일반 절차에 따라 합성될 수 있다.



[0466]

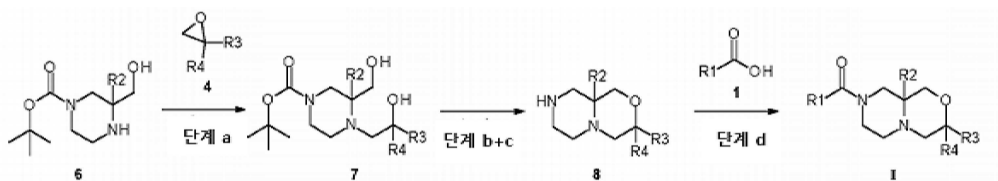
[0467] 반응식 1

[0468] 이에 따라, 2차 아민 2는 카르복실산 1로 아실화될 수 있으며, 이는 상업적으로 입수가능하거나 적절한 조건, 예를 들어 HATU, T3P, EDC와 같은 커플링 시약을 TEA 또는 DIPEA와 같은 염기와 함께 사용하여 당업계의 숙련가

에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. TFA 또는 HCl과 같은 산을 사용하여 Boc 기를 탈보호하면 상응하는 중간체 3이 생성된다(반응식 1, 단계 a 및 b). 100℃ 내지 140℃의 온도 범위에서 메탄올 또는 에탄올과 같은 용매 중에서 상업적으로 입수가능하거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있는 에폭시드 4로 피페라진 3을 처리하면 상응하는 디올 5를 수득한다(반응식 1, 단계 c). 5의 2개의 히드록시기는 (시아노메틸렌)트리부틸포스포란(CMBP, 츠노다(Tsunoda) 시약)과 같은 에테르화 시약을 사용하여 고리화되어 화학식(I)의 화합물을 수득한다(반응식 1, 단계 d).

[0469] R^3 이 보호기, 예를 들어 피리돈에 대한 보호기로서 벤질기를 보유하는 경우, DCM 중 TFA와 같은 적합한 조건을 사용한 최종 탈보호 단계가 필요하고 결국 화학식(I)의 화합물을 수득한다.

[0470] R^1 , R^2 및 R^3 이 본원에 정의된 바와 같고 R^4 가 수소인 화학식(I)의 화합물은 반응식 2에 요약된 일반 절차에 따라 합성될 수도 있다.

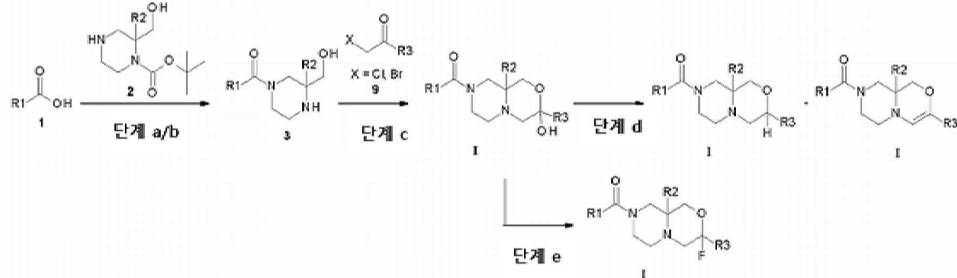


[0471]

[0472] 반응식 2

[0473] 메탄올 또는 에탄올과 같은 용매 및 100℃ 내지 140℃의 온도 범위에서 2차 아민 6을 에폭시드 4로 처리하면 상응하는 중간체 7을 수득한다(반응식 2, 단계 a). 7의 2개의 히드록시기는 (시아노메틸렌)트리부틸포스포란(CMBP, 츠노다 시약, 반응식 2, 단계 b)과 같은 에테르화 시약을 사용하여 고리화된다 수득한다. 이후에 TFA 또는 HCl과 같은 산을 사용하여 Boc 기를 탈보호하면 상응하는 모르폴린 유사체 8이 생성된다(반응식 2, 단계 c). R^3 이 보호기, 예를 들어 피리돈에 대한 보호기로서 벤질을 수반하는 경우, 이는 산 처리 동안에도 탈보호된다(반응식 2, 단계 c). 그런 다음, 2차 아민 8은 당업계에 공지된 조건, 예를 들어 HATU, T3P 또는 EDC와 같은 커플링 시약을 TEA 또는 DIPEA와 같은 염기와 함께 사용함으로써 적합한 카르복실산 1로 아실화되어(반응식 2, 단계 d), 화학식(I)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0474] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 본원에 정의된 바와 화학식(I)의 화합물은 반응식 3a에 요약된 일반 절차에 따라 합성될 수도 있다.



[0475]

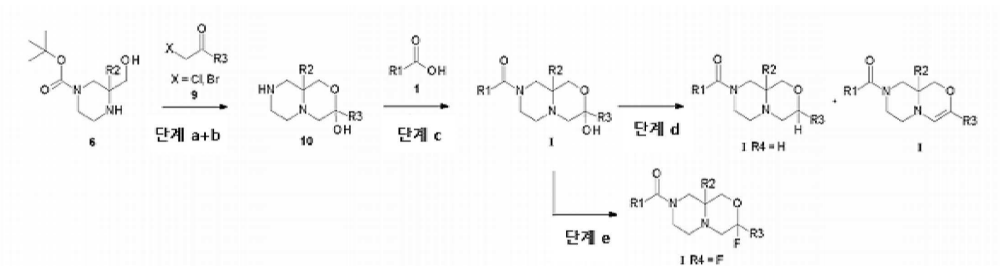
[0476] 반응식 3a

[0477] 2차 아민 2는 당업계에 공지된 조건, 예를 들어 HATU, T3P 또는 EDC와 같은 커플링 시약을 TEA 또는 DIPEA와 같은 염기와 함께 사용함으로써 적합한 카르복실산 1로 아실화될 수 있다. TFA 또는 HCl과 같은 산을 사용하여 Boc 기를 탈보호하면 상응하는 중간체 3이 생성된다(반응식 3a, 단계 a 및 b). THF와 같은 용매 및 DIPEA와 같은 염기 중에서 및 0℃ 내지 25℃의 온도 범위에서 할로케톤 9(예컨대, 반응식 4에 요약된 일반 절차에 의해 수득가능)로 피페라진 3을 처리하면 R^4 가 히드록시인 화학식(I)의 화합물에 상응하는 해당 아세탈I를 수득한다(반응식 3a, 단계 c). R^4 가 히드록시인 화학식(I)의 화합물을, 예를 들어 50℃ 내지 80℃ 사이의 승온에서 DCM 중 TES 및 TFA를 사용하는 탈수 조건하에서 추가 반응시키면 R^4 가 수소인 화학식(I)의 화합물을 생성한다(반응식 3a, 단계 d). 알켄($X = -CH=CR^3-$)은 선택한 조건에 따라 제거가 추가 반응 경로인 경우 일부 경우에 분리될 수

있다.

[0478] R^4 가 히드록시인 화학식(I)의 화합물을 -78°C 내지 25°C 사이의 온도에서 DCM과 같은 용매를 사용하여 DAST와 같은 친핵성 플루오르화제로 처리하면 R^4 가 불화물인 화학식(I)의 화합물을 수득한다(반응식 3a, 단계 e).

[0479] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 본원에 정의된 바은 화학식(I)의 화합물은 반응식 3b에 요약된 일반 절차에 따라 합성될 수도 있다.



[0480]

반응식 3b

[0481]

[0482] THF와 같은 용매 및 DIPEA와 같은 염기 중에서 및 0°C 내지 25°C 사이의 온도 범위에서 2차 아민 6을 할로케톤 9로 처리하면 상응하는 아세탈을 수득한다. TFA 또는 HCl과 같은 산을 사용하여 Boc 기를 탈보호하면 R^4 가 히드록시인 화학식 10의 화합물이 생성된다(반응식 3b, 단계 a 및 b). 10의 2차 아민은 당업계에 공지된 조건, 예를 들어 HATU, T3P 또는 EDC와 같은 커플링 시약을 TEA 또는 DIPEA와 같은 염기와 함께 사용함으로써 적합한 카르복실산 1로 아실화되어 $R^4 = \text{OH}$ 인 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다(반응식 3b, 단계 c). R^4 가 히드록시인 화학식(I)의 화합물을, 예를 들어 50°C 내지 80°C 사이의 승온에서 DCM 중 TES 및 TFA를 사용하는 탈수 조건하에서 추가 반응시키면 R^4 가 수소인 화학식(I)의 화합물을 생성한다(반응식 3, 단계 d). 알켄($X = -\text{CH}=\text{CR}^3-$)은 선택한 조건에 따라 제거가 추가 반응 경로인 경우 일부 경우에 분리될 수 있다.

[0483] R^4 가 히드록시인 화학식(I)의 화합물을 -78°C 내지 25°C 사이의 온도에서 DCM과 같은 용매를 사용하여 DAST와 같은 친핵성 플루오르화제로 처리하면 R^4 가 불화물인 화학식(I)의 화합물을 수득한다(반응식 3b, 단계 e).

[0484] 브로모케톤 중간체 9는 상업적으로 입수가가능하거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있는 케톤 11을 60 내지 90°C 사이의 승온에서 아세트산 중 브롬과 반응시켜 수득할 수 있다(반응식 4).

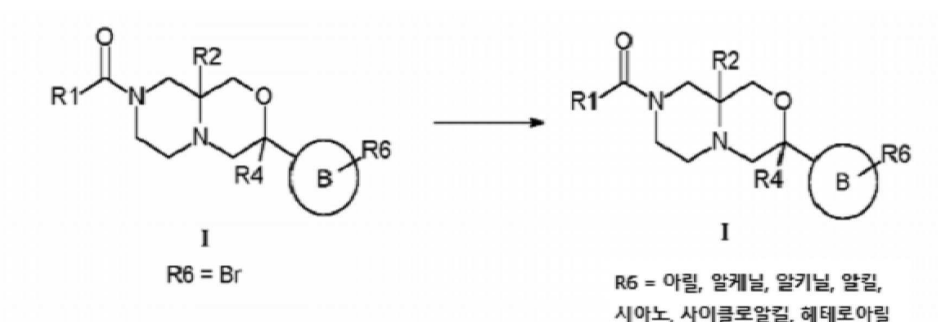


[0485]

반응식 4

[0486]

[0487] R^1 , R^2 및 R^4 가 본원에 정의된 바와 같고 R^3 이 브로모로 대체된 B인 화학식(I)의 화합물은 반응식 5에 요약된 일반 절차에 따라 추가로 변형될 수 있다.



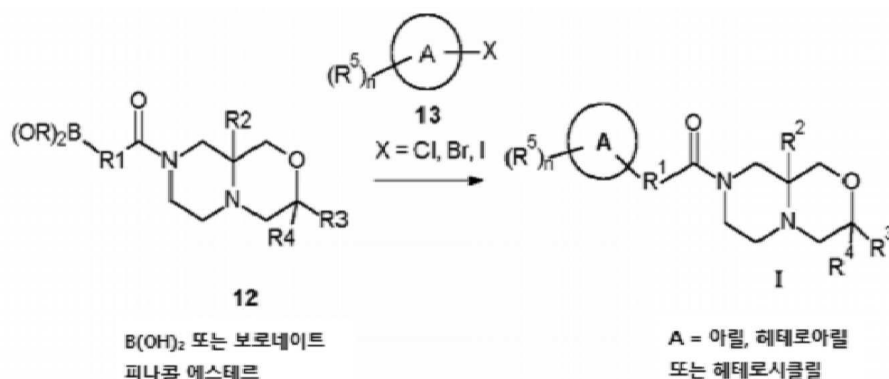
[0488]

반응식 5

[0489]

[0490] 스즈키 미야우라(Suzuki-Miyaura) 반응, 소노가시라(Sonogashira) 반응, 또는 당업계에 공지된 기타 유기금속 교차 커플링의 전형적인 조건하에서 R^3 으로서 브로모아릴을 함유하는 화학식 I의 화합물을 처리하면 브로미아릴, 알케닐, 알킬닐, 알킬, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시아노 모이어티로 대체된 화학식 I의 치환된 화합물을 수득할 수 있다. 이는 일반적으로 보론산, 포타슘 트리플루오로보레이트, 피나콜 보로네이트, 말단 알킨 또는 유기아연 화합물과 같은 적합한 반응 상대, 적합한 촉매, 예를 들어 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ + 잔포스, cataCXium A Pd G2, 유기 또는 무기 염기, 예컨대 디옥산/물, DMF 또는 톨루엔/물과 같은 용매 시스템 중의 탄산나트륨, TEA, TMEDA 또는 탄산세슘을 필요로 한다. 반응은 일반적으로 불활성 분위기(아르곤) 하의 100 내지 120° C 사이의 고온에서 실시된다. 소노가시라 커플링의 경우, R^6 = 알킬닐인 I에 도달하려면 요오드화구리(I)를 추가해야 한다.

[0491] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 n이 본원에 정의된 바와 같고 R^1 이 아릴 또는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로 치환된 헤테로아릴인 화학식(I)의 화합물은 반응식 6에 요약된 절차에 따라 수득할 수 있다.

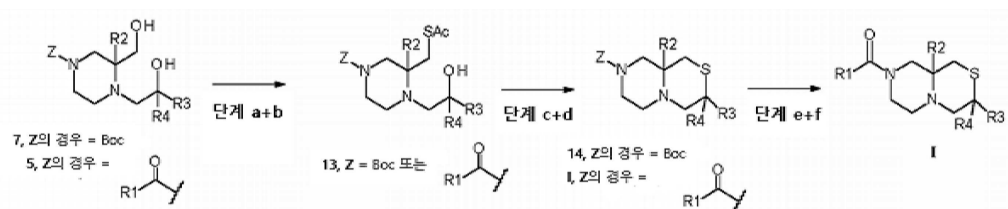


[0492]

[0493] 반응식 6

[0494] 스즈키 미야우라 반응의 전형적인 조건하에서 보론산 또는 보로네이트 에스테르를 함유하는 화학식 12의 화합물을 처리하면 보로네이트가 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 모이어티로 대체된 화학식 I의 치환된 화합물이 생성된다. 이는 일반적으로, 예를 들어 할로아릴, 할로헤테로아릴 또는 할로헤테로시클릴일 수 있는 적합한 반응 상대 13, 및 적합한 촉매, 예를 들어 $PdCl_2(DPPF)-CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ + 잔포스, $(A^{t}Phos)_2PdCl_2$, cataCXium A Pd G2, 유기 또는 무기 염기, 예컨대 디옥산/물, DMF 또는 톨루엔/물과 같은 용매 시스템 중의 탄산나트륨, TEA, TMEDA 또는 탄산세슘을 필요로 한다. 반응은 일반적으로 불활성 분위기(아르곤) 하의 100 내지 120° C 사이의 고온에서 실시된다.

[0495] R^1 , R^2 및 R^3 이 본원에 정의된 바와 같고 R^4 가 수소이며 Y는 -S-인 화학식(I)의 화합물은 반응식 7에 요약된 일련 절차에 따라 수득될 수도 있다.



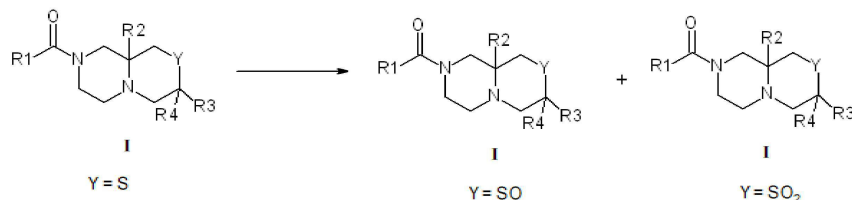
[0496]

[0497] 반응식 7

[0498] 디올 5 또는 7은 메탄술포닐 클로라이드, 트리에틸아민과 같은 염기 및 4-디메틸아미노피리딘과 같은 촉매로 처리하여 해당 모노-메실레이트로 전환된다. 이후로, DMSO와 같은 용매 중에서 포타슘 티오아세테이트와의 반응은 중간체 13을 제공한다(반응식 7, 단계 a 및 b). 그런 다음, 13의 나머지 히드록시기는, 예를 들어 염화티오닐로 처리한 후 피리딘과 같은 염기를 첨가하여 상응하는 클로로 중간체로 전환된다. 이어서 생성된 클로로 중간체를 나트륨 메톡사이드로 처리하여 고리화된 황화물 I(Z = -CO-R1인 경우) 또는 14(Z = Boc인 경우)를 수득한다(반응식 7, 단계 c + d). 유형 14의 화합물의 경우, TFA 또는 HCl과 같은 산을 사용하여 Boc 기를 탈보호한 후, 예

를 들어 TEA 또는 DIPEA와 같은 염기와 함께 HATU, T3P, EDC와 같은 커플링 시약을 사용하여 적합한 카르복실산 1로 아실화하면 화학식 I의 화합물을 생성하게 된다(반응식 7, 단계 e + f). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26 (23), p.5695-5702. and US 9,573,961 B2에 따름.

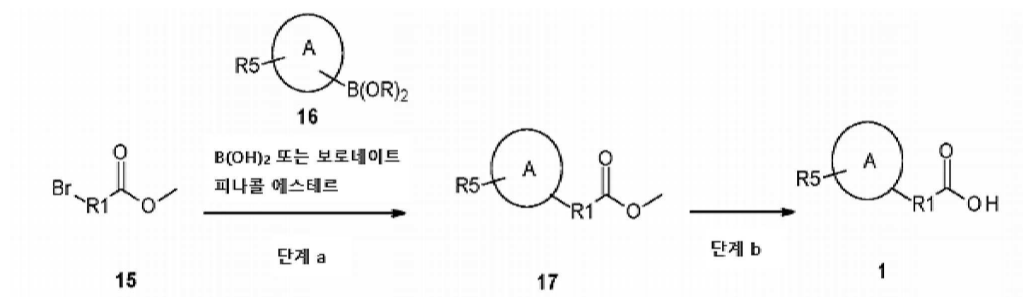
[0499] R^1 , R^2 및 R^3 이 본원에 정의된 바와 같고 R^4 가 수소이며 Y는 황인 화학식(I)의 화합물은 반응식 8에 요약된 일반 절차에 따라 추가로 변형될 수도 있다. 당업자에게 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어 mCPBA, 과산화수소 또는 과요오드산나트륨으로 처리함으로써 티오에테르 I를 산화시키면, 선택된 조건에 따라 Y가 설폭시드 및/또는 설폰인 유형 I의 혼합물 또는 순수한 화합물로서 화학식 I의 화합물이 생성될 것이다. 그런 다음, 유형 I의 설폰과 설폭시드의 혼합물을 분취용 HPLC 또는 SFC로 분리하여 순수한 생성물을 수득할 수 있다.



[0500]

[0501] 반응식 8

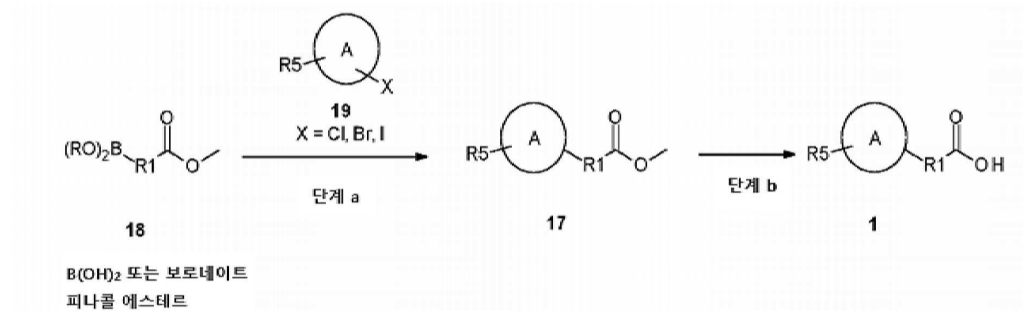
[0502] 상업적으로 입수가능하지 않은 R^5 가 본원에 정의된 바와 같은 카르복실산 1은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 하기의 반응식 9a 내지 9e에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0503]

[0504] 반응식 9a

[0505] 브로모 벤조에이트 15에서 출발하여 중간체 17은 스즈키 미야우라 반응의 일반적인 조건을 사용하여 수득할 수 있다. 이는 적합한 보론산 또는 보로네이트 에스테르 16, 팔라듐 촉매, 예컨대 XPhos-Pd-G2, ($A^{-\text{ta}}$ Phos) $_2$ PdCl $_2$, (APhos) $_2$ PdCl $_2$, 염기, 예컨대 THF/H $_2$ O 또는 디옥산/H $_2$ O과 같은 용매 시스템 중의 K $_3$ PO $_4$, K $_2$ CO $_3$ 또는 Cs $_2$ CO $_3$ 을 필요로 한다. 반응은 일반적으로 불활성 분위기(아르곤) 하의 100 내지 120° C 사이의 고온에서 실시된다. 2-헥테로시클릭 보로네이트의 반응은 추가로 염화구리(I)를 첨가함으로써 이상적으로 촉진된다(반응식 9a, 단계 a). 수용액에서 수산화리튬과 같은 염기를 사용하여 비누화하면 유형 1의 카르복실산이 생성된다(반응식 9a, 단계 b).

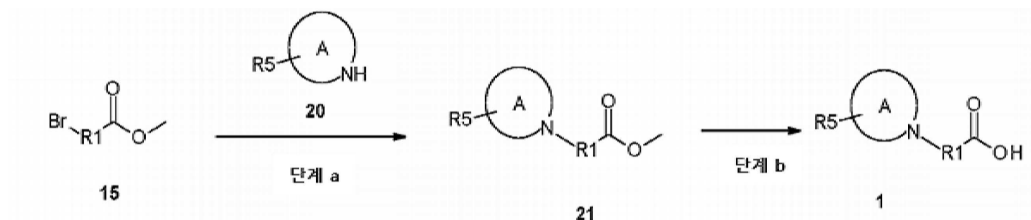


[0506]

[0507] 반응식 9b

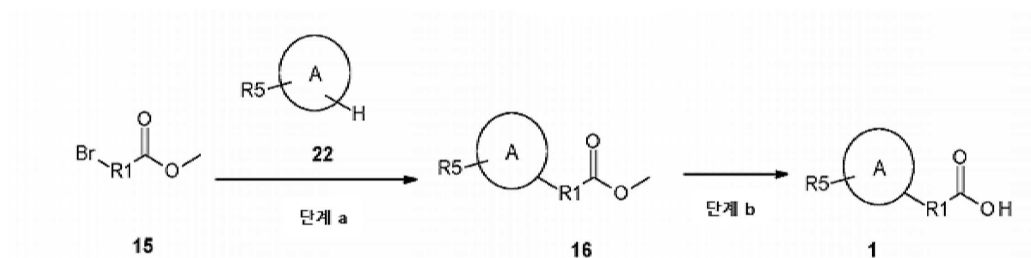
[0508] 보론산 또는 보로네이트 에스테르 벤조에이트 18에서 출발하여, 중간체 17은 스즈키 미야우라 반응의 일반적인 조건을 사용하여 수득할 수 있다. 이는 적합한 할로아릴, 할로헥테로아릴 또는 할로헥테로시클릴 19, 팔라듐 촉

매, 예컨대 XPhos-Pd-G2, (A^{ta}Phos)₂PdCl₂, (APhos)₂PdCl₂, 염기, 예컨대 THF/H₂O 또는 디옥산/H₂O과 같은 용매 시스템 중의 K₃PO₄, K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃을 필요로 한다. 반응은 일반적으로 불활성 분위기(아르곤) 하의 100 내지 120° C 사이의 고온에서 실시된다. 2-헤테로아릴 보로네이트의 반응은 추가로 염화구리(I)를 첨가함으로써 이상적으로 촉진된다(반응식 9b, 단계 a). 수용액에서 수산화리튬과 같은 염기를 사용하여 비누화하면 유형 1의 카르복실산이 생성된다(반응식 9b, 단계 b).



반응식 9c

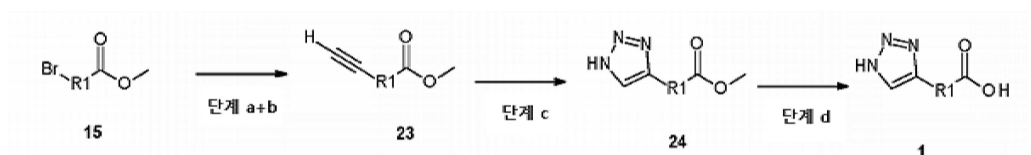
브로모 벤조에이트 15에서 출발하여 중간체 21은 부크왈드-하트위그(Buchwald-Hartwig) 반응의 일반적인 조건을 사용하여 수득할 수 있다. 이는 적합한 아민 20, 포스핀 리간드, 예컨대 DavePhos 또는 잔포스를 이용한 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃, 염기, 예컨대 톨루엔 또는 디옥산과 같은 용매 중의 K₃PO₄, K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃을 필요로 한다. 반응은 일반적으로 아르곤을 이용한 불활성 분위기 하의 100 내지 120° C 사이의 고온에서 실시된다(반응식 9c, 단계 a). 수용액에서 수산화리튬과 같은 염기를 사용하여 21을 비누화하면 유형 1의 카르복실산이 생성된다(반응식 9c, 단계 b).



반응식 9d

일부 경우들에서, 특히 A가 옥사졸인 경우, 브로모 벤조에이트에 대한 커플링은 *Org. Lett.* 2010, 12 (16), p. 3578-3581에 기재된 바와 같이 비치환된 옥사졸 22(반응식 9d)를 사용하여 직접 달성할 수 있다.

수용액에서 수산화리튬과 같은 염기를 사용하여 16을 비누화하면 유형 1의 카르복실산이 생성된다(반응식 9d, 단계 b).

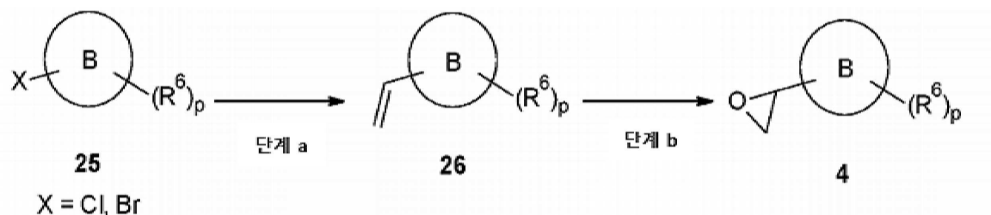


반응식 9e

아릴/헤테로아릴 할라이드 15는 소노가시라 반응(Pd(dppf)Cl₂, 요오드화구리(I), 디에틸아민, DMF, 120° C)의 일반적인 조건을 사용하여 에틸트리메틸실란과 교차 결합될 수 있다. 실온에서 THF/MeOH 중 탄산칼륨으로 탈보호하면 알킨 중간체 23이 생성된다(반응식 9e, 단계 a+b). 100 내지 130°C 사이의 승온에서 DMF/MeOH와 같은 용매 시스템에서 요오드화구리(I)와 같은 적합한 구리 촉매를 사용하여 아지도트리메틸실란으로 23을 처리하면 트리아졸 24가 생성된다(반응식 9e, 단계 c). 수용액에서 수산화리튬과 같은 염기를 사용하여 24을 비누화하면 유형 1의 카르복실산이 생성된다(반응식 9e, 단계 d).

상업적으로 입수가 가능하지 않은 B, R⁶ 및 p가 본원에 정의된 바와 같은 옥실란 4는 당업자에게 공지된 방법, 예

를 들어 하기이 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0520]

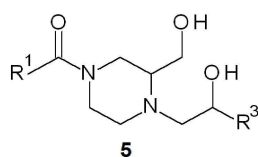
[0521] 반응식 10

[0522] 일반적인 스즈키 미야우라 조건하에서 아릴할라이드 또는 헤테로아릴할라이드 25를 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트로 처리하면(1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착화물, 트리에틸아민, 100° -130° C에서 아르곤 하의 에탄올 중) 비닐아렌 또는 비닐헤테로아렌 26이 생성된다(반응식 10, 단계 a). 이들은, 예를 들어 0° C에서 DCM 중의 메틸트리옥소레늄과 1H-피라졸 및 과산화수소; 실온에서 물과 디옥산 중의 NBS에 이어서 0° C에서 NaOH 수용액으로 처리; 실온에서 DCM의 mCPBA를 사용하여 옥시란 4로 산화될 수 있다(반응식 10, 단계 b).

[0523] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 반응식 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0524] 추가의 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 제조 방법으로서:

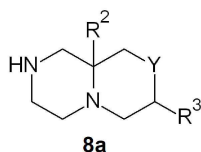
[0525] (a) R¹ 및 R³이 본원에 정의된 바와 같은 디올 5를



[0526]

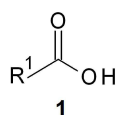
[0527] 에테르화 시약, 예컨대 (시아노메틸렌)트리부틸포스포란(CMBP, 츠노다(Tsunoda) 시약)과 반응시켜, X가 -CH₂CHR³-이고, Y는 -O-이고, R¹ 및 R³은 본원에 정의된 바와 같으며, R²는 수소인 상기 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계; 또는

[0528] (b) Y, R² 및 R³이 본원에 정의된 바와 같은 아민 8a를



[0529]

[0530] R¹이 본원에 정의된 바와 같은 카르복실산 1과,



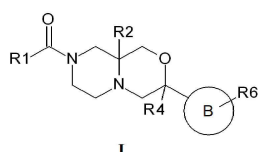
[0531]

[0532] 염기, 예컨대 트리메틸아민 또는 디이소프로필아민, 및 커플링 시약, 예컨대 HATU, T3P 또는 EDC*HC1의 존재하에 반응시켜, X가 -CH₂CHR³-이고, Y, R¹ 및 R³은 본원에 정의된 바와 같으며, R²는 수소인, 상기 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계; 또는

[0533] (c) Y가 본원에 정의된 바와 같고, X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 이고, R^1 내지 R^3 은 본원에 정의된 바와 같으며, R^4 는 히드록시인, 화학식(I)의 화합물을, 예를 들어 높은 온도에서 TES 및 TFA를 사용하는 탈수 조건으로 처리하여, Y가 본원에 정의된 바와 같고, X는 $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$ 이며, R^1 내지 R^3 은 본원에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물 및/또는 Y가 본원에 정의된 바와 같고, X는 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ 이며, R^1 내지 R^3 은 본원에 정의된 바와 같은, 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계; 또는

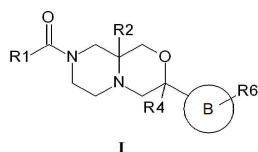
[0534] (d) Y가 본원에 정의된 바와 같고, X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 이고, R^1 내지 R^3 은 본원에 정의된 바와 같으며, R^4 는 히드록시인, 화학식(I)의 화합물을 친핵성 불소화제, 예컨대 DAST와 반응시켜, X가 $-\text{CH}_2\text{CFR}^3-$ 이고 R^1 내지 R^3 은 본원에 정의된 바와 같은, 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계; 또는

[0535] (e) $\text{R}1$, $\text{R}2$, $\text{R}4$, 및 B가 본원에 정의된 바와 같고, $\text{R}6$ 은 브로모인 화학식(I)의 화합물을



[0536]

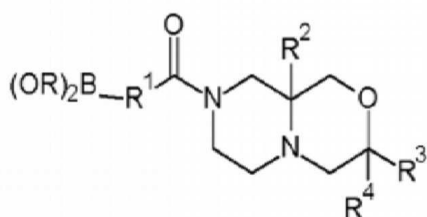
[0537] 전이 금속 촉매화 교차결합 반응, 예컨대 스즈키 미야우라(Suzuki-Miyaura) 반응 또는 소노가시라 반응으로 처리하여,



[0538]

[0539] R^1 , R^2 , R^4 , 및 B가 본원에 정의된 바와 같고, R^6 은 아릴, 알케닐, 알킬닐, 알킬, 시아노, 시클로알킬, 및 헤테로아릴에서 선택되는, 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계; 또는

[0540] (f) R^1 이 C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, 할로- C_1 - C_6 -알킬, 할로- C_1 - C_6 -알콕시, 할로젠, 및 시아노에서 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^2 내지 R^4 는 본원에 정의된 바와 같은, 화합물 12를;

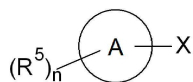


12

$\text{B}(\text{OR})_2 = \text{B}(\text{OH})_2$ 또는 보로
네이트 피나콜 에스테르

[0541]

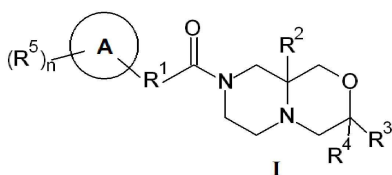
[0542] A, R⁵, 및 n은 본원에 정의된 바와 같은 화합물 13과의 스즈키 미야우라 교차결합 반응으로



13
X = Cl, Br, I, OTf

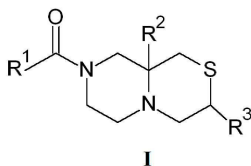
[0543]

[0544] 전이 금속 촉매제, 예컨대 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ + 잔포스(Xantphos), (A^{1a}포스)₂PdCl₂, 또는 cataCXium A Pd G2, 및 유기 또는 무기 염기, 예컨대 탄산나트륨, 트리에틸아민, TMEDA 또는 탄산세슘의 존재하에 처리하여; R¹이 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알콕시, 할로젠, 및 시아노에서 독립적으로 선택된 1-4개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R² 내지 R⁵는 본원에 정의된 바와 같은, 상기 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계,



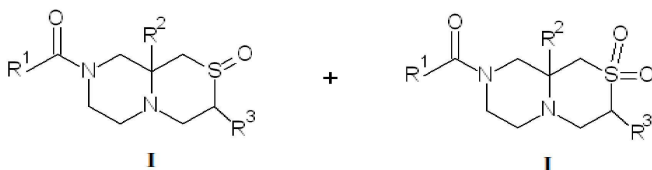
[0545] ; 또는

[0546] (g) Y가 황이고 R¹, R², 및 R³은 본원에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을



[0547]

[0548] 산화제, 예컨대 mCPBA, 과산화수소 또는 과요오드산나트륨과 반응시켜, Y가 술폭시드 또는 술폰이고 R¹, R², 및 R³은 본원에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.



[0549]

[0550] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 방법들 중 어느 하나에 따라 제조된 본원에 기재된 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

[0551] MAGL 억제 활성

[0552] 본 발명의 화합물은 MAGL 억제제이다. 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 MAGL을 억제하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.

[0553] 추가의 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 MAGL을 억제하는 방법에서 사용을 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

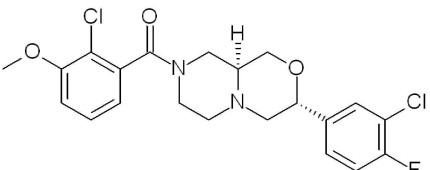
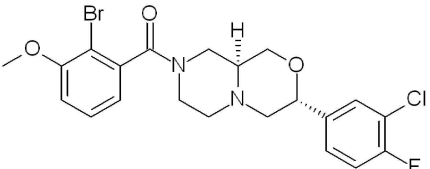
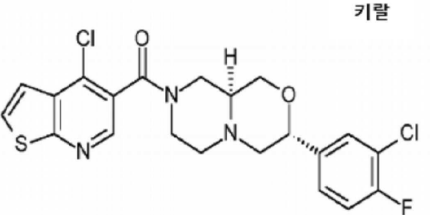
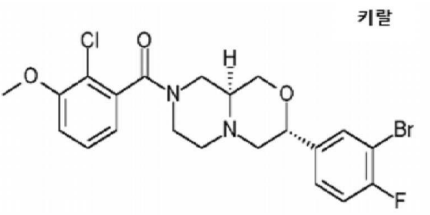
[0554] 추가의 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 MAGL을 억제하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.

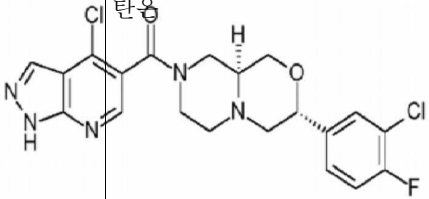
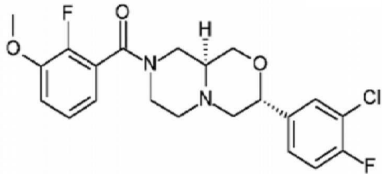
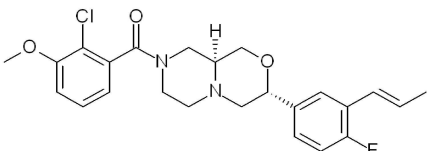
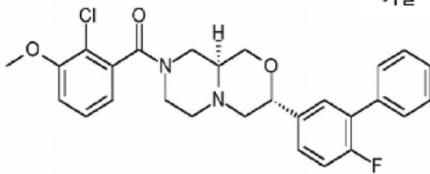
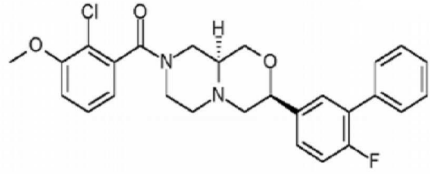
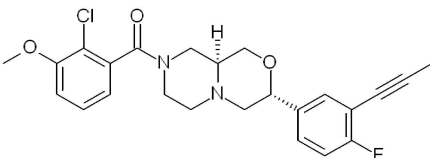
[0555] 추가의 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 MAGL을 억제하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은본원에 기재된 바와 같은 화학식(1)의 화합물의 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

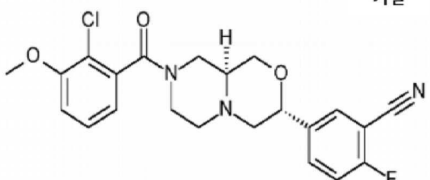
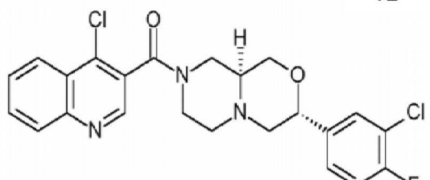
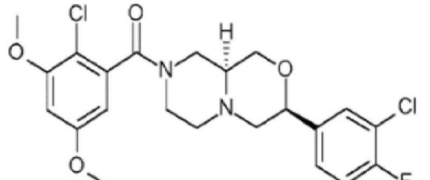
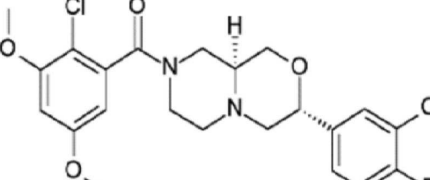
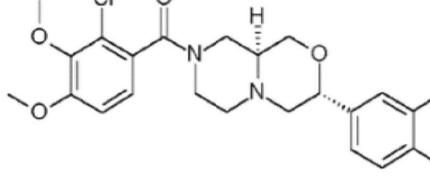
[0556] 천연 기질인 2-아라키도노일글리세롤(2-AG)의 가수 분해에 따라 효소 활성을 측정하여 MAGL 억제 활성에 대해 화합물을 프로파일링하여 아라키돈산을 생성한 후 질량 분석을 실시할 수 있다. 상기 분석은 이하 "2-AG 분석"으로 약칭된다.

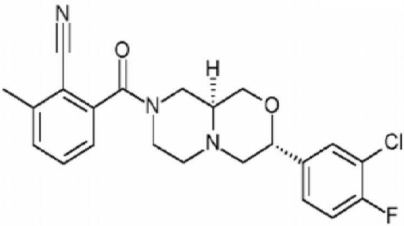
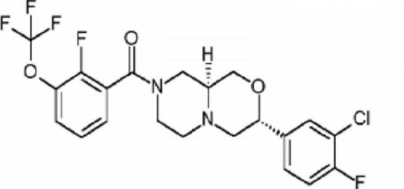
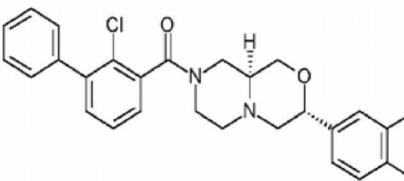
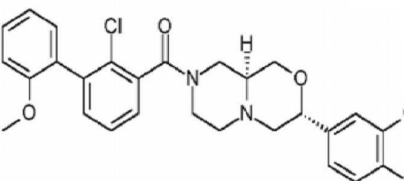
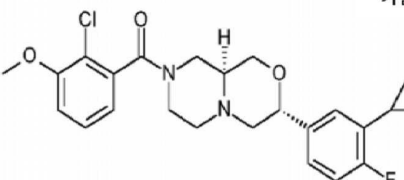
[0557] 상기 2-AG 분석은 총 부피 20 μ L의 384 웰 분석 플레이트(PP, Greiner Cat# 784201)에서 실시되었다. 화합물 희석은 폴리프로필렌 플레이트의 100% DMSO(VWR 케미칼스(Chemicals) 23500.297)에서 3배 희석 단계로 제조되어 분석에서 최종 농도 범위가 12.5 μ M 내지 0.8 pM이 되었다. 0.25 μ L 화합물 희석액(100% DMSO)을 분석 완충액 (50 mM TRIS(GIBCO, 15567-027), 1 mM EDTA(플루카(Fluka), 03690-100 mL), 0.01%(v/v) 트윈(Tween))에서 9 μ L MAGL에 첨가하였다. 진탕 후, 실온에서 플레이트를 15분 동안 배양하였다. 반응을 시작하기 위해, 분석 완충액 내 10 μ L 2-아라키도노일글리세롤을 첨가하였다. 분석에서의 최종 농도는 MAGL 50 pM과 2-아라키도노일글리세롤 8 μ M이었다. 진탕 및 30분간의 실온 배양 후, 4 μ M의 d8-아라키돈산을 함유하는 아세트니트릴 40 μ L를 첨가하여 반응을 중지하였다. 아라키돈산의 양은 삼중 사중 극자 질량 분석기 (Agilent 6460)에 연결된 온라인 SPE 시스템 (Agilent Rapidfire)으로 추적하였다. C18 SPE 카트리지(G9205A)는 ACN/물 액체 설정에 사용하였다. 질량 분석계는 아라키돈산의 경우 303.1 $\hat{a}$ 259.1, d8- 아라키돈산의 경우 311.1 $\hat{a}$ 267.0 질량 전이 후에 음성 전기분무 모드로 작동되었다. 화합물의 활성은 [아라키돈산/d8-아라키돈산] 강도의 비율을 기준으로 계산하였다.

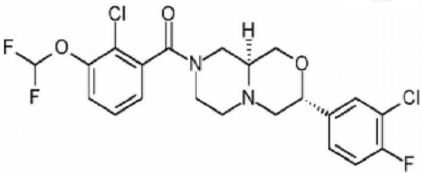
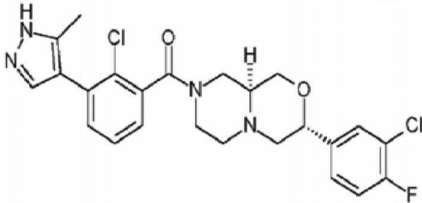
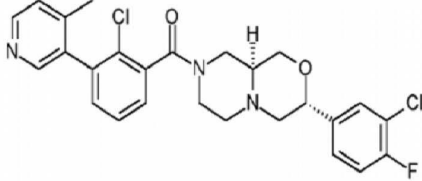
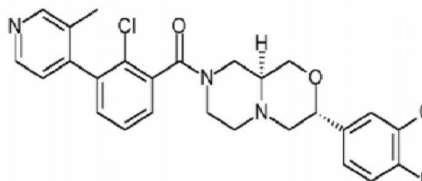
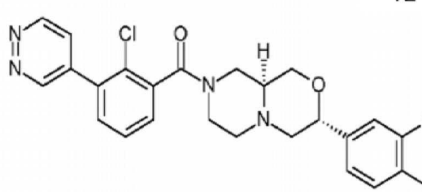
표 1

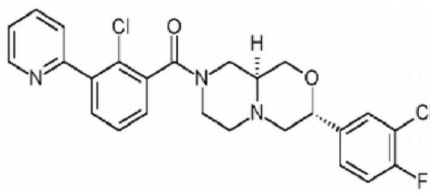
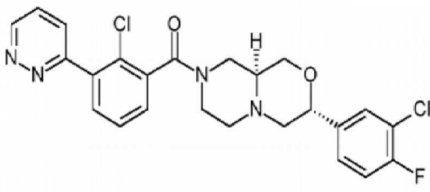
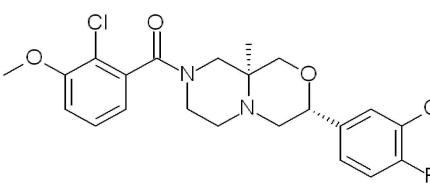
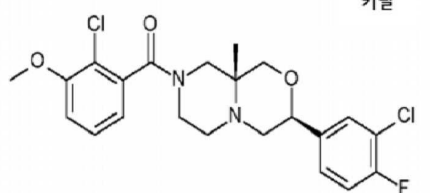
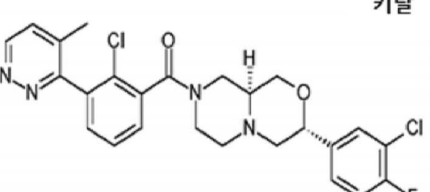
Ex.	구조	IUPAC 명칭	MAGL IC50(nM)
1		[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	18.3
2		(2-브로모-3-메톡시-페닐)-[rac-(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	14.6
5		(4-클로로티에노[2,3-b]피리딘-5-일)-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	28.2
6		[(3R,9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	10.9

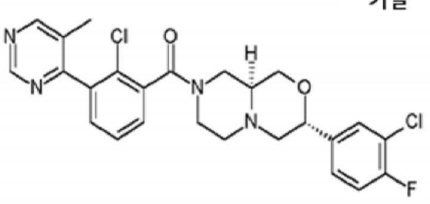
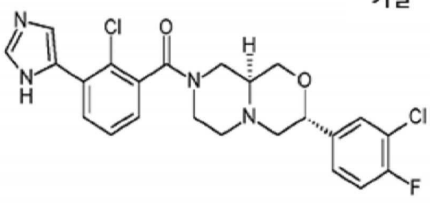
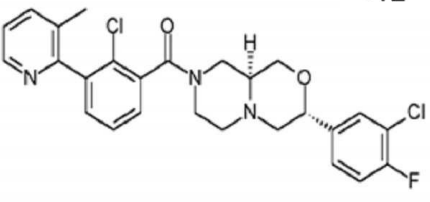
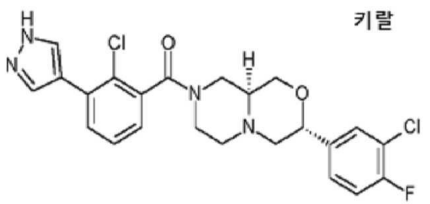
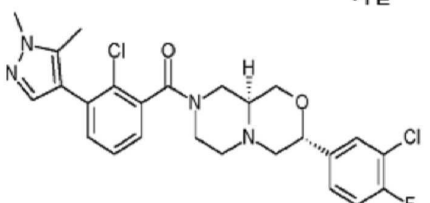
8	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(4-클로로-1H-피롤라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)메탄온 	705.2	
9	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	85.6
10		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3R,9aS)-3-[4-플루오로-3-[rac-(E)-프로프-1-에닐]페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	178.6
11	키랄 	[(3R,9aS)-3-(4-플루오로-3-페닐-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	259
12	키랄 	[(3S,9aS)-3-(4-플루오로-3-페닐-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	575.3
13		[(3R,9aS)-3-(4-플루오로-3-프로프-1-이닐-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	237.9

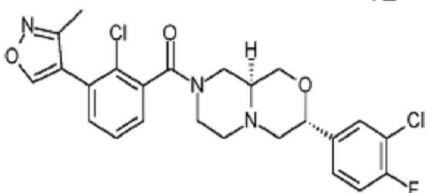
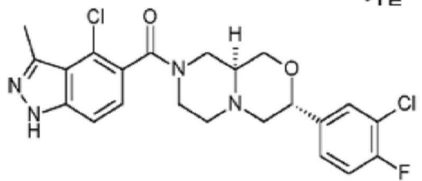
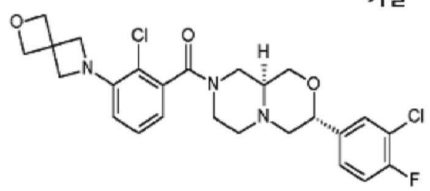
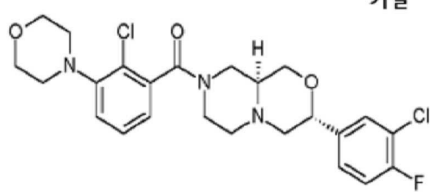
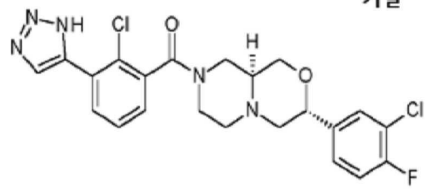
14	키랄 	[(3,9aS)-3-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	153.5
16	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(4-클로로-3-퀴놀릴)메탄온	131.5
17	키랄 	[(3S,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)메탄온	4567.8
18	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)메탄온	51.2
19	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3,4-디메톡시-페닐)메탄온	304.7

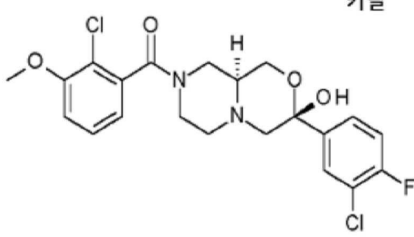
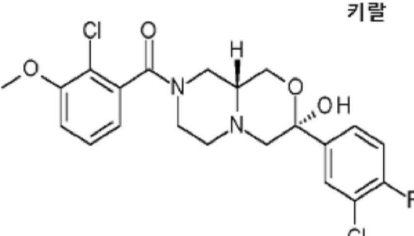
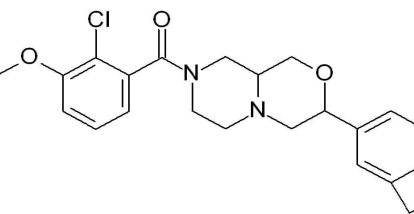
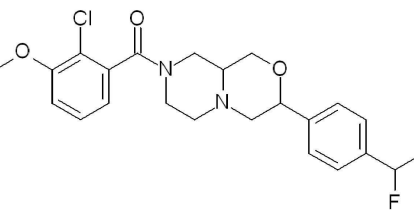
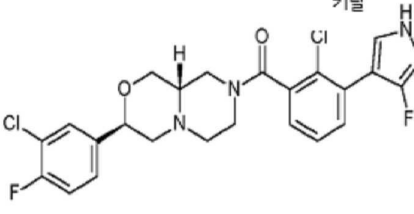
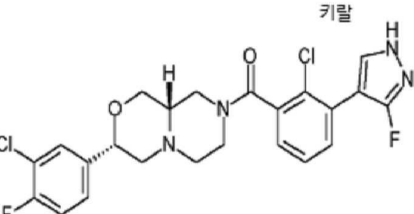
20	키랄 	2-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-자히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-6-메틸-벤조니트릴	120.6
21	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]메탄온	746.3
22	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-페닐-페닐)메탄온	16.1
23	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(2-메톡시페닐)페닐]메탄온	26.3
24	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-시클로프로필-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	94.8

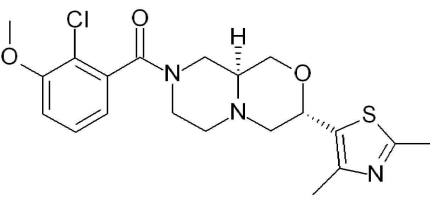
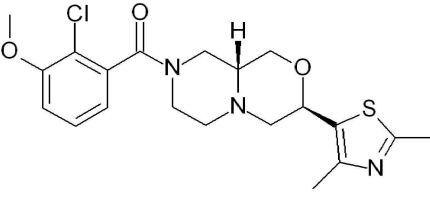
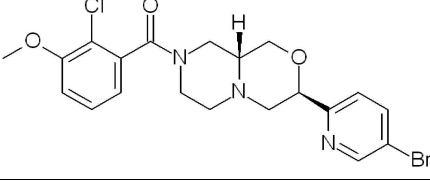
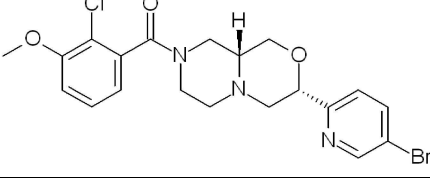
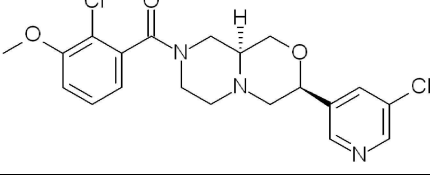
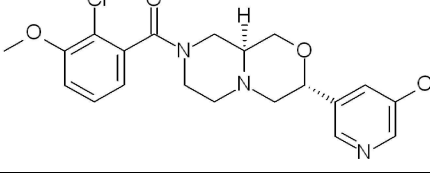
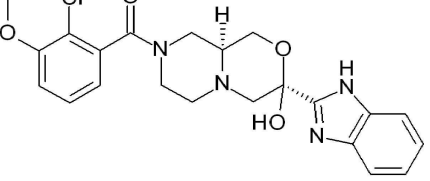
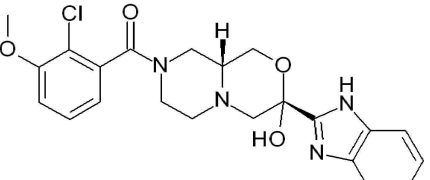
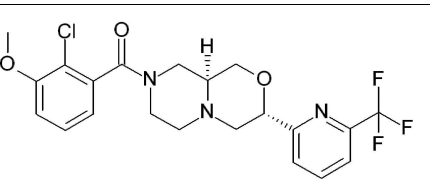
25	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(디플루오로메톡시)페닐]메탄온	131.1
26	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	10.6
27	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(4-메틸-3-피리딜)페닐]메탄온	210
28	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-메틸-4-피리딜)페닐]메탄온	32.6
29	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-피리다진-4-일-페닐]메탄온	202

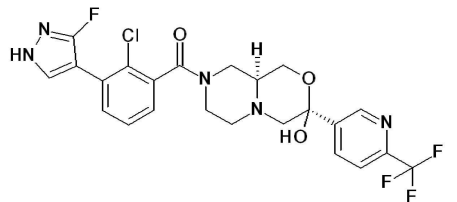
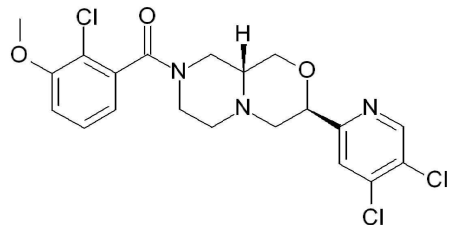
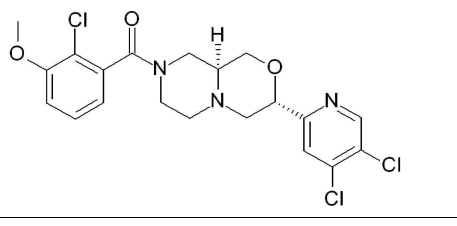
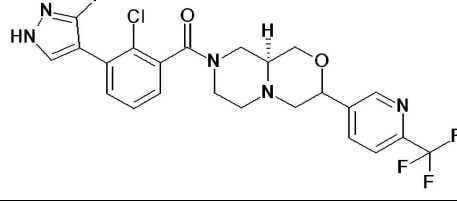
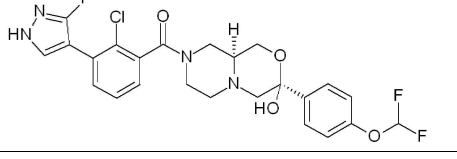
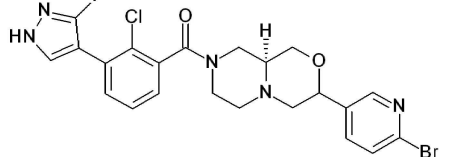
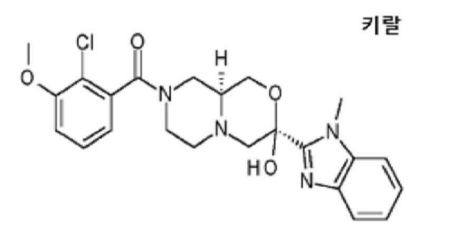
30	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(2-피리딜)페닐]메탄온	49.2
31	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-피리다진-3-일-페닐]메탄온	173.2
32		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(rel-3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-9a-메틸-1,3,4,6,7,9-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	334.5
33	키랄 	(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(rel-3S,9aR)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-9a-메틸-1,3,4,6,7,9-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	1912
34	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(4-메틸피리다진-3-일)페닐]메탄온	1444.2

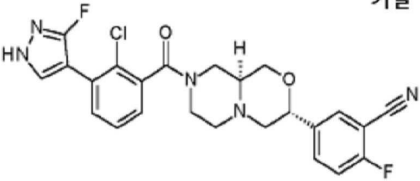
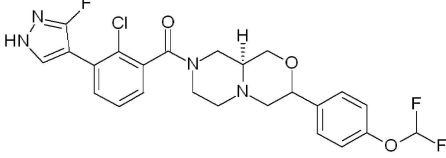
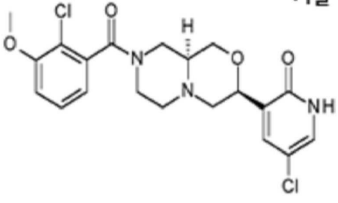
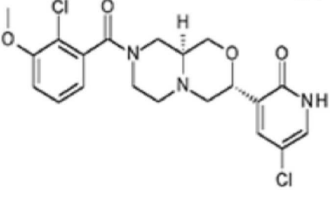
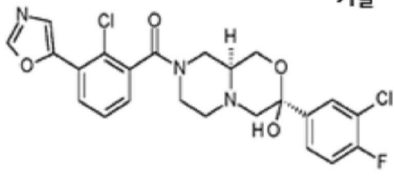
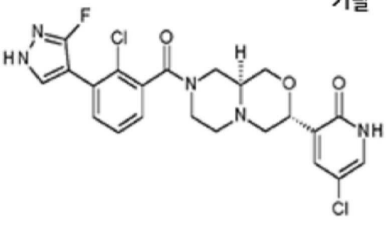
35	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(5-메틸피리다진-4-일)페닐]메탄온	1084.9
36	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1H-이미다졸-5-일)페닐]메탄온	7.4
37	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-메틸-2-피리딜)페닐]메탄온	277.4
38	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	1.9
39	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1,5-디메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온	49.7

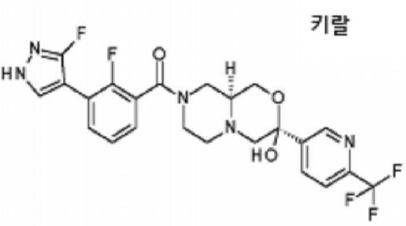
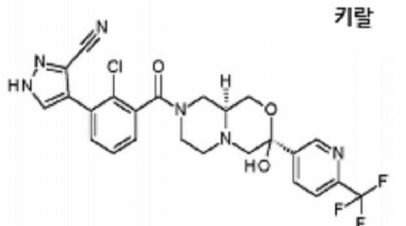
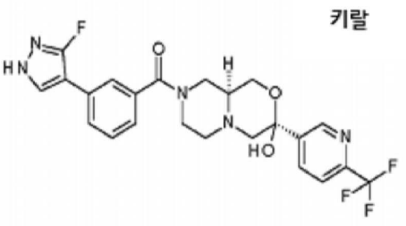
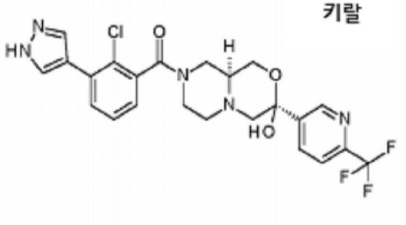
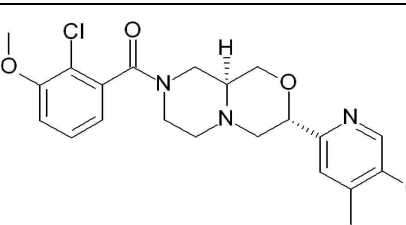
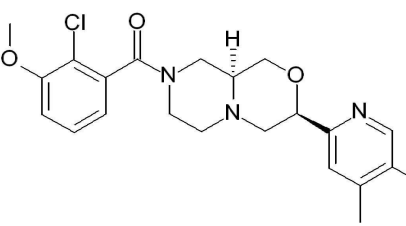
40	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-메틸이속사졸-4-일)페닐]메탄온	160.3
41	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(4-클로로-3-메틸-1H-인다졸-5-일)메탄온	63.8
42	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐]메탄온	48.6
43	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-모르폴리노-페닐)메탄온	119.7
44	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1H-트리아졸-5-일)페닐]메탄온	50

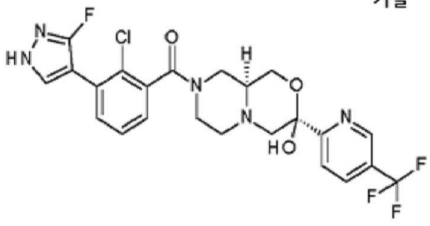
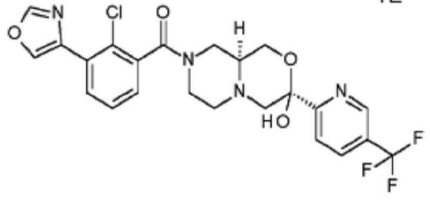
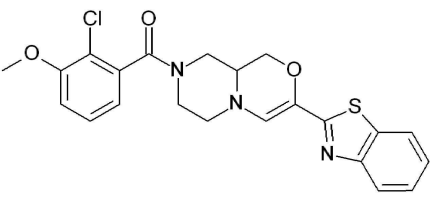
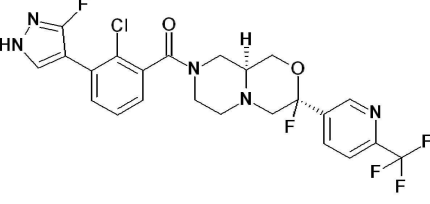
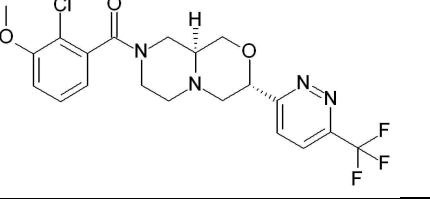
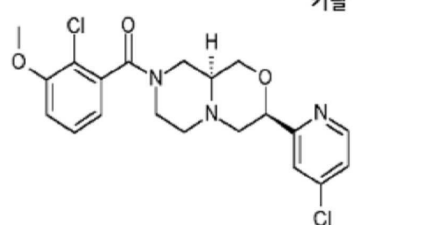
45	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	19.4
46	키랄 	[(3S,9aR)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	177.5
47		[3-(3-비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	133.7
48		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[3-[4-(디플루오로메틸)페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	146.2
49	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	1
50	키랄 	[(3S,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	417.6

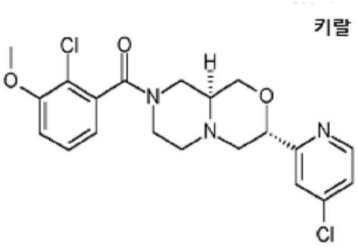
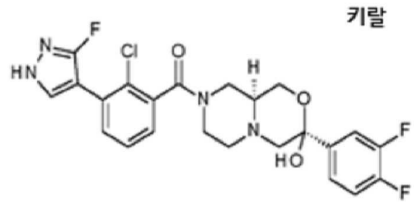
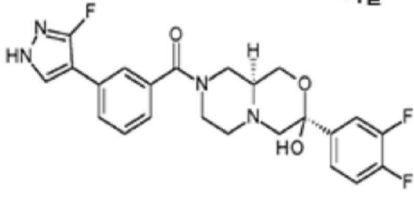
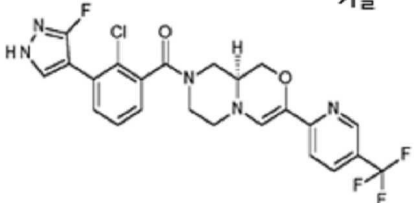
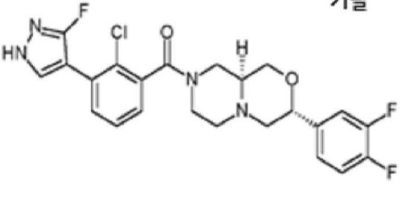
51		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rel-(3S,9aS)-3-(2,4-디메틸 티아졸-5-일)-3,4,6,7,9,9a- 헥사히드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	4984.9
52		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rel-(3R,9aR)-3-(2,4-디메틸 티아졸-5-일)-3,4,6,7,9,9a- 헥사히드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	1383.2
53		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rac-(3R,9aR)-3-(5-브로모- 2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사 히드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	76
54		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rac-(3S,9aR)-3-(5-브로모- 2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사 히드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	975.4
58		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rac-(3S,9aS)-3-(5-클로로- 3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사 히드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	2221.6
59		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rac-(3R,9aS)-3-(5-클로로- 3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사 히드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	543.6
60		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rel-(3S,9aS)-3-(1H-벤즈이 미다졸-2-일)-3-히드록시- 1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라 지노[2,1-c][1,4]옥사진-8- 일]메탄온	951.1
61		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rel-(3R,9aR)-3-(1H-벤즈이 미다졸-2-일)-3-히드록시- 1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라 지노[2,1-c][1,4]옥사진-8- 일]메탄온	294.4
63		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [rel-(3S,9aS)-3-[6-(트리플 루오로메틸)-2-피리딜]- 3,4,6,7,9,9a-헥사히드로- 1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사 진-8-일]메탄온	1309.0

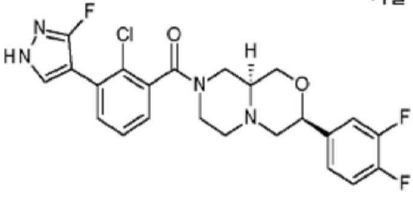
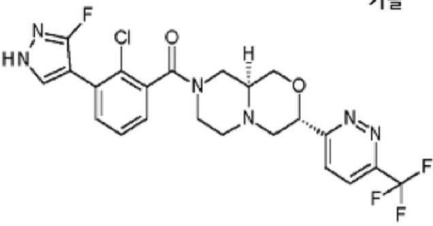
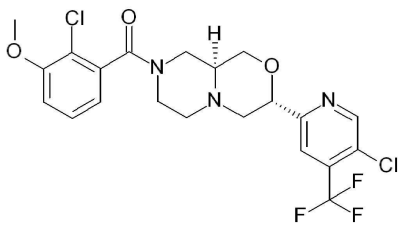
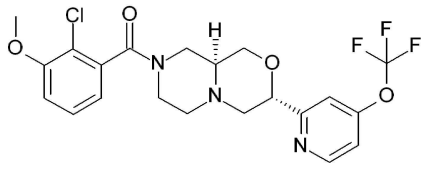
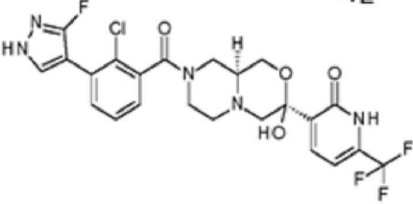
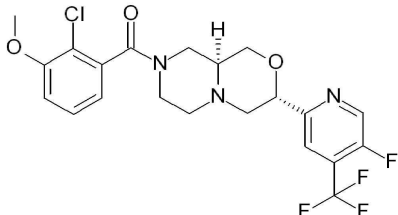
65		[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	13.8
66		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3R,9aR)-3-(4,5-디클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	531.1
67		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3S,9aS)-3-(4,5-디클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	8.4
68		[(9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	15.8
69		[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[(3R,9aS)-3-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	51.8
70		[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[(9aS)-3-(6-브로모-3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	44.6
71	 키랄	[(3S,9aS)-3-히드록시-3-(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-메톡시-페닐]메탄온	4026.0

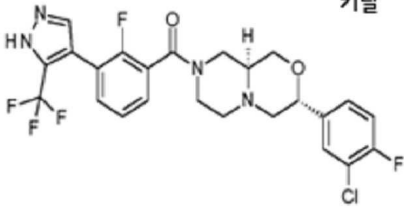
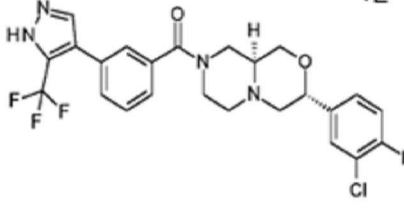
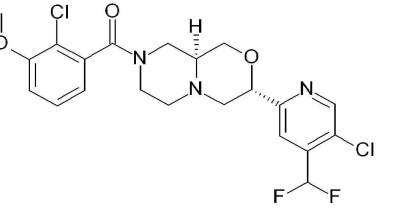
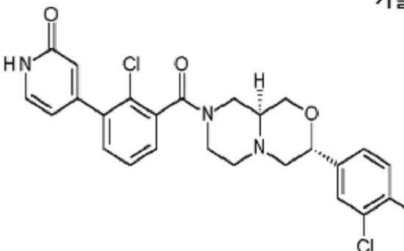
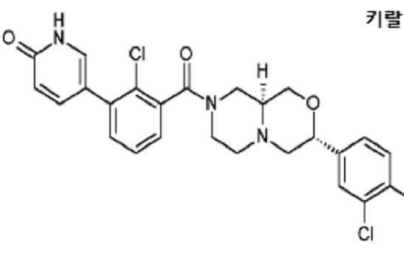
72		5-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-2-플루오로-벤조니트릴	61.4
73		(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)((9aS)-3-(4-(디플루오로메톡시)페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온	53.3
74		3-[(3S,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온	2211.9
75		3-[(3R,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온	850.4
76		[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-옥사졸-5-일-페닐)메탄온	15.5
77		3-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온	46.3

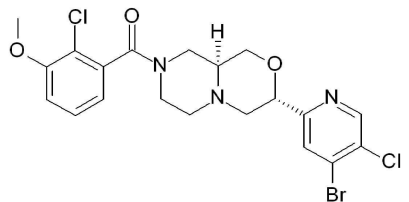
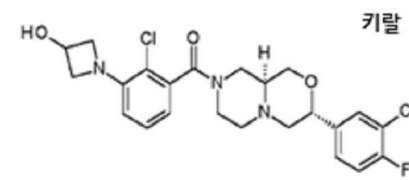
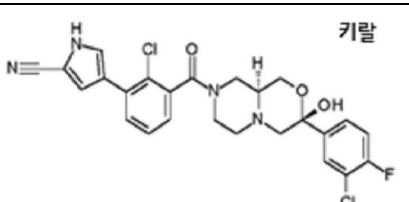
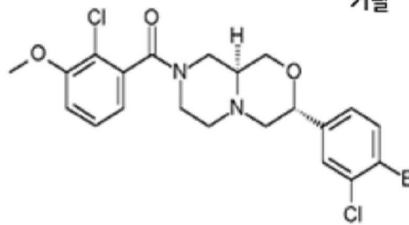
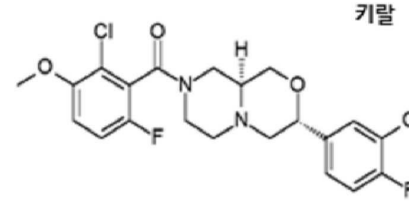
78	 키랄	[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	129.7
80	 키랄	4-[3-[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피라졸-3-카르보니트릴	26.2
81	 키랄	[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	80.4
82	 키랄	[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	15.9
83		(2-클로로-3-메톡시페닐)((3S,9aS)-3-(5-클로로-4-메틸피리딘-2-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온	94.4
84		(2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(5-클로로-4-메틸피리딘-2-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온	332.7

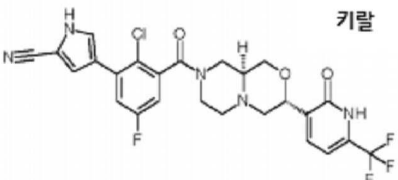
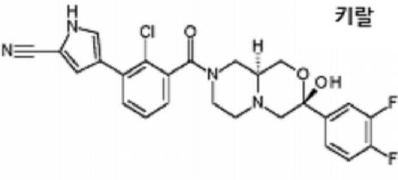
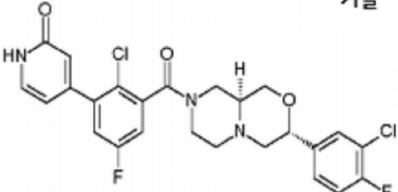
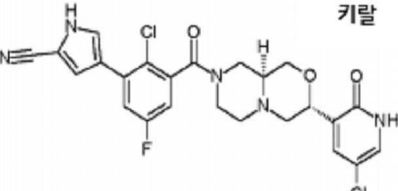
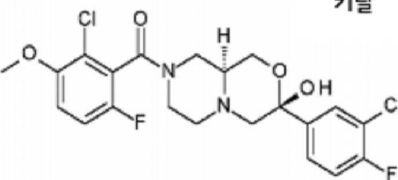
85	키랄 	[(3S,9aS)-3-히드록시-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	38.2
86	키랄 	[(3S,9aS)-3-히드록시-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-옥사졸-4-일-페닐)메탄온	237.3
87		[3-(1,3-벤조티아졸-2-일)-6,7,9,9a-테트라히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	983.2
88		[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[(3S,9aS)-3-플루오로-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	10.7
89		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	2030.6
90	키랄 	[(3R,9aS)-3-(4-클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	2311.4

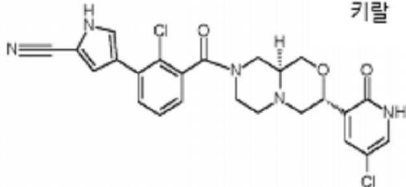
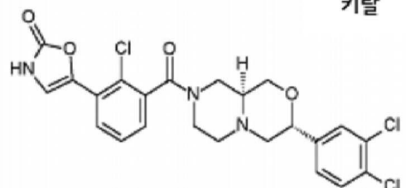
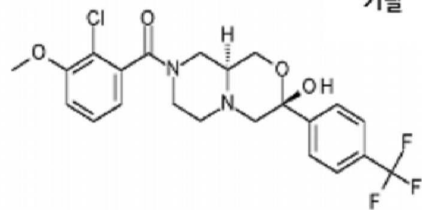
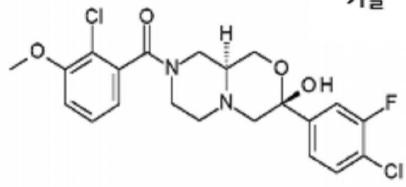
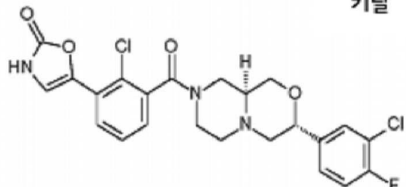
91	키랄 	[(3S,9aS)-3-(4-클로로-2-페리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	232.5
92	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	9.1
93	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	81.9
94	키랄 	[(9aS)-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-페리딜]-6,7,9,9a-테트라히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	219.7
95	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	7.6

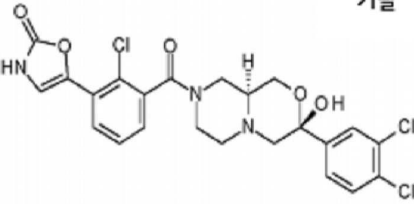
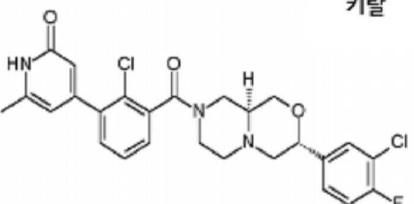
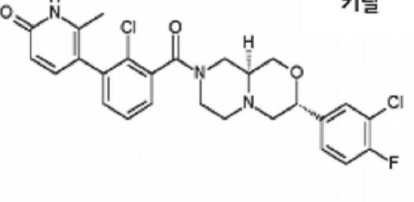
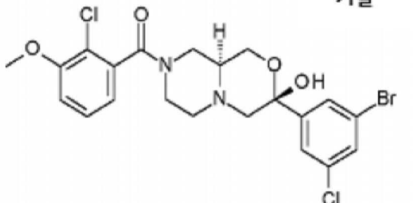
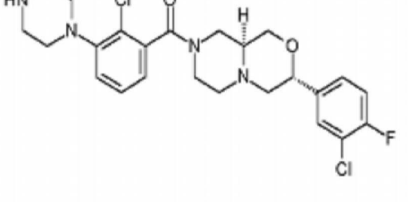
96	키랄 	[(3S,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	1242.7
97	키랄 	[(3S,9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온	439.4
98		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[5-클로로-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	30.7
99		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[4-(트리플루오로메톡시)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	284.1
100	키랄 	3-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-2-온	55.3
101		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[5-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	133.2

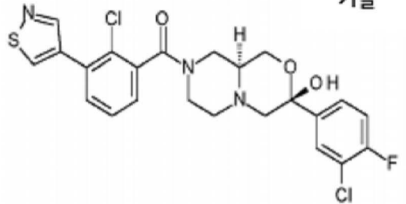
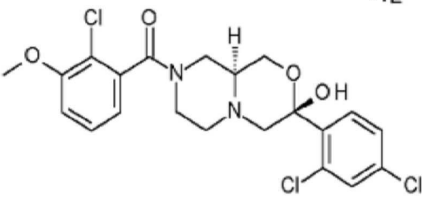
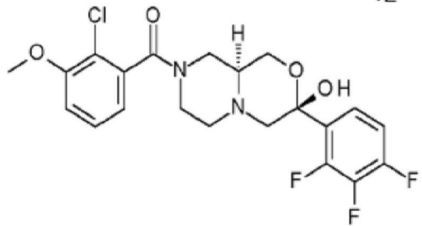
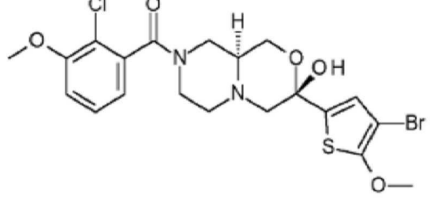
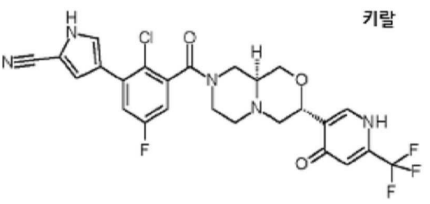
102	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-플루오로-3-[5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐]메탄온	20.7
103	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐]메탄온	28.2
104		(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[4-(디플루오로메틸)-5-플루오로-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온	89.5
105	키랄 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피리딘-2-온	8.9
106	키랄 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피리딘-2-온	14.3

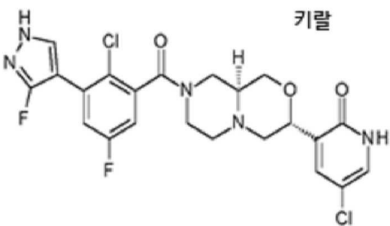
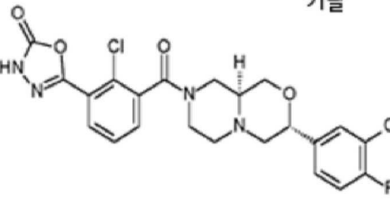
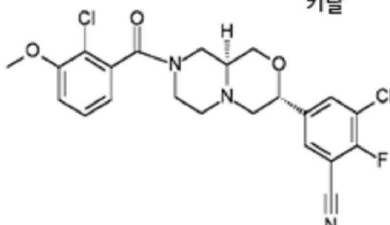
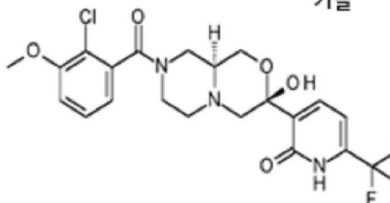
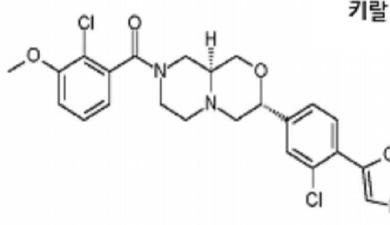
107		(2-클로로-3-메톡시-페닐)- [(3S,9aS)-3-[5-클로로-4-브 로모-2-피리딜]- 3,4,6,7,9,9a-헥사하드로- 1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사 진-8-일]메탄온	12.6
108		키랄 [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플 루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a- 헥사하드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로 로-3-(3-히드록시아제티딘-1- 일)페닐]메탄온	10.5
109		키랄 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로- 4-플루오로-페닐)-3-히드록시- 1,4,6,7,9,9a-헥사하드로피라 지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카 르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피 롤-2-카르보니트릴	1.6
110		키랄 [(3R,9aS)-3-(4-브로모-3-클 로로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥 사하드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로 로-3-메톡시-페닐]메탄온	5.0
111		키랄 [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플 루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a- 헥사하드로-1H-피라지노[2,1- c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로 로-6-플루오로-3-메톡시-페닐] 메탄온	5.8

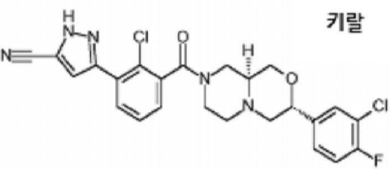
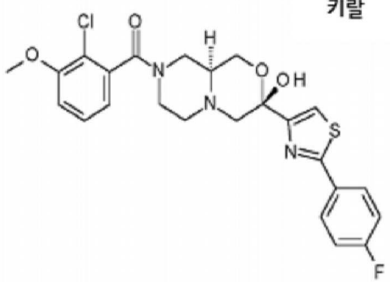
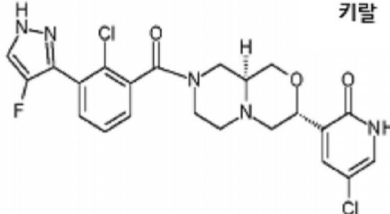
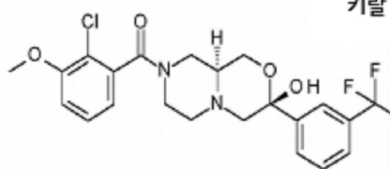
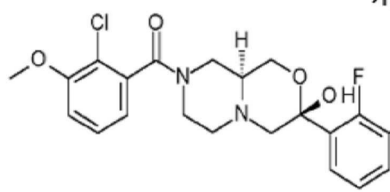
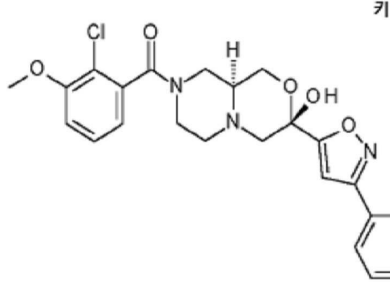
112	 키랄	4-[3-[(3R,9aS)-3-[2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-3-일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-5-플루오로-페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴	6.5
113	 키랄	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴	7.6
114	 키랄	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-5-플루오로-페닐]-1H-피리딘-2-온	10.8
115	 키랄	4-[3-[(3R,9aS)-3-(5-클로로-2-옥소-1H-피리딘-3-일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-5-플루오로-페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴	13.5
116	 키랄	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-6-플루오로-3-메톡시-페닐)메탄온	15.9

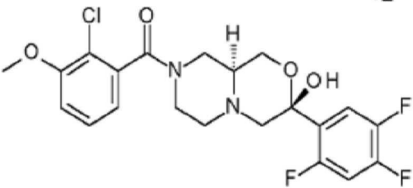
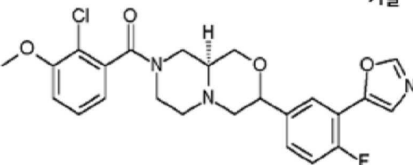
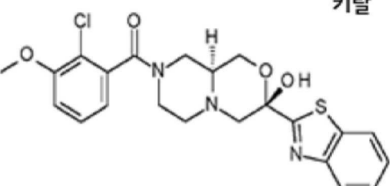
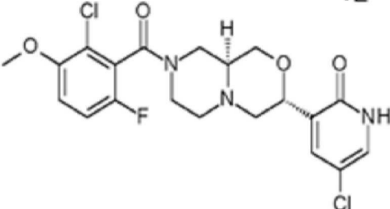
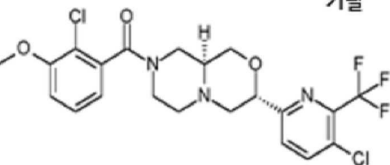
117	키랄 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(5-클로로-2-옥소-1H-피리딘-3-일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴	17.4
118	키랄 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-3H-옥사졸-2-온	33.1
119	키랄 	[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	34.7
120	키랄 	[(3R,9aS)-3-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	42.4
121	키랄 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-3H-옥사졸-2-온	46.4

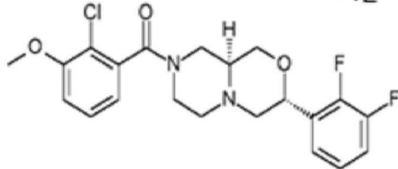
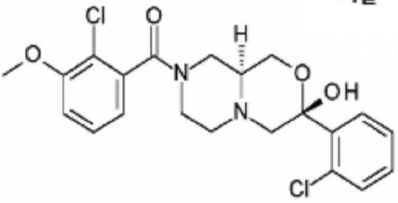
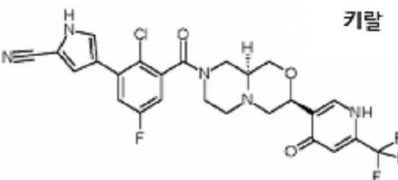
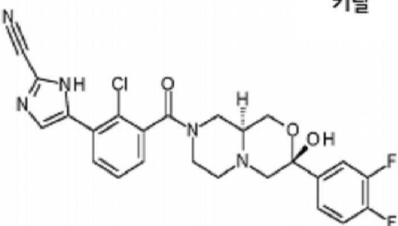
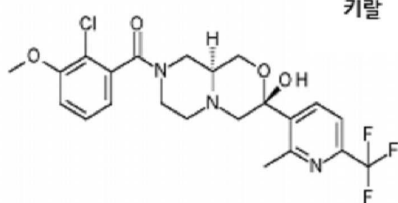
122	키랄 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-3H-피롤-2-카르보니트릴	48.6
123	키랄 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-6-메틸-1H-피리딘-2-온	55.7
124	키랄 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-6-메틸-1H-피리딘-2-온	57.6
125	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	82.8
126	키랄 	4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]피페라진-2-온	96.2

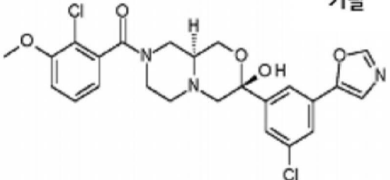
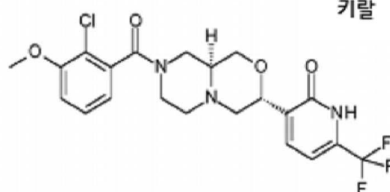
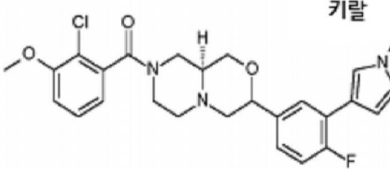
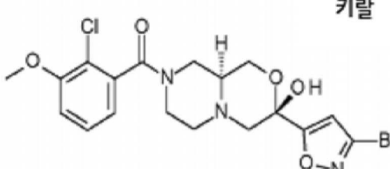
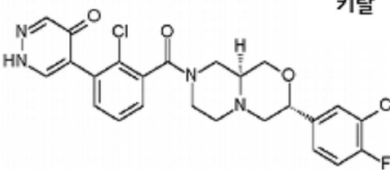
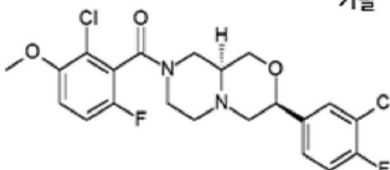
127	 키랄	[(3R,9aS)-3-(3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-(2-클로로-3-이소티아졸-4-일-페닐)메탄온	97.7
128		[(3R,9aS)-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	102.6
129	 키랄	[(3R,9aS)-3-(2,4-디클로로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	112.9
130	 키랄	[(3R,9aS)-3-히드록시-3-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	117.1
131	 키랄	[(3S,9aS)-3-(4-브로모-5-메톡시-2-티에닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	118.1
132	 키랄	4-[3-[(3R,9aS)-3-[4-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-3-일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-5-플루오로-페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴	131.1

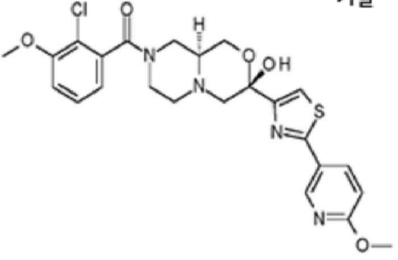
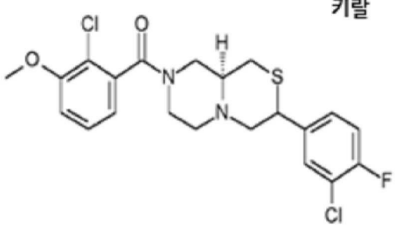
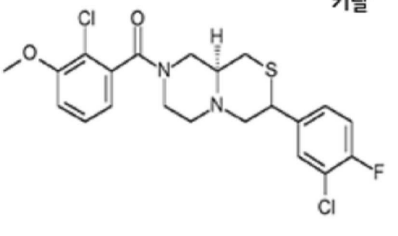
133	키랄 	3-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-5-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온	141.8
134	키랄 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-3H-1,3,4-옥사디아졸-2-온	144.1
135	키랄 	5-[(3R,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-3-클로로-2-플루오로-벤조니트릴	145.5
136	키랄 	3-[(3R,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-2-온	152.1
137	키랄 	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-옥사졸-5-일-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	182.4

138	 키랄	3-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피라졸-5-카르보니트릴	190.3
139	 키랄	[(3S,9aS)-3-[2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일]-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	254.4
140	 키랄	3-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-3-(4-플루오로-1H-피라졸-3-일)벤조일]-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온	277.0
141	 키랄	[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4,6,7,9,9a-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	288.3
142	 키랄	[(3R,9aS)-3-(2,3-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	332.0
143	 키랄	[(3S,9aS)-3-히드록시-3-(3-페닐이속사졸-5-일)-1,4,6,7,9,9a-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	348.3

144	키랄 	[(3R,9aS)-3-히드록시-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	354.8
145	키랄 	[(9aS)-3-(4-플루오로-3-옥사졸-5-일-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	363.0
146	키랄 	[(3S,9aS)-3-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	378.0
147	키랄 	3-[(3R,9aS)-8-(2-클로로-6-플루오로-3-메톡시-벤조일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온	384.9
148	키랄 	[(3S,9aS)-3-[5-클로로-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라진노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	426.1

149	키랄 	[(3R,9aS)-3-(2,3-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	467.8
150	키랄 	[(3R,9aS)-3-(2-클로로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	546.3
151	키랄 	4-[3-[(3S,9aS)-3-[4-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-3-일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-5-플루오로-페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴	575.4
152	키랄 	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-이미다졸-2-카르보니트릴	580.6
153	키랄 	[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	704.7

154	 키랄	[(3R,9aS)-3-(3-클로로-5-옥사졸-5-일-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	769.0
155	 키랄	3-[(3R,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-2-온	780.1
156	 키랄	[(9aS)-3-[4-플루오로-3-(1-메틸피롤-3-일)페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	814.7
157	 키랄	[(3S,9aS)-3-(3-브로모이속사졸-5-일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	849.3
158	 키랄	5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피리다진-4-온	1016.3
159	 키랄	[(3S,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-6-플루오로-3-메톡시-페닐)메탄온	1481.3

160	 키랄	[(3S,9aS)-3-히드록시-3-[2-(6-메톡시-3-피리딜)티아졸-4-일]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	1600.4
161	 키랄	[(9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]티아진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	3.1
162	 키랄	[(9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]티아진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온	21.6

[0559] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 제공하고, 상기 화학식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르는 본원에 기재된 MAGL 분석에서 측정된 MAGL 억제에 대해 IC₅₀ 값이 25 μM 미만, 바람직하게는 10 μM 미만, 더욱 바람직하게는 5 μM 미만이다.

[0560] 일 구현예에서, 본원에 기재된 화학식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르는 본원에 기재된 MAGL 분석에서 측정된 IC₅₀(MAGL 억제) 값이 0.000001 μM 내지 25 μM 사이이고, 특정의 화합물은 IC₅₀(MAGL 억제) 값이 0.000005 μM 내지 10 μM 사이, 추가의 특정 화합물은 IC₅₀(MAGL 억제) 값이 0.00005 μM 내지 5 μM 사이이다.

[0561] 본 발명의 화합물의 사용

[0562] 일 양태에서, 본 발명은 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

[0563] 추가의 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암 및/또는 정신 장애를 치료 또는 예방하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.

[0564] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증 및/또는 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.

[0565] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.

[0566] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.

[0567] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성

뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병성 통증, 화학요법 유도 신경병증, 급성 통증, 만성 통증 및/또는 통증과 관련된 경직을 치료 또는 예방하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.

- [0568] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병 및/또는 파킨슨병을 치료 또는 예방하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.
- [0569] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증을 치료 또는 예방하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.
- [0570] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 압 및/또는 정신 장애를 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0571] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0572] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 압의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0573] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0574] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병성 통증, 화학요법 유도 신경병증, 급성 통증, 만성 통증 및/또는 통증과 관련된 경직의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0575] 특히 바람직한 구현예에, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병 및/또는 파킨슨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0576] 특히 바람직한 구현예에, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0577] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 압 및/또는 정신 장애의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 사용을 제공한다.
- [0578] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 사용을 제공한다.
- [0579] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 사용을 제공한다.
- [0580] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 압의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 사용을 제공한다.
- [0581] 추가의 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병성 통증, 화학요법 유도 신경병증, 급성 통증, 만성 통증 및/또는 통증과 관련된 경직의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 사용을 제공한다.
- [0582] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병 및/또는 파킨슨병의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 사용을 제공한다.
- [0583] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 사용을 제공한다.
- [0584] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 압 및/또는 정신 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 포유동물에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0585] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 신경염증 및/또는 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법을

제공하고, 상기 방법은 포유동물에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 유효량 투여하는 단계를 포함한다.

[0586] 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 포유동물에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0587] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안증, 편두통, 우울증 및/또는 통증을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 포유동물에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0588] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증, 알츠하이머 병 및/또는 파킨슨병을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 포유동물에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0589] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 포유동물에서 다발성 경화증을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 포유동물에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0590] 약학적 조성물 및 투여

[0591] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물 및 치료적 불활성 단체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0592] 화학식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 에스테르는 약제로서 사용될 수 있다(예컨대, 약학적 제제의 형태). 약학적 제제는 내부로, 예컨대 경구(예컨대, 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태), 비강(예컨대, 비강 스프레이 형태) 또는 직장(예컨대, 좌약의 형태로)으로 투여될 수 있다. 하지만, 투여는 또한 근육 내 또는 정맥 내(예컨대, 주사 용액의 형태로)와 같이 비경구로 실시될 수 있다.

[0593] 화학식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 에스테르는 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 보조제로 가공될 수 있다. 락토오스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등이 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 보조제로서 사용될 수 있다.

[0594] 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 보조제는, 예를 들어 식물성 기름, 왁스, 지방, 반고체 물질 및 액체 폴리올 등이다.

[0595] 용액 및 시럽 생산에 적합한 보조제는, 예를 들어 물, 폴리올, 자당, 전화당, 포도당 등이다.

[0596] 주사 용액에 적합한 보조제는, 예를 들어 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 기름 등이다.

[0597] 좌약에 적합한 보조제는, 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0598] 또한, 약학적 제제는 방부제, 가용화제, 점증제, 안정제, 습윤제, 유화제, 감미료, 착색제, 풍미제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 치료적으로 유용한 다른 물질들도 함유할 수 있다.

[0599] 복용량은 넓은 한계 내에서 가변될 수 있으며 물론 각각의 특정한 경우에서 개별 요건에 맞추게 된다. 일반적으로, 경구 투여의 경우, 일일 투여량은 체중 kg 당 약 0.1 mg 내지 20 mg, 바람직하게는 체중 kg 당 약 0.5 mg 내지 4 mg(예컨대, 1 인당 약 300 mg)이며, 바람직하게는 1-3회의 개별 용량으로 나누어지고, 이는 예를 들어 적절하다면 동일한 양으로 구성될 수 있다. 하지만, 본원에 제시된 상한치가 표시되어도 상기 상한치가 초과될 수도 있다는 것은 명백 할 것이다.

[0600] 실시예

[0601] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더욱 완전하게 이해될 것이다. 그러나, 청구범위는 이러한 실시예의 범위로 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0602] 제조예가 거울상 이성질체의 혼합물로서 수득되는 경우, 순수한 거울상 이성질체는 본원에 기재된 방법 또는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 키랄 크로마토 그래피 (예를 들어, 키랄 SFC) 또는 결정화에 의해 분리될 수

있다.

[0603] 모든 반응 예 및 중간체는 달리 명시되지 않은 경우 아르곤 분위기에서 제조되었다.

[0604] 약어

[0605] AcOH = 아세트산, ACN = 아세토니트릴, Bn = 벤질, BINAP = (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸), Boc = tert-부틸옥시카르보닐, CAS RN = 화학물질 초록 등록 번호, Cbz = 벤질옥시카르보닐, Cs₂CO₃ = 세슘 카르보네이트, CO = 일산화탄소, CuCl = 염화구리(I), CuCN = 시안화 구리(I), CuI = 요오드화 구리(I), DAST = (디에틸아미노)황 트리플루오라이드, DBU = 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, DEAD = 디에틸 아조디카르복실레이트, DIAD = 디이소프로필 아조디카르복실레이트, DMAP = 4-디메틸아미노피리딘, DME = 디메톡시에탄, DMEDA = N,N'-디메틸에틸렌디아민, DMF = N,N-디메틸포름아미드, DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민, dppf = 1,1-비스(디페닐 포스피노)페로센, EDC.HCl = N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산염, EI = 전자 충격, ESI = 전자분무 이온화, EtOAc = 에틸 아세테이트, EtOH = 에탄올, h = 시간(들), FA = 포름산, H₂O = 물, H₂SO₄ = 황산, HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, HBTU = O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트, HCl = 염화수소, HOBT = 1-히드록시-1H-벤조트리아졸; HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피, iPrMgCl = 이소프로필마그네슘 클로라이드, I₂ = 요오드, IPA = 2-프로판올, ISP = 이온 분무 양성(모드), ISN = 이온 분무 음성(모드), K₂CO₃ = 탄산 칼륨, KHCO₃ = 중탄산칼륨, KI = 요오드화 칼륨, KOH = 수산화 칼륨, K₃PO₄ = 제3인산칼륨, LiAlH₄ 또는 LAH = 리튬 알루미늄 수소화물, LiHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, LiOH = 수산화리튬, mCPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산, MgSO₄ = 황산 마그네슘, min = 분(들), mL = 밀리리터, MPLC = 중간 압력 액체 크로마토그래피, MS = 질량 스펙트럼, nBuLi = n-부틸리튬, NaBH₃CN = 나트륨 시아노보로하이드라이드, NaH = 수소화 나트륨, NBS = N-브로모숙신이미드, NaHCO₃ = 탄산수소나트륨, NaNO₂ = 아질산나트륨, NaBH(OAc)₃ = 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, NaOH = 수산화 나트륨, Na₂CO₃ = 탄산나트륨, Na₂SO₄ = 황산나트륨, Na₂S₂O₃ = 티오황산나트륨, NBS = N-브로모숙신이미드, nBuLi = n-부틸리튬, NEt₃ = 트리에틸아민 (TEA), NH₄Cl = 염화 암모늄, NMP = N-메틸-2-피롤리돈, OAc = 아세톡시, T₃P = 프로필포스폰산 무수물, PE = 석유 에테르, PG = 보호 기, Pd-C = 활성 탄소 상 팔라듐, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체, Pd₂(dba)₃ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), Pd(OAc)₂ = 팔라듐(II) 아세테이트, Pd(OH)₂ = 수산화팔라듐, Pd(PPh₃)₄ = 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), PTSA = p-톨루엔설폰산, R = 임의의 기, RP = 역상, RT = 실온, SFC = 초임계 유체 크로마토그래피, S-PHOS = 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐, TBAI = 요오드화 테트라 부틸 암모늄, TEA = 트리에틸아민, TES = 트리에틸실란, TFA = 트리플루오로아세트산, THF = 테트라히드로푸란, TMEDA = N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민, T₃P = 1-프로판포스폰산 무수물, ZnCl₂ = 염화아연, Hal = 할로젠.

[0606] 중간체 1

[0607] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[3-(히드록시메틸)피페라진-1-일]메탄온

[0608] tert-부틸 4-(2-클로로-3-메톡시벤조일)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(2.5 g, 6.5 mmol)를 디옥산 중의 25 ml 4M HCl에 용해시키고 실온에서 90분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 0.1M HCl(aq)에 용해시키고, 에틸아세테이트로 추출하고, 4M NaOH(aq)로 염기성화하며, EtOAc로 다시 추출하여 생성물을 수득하였다. 상기 생성물의 극성이 높기 때문에, 과량의 에틸 아세테이트를 사용하고 여러 번 추출하여 염기성 수상에서 생성물을 수득하였다. 유기 분획물을 취합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 1.295 g의 중간체 1을 수득하였다. 추가적인 정제를 실시하지 않았다. ESI(MS) m/z = 285.3 [M+H]⁺

[0609] a) tert-부틸 4-(2-클로로-3-메톡시벤조일)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0610] 2-클로로-3-메톡시벤조산(1.29 g, 6.94 mmol), tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1500 mg, 6.94 mmol) 및 HATU(2.51 g, 6.59 mmol)의 혼합물을 25 ml의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. DIPEA(1.79 g, 2.42 ml, 13.9 mmol)를 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과, 증발시킨 후, 고진공에서 추가로 건조하였다. 생성

된 조 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다(실리카 50 g, 40 ml/분 EtOAc/헥산 0~100%). 생성물 분획을 취합하고 증발시켜 2.5 g의 원하는 생성물을 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 329.2$ $[M-56]^+$

[0611] 중간체 1S

[0612] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일]메탄온

[0613] 순수 거울상체 tert-부틸 (S)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트에서 출발하여 중간체 1에 대해 기재된 바와 같이 중간체 1S를 합성하였다.

[0614] 중간체 2

[0615] (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진

[0616] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트 (2.52 g, 6.8 mmol)를 디옥산(17 ml, 68 mmol) 중의 HCl 4M에 용해시키고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 1 M HCl 수용액 및 EtOAc로 세척하였다. 수상을 4M NaOH로 염기성화하고, 탁하게 하여 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 취합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 용매를 진공에서 제거하였다. 1.52 g의 중간체 2를 광택이 있는 황색 고체로 수득하고 다음 단계에 직접 사용하였다. ESI(MS) $m/z = 271.2$ $[M+H]^+$

[0617] a) 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)옥시란

[0618] 2-클로로-1-플루오로-4-비닐벤젠(2.97 g, 19 mmol)을 0℃에서 DCM(100 ml)에 용해시킨 다음, 3-클로로벤조퍼옥소산(4.91 g, 28.5 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온으로 밤새 천천히 가온시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃ 수용액, NaHCO₃ 및 염수로 각각 1회씩 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜 건조하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100 g, 0% 내지 70% EtOAc/헥산)로 정제하여 상기 생성물 내에 무색 액체로서 수득하였다(2.57 g). 화합물은 ESI(MS) 상에서 이온화되지 않았다.

[0619] b) tert-부틸 (3S)-4-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0620] 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥시란(1.285 g, 7.45 mmol) 및 tert-부틸(S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(2.42 g, 11.2 mmol)를 에탄올(20 mL)에 용해시킨 다음, 밀봉된 튜브 내에 넣고 마이크로파에서 150° C에서 40분 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100 g, 10% 내지 100% EtOAc(+10% EtOH)/헥산)로 정제하여 2.57 g의 원하는 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 389.2$ $[M+H]^+$

[0621] c) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트

[0622] tert-부틸 (3S)-4-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (5.14 g, 13.2 mmol)를 톨루엔 무수물(50 ml)에 용해시키고, 용액을 아르곤-퍼징된 화염 건조 플라스크로 옮긴 후, 용액을 아르곤으로 추가로 탈기시킨 다음, 2-(트리부틸-15-포스파닐리덴)아세트니트릴(5.58 g, 6.07 ml, 23.1 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/포화 NaHCO₃으로 추출하고, 취합한 유기층을 염수로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 100 g, 0% 내지 100% EtOAc/헥산)로 2회 정제하였다. 생성물 분획을 취합하고 증발시켜 2.53 g의 원하는 생성물을 연갈색 오일로서 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 371.2$ $[M+H]^+$. 원하는 트랜스 이성질체(3R,9aS)는 주요 생성물(비율 4:1)이었다.

[0623] 중간체 3

[0624] (9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-1,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진

[0625] tert-부틸 (S)-3-(3-브로모-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트(1.78 g, 4.29 mmol)를 디옥산 중의 21.4 ml 4M HCl에 용해시키고 실온에서 120분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 0.1M HCl(aq)에 용해시키고, 에틸아세테이트로 추출하고, 4M NaOH(aq)로 염기성화하며,

EtOAc로 다시 추출하여 생성물을 수득하였다. 유기 분획을 취합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 1.3 g의 중간체 3을 수득하였다. 추가적인 정제를 실시하지 않았다. ESI(MS) m/z = 315.1 [M+H]⁺

[0626] a) tert-부틸 (S)-4-(2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0627] 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)옥시란(1.0 g, 4.6 mmol) 및 tert-부틸(S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.49 g, 6.91 mmol)를 에탄올(17 mL)에 용해시킨 다음, 밀봉된 튜브 내에 넣고 마이크로파에서 130° C에서 80분 동안 및 150° C에서 25분 동안 가열하여 반응을 완료하였다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 120 g, 0% 내지 60% EtOAc(+10% EtOH)/헵탄)로 정제하여 1.57 g의 원하는 생성물을 무색의 오일로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 433.1 [M+H]⁺

[0628] b) tert-부틸 (S)-3-(3-브로모-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트

[0629] tert-부틸 (S)-4-(2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(3.2 g, 7.38 mmol)를 톨루엔 무수물(50 mL)에 용해시키고, 용액을 아르곤-퍼징된 화염 건조 플라스크로 옮긴 후, 용액을 아르곤으로 추가로 탈기시킨 다음, 2-(트리부틸-15-포스파닐리덴)아세트오니트릴(3.12 g, 3.39 mL, 12.9 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/포화 NaHCO₃으로 추출하고, 취합한 유기층을 염수로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 100 g, 0% 내지 60% EtOAc/헵탄)로 정제하였다. 생성물 분획을 취합하고 증발시켜 1.8 g의 원하는 생성물을 광택이 있는 황색 고체로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 415.2 [M+H]⁺

[0630] 중간체 4

[0631] (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진

[0632] tert-부틸 3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트(350 mg, 944 μmol)를 디옥산 중의 4.72 mL 4M HCl에 용해시키고 실온에서 120분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 0.1M HCl(aq)에 용해시키고, 에틸아세테이트로 추출하고, 4M NaOH(aq)로 염기성화하며, EtOAc로 다시 추출하여 생성물을 수득하였다. 유기 분획을 취합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 243 mg의 중간체 4를 광택이 있는 주황색 고체로서 수득하였다. 추가적인 정제를 실시하지 않았다. ESI(MS) m/z = 285.2 [M+H]⁺

[0633] a) tert-부틸 4-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[0634] 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥시란(843 mg, 3.91 mmol) 및 tert-부틸 3-(히드록시메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 3.91 mmol)를 에탄올(17 mL)에 용해시킨 다음, 밀봉된 튜브 내에 넣고, 마이크로파에서 140° C에서 115분 동안 및 150° C에서 20분 동안 가열하여 거의 완전한 전환을 실시하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g SiO₂, 0% 내지 80% 에틸 아세테이트/헵탄)로 정제하였다. 생성물 분획을 취합하고 증발시켜 950 mg의 원하는 생성물을 무색의 광택이 있는 고체로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 403.4 [M+H]⁺

[0635] b) tert-부틸 3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트

[0636] tert-부틸 4-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(950 mg, 2.36 mmol)를 톨루엔 무수물(14.3 mL)에 용해시키고, 용액을 아르곤-퍼징된 화염 건조 플라스크로 옮긴 후, 용액을 아르곤으로 추가로 탈기시킨 다음, 2-(트리부틸-15-포스파닐리덴)아세트오니트릴(1.14 g, 1.24 mL, 4.72 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/포화 NaHCO₃으로 추출하고, 취합한 유기층을 염수로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 20 g, 0% 내지 70% EtOAc/헵탄)로 정제하였다. 생성물 분획을 취합하고 증발시켜 340 mg의 원하는 생성물을 점성의 황색 오일로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 385.3 [M+H]⁺

[0637] 중간체 5

- [0638] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[(3S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일]메탄은
- [0639] tert-부틸 (S)-4-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.151 g, 344 μ mol)는 디옥산 중 4M HCl(1.29 ml, 5.16 mmol)과 조합하여 무색 용액을 수득한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 이를 농축하고 10 ml의 포화 NaHCO₃ 용액에 용해시키고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 취합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표적 화합물을 무색 오일(117 mg)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 339.1 [M+H]⁺
- [0640] a) 메틸 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조에이트
- [0641] 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(849 mg, 2.86 mmol), 4-브로모-3-플루오로-1H-피라졸(350 mg, 2.12 mmol), (APhos)₂PdCl₂(150 mg, 212 μ mol) 및 K₂CO₃(880 mg, 6.36 mmol)를 15 ml 디옥산 및 4 ml 물에 분산시키고 아르곤으로 탈기시켰다. 그런 다음, 마이크로파에서(90° C, 30분)에서 반응시킨 후, NaHCO₃ 포화 용액에 붓고, EtOAc으로 2회 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 그런 다음, 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 50 g, 0% 내지 50% EtOAc/헵탄)로 정제하였다. 생성물 분획을 취합하고 증발시켜 201 mg의 원하는 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 255.1 [M+H]⁺
- [0642] b) 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산
- [0643] THF(10 ml) 중 메틸 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(326 mg, 1.28 mmol)의 용액에 1 M LiOH 수용액(3.84 ml, 3.84 mmol) 및 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 1 M HCl 수용액으로 산성화하고 2-MeTHF로 2회 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 304 mg의 원하는 생성물을 황색 고체로 수득하였다. ESI(MS) m/z = 241.1 [M+H]⁺
- [0644] c) tert-부틸 (S)-4-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트
- [0645] 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(300 mg, 1.25 mmol), tert-부틸(S)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(200 mg, 0.925 mmol) 및 HATU(527 mg, 1.39 mmol)를 DMF(5 ml)에 용해시켰다. DIPEA(359 mg, 2.77 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 포화 용액으로 2회 세척하고, 수상을 EtOAc로 2회 역추출하였다. 취합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카겔과 혼합하고, 진공에서 농축시켰다. 그런 다음, 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 20 g, 0%에서 10% MeOH/DCM)로 정제한 다음, 역상 컬럼 크로마토그래피(HPLC 분취용 방법 F)로 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(151 mg). ESI(MS) m/z = 437.3 [M-H]⁻
- [0646] 중간체 6
- [0647] (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4,6,7,8,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-올
- [0648] tert-부틸(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트(1 당량, 2.356 g)를 디옥산 중 27 ml 4 M HCl 및 10 ml 디옥산과 혼합하고 생성된 녹색을 띤 슬러리를 실온에서 교반하였다. 2.5시간 후, 혼합물을 4 M NaOH 수용액으로 염기화하고 EtOAc로 2회 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 진공에서 농축시켰다. 생성물을 황백색 발포체(1.75 g)로서 수득하였고 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다. ESI(MS) m/z = 287.1 [M+H]⁺
- [0649] a) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트
- [0650] tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1 당량, 1.52 g) 및 DIPEA(1.3 당량, 1.6 ml)를 25 ml THF에 용해시켰다. 5 ml THF 중 2-브로모-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄-1-온(1 당량, 1.77 g)을 실온에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 20시간 후, 조 물질을 여과한 다음, 실리카 상에 흡착시키고, 진공에서 농축시키고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(2회 70 g, EtOAc/헵탄 0% 내지 70%)로 정제하였다. 생성물을 백황색

거품으로서 수득하였다(2.356 g). ESI(MS) $m/z = 387.2 [M+H]^+$

[0651] 중간체 7

[0652] 2-플루오로-5-[rac-(9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]벤조니트릴

[0653] tert-부틸 (9aS)-3-(3-시아노-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트 (0.294 g, 813 μmol , 불순)를 디옥산 중 0.5 mL 4 M HCl에 용해시키고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어 서, 진공에서 농축하고 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ESI(MS) $m/z = 262.2 [M+H]^+$

[0654] a) 2-플루오로-5-비닐벤조니트릴

[0655] 5-브로모-2-플루오로벤조니트릴(500 mg, 2.5 mmol), 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트(402 mg, 3 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착화물(102 mg, 125 μmol) 및 트리에틸아민 (253 mg, 2.5 mmol)을 12 mL 에탄올에 분산시키고, 아르곤으로 탈기시킨 후, 마이크로파(120°C, 20분)에서 반응 시켰다. 그런 다음, 혼합물을 진공에서 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축한 후, 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EtOAc/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 생 성물을 백색 고체로서 수득하였다(312 mg). 생성물을 ¹H-NMR로 확인하였다.

[0656] b) 2-플루오로-5-(옥시란-2-일)벤조니트릴

[0657] 2-플루오로-5-비닐벤조니트릴(0.15 g, 1.02 mmol)을 강하게 교반하면서 2 mL 물 및 1 mL 디옥산에 분산시켰다. NBS(218 mg, 1.22 mmol)를 물 2 mL 및 디옥산 1 mL에 용해시키고 혼합물에 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합 물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 4 M NaOH 수용액(765 μL , 3.06 mmol)을 적가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 15 mL NaHCO₃ 포화 수용액에 붓고 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 취합하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 표적 분자는 황색 오일(153 mg)로 수득하고 다음 단계에 직접 사용하였다. 생성물을 ¹H-NMR로 확인하였다.

[0658] c) tert-부틸 (3R)-4-(2-(3-시아노-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0659] 2-플루오로-5-(옥시란-2-일)벤조니트릴(153 mg, 938 μmol) 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카 르복실레이트(223 mg, 1.03 mmol)를 MeOH(4 mL)에서 용해시키고 마이크로파(60분, 120°C)에서 반응시켰다. 그 런 다음, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하여 264 mg의 대 상 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 380.2 [M+H]^+$

[0660] d) tert-부틸 (9aR)-3-(3-시아노-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트

[0661] tert-부틸 (3S)-4-(2-(3-시아노-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.260 g, 685 μmol) 및 (시아노메틸렌)트리부틸포스포란(331 mg, 1.37 mmol)을 건조 톨루엔(5 mL)에 용해시 키고, 아르곤으로 탈기시킨 다음, 100°C에서 2시간 동안 반응시켰다. 그런 다음, 용액을 진공에서 농축하고 실 리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, DCM 0% 내지 10%/MeOH)로 정제하였다. 원하는 생성물을 잔류 트리부틸포스포 리 산화물(301 mg)와 함께 연갈색 오일로 수득하였다. 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI(MS) $m/z = 362.2 [M+H]^+$

[0662] 중간체 8

[0663] (3R,9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-4,6,7,8,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-을

[0664] tert-부틸 (7R,9aR)-7-히드록시-7-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타히드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-카 르복실레이트(150 mg, 0.372 mmol)를 디옥산 중 6 mL 4 M HCl 및 5 mL 디옥산과 혼합하고 실온에서 교반하였다. 4시간 후, 혼합물을 진공에서 농축하고 4 M NaOH 수용액으로 염기성화시킨 후, 염수로 희석하고 과 량의 EtOAc에 이어서 2-MeTHF로 추출하였다. 취합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농 축하였다. 생성물을 불순물이 섞인 주황색 오일로서 수득하였다(165 mg). 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하 였다. ESI(MS) $m/z = 304.2 [M+H]^+$

- [0665] a) 2-브로모-1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온
- [0666] 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온(224 mg, 1.19 mmol), 브롬(61 μ l, 1.19 mmol) 및 아세트산(1.2 ml)을 압력관에서 혼합하여 75°C에서 1시간 동안 반응시킨 후 적색 용액이 황색 현탁액으로 변하였다. 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, EtOAc/헵탄 0% 내지 40% 중)로 정제하였다. 대상 화합물을 백색 고체(240 mg)로서 분리하였다. ESI(MS) m/z = 270.0 $[M+H]^+$
- [0667] b) *tert*-부틸 (7*R*,9*aR*)-7-히드록시-7-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타히드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-카르복실레이트
- [0668] *tert*-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(97 mg, 0.45 mmol) 및 DIPEA(97 μ l, 0.55 mmol)를 THF 2 ml에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 1.5 mL THF 중 2-브로모-1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온(114 mg, 0.425 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 30분 후, 용액을 실온으로 가온하고 4시간 후에 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 수상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, EtOAc/헵탄 0% 내지 70%)로 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(150 mg). ESI(MS) m/z = 404.2 $[M+H]^+$
- [0669] 중간체 9
- [0670] (3*S*,9*aS*)-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-4,6,7,8,9,9*a*-헥사히드로-1*H*-피라진노[2,1-*c*][1,4]옥사진-3-올
- [0671] 중간체 8에 따른 합성. ESI(MS) m/z = 304.2 $[M+H]^+$
- [0672] a) *tert*-부틸 (3*S*,9*aS*)-3-히드록시-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)헥사히드로피라진노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-카르복실레이트
- [0673] 2-클로로-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온(473 mg, 2.12 mmol), *tert*-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(503 mg, 2.33 mmol) 및 DIPEA(480 μ l, 2.75 mmol)를 10 mL 건조 THF에 용해시키고 50°C에서 밤새 교반한 다음, 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 진공에서 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 다시 진공에서 농축하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EtOAc/헵탄 0% 내지 80%)로 정제하였다. 대상 화합물을 회백색 고체(437 mg)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 404.2 $[M+H]^+$
- [0674] 중간체 10
- [0675] (3*R*,9*aS*)-3-(3,4-디플루오로페닐)-4,6,7,8,9,9*a*-헥사히드로-1*H*-피라진노[2,1-*c*][1,4]옥사진-3-올 염산염
- [0676] 2-브로모-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-온(500 mg, 2.13 mmol) 및 *tert*-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(506 mg, 2.34 mmol)에서 출발한 중간체 8에 따른 합성. 중간체 10을 연한 청색 고체로서 수득하였다(596 mg, 1.94 mmol). ESI(MS) m/z = 271.2 $[M+H]^+$
- [0677] 중간체 11
- [0678] (3*S*,9*aS*)-3-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]-1,3,4,6,7,8,9,9*a*-옥타히드로피라진노[2,1-*c*][1,4]옥사진
- [0679] *tert*-부틸 (9*aS*)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)헥사히드로피라진노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-카르복실레이트(266 mg, ca. 50% 순도, 0.34 mmol)를 디옥산 1.5 mL 및 디옥산 중 4 M HCl 3 mL에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 90분 후, 적색 혼합물을 진공에서 농축하고 역상 컬럼 크로마토그래피(HPLC 분취용 방법 E)로 정제하였다. 원하는 부분입체 이성질체를 백색 고체(50 mg)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 289.2 $[M+H]^+$
- [0680] a) 3-(트리플루오로메틸)-6-비닐피리다진
- [0681] 3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진(800 mg, 4.38 mmol)에서 출발한 중간체 7a)에 따른 합성. ESI(MS) m/z = 175.0 $[M+H]^+$
- [0682] b) 3-(옥시란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리다진
- [0683] 3-(트리플루오로메틸)-6-비닐피리다진(592 mg, 3.4 mmol)을 6 ml 디옥산 및 6 ml 물에 분산시키고 0°C로 냉각시

켰다. 디옥산 6 ml에 용해한 NBS(726 mg, 4.08 mmol) 및 물 12 ml를 15분에 걸쳐 적가하고 플라스크를 실온으로 가온하고, 2시간 후에 다시 0℃로 냉각하고 NaOH(2.55 4 M 수용액, 10.2 mmol)를 적가하고 30분 후 실온으로 가온하였다. 추가 30분 후, 혼합물을 NaCl을 함유한 NaHCO₃ 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 3회 추출한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, 헵탄/EtOAc, 0% 내지 50%)로 정제하여 272 mg의 생성물을 연갈색 고체로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 191.0 [M+H]⁺

[0684] c) *tert*-부틸 (3*S*)-4-(2-히드록시-2-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카복실레이트

[0685] 중간체 7 c)에 따른 합성. ESI(MS) m/z = 407.2 [M+H]⁺

[0686] d) *tert*-부틸 (9*aS*)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-카복실레이트

[0687] 중간체 7 d)에 따른 합성. ESI(MS) m/z = 389.2 [M+H]⁺

[0688] 중간체 12

[0689] 3-[(3*R*,9*aS*)-3-히드록시-4,6,7,8,9,9*a*-헥사히드로-1*H*-피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-3-일]-6-(트리플루오로메틸)-1*H*-피리딘-2-온

[0690] *tert*-부틸 (3*R*,9*aS*)-3-히드록시-3-(2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-카복실레이트(527 mg, 70% 순도, 0.88 mmol)를 1.6 ml 디옥산 및 디옥산 중 4.4 ml 4 M HCl과 혼합하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 4 M NaOH 수용액으로 염기성화하고 염수로 희석하고 과량의 EtOAc로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 그런 다음, 역상 컬럼 크로마토그래피(HPLC 분취용 방법 E)로 정제하였다. 생성물을 연황색 고체로서 수득하였다(22.3 mg). ESI(MS) m/z = 320.1 [M+H]⁺

[0691] a) *tert*-부틸 (3*R*,9*aS*)-3-히드록시-3-(2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-카복실레이트

[0692] 3-(2-브로모아세틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1*H*)-온(400 mg, 1.41 mmol) 및 *tert*-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카복실레이트(335 mg, 1.55 mmol)에서 출발한 중간체 8 b)에 따른 합성. ESI(MS) m/z = 420.3 [M+H]⁺

[0693] 중간체 13

[0694] 2-클로로-3-(5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)벤조산

[0695] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(400 mg, 1.6 mmol), 5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(500 mg, 2.4 mmol) 및 THF(3.2 ml) 중의 K₃PO₄(1 M 수용액 4.81 ml, 4.81 mmol)를 아르곤으로 탈기하였다. XPhos-Pd-G2(126 mg, 160 μmol)를 첨가하고 혼합물을 100° C에서 2시간 동안 가열한 후, 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, Hep/EtOAc 35-90%, 40분 내)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 광택이 있는 주황색 고체로서 수득하였다(122 mg, 30%). ESI(MS) m/z = 251.2 [M+H]⁺

[0696] ii) THF(3.5 ml) 중 메틸 2-클로로-3-(5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)벤조에이트(167 mg, 666 μmol)의 용액에 LiOH(1.33 ml, 1.33 mmol)의 1 M 수용액 및 생성된 혼합물을 22℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 1 M HCl로 산성화하고 수성 층을 2-MeTHF로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 주황색 점성 오일(142 mg, 90%)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 237.2 [M+H]⁺

[0697] 중간체 14

[0698] 2-클로로-3-(4-메틸-3-피리딜)벤조산

[0699] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(200 mg, 802 μmol), (4-메틸피리딘-3-일)보론산(137 mg, 1 mmol) 및 K₂CO₃(276 mg, 2.4 mmol)을 디옥산(6 ml)과 혼합하고 아르곤으로 탈기하였다. (A-

^{ta}Phos)₂PdCl₂(56.8 mg, 80.2 μmol)를 첨가하고 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 가열하였다. 진공에서 농축한 후, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, Hep/EtOAc 30~90%, 30분 내)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 광택이 있는 황색 고체(105 mg, 50%)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 262.2 [M+H]⁺

[0700] ii) THF(2.5 ml) 중 메틸 2-클로로-3-(4-메틸피리딘-3-일)벤조에이트(120 mg, 459 μmol)의 용액에 LiOH(923 μl, 923 μmol)의 1 M 수용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 22℃에서 밤새 교반하였다. 3 mL 톨루엔을 첨가하고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 수율을 계산하지 않았으며 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI(MS) m/z = 248.1 [M+H]⁺

[0701] 중간체 15

[0702] 2-클로로-3-(3-메틸-4-피리딜)벤조산

[0703] 중간체 14에 따른 합성. ESI(MS) m/z = 248.1 [M+H]⁺

[0704] 중간체 16

[0705] 2-클로로-3-(피리다진-4-일)벤조산

[0706] 중간체 14에 따른 합성. ESI(MS) m/z = 235.2 [M+H]⁺

[0707] 중간체 17

[0708] 2-클로로-3-(피리딘-2-일)벤조산

[0709] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(200 mg, 802 μmol), 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(329 mg, 1.6 mmol), Cs₂CO₃(522 mg, 1.6 mmol) 및 염화구리(I)(79.4 mg, 802 μmol)를 DMF(8.02 ml)에 용해시키고 아르곤으로 탈기하였다. XPhos Pd G2(44.2 mg, 56.1 μmol)를 첨가하고 혼합물을 100° C에서 16시간 동안 반응시킨 후, 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, Hep/EtOAc 30~90%, 30분 내)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 광택이 있는 연황색 고체(35 mg, 18%)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 248.2 [M+H]⁺

[0710] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) m/z = 234.1 [M+H]⁺

[0711] 중간체 18

[0712] 2-클로로-3-(피리다진-3-일)벤조산

[0713] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(215 mg, 725 μmol), 3-클로로피리다진 염산염(230 mg, 1.52 mmol) 및 K₂CO₃(411 mg, 2.97 mmol)를 디옥산(4.5 ml)과 혼합하고 아르곤으로 탈기하였다. (A-taPhos)₂PdCl₂(51.3 mg, 72.5 μmol)를 첨가하고 혼합물을 80℃에서 80분 동안 반응시킨 후 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, Hep/EtOAc 30~100%, 30 분 내)를 통해 정제하여 광택이 있는 연황색 고체로서 수득하였다(24 mg, 13%). ESI(MS) m/z = 249.1 [M+H]⁺

[0714] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) m/z = 235.1 [M+H]⁺

[0715] 중간체 19

[0716] 2-클로로-3-(4-메틸피리다진-3-일)벤조산

[0717] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(219 mg, 739 μmol), 3-클로로-4-메틸피리다진(95 mg, 739 μmol) 및 K₂CO₃(204 mg, 1.48 mmol)를 톨루엔(2.1 ml) 및 물(0.23 mL)과 혼합하고 아르곤으로 탈기하였다. (A-taPhos)₂PdCl₂(52.3 mg, 73.9 μmol)를 첨가하고 혼합물을 120℃에서 30분 동안 반응시킨 후 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO₂, Hep/EtOAc 30~100%, 35분 내)를 통해 정제하여 광택이 있는 황색 고체로서 수득하였다(30 mg, 16%). ESI(MS) m/z = 263.2 [M+H]⁺

- [0718] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) $m/z = 249.1$ $[M+H]^+$
- [0719] 중간체 20
- [0720] 2-클로로-3-(5-메틸피리미딘-4-일)벤조산
- [0721] i) 마이크로파 바이알을 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(200 mg, 674 μmol), 4-클로로-5-메틸피리미딘(104 mg, 809 μmol) 및 K_2CO_3 (186 mg, 1.35 mmol), 톨루엔(2.25 ml)으로 채우고 아르곤으로 탈기하였다. $(A^{\text{ta}}\text{Phos})_2\text{PdCl}_2$ (47.8 mg, 67.4 μmol)을 첨가하고 혼합물을 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM, 0~10% MeOH)를 통해 정제하여 완전히 순수한 생성물이 생성되지 않았다. Hep/EtOAc 0~60% 구배로 재정제하여 원하는 생성물을 황색 오일(130 mg, 73%)로서 수득한다. ESI(MS) $m/z = 263.2$ $[M+H]^+$
- [0722] ii) 중간체 13에 따름. ESI(MS) $m/z = 249.1$ $[M+H]^+$
- [0723] 중간체 21
- [0724] 2-클로로-3-(1H-이미다졸-4-일)벤조산
- [0725] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(300 mg, 1.01 mmol), 4-요오도-1H-이미다졸(196 mg, 1.01 mmol) 및 K_2CO_3 (2.53 ml, 3.03 mmol)를 디옥산(7.5 ml) 및 물(2.5 ml)과 혼합하고 아르곤으로 탈기하였다. $(A\text{-taPhos})_2\text{PdCl}_2$ (71.6 mg, 101 μmol)를 첨가하고 혼합물을 115℃에서 30분 동안 반응시킨 후 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/MeOH 0~10%, 35분 내)에 이어서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 고체로서 수득하였다(60.1 mg, 25%). ESI(MS) $m/z = 237.2$ $[M+H]^+$
- [0726] ii) 중간체 13에 따름. ESI(MS) $m/z = 223.1$ $[M+H]^+$
- [0727] 중간체 22
- [0728] 2-클로로-3-(3-메틸피리딘-2-일)벤조산
- [0729] i) 중간체 19, i)에 따름. ESI(MS) $m/z = 262.2$ $[M+H]^+$
- [0730] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) $m/z = 248.2$ $[M+H]^+$
- [0731] 중간체 23
- [0732] 2-클로로-3-(1H-피라졸-4-일)벤조산
- [0733] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(300 mg, 1.2 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(350 mg, 1.8 mmol) 및 K_2CO_3 (3.01 ml, 3.61 mmol)를 디옥산(9 ml) 및 물(3 ml)과 혼합하고 아르곤으로 탈기하였다. $(A\text{-taPhos})_2\text{PdCl}_2$ (85.1 mg, 120 μmol)를 첨가하고 혼합물을 115℃에서 30분 동안 반응시킨 후 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/MeOH 0~8%, 35분 내)에 이어서 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 고체로서 수득하였다(34 mg, 12%). ESI(MS) $m/z = 237.2$ $[M+H]^+$
- [0734] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) $m/z = 223.1$ $[M+H]^+$
- [0735] 중간체 24
- [0736] 2-클로로-3-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤조산
- [0737] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 2-클로로-3-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(중간체 13 i)에 기재된 바와 같음, 70 mg, 279 μmol) 및 Cs_2CO_3 (136 mg, 419 μmol)을 DMF(2 ml)에 용해시키고, 요오드화 메틸(198 mg, 1.4 mmol)로 처리한 다음, 100℃에서 15분간 반응시켰다. 이어서, 반응물을 포화 염화암모늄 수용액으로 희석하고

에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하고, 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , Hep/EtOAc 0~100%)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일(23 mg, 31%)로서 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 265.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0738] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) $m/z = 251.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0739] 중간체 25

[0740] 2-클로로-3-(3-메틸이속사졸-4-일)벤조산

[0741] i) 마이크로파 바이알에서, 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(200 mg, 802 μmol), 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸(251 mg, 1.2 mmol) 및 K_3PO_4 (1 M 수용액 1.6 ml, 1.6 mmol)를 THF(1.6 ml)과 혼합하고 아르곤으로 탈기하였다. XPhos-Pd-G2(44.2 mg, 56.1 μmol)를 첨가하고 혼합물을 60°C 에서 1 시간 동안 반응시킨 후, 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , Hep/EtOAc 0~40%, 35분 내)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 황색 고체(171 mg, 85%)로서 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 252.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0742] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) $m/z = 238.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0743] 중간체 26

[0744] 2-클로로-3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)벤조산

[0745] i) 압력 바이알에서, 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(250 mg, 1 mmol), 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(199 mg, 2 mmol), K_3PO_4 (425 mg, 2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91.8 mg, 100 μmol) 및 DavePhos(59.2 mg, 150 μmol)를 톨루엔(4 ml)과 혼합한 다음, 아르곤으로 탈기하였다. 그런 다음, 100°C 에서 16시간 동안 반응시킨 후, 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , Hep/EtOAc 0~45%)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 암적색 오일(210 mg, 78%)로서 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 268.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0746] ii) THF(5 ml) 중 메틸 2-클로로-3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)벤조에이트(210 mg, 784 μmol)의 용액에 1 M LiOH 수용액(1.57 ml, 1.57 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 22°C 에서 밤새 교반한 다음, 50°C 에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 1 M HCl로 산성화하고 수성층을 2-MeTHF로 추출하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 233 mg의 연황색 고체(94%, 80% 순도)로서 수득하였다. 다음 단계에서 직접 사용하였다. ESI(MS) $m/z = 254.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0747] 중간체 27

[0748] 2-클로로-3-모르폴리노벤조산

[0749] i) 중간체 26, i)에 따름. ESI(MS) $m/z = 256.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0750] ii) 중간체 26, ii)에 따름. ESI(MS) $m/z = 242.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0751] 중간체 28

[0752] 2-클로로-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조산

[0753] 중간체 13, ii)에 따라 에스테르 절단을 실시하였다. ESI(MS) $m/z = 224.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0754] a) 메틸 2-클로로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)벤조에이트

[0755] 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(800 mg, 3.21 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})$ (262 mg, 321 μmol) 및 구리(I) 요오드화물(30.5 mg, 160 μmol)을 건조 DMF(2ml)에 용해시킨 후, 디에틸아민(11.7 g, 160 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기하고 에틸닐트리메틸실란(472 mg, 4.81 mmol)을 첨가한 후, 마이크로파 조사 하에 120°C 에서 30분 동안 반응시켰다. 그런 다음, 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , Hep/EtOAc 0~20%)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 황색 액체(580 mg, 68%)로서 수득하였다. 생성물을 $^1\text{H-NMR}$ 로 확인하였다.

- [0756] b) 메틸 2-클로로-3-에티닐벤조에이트
- [0757] 메틸 2-클로로-3-((트리메틸실릴)에티닐)벤조에이트(270 mg, 1.01 mmol)를 THF(4 ml) 및 MeOH(4 ml)에 용해시킨 후, 탄산칼륨(559 mg, 4.05 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과에 의해 잔류 탄산칼륨을 제거하고 용매를 감압하에 제거하였다. 연한 적색 고체 조 물질(200 mg, 100%)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI(MS) m/z = 195.0 $[M+H]^+$
- [0758] c) 메틸 2-클로로-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤조에이트
- [0759] 마이크로파 바이알에서, 요오드화 구리(I)(9.79 mg, 51.4 μ mol), 메틸 2-클로로-3-에티닐벤조에이트(200 mg, 1.03 mmol) 및 아지도트리메틸실란(317 mg, 2.57 mmol)을 DMF(3.6 ml) 및 MeOH(0.6 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음, 100°C에서 7시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 헵탄/EtOAc 10~70%)를 통해 정제하여 원하는 생성물을 연황색 고체로서 수득하였다(185 mg, 76%). ESI(MS) m/z = 238.2 $[M+H]^+$
- [0760] 중간체 29
- [0761] 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산
- [0762] i) 중간체 21, i)에 따름. ESI(MS) m/z = 255.2 $[M+H]^+$
- [0763] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) m/z = 241.1 $[M+H]^+$
- [0764] 중간체 30
- [0765] 2-클로로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산
- [0766] i) 마이크로파 바이알에서, THF(1.2 ml) 중 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(150 mg, 601 μ mol), (2-메톡시페닐)붕소산(119 mg, 782 μ mol) 및 K_3PO_4 (255 mg, 1.2 mmol)를 아르곤으로 탈기하였다. XPhos-Pd-G2(23.7 mg, 30.1 μ mol)를 첨가하고 혼합물을 60°C에서 35분 동안 반응시킨 후, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하고 건조하고 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 헵탄/EtOAc 0~30%)를 통해 원하는 생성물을 갈색 오일(131 mg, 79%)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 277.1 $[M+H]^+$
- [0767] ii) 중간체 13, ii)에 따름. ESI(MS) m/z = 263.1 $[M+H]^+$
- [0768] 중간체 31
- [0769] 리튬 2-클로로-3-(3-히드록시아제티딘-1-일)벤조에이트
- [0770] i) 밀봉된 튜브에서, 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(CAS RN 871224-19-0, 0.1 g, 0.401 mmol), 탄산세슘(0.261 g, 0.802 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.037 g, 0.040 mmol) 및 잔포스(23.2 mg, 40.1 μ mol)를 디옥산(1mL)에서 혼합하였다. 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음, 아제티딘-3-올(CAS RN 45347-82-8, 0.059 g, 0.802 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 100°C로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하여 메틸 2-클로로-3-(3-히드록시아제티딘-1-일)벤조에이트(0.034 g, 35%)를 주황색 점성으로 수득하였다; MS (ESI): m/z = 242.1 $[M+H]^+$.
- [0771] ii) THF(0.35 mL) 중 메틸 2-클로로-3-(3-히드록시아제티딘-1-일)벤조에이트(0.035 g, 0.145 mmol)의 용액에 1 M LiOH 수용액(0.29 mL, 290 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 디이소프로필에테르에서 연마처리하고, 여과하고, 고진공에서 추가로 건조하여 조 표제 화합물(0.032 g, 82%)을 연갈색 고체의 리튬 염으로서 수득하였다; MS (ESI): m/z = 228.1 $[M+H]^+$.
- [0772] 중간체 32
- [0773] 2-클로로-3-(옥사졸-5-일)벤조산
- [0774] i) 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(300 mg, 1.2 mmol), 옥사졸(166 mg, 2.4), 팔라듐 아세테이트(13.5 mg,

0.06 mmol), 탄산칼륨(500 mg, 3.61 mmol), 피발산(49 mg, 0.48 mmol) 및 디-tert-부틸(2',4',6'-트리이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-2-일)포스판(58 mg, 0.12 mmol)을 6.6 mL DMA에 분산시키고 아르곤으로 탈기한 후, 110℃에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 완료 후, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 생성물을 연황색 고체로서 수득하였다(89 mg, ca. 75% 순도, 23% 수율). MS (ESI): m/z = 238.1 [M+H]⁺

[0775] ii) 중간체 14, ii)에 따름. ESI(MS) m/z = 224.0 [M+H]⁺

[0776] 중간체 33

[0777] 2-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산

[0778] i) 중간체 21 i)에 따라, 4-브로모-3-플루오로-1H-피라졸 및 메틸 2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트에서 출발하여, 메틸 2-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조에이트를 49%의 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI): m/z = 239.1 [M+H]⁺

[0779] ii) 중간체 14, ii)에 따름. MS (ESI): m/z = 225.1 [M+H]⁺

[0780] 중간체 34

[0781] 2-클로로-3-(3-시아노-1H-피라졸-4-일)벤조산

[0782] i) 중간체 21 i)에 따라, 4-브로모-1H-피라졸-3-카르보니트릴 및 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트에서 출발하여, 메틸 2-클로로-3-(3-시아노-1H-피라졸-4-일)벤조에이트를 적색 고체로서 수득하였다. m/z = 260.1 [M-H]⁻

[0783] ii) 중간체 14, ii)에 따름. m/z = 246.1 [M-H]⁻

[0784] 중간체 35A/35B

[0785] [(3R,9aS)-3-(2-벤질옥시-5-클로로-3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온 및 [(3S,9aS)-3-(2-벤질옥시-5-클로로-3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[0786] ((3S)-4-(2-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)-2-히드록시메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(197 mg, 361 μmol) 및 2-(트리부틸-15-포스파닐리덴)아세토니트릴(174 mg, 721 μmol)을 2.5 mL 건조 톨루엔에 용해시키고, 탈기하고 110℃로 가열하였다. 5시간 후, 진공에서 농축하고 실리카 겔럼 크로마토그래피(헵탄 중 EA)로 정제하였다. 두 부분입체 이성질체가 분리될 수 있음

[0787] 중간체 35A(제1 용출 부분입체 이성질체)를 갈색 오일로서 수득하였다(44.7 mg, 23.5%). ESI(MS) m/z = 528.2 [M+H]⁺

[0788] 중간체 35B(제2 용출 부분입체 이성질체)를 갈색 오일로서 수득하였다(31.6 mg, 16.6%). ESI(MS) m/z = 528.2 [M+H]⁺

[0789] a) 2-(벤질옥시)-3-브로모-5-클로로피리딘

[0790] 3-브로모-5-클로로피리딘-2(1H)-온(600 mg, 2.88 mmol), 탄산은(1.06 g, 3.84 mmol) 및 브롬화 벤질(591 mg, 3.45 mmol)을 칭량하여 암실에서 알루미늄으로 둘러싼 둥근 바닥 플라스크에 넣고 톨루엔 5 mL와 혼합하고 50℃에서 반응시켰다. 28시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고, 중탄산염 포화 수용액으로 세척한 다음, 물로 2회 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 실리카 겔럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하고 대상 화합물을 백색 고체로서 분리하였다(895 mg, 95%). MS (ESI): m/z = 300.0 [M+H]⁺.

[0791] b) 2-(벤질옥시)-5-클로로-3-비닐피리딘

[0792] 2-(벤질옥시)-3-브로모-5-클로로피리딘(595 mg, 1.99 mmol), 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트(320 mg, 2.39

mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착화물(82 mg, 0.1 mmol) 및 트리에틸아민(202 mg, 1.99 mmol)을 15 ml EtOH에 분산시키고 아르곤으로 탈기하였다. 마이크로파(120℃, 20 분)에서 반응시킨 다음, 진공에서 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카 상에 흡착시키고, 진공에서 농축하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물은 무색 오일로서 분리하였고 방치시 백색 고체로 변하였다(443 mg, 91%). MS (ESI): m/z = 246.1 [M+H]⁺.

[0793] c) 2-(벤질옥시)-5-클로로-3-(옥시란-2-일)피리딘

[0794] 중간체 7, 단계 b)에 따름. MS (ESI): m/z = 262.1 [M+H]⁺.

[0795] d) ((3S)-4-(2-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온

[0796] 2-(벤질옥시)-5-클로로-3-(옥시란-2-일)피리딘(365 mg, 1.39 mmol) 및 (S)-(2-클로로-3-메톡시페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 1S, 437 mg, 1.53 mmol)을 2.5 mL THF 및 2.5 mL EtOH에 용해하고 마이크로파(120° C, 70분)에서 반응시킨 다음, 다시(130° C, 30분) 반응시켰다. 그런 다음, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. ((3S)-4-(2-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온을 황색 오일(197 mg, 26%)로서 분리하였다. ESI(MS) m/z = 546.2 [M+H]⁺

[0797] 중간체 36

[0798] 2-(3-비시클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트리에닐)옥시란

[0799] 3-비닐비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔(170 mg, 1.31 mmol)을 2.4 ml DCM에 용해시켰다. 메틸트리옥소레늄(3.2 mg, 0.013 mmol) 및 1H-피라졸(10.7 mg, 0.157 mmol)을 첨가하였다. 보라색 용액을 0℃로 냉각시키고 과산화수소(35% 수용액 225 ul, 2.61 mmol)를 첨가하면, 상기 용액이 황색으로 변하였다. 60분 동안 강하게 교반하였다. 몇 알의 이산화망간을 첨가하고 더 이상 기포가 관찰되지 않은 후 반응 혼합물을 중탄산염 포화 수용액으로 희석하고 DCM으로 2회 추출하였다. 그런 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 무색 오일로서 분리하였다(132 mg, 69%). 구조를 1H-NMR로 확인하였다.

[0800] 중간체 37

[0801] 4,5-디클로로-2-(옥시란-2-일)피리딘

[0802] 4,5-디클로로-2-비닐피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 b)에 따름. ESI(MS): m/z = 190.0 [M+H]⁺

[0803] a) 4,5-디클로로-2-비닐피리딘

[0804] 2-브로모-4,5-디클로로피리딘(500 mg, 2.2 mmol), 칼륨 비닐 트리플루오로보레이트(1.2 당량, 354 mg), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착화물(0.05 당량, 90 mg) 및 TEA(307 uL, 2.2 mol)를 대형 마이크로 바이알 내 12 mL 에탄올에 분산시켰다. 혼합물을 아르곤으로 탈기하고 마이크로파에서 가열하였다(120℃, 20분). 그런 다음, 진공에서 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다(278 mg, 73%). 구조를 ¹H-NMR로 확인하였다.

[0805] 중간체 38

[0806] (9aS)-3-(5-브로모피리딘-2-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 염산염

[0807] tert-부틸 (9aS)-3-(5-브로모-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트의 Boc 탈보호를 중간체 7에 따라 실시하였다. ESI (MS): m/z = 300.0 [M+H]⁺.

[0808] a) tert-부틸 (3S)-4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0809] 5-브로모-2-(옥시란-2-일)피리딘(44 mg, 0.22 mmol) 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(52 mg, 0.242 mmol)를 1.5 ml MeOH에 용해시키고 마이크로파(60분, 120° C)에서 반응시켰다. 그런 다음,

진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 연황색 오일로 분리하였다(60 mg, 66%). ESI (MS): $m/z = 418.2$ $[M+H]^+$

- [0810] *b) tert-부틸 (9aS)-3-(5-브로모-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트*
- [0811] *tert-부틸 (3S)-4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트* (60 mg, 0.144 mmol) 및 (시아노메틸렌)트리부틸포스포란(69 mg, 0.288 mmol)을 1 ml 건조 톨루엔에 용해시키고, 용액을 아르곤으로 탈기한 다음, 100℃로 가열하였다. 2시간 후, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 갈색 오일(39 mg, ca. 30% 순도, 20% 수율)로서 수득하였고 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI): $m/z = 398.2$ $[M+H]^+$
- [0812] 중간체 39
- [0813] 5-클로로-4-메틸-2-(옥시란-2-일)피리딘
- [0814] 5-클로로-4-메틸-2-비닐-피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 b에 따라 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 170.0$ $[M+H]^+$
- [0815] *a) 5-클로로-4-메틸-2-비닐-피리딘*
- [0816] 2,5-디클로로-4-메틸피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 a에 따라 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 154.0$ $[M+H]^+$.
- [0817] 중간체 40
- [0818] 5-클로로-2-(옥시란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피리딘
- [0819] 5-클로로-4-(트리플루오로메틸)-2-비닐피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 b에 따라 실시하였다. 구조를 ¹H-NMR로 확인하였다.
- [0820] *a) 5-클로로-4-(트리플루오로메틸)-2-비닐피리딘*
- [0821] 2,5-디클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 a에 따라 실시하였다. 구조를 ¹H-NMR로 확인하였다.
- [0822] 중간체 41
- [0823] 2-(옥시란-2-일)-4-(트리플루오로메톡시)피리딘
- [0824] 4-트리플루오로메톡시-2-비닐피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 b에 따라 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 206.0$ $[M+H]^+$
- [0825] *a) 4-트리플루오로메톡시-2-비닐피리딘*
- [0826] 2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 a에 따라 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 190.0$ $[M+H]^+$.
- [0827] 중간체 42
- [0828] 5-플루오로-2-(옥시란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피리딘
- [0829] 5-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-2-비닐피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 b에 따라 실시하였다. 구조를 ¹H-NMR로 확인하였다.
- [0830] *a) 5-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-2-비닐피리딘*
- [0831] 2-클로로-5-플루오로-4-(트리플루오로메틸)피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 a에 따라 실시하였다. 구조를 ¹H-NMR로 확인하였다.
- [0832] 중간체 43
- [0833] 5-클로로-4-(디플루오로메틸)-2-(옥시란-2-일)피리딘

- [0834] 5-클로로-4-(디플루오로메틸)-2-비닐피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 b에 따라 실시하였다. MS (ESI): m/z = 206.0 $[M+H]^+$
- [0835] a) 5-클로로-4-(디플루오로메틸)-2-비닐피리딘
- [0836] 2,5-디클로로-4-(디플루오로메틸)피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 a에 따라 실시하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피 후, 화합물의 의심되는 휘발성으로 인해 용매가 완전히 제거되지 않았다. MS (ESI): m/z = 189.9 $[M+H]^+$
- [0837] 중간체 44
- [0838] 4-브로모-5-클로로-2-(옥시란-2-일)피리딘
- [0839] 4-브로모-5-클로로-2-비닐피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 b에 따라 실시하였다. MS (ESI): m/z = 236.0 $[M+H]^+$
- [0840] a) 4-브로모-5-클로로-2-비닐피리딘
- [0841] 2,4-디브로모-5-클로로피리딘에서 출발하여 중간체 7, 단계 a에 따라 실시하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피 후, 화합물의 의심되는 휘발성으로 인해 용매가 완전히 제거되지 않았다. MS (ESI): m/z = 219.9 $[M+H]^+$
- [0842] 중간체 45
- [0843] 2-플루오로-3-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조산
- [0844] 메틸 2-플루오로-3-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트에서 출발하여 중간체 13, 단계 ii)에 따라 실시하였다. MS (ESI): m/z = 275.1 $[M+H]^+$.
- [0845] a) 메틸 2-플루오로-3-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트
- [0846] 메틸 2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(CAS 1638847-77-4, 75% 순도의 292 mg, 0.7 mmol), 4-브로모-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(168 mg, 0.78 mmol), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(55 mg, 0.078 mmol) 및 K_2CO_3 (324 mg, 2.35 mmol)을 디옥산 4.5 ml 및 물 1.5 ml와 혼합하고 아르곤으로 탈기하고 마이크로파(115°C, 30분)에서 반응시켰다. 물로 희석하고 EtOAc로 2 회 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 실리카 상에 흡착시키고, 진공에서 농축시키고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, EtOAc/헵탄 0% 내지 40%)로 정제하였다. 원하는 생성물을 황색 오일로서 분리하였다(123 mg, 55%). MS (ESI): m/z = 289.1 $[M+H]^+$.
- [0847] 중간체 46
- [0848] 3-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조산
- [0849] 에틸 3-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트에서 출발하여 중간체 13, 단계 ii)에 따라 실시하였다. MS (ESI): m/z = 257.1 $[M+H]^+$
- [0850] a) 에틸 3-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조에이트
- [0851] 에틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트에서 출발하여 중간체 45, 단계 b에 따라 실시하였다. MS (ESI): m/z = 285.1 $[M+H]^+$
- [0852] 중간체 47
- [0853] 리튬 2-클로로-3-(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조에이트
- [0854] 메틸 2-클로로-3-(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조에이트에서 출발하여 중간체 13, 단계 ii)에 따라 실시하였다. 대상 화합물을 유기 용매로 추출하지 않고, 반응 혼합물을 동결건조하여 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI): m/z = 250.1 $[M+H]^+$
- [0855] a) 메틸 2-클로로-3-(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조에이트

- [0856] 4-브로모피리딘-2(1H)-온에서 출발하여 중간체 21, 단계 i)에 따라 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 264.1$ $[M+H]^+$
- [0857] 중간체 48
- [0858] 2-클로로-3-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)벤조산
- [0859] 메틸 2-클로로-3-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)벤조에이트(120 mg, 0.455 mmol) 및 LiOH 일수화물(57 mg, 1.37 mmol)을 1.4 ml 물, 0.5 ml MeOH 및 3.9 ml THF에 분산시키고 22℃에서 교반하였다. 19시간 후, 1 M HCl 수용액으로 산성화하고 염수로 희석하였다. 진공에서 농축하고, EtOH에 현탁하고, 몇 분 동안 강하게 교반한 후 여과시켰다. 공정을 2회 반복하고 취합한 여과 용액을 진공에서 농축시켰다. 대상 화합물은 잔류 NaCl 및 LiCl과 함께 백색 고체로서 수득하였다.
- [0860] a) 메틸 2-클로로-3-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)벤조에이트
- [0861] 5-브로모피리딘-2(1H)-온에서 출발하여 중간체 21, 단계 i)에 따라 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 264.1$ $[M+H]^+$
- [0862] 중간체 49
- [0863] 5-클로로-3-((3R,9aS)-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)피리딘-2-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트
- [0864] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트(29.2 mg, 63.5 μ mol)을 1.5 mL DCM에 용해시켰다. TFA(50 μ L)를 첨가하고 황색 용액을 실온에서 교반하였다. 4시간 후, TFA(1 ml)의 다른 분량을 천천히 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 진공에서 농축하고, 톨루엔에 재용해하고, 다시 진공에서 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 조 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI): $m/z = 270.2$ $[M+H]^+$.
- [0865] a) tert-부틸 (3S)-4-(2-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트
- [0866] 2-(벤질옥시)-5-클로로-3-(옥시란-2-일)피리딘(208 mg, 795 μ mol)의 합성에 대해서는 중간체 35A/35B를 참조) 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(189 mg, 874 μ mol)에서 출발하여 중간체 35A/35B, 단계 d)에 따른 합성을 실시하였다. 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(181 mg, 47.6%). MS (ESI): $m/z = 478.3$ $[M+H]^+$
- [0867] d) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트
- [0868] tert-부틸 (3S)-4-(2-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(132 mg, 276 μ mol)를 1.7 mL 건조 톨루엔에 용해시켰다. 0.3 mL 건조 톨루엔 중 2-(트리부틸-15-포스파닐리덴)아세트니트릴(133 mg, 552 μ mol)을 첨가하고 혼합물을 100℃까지 가열하였다. 5시간 후, 0.2 mL 건조 톨루엔 중 2-(트리부틸-15-포스파닐리덴)아세트니트릴의 다른 분량(100 mg, 414 μ mol)을 첨가하였다. 용액을 110℃까지 가온하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EA/헵탄 0% 내지 90%)로 정제하였다. 제1 용출 부분입체 이성질체는 다음 단계로 이월되었다. 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(29.2 mg, 23%). MS (ESI): $m/z = 460.3$ $[M+H]^+$
- [0869] 중간체 50
- [0870] (3-브로모-2-클로로-5-플루오로페닐)((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온
- [0871] (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진(중간체 2, 1 당량, 74.6 mg), 3-브로모-2-클로로-5-플루오로벤조산(1.35 당량, 105 mg) 및 HATU(1.35 당량, 141 mg)를 2 mL 건조 DMF와 혼합하고 0° C로 냉각시켰다. DIPEA(3 당량, 144 μ L)를 첨가하자, 황색 용액이 형성되었다. 10분 후, 실온으로 가온하였다. 3시간 후, EtOAc로 희석하고 냉수에 이어서 중탄산염 포화 용액 및 최종적으로 염수로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(10 g, EtOAc/헵탄 30% 내지 80%)로 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(102 mg, ca. 80% 순도, 수율 약 59%).

- [0872] 또한, 폐기물로부터 회수된 분획을 수득하였다: 19 mg, ca 80% 순도, 수율 ca. 11%
- [0873] 중간체 51a
- [0874] (3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)-4,6,7,8,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-올
- [0875] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트에서 출발하여 중간체 52, 단계 b에 따라 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 303.2$ [M+H]⁺.
- [0876] a) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트
- [0877] 2-브로모-1-(3,4-디클로로페닐)에탄-1-온 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트로부터 출발하여 중간체 52, 단계 a에 따른 합성을 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 403.3$ [M+H]⁺.
- [0878] 중간체 51b
- [0879] (3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)-1,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진
- [0880] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트(중간체 51a, 단계 a의 생성물)에서 출발하여 중간체 53에 따른 합성을 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 287.2$ [M+H]⁺.
- [0881] 중간체 52
- [0882] (2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온
- [0883] 비스(피나콜라토)이붕소(327 mg, 1.29 mmol), [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(3-브로모-2-클로로페닐)메탄온(0.500 g, 992 μ mol) 및 아세트산칼륨(292 mg, 2.98 mmol)을 디옥산(4 ml)에 분산시키고 탈기하였다. 그런 다음, 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 착화물(121 mg, 149 μ mol)을 첨가하였다. 마이크로파(30분, 100 °C)에서 반응시켰다. 그런 다음, EtOAc 및 물로 추출하였다. 휘발한 유기상을 수집하고, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 0% 내지 80%)로 정제하였다. 생성물을 갈색 오일(234mg, ca. 72% 순도, 42% 수율)로서 수득하였고 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI): $m/z = 551.3$ [M-H]⁻.
- [0884] a) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트
- [0885] tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1 당량, 1.52 g) 및 후니그(Hunig's) 염기(1.3 당량, 1.6 mL)를 25 mL THF에 용해시켰다. 5 mL THF 중 2-브로모-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄-1-온(1 당량, 1.77 g)을 0°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 조 물질을 여과하고 황색 모액 용액을 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 0% 내지 70%)로 정제하였다. 생성물은 연황색 발포체로서 분리하였다(2.3 g, 85%). ESI (MS): $m/z = 387.1$ [M+H]⁺
- [0886] b) (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4,6,7,8,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-올
- [0887] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트(2.3 g, 5.95 mmol)를 디옥산(29.7 ml, 119 mmol) 및 디옥산(10 ml) 중 HCl 4 M과 혼합하고 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 4 M NaOH로 염기성화하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 취합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 연황색 발포체(1.7 g, ca. 80% 순도, 99% 수율)로서 수득하고 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI): $m/z = 287.1$ [M+H]⁺
- [0888] c) [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(3-브로모-2-클로로페닐)메탄온
- [0889] (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4,6,7,8,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-올(1 g,

3.49 mmol), 3-브로모-2-클로로벤조산(985 mg, 4.19 mmol) 및 HATU(1.59 g, 4.19 mmol)를 DMF(20 ml)와 조합하였다. 후니그 염기(1.35 g, 1.83 ml, 10.5 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 물 및 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 취합하고, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 0% 내지 100%)로 정제하였다. 생성물을 황색 오일로서 분리하였다(1.48 g, 84%). ESI (MS): $m/z = 505.1 [M+H]^+$

[0890] 중간체 53

[0891] (3R,9aS)-3-(4-브로모-3-클로로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진

[0892] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트(0.959 g, 2.14 mmol)를 트리에틸실란(747 mg, 1.03 ml, 6.43 mmol) 및 DCM(11 ml)과 혼합하였다. 트리플루오로아세트산(7.33 g, 4.92 ml, 64.3 mmol)을 첨가하고 용액을 45°C로 2시간 동안 가열하였다. 조 황색 용액을 진공에서 농축하고, 물/1 M HCl과 혼합하고, 디에틸 에테르로 세척하였다. 유기상을 0.5 M HCl로 2회 역추출하였다. 그런 다음, 취합한 수성상을 4 M NaOH로 염기성화하고, NaCl로 보충하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 황색 오일(0.643 g, 91%)을 수득하였다. 부분입체 이성질체 비율은 NMR에 의해 추정된 ca. eq/ax 8:1이다. ESI (MS): $m/z = 333.2 [M+H]^+$

[0893] a) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르복실레이트

[0894] 2-브로모-1-(4-브로모-3-클로로페닐)에탄-1-온 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트에서 출발하여 중간체 52, 단계 a에 따른 합성을 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 449.2 [M+H]^+$

[0895] 중간체 54

[0896] 2-클로로-3-(3-옥소피페라진-1-일)벤조산

[0897] THF(2 ml) 중 메틸 2-클로로-3-(3-옥소피페라진-1-일)벤조에이트(0.175 g, 651 μ mol)의 용액에 H₂O(1.95 ml, 1.95 mmol) 중 LiOH 1 M을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl에 붓고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 취합하고, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 생성물을 연황색 오일(100 mg, ca. 72% 순도, 60% 수율)로서 수득하고 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI): $m/z = 255.05 [M+H]^+$

[0898] a) 메틸 2-클로로-3-(3-옥소피페라진-1-일)벤조에이트

[0899] 디옥산(15 ml) 중의 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(0.600 g, 2.4 mmol), 피페라진-2-온(265 mg, 2.65 mmol), 탄산세슘(1.57 g, 4.81 mmol)의 용액을 아르곤으로 탈기하였다. Pd(OAc)₂(54 mg, 240 μ mol) 및 잔포스(139 mg, 240 μ mol)를 첨가하고, 반응물을 한 번 더 탈기하고, 반응물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 데칼라이트 상에서 여과하고 진공에서 농축하였다. 그런 다음, 황색 오일을 EtOAc에 용해시키고 물로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 물질을 Si-아민 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 황색 오일로서 분리하였다(175 mg, 27%). ESI (MS): $m/z = 269.2 [M+H]^+$

[0900] 중간체 55

[0901] 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피롤-3-일)벤조산

[0902] 메틸 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피롤-3-일)벤조에이트에서 출발하여 중간체 54에 따른 비누화를 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 245.1 [M-H]^-$

[0903] a) 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[0904] 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트에서 출발하여 중간체 52에 따른 보릴화를 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 297.2 [M+H]^+$

[0905] b) 메틸 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피롤-3-일)벤조에이트

- [0906] 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(0.203 g, 685 μmol), 4-브로모-1H-피롤-2-카보니트릴(129 mg, 753 μmol), 탄산칼륨(284 mg, 2.05 mmol)을 디옥산(5 ml) 및 물(850 μl)과 조합하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(48.5 mg, 68.5 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열한 다음, NaHCO_3 포화 용액/EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 황색 오일로서 분리하였다(177 mg, 99%). ESI (MS): $m/z = 259.1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$
- [0907] 중간체 56
- [0908] 2-클로로-3-(2-시아노-1H-이미다졸-5-일)벤조산
- [0909] 메틸 2-클로로-3-(2-시아노-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트에서 출발하여 중간체 54에 따른 비누화를 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 248.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [0910] a) 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
- [0911] 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트에서 출발하여 중간체 52에 따른 보틸화를 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 297.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [0912] b) 메틸 2-클로로-3-(2-시아노-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트
- [0913] 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 및 5-브로모-1H-이미다졸-2-카보니트릴에서 출발하여 중간체 55, 단계 b에 따른 교차 커플링을 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 262.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [0914] 중간체 57
- [0915] 2-클로로-3-(2-옥소-3H-1,3,4-옥사디아졸-5-일)벤조산
- [0916] 5-(3-브로모-2-클로로-페닐)-3H-1,3,4-옥사디아졸-2-온(1 당량, 138 mg)을 0°C에서 3 mL 무수 THF에 용해시킨 후, 이소프로필 염화마그네슘 LiCl 착화물(1.1 당량, THF 중 1.3 M 용액 425 μL)을 적가하자, 용액이 주황색으로 변한 다음 암적색으로 변하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 금속 교환은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 20분 후, 40분 후에도 변하지 않는 ca. 30% 금속 교환이 관찰되었고, 따라서 다른 400 μL 의 이소프로필 염화마그네슘 LiCl 착화물을 첨가하자, 침전이 형성되었다. 20분 후, LCMS는 완전한 금속 교환을 확인하였다. 현탁액을 통해, 기체 CO_2 를 풍선을 통해 버블링하고, 5분 후 5 mL 추가의 건조 THF를 플라스크에 추가하여 버블링 및 교반이 잘 되도록 하였다. 1 N NaOH로 희석하고 EtOAc로 2회 세척하였다. 수상을 1 M HCl로 산성화하고, 약간의 NaCl을 첨가한 다음, EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다(68 mg). MS (ESI): $m/z = 241.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [0917] a) 3-브로모-2-클로로-벤조히드라지드
- [0918] 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(1 당량, 500 mg) 및 히드라진 수화물(5 당량, 490 μL)을 15 mL EtOH에 용해하고 80°C로 2.5일 동안 가열하였다. 그런 다음, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EtOAc/n-헵탄 40% 내지 100%)로 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 분리하였다(315 mg, 63%). MS (ESI): $m/z = 251.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [0919] 5-(3-브로모-2-클로로-페닐)-3H-1,3,4-옥사디아졸-2-온
- [0920] 3-브로모-2-클로로벤조히드라지드(1 당량, 271 mg) 및 TEA(1.4 당량, 212 μL)를 0°C에서 4 mL 건조 THF에 분산시킨 다음, 2 mL 건조 THF 중 카보닐이미다졸(1.1 당량, 194 mg)을 적가하고 혼합물을 실온으로 천천히 가온하자, 투명한 황색 용액이 형성되었다. 반응이 완전히 완료되지 않았음에도 불구하고, EtOAc로 희석하고 1 M HCl, 중탄산염 포화 용액에 이어 염수로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 반짝이는 결정질 백색 고체(236 mg, 79%)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 274.9$ $[\text{M}-\text{H}]^-$
- [0921] 중간체 58

- [0922] 2-클로로-3-(2-옥소-2,3-디히드로옥사졸-5-일)벤조산
- [0923] 5-(3-브로모-2-클로로-페닐)-3H-옥사졸-2-온(1 당량, 71 mg)을 초음파 처리를 통해 1.2 mL 건조 THF에 용해시키고 0°C로 냉각하였다. 이소프로필 마그네슘 클로라이드 LiCl 착화물(1.3 당량, THF 중 1.3 M 용액 233 μ L)을 천천히 첨가하자, 혼합물이 어두워졌다. 15분 후, 천천히 실온으로 가온하였다. 주황빛 적색 혼합물이 형성되었다. 첨가 후 30분이 지나자, 8% 금속 교환이 관찰되었고 다른 120 μ L 이소프로필 마그네슘 클로라이드 LiCl 착화물을 0°C에서 첨가한 다음, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30분 후, ca. 50% 금속 교환이 관찰되었다. 금속 교환이 완전하지는 않았지만, 기체 CO₂(풍선 1개)를 ca. 10°C에서 버블링하였다. 다른 2 mL 건조 THF를 첨가하고 다른 풍선 CO₂를 초음파 처리기를 통해 실온에서 버블링하였다. 황색빛 현탁액이 형성되었고, ca. 0.5 M NaOH로 희석하고 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 수상을 1 M HCl로 산성화하고 NaCl로 처리한 다음 EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 불순물이 섞인 생성물을 주황색 고체로서 수득하였다(61 mg). MS (ESI): m/z = 238.1 [M-H]⁻
- [0924] a) 2-브로모-1-(3-브로모-2-클로로-페닐)에타논
- [0925] 1-(3-브로모-2-클로로페닐)에탄-1-온(1 당량, 340 mg), NBS(1.05 당량, 272 mg) 및 pTsOH 일수화물(0.11 당량, 30 mg)을 12 mL 건조 DCM과 혼합하고 마이크로파(90°C, 80분)에서 반응시킨 다음, 다시(90°C, 40분) 반응시켰다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 중탄산염 포화 용액, 물에 이어 염수로 세척하였다. 취합한 수상을 DCM으로 역추출하고, 취합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 황색 오일(460 mg)을 수득하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EtOAc/헵탄 0~30%)로 정제하였다. 대상을 황색 오일(429 mg, ca. 80% 순도, 75% 수율)로서 수득하였다. ¹H-NMR로 확인하였다.
- [0926] b) 3-(2-(3-브로모-2-클로로-페닐)-2-옥소-에틸)티아졸리딘-2,4-디온
- [0927] 2-브로모-1-(3-브로모-2-클로로-페닐)에타논(1 당량, 226 mg), 티아졸리딘-2,4-디온(1 당량, 68 mg), 탄산칼륨(1.05 당량, 84 mg) 및 TBAI(0.1 당량, 21 mg)를 3 mL DMF와 혼합하고 황색 용액을 실온에서 교반하였다. 20분 후, 혼합물은 약간 주황색으로 변하였고 1시간 후에 주황색 현탁액이 형성되었다. 70분 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 얼음물(2x)에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 원하는 화합물을 적색 고체로서 수득하였다(249 mg, ca. 100%). MS (ESI): m/z = 346.1 [M-H]⁻
- [0928] c) 5-(3-브로모-2-클로로-페닐)-3H-옥사졸-2-온
- [0929] 3-(2-(3-브로모-2-클로로-페닐)-2-옥소-에틸)티아졸리딘-2,4-디온(1 당량, 248 mg의 ca. 80% 순도) 및 트리에틸아민(2.5 당량, 200 μ L)을 압력 바이알에서 2.8 mL EtOH와 혼합하고 모래수조에서 80°C로 가열하였다. 15시간의 반응 시간 후, 70% 전환이 관찰되었다(UV). 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염화암모늄 반포화 용액에 이어 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 적색/백색 고체(241 mg)로서 수득하였다. 잔류물을 실리카 상에 흡착시키고 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, EtOAc/n-헵탄 20% 내지 60%)로 정제하였다. 생성물은 또한 일부 적색 부분을 갖는 백색 고체로서 분리하였다(123 mg, ca. 90% 순도, 71% 수율). MS (ESI): m/z = 274.0 [M+H]⁺
- [0930] 중간체 59
- [0931] 2-클로로-3-(6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조산
- [0932] 메틸 2-클로로-3-(2-메틸-6-옥소-1H-피리딘-4-일)벤조에이트에서 출발하여 중간체 54에 따른 비누화를 실시하였다. MS (ESI): m/z = 264.2 [M+H]⁺
- [0933] a) 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
- [0934] 마이크로파 바이알에서, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(1.3 당량, 1.32 g), 메틸 3-브로모-2-클로로벤조에이트(1 당량, 1 g), PdCl₂(DPPF)(0.1 당량, 327 mg) 및 아세트산칼륨(3 당량, 1.18 g)을 17 mL 디옥산에 분산시키고 탈기하였다. 마이크로파에서(80°C, 25분)에서 반응시켰다. 혼합물을 추출 깔때기로 여과하고, 물에 이어 염수로 세척하고, 일부 EtOAc로 역추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카 상에 흡착시키고, 진공에서 농축하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(70 g, EtOAc/n-헵탄 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 테트라메틸옥시란과 함께 백색 고체로서 분리하였다(1.41 g, 불순물, 36% 수율). MS

(ESI): $m/z = 297.2 [M+H]^+$

[0935] b) 메틸 2-클로로-3-(2-메틸-6-옥소-1H-피리딘-4-일)벤조에이트

[0936] 4-브로모-6-메틸피리딘-2(1H)-온(1 당량, 125 mg), 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1.1 당량, 361 mg의 ca. 60% 순도), (APhos)₂PdCl₂(0.1 당량, 47 mg) 및 탄산칼륨(3 당량, 276 mg)을 3 mL 디옥산 및 1 mL 물과 혼합하고 아르곤으로 탈기하였다. 그런 다음, 혼합물을 마이크로파(115°C, 30분)에서 반응시킨 다음, EtOAc로 희석하고 염수로 세척하였다. 수상을 역추출하고, 취합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 녹색빛 백색 고체로서 분리하였다(206 mg, 112%, 불순물). MS (ESI): $m/z = 278.2 [M+H]^+$

[0937] 중간체 60

[0938] 2-클로로-3-(2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)벤조산

[0939] 메틸 2-클로로-3-(6-메톡시-2-메틸-3-피리딜)벤조에이트(1 당량, 106 mg)를 4 mL 7.6 M HCl 수용액과 혼합하고 무색 혼합물을 압력 바이알 및 모래수조에서 120° C로 가열하였다. 22시간 후, 완전한 모노탈메틸화 및 부분적 탈메틸화가 관찰되었다. 30시간 후, 반응물에 ca. 80% 전환(UV)이 이루어졌고, 실온으로 냉각하고, 플라스크를 약간의 물/MeCN으로 행구고 용매를 톨루엔을 통해 증발시켜 회백색 고체(56 mg, 58%)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 264.1 [M+H]^+$

[0940] a) 메틸 2-클로로-3-(6-메톡시-2-메틸-3-피리딜)벤조에이트

[0941] 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1 당량, 232 mg의 ca. 60% 순도), 3-브로모-6-메톡시-2-메틸피리딘(1.35 당량, 128 mg), Pd dppf DCM 착화물(0.1 당량, 38 mg) 및 탄산칼륨(3 당량, 195 mg)을 디옥산 3 mL 및 물 1 mL에 현탁시키고 아르곤으로 탈기하고 마이크로파에서(115° C, 30분) 반응시켰다. 실온으로 냉각하고 혼합물을 EtOAc로 희석하고 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 그런 다음, 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, EtOAc/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 생성물을 부분적으로 불순물과 함께 ca. 25% EtOAc에서 용출하고 연황색 오일로서 분리하였다(119 mg, 취합한 수율 71%). MS (ESI): $m/z = 292.2 [M+H]^+$

[0942] 중간체 61

[0943] 2-클로로-3-(4-옥소-1H-피리다진-5-일)벤조산

[0944] 조 3-(5-벤질옥시피리다진-4-일)-2-클로로-벤조산(1 당량, 45 mg)을 25 mL 플라스크 내 2.5 mL MeOH에 용해시켰다. 플라스크를 아르곤/진공으로 3회 퍼징하였다. 탄소 상 팔라듐(0.1 당량, 14 mg)을 첨가하고 플라스크를 아르곤으로 다시 3회 퍼징하였다. 수소 풍선을 추가하고 3회 퍼징한 다음, 실온에서 교반하였다. 100분 후, ca. 60%(LC-UV에 의한) 전환이 육안으로 보였다. 다음 날 아침 셀라이트로 여과하고 진공에서 농축하여 녹색 조 고체(40 mg)를 수득하였으며, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI): $m/z = 251.1 [M+H]^+$

[0945] a) 4-벤질옥시-5-클로로-피리다진

[0946] 암실에서의 작업. 알루미늄 호일로 둘러싼 플라스크에서, 5-클로로피리다진-4(1H)-온(1 당량, 300 mg), 브롬화 벤질(1.2 당량, 330 uL) 및 탄산은(1.2 당량, 760 mg)을 5 mL 건조 톨루엔에 분산시키고 85° C로 30분 동안 가열한 다음, 50° C로 1시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 반포화 염수로 희석하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 취합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EtOAc/n-헵탄 30% 내지 100%)로 정제하였다. 생성물을 황색 고체로서 수득하였다(85 mg, 17%). MS (ESI): $m/z = 221.1 [M+H]^+$

[0947] b) 메틸 3-(5-벤질옥시피리다진-4-일)-2-클로로-벤조에이트

[0948] 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1.05 당량, 122 mg의 ca. 60% 순도), 4-벤질옥시-5-클로로-피리다진(1 당량, 52 mg), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착화물(0.1 당량, 19 mg) 및 탄산칼륨(3 당량, 98 mg)을 디옥산 2.4 mL 및 물 0.8 mL와 혼

합하고, 탈기한 후 마이크로파에서 반응시켰다(115° C, 30분). 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, EtOAc/n-헵탄 0% 내지 80%)로 정제하였다. 생성물을 주황색 오일(47 mg, 34%)로서 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 355.1$ $[M+H]^+$

[0949] c) 3-(5-벤질옥시피리다진-4-일)-2-클로로-벤조산

[0950] 메틸 3-(5-벤질옥시피리다진-4-일)-2-클로로-벤조에이트(1 당량, 47 mg)를 1.5 mL 7.6 M HCl 수용액과 혼합하고 모래 수조 및 압력 바이알에서 120° C로 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각하고 아세트니트릴을 첨가하여 균질한 용액을 수득하였고 LCMS는 완전한 에스테르 가수분해를 나타내었다. 진공에서 농축하여 황색/주황색 오일을 수득하였고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(45 mg, 100%). MS (ESI): $m/z = 341.1$ $[M+H]^+$

[0951] 중간체 62

[0952] 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피라졸-3-일)벤조산

[0953] 메틸 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피라졸-3-일)벤조에이트에서 출발하여 중간체 54에 따른 비누화를 실시하였다. MS (ESI): $m/z = 248.1$ $[M+H]^+$

[0954] a) 5-브로모-1H-피라졸-3-카르복사미드

[0955] 메틸 5-브로모-1H-피라졸-3-카르복실레이트(1 당량, 140 mg)를 3 mL MeOH에 용해시켰다. 수산화암모늄 수용액(10 당량, 25% 용액 1 mL)을 첨가하고 용액을 60°C로 가열하였다. 40분 후, 메틸 에스테르의 ca. 20% 재에스테르화가 이루어졌지만 아마이드 결합 형성은 육안으로 보이지 않았다. 1시간 후, 온도를 80°C로 올렸다. 18시간 후, 진공에서 농축하여 파잉 암모니아를 제거하였다. 백색 고체를 수득하였다(120 mg, 100%). MS (ESI): $m/z = 251.1$ $[M+H]^+$

[0956] b) 5-브로모-1H-피라졸-3-카르보니트릴

[0957] 5-브로모-1H-피라졸-3-카르복사미드(조, 1 당량, 120 mg)를 피리딘 3.5 mL에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물(4 당량, 360 μ L)을 적가하였다. 순식간에 하얀 연기가 피어올랐다. 40분 후, EtOAc로 희석하고 중탄산염 포화 수용액으로 2회에 이어서 1 M HCl로 2회 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 연갈색 고체를 수득하였다(121 mg). 실리카 컬럼 크로마토그래피(10 g, EtOAc/n-헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(56 mg, 51%). MS (ESI): $m/z = 172.0$ $[M+H]^+$

[0958] c) 메틸 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피라졸-3-일)벤조에이트

[0959] 5-브로모-1H-피라졸-3-카보니트릴(1 당량, 56 mg), 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1.3 당량, 209 mg의 ca. 60% 순도), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착화물(0.1 당량, 26 mg) 및 탄산칼륨(3 당량, 135 mg)은 1.8 mL 디옥산 및 600 μ L 물과 혼합하고 탈기한 후 마이크로파에서 반응시켰다(30분, 115° C). 다른 40 mg(0.3 당량)의 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 및 소량의 Pd cat을 첨가하고, 탈기한 후, 다시 반응시켰다(120° C, 30분). 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 그런 다음, 실리카 컬럼 크로마토그래피(10 g, EtOAc/n-헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 생성물은 주황색/황색 오일(24 mg, 28%)로서 분리하였다. MS (ESI): $m/z = 262.2$ $[M+H]^+$

[0960] 중간체 63

[0961] 3-((3R,9aS)-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온 브롬화수소산 염

[0962] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트(0.160 g, 383 μ mol)을 AcOH(1.92 mL)에 용해시키고 AcOH(7 mL) 중 33% HBr를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 진공 하에 농축하고 톨루엔과 함께 2회 공동증발시켰다. 추가 정제 없이, 생성물을 갈색 분말로서 수득하였다(182 mg, 조, 100%). MS (ESI): $m/z = 304.1$ $[M+H]^+$

[0963] a) 2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-3-비닐피리딘

- [0964] 3-브로모-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘(1 g, 3.91 mmol), 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트(628 mg, 4.69 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착화물(159 mg, 195 μ mol) 및 트리에틸아민(395 mg, 544 μ l, 3.91 mmol)을 탈기된 에탄올(29.4 ml)에 분산시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물을 밀봉된 관에서 130° C로 1시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 진공에서 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카 상에 흡착시키고, 진공에서 농축하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EA/헵탄 0% 내지 15%)로 정제하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(610 mg, 77%). MS (ESI): m/z = 204.0 $[M+H]^+$
- [0965] b) 2-메톡시-3-(옥시란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘
- [0966] 2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-3-비닐피리딘(0.61 g, 3 mmol)을 물 70 mL 및 디옥산 70 mL에 분산시켰다. 70 mL 물 및 70 mL 디옥산 중 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(641 mg, 3.6 mmol)을 적가하였다. 실온에서 7시간 동안 교반하였다. LCMS에 따라, 모든 출발 물질이 소모되었고 브로모히드린이 형성되었다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 4 M NaOH 용액(2.25 ml)을 적가하였다. 얼음 수조를 제거하고 RM을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 완전한 반응 및 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 중탄산염 포화 용액과 혼합하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 물, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(620 mg, 94%). $^1\text{H-NMR}$ 에 따름.
- [0967] c) tert-부틸 (3S)-4-(2-히드록시-2-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트
- [0968] 2-메톡시-3-(옥시란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘(0.62 g, 2.83 mmol) 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(673 mg, 3.11 mmol)를 에탄올(10.7 ml) 및 테트라히드로푸란(10.7 ml)에 용해시키고 확장된 관에서 130°C까지 밤새 가열하였다. 그런 다음, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, MeOH/DCM 0% 내지 5%)로 정제하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(750 mg, 61%). MS (ESI): m/z = 436.2 $[M+H]^+$
- [0969] d) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트
- [0970] tert-부틸 (3S)-4-(2-히드록시-2-(2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(0.75 g, 1.72 mmol)을 건조 톨루엔(12.5 ml)에 용해시켰다. 건조 톨루엔(12.5 ml) 중의 2-(트리부틸-15-포스포닐리덴)아세토니트릴(831 mg, 904 μ l, 3.44 mmol)을 첨가하고 혼합물을 105°C까지 가열하였다. 톨루엔을 증발시키고 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, EA/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 제1 용출 부분입체 이성질체(덜 극성)가 분리되었고, 더 활성인 형태가 될 것으로 예상되며, 다음 단계에서 사용되었다. 생성물을 진갈색 오일(160 mg, 22%)로서 수득하였다. MS (ESI): m/z = 418.2 $[M+H]^+$
- [0971] 중간체 64
- [0972] 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피롤-3-일)-5-플루오로벤조산
- [0973] THF(21.5 ml) 중의 메틸 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피롤-3-일)-5-플루오로벤조에이트(1.2 g, 4.31 mmol)의 용액에 수산화리튬 0.5 M 수용액(11.2 ml, 5.6 mmol)을 적가하고 반응물을 70°C까지 2시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔류물을 HCl 1 M(pH=2)으로 산성화시켰다. 그런 다음, EtOAc로 2회 추출하고, 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 원하는 생성물을 주황색 고체로 수득하였다. MS (ESI): m/z = 263.0 $[M+H]^+$
- [0974] a) 메틸 2-클로로-5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트
- [0975] MW 바이알에서, 메틸 3-브로모-2-클로로-5-플루오로벤조에이트(4.0 g, 15 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(4.56 g, 17.9 mmol) 및 칼륨 아세테이트(4.4 g, 44.9 mmol)를 디옥산(59.6 ml)에 분산시키고 탈기하였다. 그런 다음, 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착화물(1.83 g, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 적색 현탁액을 가열관에서 반응시켰다(105°C, 2시간). 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 50 g, 0% 내지 20 % EtOAc/헥산, 40분 내)로 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(3.52g, 75%). $^1\text{H-NMR}$ 에 따름.

- [0976] b) 메틸 2-클로로-3-(5-시아노-1H-피롤-3-일)-5-플루오로벤조에이트
- [0977] 메틸 2-클로로-5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(3.5 g, 9.12 mmol), 4-브로모-1H-피롤-2-카르보니트릴(1.72 g, 10 mmol), (APhos)₂PdCl₂(646 mg, 912 μmol) 및 K₂CO₃(3.78 g, 27.4 mmol)을 디옥산(50.8 ml) 및 물(9.24 ml)에 분산시키고 아르곤으로 탈기하였다. 그런 다음, 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 포화 용액에 첨가하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 취합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 주황색 조 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(20 g, DCM/MeOH 0 내지 10%, 30분 내)로 정제하였다. 생성물을 황색 고체로서 수득하였다(1.2 g, 47%). MS (ESI): m/z = 277.1 [M-H]⁻
- [0978] 중간체 65
- [0979] 2-클로로-5-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산
- [0980] 메틸 2-클로로-5-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조에이트(80 mg, 293 μmol)에서 출발하여 중간체 64에 대해 기재된 바와 같이 비누화를 실시하였다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(20 mg, 26%). MS (ESI): m/z = 259.1 [M+H]⁺
- [0981] a) 메틸 2-클로로-5-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조에이트
- [0982] 메틸 2-클로로-5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(732 mg, 2.33 mmol), 4-브로모-3-플루오로-1H-피라졸(320 mg, 1.94 mmol), (APhos)₂PdCl₂(137 mg, 194 μmol) 및 K₂CO₃(804 mg, 5.82 mmol)을 디옥산(9.57 ml) 및 물(3.19 ml)에 분산시키고 아르곤으로 탈기하였다(황색 현탁액). 그런 다음, 60° C에서 30분 동안 가열하고 110° C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 포화 용액에 붓고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 취합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 황색 조 오일을 실리카겔 크로마토그래피(n-헵탄 및 EtOAc 0 내지 70%, 40분 내)로 정제하여 원하는 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다(80 mg, 15%). MS (ESI): m/z = 273.1 [M+H]⁺
- [0983] 중간체 66
- [0984] 3-클로로-2-플루오로-5-((3R,9aS)-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)벤조니트릴 트리플루오로아세트에이트
- [0985] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3-클로로-5-시아노-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트(0.160 g, 404 μmol)를 DCM(8.79 ml)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(1.38 g, 928 μl, 12.1 mmol)을 첨가하고 주황색 용액을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 톨루엔에 재용해하고, 다시 진공에서 농축하여 주황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. (200 mg, 100%). MS (ESI): m/z = 290.2 [M+H]⁺
- [0986] a) tert-부틸 (3S)-4-(2-(3-클로로-5-시아노-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트
- [0987] 3-클로로-2-플루오로-5-(옥시란-2-일)벤조니트릴(1.3 g, 6.58 mmol) 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.57 g, 7.24 mmol)를 EtOH(15 ml) 및 THF(15 ml)에 용해시키고 확장된 관에서 130° C까지 밤새 가열하였다. 그런 다음, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, MeOH/DCM 0% 내지 5%)로 정제하였다. 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(1.68 g, 62%). MS (ESI): m/z = 414.3 [M+H]⁺
- [0988] b) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(3-클로로-5-시아노-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트
- [0989] tert-부틸 (3S)-4-(2-(3-클로로-5-시아노-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.68 g, 4.06 mmol)를 건조 톨루엔(29.4 ml)에 용해시켰다. 건조 톨루엔(29.4 ml) 중 2-(트리부틸-15-포스파닐리덴)아세트오니트릴(1.96 g, 8.12 mmol)을 적가하고 혼합물을 110℃까지 밤새 가열하였다. 톨루엔을 증발시키고 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EA/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 2개의 부분입체 이성질체가 단일 지점으로 나왔고 함께 수집되었다. 생성물을 적색 오일로서 수득하였다(160 mg, 10%). MS

(ESI): $m/z = 396.2 [M+H]^+$

[0990] 중간체 67

[0991] 5-((3R,9aS)-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4(1H)-온 브롬화수소산염

[0992] tert-부틸 (3R,9aS)-3-(4-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트(0.674 g, 1.61 mmol)를 AcOH(8.07 ml)에 용해시키고 AcOH(28 mL) 중 33% HBr을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 진공하에 농축시키고 톨루엔으로 2회 공증발시켰다. 추가 정제 없이 사용하였고, 생성물을 흑갈색 거품으로서 수득하였다(1 g, 조, 100%). MS (ESI): $m/z = 304.1 [M+H]^+$

[0993] a) 4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-5-비닐피리딘

[0994] 5-브로모-4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리딘(1.3 g, 5.08 mmol), 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트(816 mg, 6.09 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착화물(207 mg, 254 μ mol, 당량) 및 트리에틸아민(514 mg, 708 μ l, 5.08 mmol)을 탈기된 에탄올(38.2 ml)에 분산시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물을 밀봉된 관에서 130℃로 1시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 진공에서 농축하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카 상에 흡착시키고, 진공에서 농축하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EA/헵탄 0% 내지 15%)로 정제하였다. 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다(838 mg, 81%). MS (ESI): $m/z = 204.0 [M+H]^+$

[0995] b) 4-메톡시-5-(옥시란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘

[0996] 4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-5-비닐피리딘(0.838 g, 4.12 mmol)을 물 8 mL 및 디옥산 8 mL에 분산시켰다. 8 mL 물 및 8 mL 디옥산 중 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(881 mg, 4.95 mmol)을 적가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시키고 4 M NaOH 용액을 적가하였다. 얼음 수조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 중탄산염 포화 용액과 혼합하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 물, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, EA/헵탄 0% 내지 50%)로 정제하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(554 mg, 61%). MS (ESI): $m/z = 220.1 [M+H]^+$

[0997] c) tert-부틸 (3S)-4-(2-히드록시-2-(4-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0998] 4-메톡시-5-(옥시란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘(0.550 g, 2.51 mmol) 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(597 mg, 2.76 mmol)를 에탄올(9.51 ml) 및 테트라히드로푸란(9.51 ml)에 용해시키고 확장된 관에서 130℃까지 밤새 가열하였다. 그런 다음, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(20 g, MeOH/DCM 0% 내지 5%)로 정제하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(1.05 g, 96%). MS (ESI): $m/z = 436.3 [M+H]^+$

[0999] d) tert-부틸 (3R,9aS)-3-(4-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트

[1000] tert-부틸 (3S)-4-(2-히드록시-2-(4-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.05 g, 2.41 mmol)을 건조 톨루엔(17.5 ml)에 용해시켰다. 건조 톨루엔(17.5 ml) 중의 2-(트리부틸-15-포스포닐리덴)아세토니트릴(1.16 g, 4.82 mmol)을 첨가하고 혼합물을 100℃까지 가열하였다. 톨루엔을 증발시키고 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(50 g, EA/헵탄 0% 내지 90%)로 정제하였다. 수율 734 mg, 73%, 두 부분입체 이성질체의 혼합물. MS (ESI): $m/z = 418.2 [M+H]^+$

[1001] 중간체 68

[1002] (3S,9aS)-3-(5-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 트리플루오로아세테이트

[1003] tert-부틸 (3S,9aS)-3-(5-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트(200 mg, 474 μ mol)에서 출발하여 실시예 66에 기재된 바와 같은 Boc 탈보호를 실시하였다.

생성물을 주황색 오일로서 수득하였다(274 mg, 조, 100%). MS (ESI): $m/z = 322.1$ $[M+H]^+$

[1004] a) 3-클로로-2-(트리플루오로메틸)-6-비닐피리딘

[1005] 3,6-디클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘(2 g, 9.26 mmol)에서 출발하여 중간체 67, 단계 a에 대해 기재된 바와 같은 비닐화를 실시하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(1.28 g, 67%). MS (ESI): $m/z = 207.9$ $[M+H]^+$

[1006] b) 3-클로로-6-(옥시란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘

[1007] 3-클로로-2-(트리플루오로메틸)-6-비닐피리딘(1.28 g, 6.17 mmol)에서 출발하여 중간체 67, 단계 b에 대해 기재된 바와 같은 에폭시화를 실시하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(0.5 g, 36%). MS (ESI): $m/z = 224.2$ $[M+H]^+$

[1008] c) tert-부틸 (3S)-4-(2-(5-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1009] 3-클로로-6-(옥시란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘(0.53 g, 2.37 mmol) 및 tert-부틸 (S)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(564 mg, 2.61 mmol)의 반응을 중간체 66, 단계 a에 대해 기재된 바와 같이 실시하였다. 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.04 g, 99%). MS (ESI): $m/z = 440.3$ $[M+H]^+$

[1010] d) tert-부틸 (3S,9aS)-3-(5-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-카르복실레이트

[1011] tert-부틸 (3S)-4-(2-(5-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.05 g, 2.39 mmol)에서 출발하여 중간체 66, 단계 b에 대해 기재된 바와 같이 고리 닫힘을 실시하였다. 생성물을 적색 오일로서 수득하였다(200 mg, 20%). MS (ESI): $m/z = 422.3$ $[M+H]^+$

[1012] 중간체 69

[1013] 2-클로로-3-(4-플루오로-1H-피라졸-3-일)벤조산

[1014] 메틸 2-클로로-3-(4-플루오로-1H-피라졸-3-일)벤조에이트(227 mg, 891 μ mol)에서 출발하여 중간체 64에 대해 기재된 바와 같이 비누화를 실시하였다. 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(193 mg, 90%). MS (ESI): $m/z = 241.0$ $[M+H]^+$

[1015] a) 메틸 2-클로로-3-(4-플루오로-1H-피라졸-3-일)벤조에이트

[1016] 메틸 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(420 mg, 1.42 mmol) 및 3-브로모-4-플루오로-1H-피라졸(100 mg, 1.56 mmol)에서 출발하여 중간체 65, 단계 a에 대해 기재된 바와 같이 교차 커플링을 실시하였다. 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(227 mg, 63%). $^1\text{H-NMR}$ 에 따름.

[1017] 중간체 70

[1018] 2-브로모-1-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)티아졸-4-일)에탄-1-올

[1019] 6-메톡시피리딘-카보티오아미드 및 1,4-디브로모-2,3-부탄디온에서 출발하여 중간체 70을 합성하였다. 반응물을 DMF에 용해시키고 2,6-디-tert.부틸피리딘을 첨가하였다. 생성물을 분리하기 전에 혼합물을 실온에서 교반하였다.

[1020] 역상 HPLC 및 SFC 정제에 사용되는 일반적인 방법 및 컬럼:

[1021] HPLC 분취용 방법 A:

[1022] 제미니(Gemini) NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 15분 실행 시간, 구배 30-50-65-100 ACN/물 + 0.1% HCOOH

[1023] HPLC 분취용 방법 B:

[1024] 제미니 NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 15분 실행 시간, 구배 20-40-55-100 ACN/물 + 0.1% HCOOH

[1025] HPLC 분취용 방법 C:

- [1026] 제미니 NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 15분 실행 시간, 40 ml/분, 구배 30-80 ACN/물 + 0.1% HCOOH
- [1027] HPLC 분취용 방법 D:
- [1028] YMC-트리아트(Triart) C18, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 15분 실행 시간, 구배 20-40-60-100 ACN/물 + 0.1% HCOOH
- [1029] HPLC 분취용 방법 E:
- [1030] 제미니 NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 15분 실행 시간, 40 ml/분, 구배 30-80 ACN/물 + 0.1% TEA
- [1031] HPLC 분취용 방법 F:
- [1032] YMC-트리아트 C18, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 11분 실행 시간, 구배 30-50-65-100 ACN/물 + 0.1% HCOOH
- [1033] HPLC 분취용 방법 G:
- [1034] 제미니 NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 11분 실행 시간, 구배 10-25-40-100 ACN/물 + 0.1% HCOOH
- [1035] HPLC 분취용 방법 H:
- [1036] 제미니 NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 11분 실행 시간, 구배 15-35-50-100 ACN/물 + 0.1% HCOOH
- [1037] HPLC 분취용 방법 J:
- [1038] 제미니(Gemini) NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 15분 실행 시간, 구배 20-40-55-100 ACN/물 + 0.1% TEA
- [1039] HPLC 분취용 방법 K:
- [1040] YMC-트리아트 C18, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 11분 실행 시간, 구배 20-98 ACN/물 + 0.1% TEA
- [1041] HPLC 분취용 방법 L:
- [1042] 제미니 NX, 12 nm, 5 μ m, 100 x 30 mm, 15분 실행 시간, 구배 5--50-100 ACN/물 + 0.1% HCOOH
- [1043] SFC 방법 A
- [1044] 키랄Pak IB, 12 nm, 5 μ m, 250 x 4.6 mm, 25% MeOH
- [1045] SFC 방법 B
- [1046] 키랄Pak AY-H, 12 nm, 5 μ m, 250 x 4.6 mm, 구배 30~40% EtOAc
- [1047] SFC 방법 C
- [1048] 키랄Pak OD-H, 12 nm, 5 μ m, 250 x 4.6 mm, 35% MeOH
- [1049] SFC 방법 D
- [1050] 키랄Pak IC, 12 nm, 5 μ m, 250 x 4.6 mm, 40% MeOH + 0.2% 디에틸아민
- [1051] SFC 방법 E
- [1052] 키랄Pak AY-H, 12 nm, 5 μ m, 250 x 4.6 mm, 25% MeOH
- [1053] 실시예 47
- [1054] [3-(3-비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1055] i) (2-클로로-3-메톡시페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 1, 695 μ mol, 198 mg, 2 mL MeOH에 용해됨)을 2-(3-비시클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트리에닐)옥시란(중간체 36, 94 mg, 580 μ mol)을 마이크로파 바이알에 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 혼합물을 120℃에서 100분 동안 가열하였다. 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 20% MeOH/DCM)로 정제하였다. 생성물이 불순물과 함께 용출되었다. EtOAc/헵탄에서 다시 정제하고 생성물을 100% EtOAc에서 매우 넓은 피크로서 용출하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(45 mg, 18%). ESI(MS) m/z = 431.3 [M+H]⁺
- [1056] ii) (4-(2-(비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)(2-클로

로-3-메톡시페닐)메탄온(104 μmol , 45 mg)을 0.9 ml 건조 톨루엔 및 0.2 ml 건조 THF에 용해하여 용액을 보조하고, 100 μL 건조 톨루엔 중 시아노메틸렌트리부틸포스포란(125 μmol , 36 mg)을 마이크로파 바이알에 첨가하였다. 상기 바이알의 뚜껑을 닫고, 아르곤으로 탈기하고, 교반하면서 아르곤 하의 100℃에서 가열하였다. LCMS는 생성물로의 전환이 거의 나타나지 않았고, 따라서 100℃에서 계속 교반하면서 시아노메틸렌트리부틸포스포란(총 90 mg, 208 μmol)의 추가 3분량을 다음 30시간에 걸쳐 첨가하였다. 용매를 부분적으로 증발시키고 주황빛 갈색 용액을 실리카 컬럼 정제로 처리하였다(0%~15% MeOH/DCM). 동시 용출되는 트리부틸포스포늄시드를 제거하기 위한 추가 SFC 정제로 순수한 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(4개의 입체 이성질체 모두의 혼합물, 3.7 mg, 7.8%). ESI(MS) m/z = 413.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1057] 실시예 48

[1058] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[3-[4-(디플루오로메틸)페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1059] 실시예 47에 대해 기재된 바와 동일한 절차를 사용하여 중간체 1(104 mg, 365 μmol) 및 2-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥시란(CAS 1546906-13-1, 82 mg, 482 μmol)으로부터 실시예 48을 수득하였다. 무색 오일, 4가지 모든 입체 이성질체의 혼합물 6.9 mg(18%). ESI(MS) m/z = 437.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1060] 실시예 9

[1061] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1062] (9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진(중간체 2, 0.080 g, 295 μmol), 2-플루오로-3-메톡시벤조산(55.3 mg, 3.87 mmol) 및 HATU(124 mg, 325 μmol)의 혼합물을 DMF(2 ml)에 용해시킨 다음, DIPEA(115 mg, 155 μL , 886 μmol)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 프랩으로 정제하였다. 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하여 순수한 생성물을 백색의 동결건조 분말로 수득하였다. 41 mg(32.8%). ESI(MS) m/z = 423.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1063] 하기의 실시예들을 실시예 9에 대해 기재된 바와 동일한 절차에 따라 제조하였다:

Ex.	구성 요소 Z	ESI(MS)
17	중간체 2 2-클로로-3,5-디메톡시벤조산 주 이성질체(시스, 주요: 실시예 18), HPLC로 분리(방법 A)	m/z = 469.1 [M+H] ⁺
18	중간체 22-클로로-3,5-디메톡시벤조산 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 A)	m/z = 469.1 [M+H] ⁺
19	중간체 22-클로로-3,4-디메톡시벤조산 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 469.1 [M+H] ⁺
20	중간체 22-시아노-3-메틸벤조산 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 414.1 [M+H] ⁺
21	중간체 22-플루오로-3-트리플루오로메톡시벤조산 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 A)	m/z = 477.1 [M+H] ⁺
25	중간체 22-클로로-3-디플루오로메톡시벤조산 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 C)	m/z = 475.1 [M+H] ⁺
26	중간체 2중간체 13 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 D)	m/z = 489.1 [M+H] ⁺
27	중간체 2중간체 14 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 500.1 [M+H] ⁺
28	중간체 2중간체 15 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 500.1 [M+H] ⁺
29	중간체 2중간체 16 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 487.1 [M+H] ⁺
30	중간체 2중간체 17 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 E)	m/z = 486.1 [M+H] ⁺
31	중간체 2중간체 18 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 E)	m/z = 487.1 [M+H] ⁺
34	중간체 2중간체 19 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 501.1 [M+H] ⁺
35	중간체 2중간체 20 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 501.1 [M+H] ⁺
36	중간체 2중간체 21 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 475.1 [M+H] ⁺
37	중간체 2중간체 22 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 500.1 [M+H] ⁺
38	중간체 2중간체 23 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 475.1 [M+H] ⁺

[1064]

39	중간체 2중간체 24 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 503.1 [M+H] ⁺
40	중간체 2중간체 25 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 490.3 [M+H] ⁺
41	중간체 2CAS: 1895008-64-6 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 D) 및 후속 SFC(방법 A)	m/z = 463.1 [M+H] ⁺
42	중간체 2중간체 26 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 506.3 [M+H] ⁺
43	중간체 2중간체 27 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 494.3 [M+H] ⁺
44	중간체 2중간체 28 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 476.3 [M+H] ⁺
49	중간체 2중간체 29 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 F)	m/z = 493.3 [M+H] ⁺
50	중간체 2중간체 29 부 이성질체(시스, 주: 실시예 49), HPLC로 분리(방법 F)	m/z = 493.3 [M+H] ⁺
1	중간체 2CAS: 33234-36-5 주 이성질체(트랜스), 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리(SiO ₂ , EtOAc/ 헥탄 0~100%) ca, 25% 시스 이성질체 함유	m/z = 439.1 [M+H] ⁺
2	중간체 2CAS: 88377-29-1 주 이성질체(트랜스), 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리(SiO ₂ , EtOAc/ 헥탄 0~100%) ca, 25% 시스 이성질체 함유	m/z = 485.1 [M+H] ⁺
5	중간체 2CAS: 700844-19-5 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 C)	m/z = 466.1 [M+H] ⁺
8	중간체 2CAS: 1780768-22-0 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 E) 및 후속 SFC(방법 B)	m/z = 450.1 [M+H] ⁺
16	중간체 2CAS: 179024-66-9 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 C)	m/z = 460.1 [M+H] ⁺
22	중간체 2CAS: 19240-62-1 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 C)	m/z = 485.1 [M+H] ⁺
23	중간체 2중간체 30 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 C)	m/z = 515.1 [M+H] ⁺
72	중간체 7중간체 29 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 482.3 [M- H] ⁻
76	중간체 6중간체 32 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 492.2 [M+H] ⁺

[1065]

108	중간체 2중간체 31 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 480.2 [M+H] ⁺
110	중간체 53CAS: 33234-36-5 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , EtOAc 0% 내지 100%/헵탄)	m/z = 501.2 [M+H] ⁺
111	중간체 2CAS: 886499-40-7 주 부분일체 이성질체(트랜스), HPLC로 정제(방법 B)	m/z = 457.2 [M+H] ⁺
112	중간체 63중간체 64 분취용 HPLC로 정제(방법 D).	m/z = 550.2 [M+H] ⁺
113	중간체 10중간체 55 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 499.1 [M+H] ⁺
115	중간체 49중간체 64 주 부분일체 이성질체(트랜스), HPLC로 정제(방법 B)	m/z = 516.2 [M+H] ⁺
116	중간체 6CAS: 886499-40-7 주 부분일체 이성질체(트랜스), HPLC로 정제(방법 F)	m/z = 473.1 [M+H] ⁺
117	중간체 49중간체 55 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 498.2 [M+H] ⁺
118	중간체 51b중간체 58 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 508.3 [M+H] ⁺
121	중간체 2중간체 58 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 H)	m/z = 492.3 [M+H] ⁺
122	중간체 51a중간체 58 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 526.3 [M+H] ⁺
123	중간체 2중간체 59 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 516.5 [M+H] ⁺
124	중간체 2중간체 60 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 516.3 [M+H] ⁺
126	중간체 2중간체 54 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 507.3 [M+H] ⁺
132	중간체 67중간체 64 트랜스 부분일체 이성질체, HPLC로 분리(방법 D). 제2 부분일체 이성질체는 실시예 151이다.	m/z = 550.2 [M+H] ⁺
133	중간체 49중간체 65 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 510.2 [M+H] ⁺
134	중간체 2중간체 57 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 H)	m/z = 493.2 [M+H] ⁺

[1066]

135	중간체 66CAS 33234-36-5 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 B)	m/z = 464.3 [M+H] ⁺
138	중간체 2중간체 62 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 500.3 [M+H] ⁺
140	중간체 49중간체 69 분취용 HPLC로 정제(방법 L).	m/z = 492.2 [M+H] ⁺
147	중간체 49CAS 886499-40-7 분취용 HPLC로 정제(방법 K).	m/z = 456.1 [M+H] ⁺
148	중간체 68CAS 33234-36-5 주 부분입체 이성질체, 분취용 HPLC로 분리(방법 A)	m/z = 490.2 [M+H] ⁺
151	중간체 67중간체 64 시스 부분입체 이성질체, HPLC로 분리(방법 D). 제2 부분입체 이성질체는 실시예 132이다.	m/z = 550.2 [M+H] ⁺
152	중간체 10중간체 56 플래시 크로마토그래피로 정제(SiO ₂ , MeOH/DCM 0% 내지 10%)	m/z = 500.3 [M+H] ⁺
155	중간체 63CAS 33234-36-5 분취용 HPLC로 정제(방법 B).	m/z = 472.2 [M+H] ⁺
158	중간체 2중간체 61 주 이성질체(트랜스), HPLC로 분리(방법 H)	m/z = 503.3 [M+H] ⁺
159	중간체 2CAS: 886499-40-7 부 부분입체 이성질체(시스), HPLC로 정제(방법 B) (주 이성질체는 실시예 111임)	m/z = 457.2 [M+H] ⁺

[1067]

[1068]

실시예 6

[1069]

[(3R,9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1070]

(9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진(중간체 3, 1.36 g, 3.87 mmol), 2-클로로-3-메톡시벤조산(722 mg, 3.87 mmol) 및 HATU(1.4 g, 3.67 mmol)의 혼합물을 DMF(15 ml)에 용해시킨 다음, DIPEA(1.5 mg, 2.03 ml, 11.6 mmol)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 조 물질을 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하여 순수한 생성물을 백색의 동결건조 분말로 수득하였다. 1.46 g(78 %). ESI(MS) m/z = 485.1 [M+H]⁺

[1071]

실시예 10

[1072]

(2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3R,9aS)-3-[4-플루오로-3-[rac-(E)-프로프-1-에닐]페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1073]

마이크로파 바이알에서 [(3R,9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온(실시예 6, 54 mg, 112 μmol), 탄산나트륨(29.6 mg, 279 μmol) 및 디옥산(1.2 ml)/물(120 μl) 중 (E)-프로프-1-엔-1-일보론산(14.4 mg, 167 μmol)을 아르곤으로 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(25.8 mg, 22.3 μmol)을 첨가하고 혼합물을 마이크로파에서 110°C에서 35분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 3x 추출하였다. 취합한 유기층을 중탄산나트륨 포화 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 원하는 생성물을 회백색 분말로 수득하였다. 26 mg(52%). ESI(MS) m/z = 445.2 [M+H]⁺

[1074] 실시예 10에 대해 기재된 바와 같이 하기의 실시예를 제조하였다:

Ex.	구성 요소 Z	ESI(MS)
11	실시예 6페닐보론산 주 이성질체(트랜스), SFC로 분리(방법 C)	m/z = 481.2 [M+H] ⁺
12	실시예 6페닐보론산 부 이성질체(시스, 주: 실시예 11), SFC로 분리(방법 C)	m/z = 481.2 [M+H] ⁺

[1075]

[1076] 실시예 13

[1077] [(3R,9aS)-3-(4-플루오로-3-프로프-1-에닐-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1078] 마이크로파 바이알에서 [(3R,9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온(실시예 6, 43 mg, 88.9 μ mol), TEA(27 mg, 37.2 μ l, 267 μ mol), 트리메틸(프로프-1-인-1-일)실란(39.9 mg, 52.7 μ l, 356 μ mol), PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ 부가물(7.26 mg, 8.89 μ mol), DMF(0.75 ml) 중의 요오드화 구리(I)(2.5 mg, 13.3 μ mol)을 아르곤으로 탈기하였다. 후속적으로, THF(133 μ l, 133 μ mol) 중의 TBAF 1M을 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 마이크로파에서 120°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 취합한 유기층을 중탄산 나트륨 포화 용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 SFC(방법 C)로 정제하였다. 5 mg(10.5%). ESI(MS) m/z = 443.2 [M+H]⁺

[1079] 실시예 14

[1080] [(3R,9aS)-3-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1081] 마이크로파 바이알을 [(3R,9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온(실시예 6, 62 mg, 128 μ mol), 디시아노아연(10.1 mg, 85.9 μ mol), TMEDA(4.47 mg, 5.8 μ l, 38.4 μ mol)로 채우고 아르곤 하에 두었다. DMF 무수물(1 ml)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 탈기시켰다. Pd₂(dba)₃(11.7 mg, 12.8 μ mol) 및 잔포스(11.1 mg, 19.2 μ mol)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고 마이크로파에서 110°C에서 40분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 5% NaHCO₃에 붓고, DCM으로 3회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 그런 다음, 분취용 HPLC(방법 C)로 정제하여 최종 화합물을 백색 동결건조 분말(34 mg, 59.2%)로 수득하였다. ESI(MS) m/z = 430.1 [M+H]⁺

[1082] 실시예 24

[1083] [(3R,9aS)-3-(3-시클로프로필-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1084] 마이크로파 바이알을 톨루엔(1.0 ml)/물(100 μ l) 중 ((3R,9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일]-(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(실시예 6, 67 mg, 138 μ mol), 칼륨 시클로프로필트리플루오로보레이트(26.6 mg, 180 μ mol) 및 탄산세슘(135 mg, 415 μ mol)으로 채우고, 아르곤으로 탈기시켰고, 카타세슘(cataCXium) A Pd G2(9.26 mg, 13.8 μ mol)를 첨가하고 혼합물을 100°C로 16시간 동안 가열하였다. EtOAc/물(3x)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축한 후, SiO₂ 플래시 크로마토그래피로 미리 정제하고, 생성물을 분취용 HPLC(방법 C)로 분리하여 백색의 동결건조 분말(2 mg, 3.2%)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 445.2 [M+H]⁺

[1085] 실시예 32 및 실시예 33

[1086] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(rel-3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-9a-메틸-1,3,4,6,7,9-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온 및 (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(rel-3S,9aR)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-9a-메틸-1,3,4,6,7,9-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

- [1087] 2-클로로-3-메톡시벤조산(56.6 mg, 304 μ mol), 3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-9a-메틸옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 염산염(중간체 4, 75 mg, 233 μ mol) 및 HATU(133 mg, 350 μ mol)의 혼합물을 DMF(2.08 ml)에 용해시킨 다음, DIPEA(151 mg, 204 μ l, 1.17 mmol)를 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/ NaHCO₃ 포화 용액(3x30 ml)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. SFC(방법 C) 및 HPLC(방법 A)로 정제하여 두 생성물을 수득하였다.
- [1088] 실시예 32: 동결건조, 백색 분말(21 mg, 18%), ESI(MS) m/z = 453.1 [M+H]⁺
- [1089] 실시예 33: 동결건조, 백색 분말(10 mg, 9%), ESI(MS) m/z = 453.1 [M+H]⁺
- [1090] 실시예 45 및 실시예 46
- [1091] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온 및 (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aR)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1092] 25 mL 둥근바닥 플라스크에서, (2-클로로-3-메톡시페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 1, 143 mg, 502 μ mol)을 테트라히드로푸란(2.5 ml)과 조합하여 무색 용액을 수득하였다. DIPEA(84.4 mg, 114 μ l, 653 μ mol) 및 2-브로모-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄-1-온(126 mg, 502 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하고, NaSO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 용매를 진공에서 제거하고 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. (DCM/MeOH 0~20%). 222 mg의 생성물을 분리하고, 키랄 SFC(방법 E)로 처리하여 이성질체를 분리하였다.
- [1093] 실시예 45 85 mg (37%), 연갈색 고체. ESI(MS) m/z = 455.3 [M+H]⁺
- [1094] 실시예 46 81 mg (35%), 연갈색 고체. ESI(MS) m/z = 455.3 [M+H]⁺
- [1095] 실시예 51 및 실시예 52
- [1096] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3S,9aS)-3-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온 및 (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3R,9aR)-3-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1097] i) (2-클로로-3-메톡시페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 1, 164 mg, 577 μ mol) 및 2-브로모-1-(2,4-디메틸티아졸-5-일)에탄-1-온(135 mg, 0.577 μ mol)을 8 mL THF에 용해/분산시켰다. DIPEA(130 μ l, 750 μ mol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 질은 녹색 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 포화 용액으로 세척한 후, 수상을 EtOAc로 역추출하고, 취합한 유기상을 NaSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카 상에 흡착시킨 후, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM:MeOH 100:0 내지 90:10)로 정제하였다. rac-(2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온을 라세미체(100 mg, 40%)로서 분리하였다.
- [1098] ii) rac-(2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온(60 mg, 137 μ mol)을 4.4 mL DCM 및 2.2 mL TFA에 용해시켰다. 트리에틸실란(66 μ l, 411 μ mol)을 첨가하고 혼합물을 45°C에서 교반하였다. 48시간 후, 추가의 TFA(1 mL) 및 실란(30 μ l)을 첨가하고 혼합물을 65°C로 가열하였다. 추가로 72시간 후, 혼합물을 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하였다. 키랄 SFC(방법 A)로 2개의 별도의 거울상 이성질체(1.8 mg, 2.4%; 2.1 mg, 3%)를 수득하였다. ESI(MS) m/z = 422.2 [M+H]⁺
- [1099] 실시예 53 및 실시예 54
- [1100] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(3R,9aR)-3-(5-브로모-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온 및 (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(3S,9aR)-3-(5-브로모-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1101] i) 2-클로로-3-메톡시페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 1, 218 mg, 765 μ mol) 및 5-브로모-

2-(옥시란-2-일)피리딘(CAS 1335050-95-7, 153 mg, 765 μmol)을 마이크로파 바이알 내 2 mL MeOH에 용해시키고 마이크로파에서 120° C에서 85분 동안 가열하였다. 그런 다음, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 (4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온을 암적색 오일(262 mg, 71%)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1102] ii) (4-(2-(5-브로모피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(73 mg, 151 μmol)을 1.2 mL 건조 톨루엔에 용해시켰다. 0.3 mL 톨루엔 중 2-(트리부틸-15-포스포닐리덴)아세토니트릴(127 mg, 527 μmol)을 첨가하고 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음, 4시간 동안 100°C까지 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0 내지 90/10)로 정제하였다. 여전히 불순한 화합물을 갈색 점성 오일(66 mg)로 수득하고, SFC로 처리하여 2개의 부분입체 이성질체를 분리하였다.

[1103] 실시예 53 (트랜스) 1.7 mg, 2.4%; ESI(MS) m/z = 468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1104] 실시예 54 (시스) 4.7 mg, 6.7%; ESI(MS) m/z = 468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1105] 실시예 58 및 실시예 59

[1106] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(3S,9aS)-3-(5-클로로-3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온 및 (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rac-(3R,9aS)-3-(5-클로로-3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1107] 실시예 58 및 실시예 59는 3-클로로-5-(옥시란-2-일)피리딘(CAS 1335057-62-9, 72 mg, 464 μmol) 및 중간체 1(120 mg, 0.42 mmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[1108] 실시예 58 (시스) 5.4 mg, ESI(MS) m/z = 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1109] 실시예 59 (트랜스) 5.8 mg, ESI(MS) m/z = 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+60}$

[1110] 실시예 60 및 실시예 61

[1111] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3S,9aS)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온 및 (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3R,9aR)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1112] (2-클로로-3-메톡시페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 1, 96 mg, 337 μmol) 및 DIPEA(65 μL , 371 μmol)를 2 mL 건조 THF에 분산시키고 얼음 수조에서 냉각시켰다. 1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-클로로에탄-1-온(79 mg, 405 μmol)을 1 mL 건조 THF에 용해시키고 10분에 걸쳐 용액에 적가하였다. 그런 다음, 밤새 70° C까지 가열하였다. 진공에서 농축한 다음, 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH 100:0 내지 90:10)로 정제하였다. 화합물을 황색 고체(47 mg, 24%)로 수득하였고, 2개의 거울상 이성질체를 키랄 SFC(방법 D)로 분리하였다.

[1113] 실시예 60 (거울상 이성질체 A) 10.9 mg, ESI(MS) m/z = 443.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1114] 실시예 61 (거울상 이성질체 B) 16.2 mg, ESI(MS) m/z = 443.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1115] 실시예 63

[1116] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3S,9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1117] 실시예 63은 2-(옥시란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘(CAS 1346534-02-8, 187 mg, 989 μmol) 및 중간체 1(262 mg, 920 μmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. SFC(2회, 방법 C 및 방법 E)에 의한 정제로 4개의 입체 이성질체 순수 거울상체를 수득하였다.

[1118] 실시예 63 (주 입체 이성질체, 트랜스, 거울상체), 13.8 mg(6.4%), 무색 오일, ESI(MS) m/z = 456.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1119] 실시예 66 및 실시예 67

- [1120] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3R,9aR)-3-(4,5-디클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온 및 (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[rel-(3S,9aS)-3-(4,5-디클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1121] 실시예 66 및 실시예 67은 4,5-디클로로-2-(옥시란-2-일)피리딘(중간체 37, 159 mg, 669 μmol) 및 중간체 1(170 mg, 284 μmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 생성물을 키랄 SFC 이후에 2개의 분리된 거울상체(둘 다 트랜스)로 분리하였다.
- [1122] 실시예 66 (거울상 이성질체 A) 8.7 mg, 4.6%, ESI(MS) $m/z = 456.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1123] 실시예 67 (거울상 이성질체 B) 9.6 mg, 5.4%, ESI(MS) $m/z = 456.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1124] 실시예 65
- [1125] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온
- [1126] (S)-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온 (중간체 5, 40 mg, 118 μmol) 및 DIPEA(16.8 mg, 130 μmol)를 0.8 mL 건조 THF에 분산시키고 0°C로 냉각시켰다. 2-브로모-1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온(CAS 1379332-23-6, 32 mg, 118 μmol)을 0.5 mL 건조 THF에 용해시키고 용액에 10분에 걸쳐 적가하였다. 5시간 후, 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시킨 후, 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(30.8 mg, 48%). ESI(MS) $m/z = 526.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1127] 실시예 68
- [1128] [(9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온
- [1129] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온(실시예 65, 5.7 mg, 10.8 μmol)을 0.3 mL 건조 DCM 및 0.15 mL TFA에서 용해시켰다. TES(5.2 μL , 32.5 μmol)를 황색 용액에 첨가하고 60°C에서 64시간 동안 교반한 후 용액이 적색으로 변하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류 TFA를 톨루엔과 공증발시켰다. 그런 다음, 조 물질을 역상 HPLC(방법 B)로 정제하여 대상 화합물을 백색 고체(2.5 mg, 45%)로서 수득하였다. 2개의 부분입체 이성질체의 혼합물(트랜스/시스 2:1). ESI(MS) $m/z = 510.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1130] 실시예 69
- [1131] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[(3R,9aS)-3-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1132] (S)-(2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 5, 37 mg, 109 μmol) 및 DIPEA(23 μL , 131 μmol)를 1.1 mL 건조 THF에 분산시키고 0°C로 냉각시켰다. 2-브로모-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에탄-1-온(CAS 141134-24-9, 32 mg, 120 μmol)을 0.3 mL 건조 THF에 용해시키고 10분에 걸쳐 용액에 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 다시 냉각시키고 0.3 mL 건조 THF 중 다른 6 μL DIPEA 및 10 mg의 2-브로모-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에탄-1-온을 첨가하였다. 30분 후, 실온으로 가온하였다. 3.5시간 후, 물로 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시킨 후, 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 황색 고체로서 분리하였다(28.8 mg, 50%). ESI(MS) $m/z = 523.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1133] 실시예 73
- [1134] (2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)((9aS)-3-(4-(디플루오로메톡시)페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온
- [1135] 실시예 73은 실시예 69(10.9 mg, 20.8 μmol)에서 출발하여 실시예 68에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 3시간 후에 반응이 완료되어, 생성물을 백색 고체(10.3 mg, 97%)로 수득하였다. 부분입체 이성질체의 혼합물(트랜

스/시스 3:1). ESI(MS) $m/z = 507.2$ $[M+H]^+$

[1136] 실시예 70

[1137] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[(9aS)-3-(6-브로모-3-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1138] (9aS)-3-(5-브로모피리딘-2-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 염산염(중간체 38, 25 mg, 74.7 μmol), 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 29, 24.3 mg, 101 μmol) 및 HATU(38.3 mg, 101 μmol)를 800 μL DMF에 용해시켰다. DIPEA(46 μL , 261 μmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 진공에서 농축하고 분취용 HPLC로 분리하였다. 2.7 mg(6%)의 원하는 생성물을 백색의 동결건조 고체로서 수득하였다. 두 부분입체이성질체의 혼합물. ESI(MS) $m/z = 522.2$ $[M+H]^+$

[1139] 실시예 71

[1140] [(3S,9aS)-3-히드록시-3-(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1141] 실시예 71은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)에탄-1-온에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 203 mg, 80.1%. ESI(MS) $m/z = 457.3$ $[M+H]^+$

[1142] 실시예 74

[1143] 3-[(3S,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온

[1144] ((3S,9aS)-3-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(중간체 35B, 31.6 mg, 59.8 μmol)을 1 mL 건조 DCM에 용해시키고 1 mL TFA를 적가하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 진공에서 농축하고, EtOAc에 용해시키고, 중탄산염 포화 용액으로 세척하였다. 취합한 유기상을 황상 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 그런 다음, 실리카 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 원하는 생성물을 주황빛 갈색 고체로서 수득하였다(19.3 mg, 66%). ESI(MS) $m/z = 438.2$ $[M+H]^+$

[1145] 실시예 75

[1146] 3-[(3R,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온

[1147] ((3S,9aS)-3-(2-(벤질옥시)-5-클로로피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(중간체 35A, 44.7 mg, 84.6 μmol)을 1.3 mL 건조 DCM에 용해시키고 1.3 mL TFA를 적가하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 진공에서 농축하고, EtOAc에 용해시키고, 중탄산염 포화 용액으로 세척하였다. 취합한 유기상을 황상 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 그런 다음, 실리카 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 원하는 생성물을 연갈색 고체로서 수득하였다(34.3 mg, 93%). ESI(MS) $m/z = 438.2$ $[M+H]^+$

[1148] 실시예 77

[1149] 3-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-5-클로로-1H-피리딘-2-온

[1150] 실시예 77은 5-클로로-3-((3R,9aS)-옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)피리딘-2-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트(중간체 49, 24 mg, 62.5 μmol) 및 중간체 29(24.5 mg, 101 μmol)에서 출발하여 실시예 70에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 분취용 HPLC(방법 G)로 정제하여 생성물을 백색의 동결건조 고체로서 수득하였다(5.4 mg, 14.6%). ESI(MS) $m/z = 492.2$ $[M+H]^+$

[1151] 실시예 83 및 실시예 84

[1152] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3S,9aS)-3-(5-클로로-4-메틸피리딘-2-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-

8(1H)-일)메탄온 및 (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-(5-클로로-4-메틸피리딘-2-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온

[1153] 실시예 83 및 실시예 84는 5-클로로-4-메틸-2-(옥시란-2-일)피리딘(중간체 39, 130 mg, 766 μmol) 및 중간체 1S(291 mg, 0.92 mmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 별도로 수득하였다.

[1154] 실시예 83 (주 입체 이성질체, 트랜스), 황색 고체, 47 mg, ESI(MS) $m/z = 436.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1155] 실시예 84 (부 입체 이성질체, 시스, ca. 30% 트랜스 함유), 황색 고체, 25.8 mg(9.8%), ESI(MS) $m/z = 436.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1156] 실시예 89

[1157] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1158] 실시예 89는 3-(옥시란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리다진(중간체 11을 참조, 단계 a+b, 72 mg, 379 μmol) 및 중간체 1S(178 mg, 530 μmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 별도로 수득하였다.

[1159] 실시예 89 (주 입체 이성질체, 트랜스), 흰색 동결건조 고체, 5.3 mg(4.0%), ESI(MS) $m/z = 457.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1160] 실시예 90 및 실시예 91

[1161] [(3R,9aS)-3-(4-클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온 및 [(3S,9aS)-3-(4-클로로-2-피리딜)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1162] 실시예 90 및 실시예 91은 4-클로로-2-(옥시란-2-일)피리딘(CAS 115548-57-7, 90 mg, 578 μmol) 및 중간체 1S(220 mg, 694 μmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 별도로 수득하였다.

[1163] 실시예 90 (부 입체 이성질체, 시스), 연갈색 고체, 17.2 mg, ESI(MS) $m/z = 422.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1164] 실시예 91 (주 입체 이성질체, 트랜스), 연갈색 고체, 18.7 mg, ESI(MS) $m/z = 422.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1165] 실시예 98

[1166] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[5-클로로-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1167] 실시예 98은 5-클로로-2-(옥시란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피리딘(중간체 40, 192 mg, 859 μmol) 및 중간체 1S(353 mg, 1.12 mmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 별도로 수득하였다.

[1168] 실시예 98 (주 입체 이성질체, 트랜스), 흰색 동결건조 고체, 22.8 mg(9.1%) ESI(MS) $m/z = 490.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1169] 실시예 99

[1170] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[4-(트리플루오로메톡시)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온

[1171] 실시예 99는 2-(옥시란-2-일)-4-(트리플루오로메톡시)피리딘(중간체 41, 218 mg, 1.06 mmol) 및 중간체 1S(403 mg, 1.28 mmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 별도로 수득하였다.

[1172] 실시예 99 (주 입체 이성질체, 트랜스), 연황색 동결건조 고체, 51.1 mg(16%) ESI(MS) $m/z = 472.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1173] 실시예 101

- [1174] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[5-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1175] 실시예 101은 5-플루오로-2-(옥시란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피리딘(중간체 42, 308 mg, 1.49 mmol) 및 중간체 1S(508 mg, 1.78 mmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 별도로 수득하였다.
- [1176] 실시예 101 (주 입체 이성질체, 트랜스), 회백색 동결건조 고체, 30.6 mg(12.8%) ESI(MS) $m/z = 474.2$ $[M+H]^+$
- [1177] 실시예 104
- [1178] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[5-클로로-4-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1179] 실시예 104는 5-클로로-4-(디플루오로메틸)-2-(옥시란-2-일)피리딘(중간체 43, 350 mg, 1.53 mmol) 및 중간체 1S(524 mg, 1.84 mmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 별도로 수득하였다.
- [1180] 실시예 104 (주 입체 이성질체, 트랜스), 회백색 동결건조 고체, 68.2 mg(14.1%) ESI(MS) $m/z = 472.2$ $[M+H]^+$
- [1181] 실시예 107
- [1182] (2-클로로-3-메톡시-페닐)-[(3S,9aS)-3-[5-클로로-4-브로모-2-피리딜]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1183] 실시예 107은 4-브로모-5-클로로-2-(옥시란-2-일)피리딘(중간체 44, 304 mg, 908 μ mol, 70% 순도) 및 중간체 1S(315 mg, 1.22 mmol)에서 출발하여 실시예 53 및 실시예 54에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 별도로 수득하였다.
- [1184] 실시예 107 (주 입체 이성질체, 트랜스), 회백색 동결건조 고체, 23 mg(8.4%) ESI(MS) $m/z = 502.1$ $[M+H]^+$
- [1185] 실시예 102
- [1186] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-플루오로-3-[5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐]메탄온
- [1187] (3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진(중간체 2, 26.5 mg, 97.9 μ mol), 2-플루오로-3-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 45, 33.5 mg, 97.9 μ mol) 및 DIPEA(56 μ L, 323 μ mol)를 1 mL 건조 THF와 혼합하고 0°C로 냉각시켰다. 0.2 mL 건조 THF 중 T3P(EtOAc 중 50% wt/wt 용액 93 mg, 147 μ mol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 20분 후, 실온으로 가온하였다. 30분 후, EtOAc로 희석하고, 중탄산염 포화 용액에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(30.5 mg, 51%). ESI(MS) $m/z = 527.2$ $[M+H]^+$
- [1188] 실시예 103
- [1189] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐]메탄온
- [1190] 실시예 103은 중간체 2(22.9 mg, 84.6 μ mol) 및 3-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 46, 26 mg, 102 μ mol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 화합물을 흰색 고체로서 수득하였다(19.9 mg, 37.4%). ESI(MS) $m/z = 509.2$ $[M+H]^+$
- [1191] 실시예 105
- [1192] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피리딘-2-온
- [1193] 실시예 105는 중간체 2(40 mg, 148 μ mol) 및 리튬 2-클로로-3-(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조에이트(중

간체 47, 37.8 mg, 148 μmol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(14.7 mg, 17.2%). ESI(MS) m/z = 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1194] 실시예 106

[1195] 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피리딘-2-온

[1196] 실시예 106은 중간체 2(60 mg, 222 μmol) 및 2-클로로-3-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)벤조산(중간체 48, 55 mg, 222 μmol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 화합물을 흰색 고체로서 수득하였다(12.8 mg, 10.8%). ESI(MS) m/z = 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1197] 실시예 78

[1198] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온

[1199] 실시예 78은 중간체 8(33.8 mg, 89.2 μmol) 및 2-플루오로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 33, 20 mg, 89.2 μmol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(14.7 mg, 29.8%). ESI(MS) m/z = 510.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1200] 실시예 80

[1201] 4-[3-[(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피라졸-3-카르보니트릴

[1202] 실시예 80은 중간체 8(23.3 mg, 68.6 μmol) 및 2-클로로-3-(3-시아노-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 34, 17 mg, 68.6 μmol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(15.1 mg, 31 %). ESI(MS) m/z = 533.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1203] 실시예 81

[1204] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온

[1205] 실시예 81은 중간체 8(188 mg, 554 μmol) 및 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 29, 127 mg, 528 μmol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 탈염소화된 실시예 81은 부산물로 분리하였다(주요 생성물은 실시예 65). 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(23.2 mg, 8.1 %). ESI(MS) m/z = 492.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1206] 실시예 85

[1207] [(3S,9aS)-3-히드록시-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온

[1208] 실시예 85은 중간체 9(33.8 mg, 99.5 μmol) 및 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 29, 22.8 mg, 94.8 μmol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 탈염소화된 실시예 81은 부산물로 분리하였다(주요 생성물은 실시예 65). 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(6.9 mg, 13.8 %). ESI(MS) m/z = 526.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1209] 실시예 86

[1210] [(3S,9aS)-3-히드록시-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-옥사졸-4-일-페닐]메탄온

- [1211] 실시예 86은 중간체 9(41 mg, 121 μmol) 및 2-클로로-3-(옥사졸-5-일)벤조산(중간체 32, 27 mg, 121 μmol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 화합물을 흰색 고체로서 수득하였다(7 mg, 11.4 %). ESI(MS) m/z = 509.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1212] 실시예 97
- [1213] [(3S,9aS)-3-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온
- [1214] 실시예 97은 중간체 11(22 mg, 76.3 μmol) 및 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 29, 27.5 mg, 91.6 μmol)에서 출발하여 실시예 102에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 조 물질을 역상 크로마토그래피(방법 B)로 정제하였다. 화합물을 흰색 고체로서 수득하였다(8.2 mg, 20.5 %). ESI(MS) m/z = 511.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1215] 실시예 82
- [1216] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온
- [1217] 마이크로파 바이알을 (2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온(0.064 g, 113 μmol , 조질), 4-브로모-1H-피라졸(18.2 mg, 124 μmol), K_2CO_3 (46.7 mg, 338 μmol)으로 채우고 및 다이옥산(1.5 ml) 및 물(0.5 ml)과 조합하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(7.98 mg, 11.3 μmol)을 첨가하였다. 그런 다음, 115° C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 2 mL NaHCO_3 포화 용액에 붓고 EtOAc(2 x 5 mL)로 추출하였다. 유기층을 취합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 0% 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하였고: 10 mg의 원하는 생성물의 혼합물 + 불순물을 수득함. 황색 오일을 분취용 HPLC(방법 B)로 정제하여 생성물을 백색 동결건조 분말(2.1 mg, 3%)로 수득하였다. ESI(MS) m/z = 506.31 $[\text{M}-\text{H}]^-$
- [1218] a) (3-브로모-2-클로로페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온
- [1219] 25 mL 2구 플라스크에서, (3R,9aS)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-올 염산염(중간체 8, 0.100 g, 294 μmol), 3-브로모-2-클로로벤조산(83.2 mg, 353 μmol) 및 HATU(134 mg, 353 μmol)를 DMF(3 ml)와 조합하여 황색 용액을 수득하였다. DIPEA(114 mg, 154 μl , 883 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.
- [1220] 반응 혼합물을 5 mL H_2O 에 붓고, EtOAc로 추출하였다(2 x 10 mL). 유기층을 취합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 0% 내지 100% EtOAc/헥탄)로 정제하였다. 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(132 mg, 86%). ESI(MS) m/z = 522.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1221] b) (2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온
- [1222] 마이크로파 바이알에서, 비스(피나콜라토)이붕소(83.7 mg, 330 μmol), (3-브로모-2-클로로페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온(0.132 g, 253 μmol) 및 아세트산칼륨(74.6 mg, 760 μmol)을 다이옥산(1 ml)에 분산시키고, 탈기하였다. 그런 다음, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(31.1 mg, 38 μmol)을 첨가하였다. MW(100, 60분)로 반응시켰다. 그런 다음, 물과 혼합하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 50% 내지 100% EtOAc/헥탄; 실리카겔, 0% 내지 10% MeOH/DCM)로 정제를 시도하였으나 둘 다 분리되지 않았다. 이에 따라서, 조 생성물(갈색 오일, 64 mg, 44.5%)을 단계에 직접 사용하였다. ESI(MS) m/z = 568.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1223] 실시예 87
- [1224] [3-(1,3-벤조티아졸-2-일)-6,7,9,9a-테트라히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-메톡시-페닐]메탄온

- [1225] (3-(벤조[d]티아졸-2-일)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(150 mg, 326 μmol)을 9 mL DCM 및 4.5 mL TFA에 용해시켰다. TES(420 μL , 2.61 mmol)를 첨가하고 적색 혼합물을 밀폐된 압력 바이알에서 아르곤 하에 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 60°C까지 가열하였다. 2일 후, 반응물을 진공에서 농축하고, EtOAc에 붓고, 중탄산염 포화 용액으로 세척하고, 여과하고 실리카에 흡착시키고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(헵탄:EtOAc 80:20 내지 10:90)로 정제하였다. 제거 후 기재된 생성물은 주요 생성물이었고 황색 고체로서 수득하였다(40 mg, 28%). ESI(MS) m/z = 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1226] a) (3-(벤조[d]티아졸-2-일)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온
- [1227] (2-클로로-3-메톡시페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 1, 96 mg, 337 μmol) 및 DIPEA(65 μL , 371 μmol)를 2 mL 건조 THF에 용해시키고 얼음 수조에서 냉각시켰다. 1-(벤조[d]티아졸-2-일)-2-브로모에탄-1-온(88 mg, 345 μmol)을 1 mL 건조 THF에 용해시키고 10분에 걸쳐 용액에 적가하였다. 4시간 후, 진공에서 농축하였다. 적색 발포체를 EtOAc에 용해시키고 중탄산염 포화 용액으로 세척한 다음, 건조시키고(Na_2SO_4) 및 진공 농축하였다. 화합물을 153 mg의 약간의 불순물이 섞인 황금색 오일로서 수득하였다. 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.
- [1228] 실시예 88
- [1229] [2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]-[(3S,9aS)-3-플루오로-3-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]메탄온
- [1230] (2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온(실시예 65, 16.7 mg, 31.8 μmol)을 0.7 mL 건조 DCM에 용해시키고 -78°C로 냉각시켰다. 0.3 mL 건조 DCM에 용해된 DAST(6.6 mg, 41.3 μmol)를 적가하였다. 40분 후, 백색 현탁액을 실온으로 가온하였다. 밤새 교반한 후, ca 20-30% 전환을 육안으로 확인한 후 플라스크를 -78°C로 다시 냉각하고 0.2 mL 건조 DCM 중 DAST(12 mg, 64 μmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 실온으로 가온하였다. 더 이상의 진행이 없음을 육안으로 확인한 후, 혼합물을 -78°C로 다시 냉각하고 0.2 mL 건조 DCM 중 DAST(19 mg, 95 μmol)를 첨가하였다. 40분 후, 실온으로 가온하였다. 2시간 후, 진공에서 농축하고 중탄산염 포화 용액으로 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 취합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시킨 다음, 실리카 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 0% 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하였다. 생성물을 약간의 주황색 고체로서 수득하였다(13.9 mg, 68%). ESI(MS) m/z = 528.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1231] 실시예 92 및 실시예 93
- [1232] [(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온 및 [(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온
- [1233] (3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-올 염산염(중간체 10, 134 mg, 436 μmol), 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 29, 100 mg, 416 μmol) 및 DIPEA(231 mg, 312 μL , 1.79 mmol)를 3.5 mL 건조 THF와 혼합하고 0°C로 냉각시켰다. 1 mL 건조 THF에 용해된 T3P(410 mg, 644 μmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 20분 후, 실온으로 가온하고 1시간 후, 진공에서 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 염화암모늄 용액 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 그런 다음, 분취용 HPLC(방법 B)로 정제하여 2개의 생성물을 분리하였다.
- [1234] 실시예 92 32.2 mg(13.8%), 백색 동결건조 분말, ESI(MS) m/z = 493.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1235] 실시예 93 11.4 mg(5.4%), 백색 동결건조 분말, ESI(MS) m/z = 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1236] 실시예 94
- [1237] [(9aS)-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6,7,9,9a-테트라히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온

- [1238] (S)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,6,7,8,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진(23 mg, 80.6 μmol), 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 29, 24.2 mg, 80.6 μmol) 및 DIPEA(42 μL , 242 μmol)를 0.6 mL DMSO-d₆ 및 0.2 mL 건조 THF에 용해시키고 0° C로 냉각시켰다. 0.2 mL 건조 THF 중 T3P(1.5 당량, 50% wt/wt 용액/EtOAc 77 mg)를 적가하였다. 20분 후, 실온으로 가온하였다. 동결된 DMSO로 인해 부분적으로 고체였으나 얼음 수조에서 꺼냈을 때 빠르게 황색 용액으로 변하였다. 다음날 아침까지도 반응이 아직 완료되지 않았기 때문에, DIPEA 20 μL (1.5 당량) 및 T3P 38 mg(0.75 당량)을 첨가하였다. 2시간 후, 중탄산염 포화 용액으로 희석하고 EtOAc로 2회 추출한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 역상 HPLC(방법 B)에 의한 정제를 통해 생성물을 밝은 황색 고체(7.5 mg, 18.3%)로서 수득하였다. ESI(MS) m/z = 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1239] a) S)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,6,7,8,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진
- [1240] (3S,9aS)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-올 염산염(중간체 9, 130 mg, 383 μmol)을 5.3 mL TFA 및 10.6 mL 건조 DCM에 용해시킨 후, TES(183 μL , 1.15 mmol)를 첨가하고 황색 용액을 실온에서 교반하였다. 70°C에서 2.5일 동안 가열한 후, 밝은 황색 용액을 진공에서 농축시키고, 1M HCl로 희석하고, 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 그런 다음, 에테르 상을 염수로 역추출하였다. 황색 수용액을 4M NaOH로 염기성화하고, 염화나트륨으로 처리하고, 과량의 EtOAc로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 형광 황색 고체로서 수득하였다(24 mg, 22%). 원하는 탈수산화 생성물과 달리, 탈수가 발생하여 불포화 생성물이 생성되었다. ESI(MS) m/z = 286.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1241] 실시예 95 및 실시예 96
- [1242] [(3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온 및 [(3S,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐]메탄온
- [1243] (2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)페닐)((3R,9aS)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온(실시예 92, 18 mg, 36.5 μmol)을 1 mL 건조 DCM에 용해시켰다. 2,2,2-트리플루오로아세트산(750 mg, 506 μL , 6.57 mmol) 및 트리에틸실란(12.7 mg, 17.5 μL , 110 μmol)을 첨가하였다. 무색의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 조 물질을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하고, 여과 및 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 분취용 HPLC(방법 B)로 정제하였다:
- [1244] 실시예 95, 주 이성질체(트랜스), 8.6 mg(49.4%), 백색 동결건조 분말, ESI(MS) m/z = 477.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1245] 실시예 96, 부 이성질체(시스)1.5 mg(8.6%), 백색 동결건조 분말, ESI(MS) m/z = 477.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1246] 실시예 100
- [1247] 3-[(3R,9aS)-8-[2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조일]-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-2-온
- [1248] 3-((3R,9aS)-3-히드록시옥타히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온(중간체 12, 15 mg, 47 μmol), 2-클로로-3-(3-플루오로-1H-피라졸-4-일)벤조산(중간체 29, 12.5 mg, 51.7 μmol), EDC 염산염(13.5 mg, 70.5 μmol) 및 HOBt 일수화물(8 mg, 51.7 μmol)을 0.6 mL 건조 DMF와 혼합하고 DIPEA(25 μL , 141 μmol)를 첨가하였다. 황색 혼합물을 실온에서 교반하였다. 4.5시간 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고 중탄산염 포화 용액, 그 다음 염수로 세척하였다. 취합한 유기상을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 황색 조 물질을 실리카 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 수득한 고체는 여전히 불순물이 섞여 있었고 역상 HPLC(방법 B)에 의해 추가로 정제하였다.
- [1249] 생성물을 연황색 고체로서 수득하였다(2.5 mg, 9%)., ESI(MS) m/z = 542.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1250] 실시예 109
- [1251] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-페닐]-1H-피롤-2-카르보닐트릴
- [1252] 실시예 109의 합성을 중간체 52 및 4-브로모-1H-피롤-2-카르보닐트릴에서 출발하여 실시예 127에 대해 기재된

바와 같이 실시하였다. 분취용 HPLC로 정제(방법 B). 수율 2.4 mg, 4%. ESI(MS) $m/z = 515.3 [M+H]^+$

[1253] 실시예 114

[1254] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-카르보닐]-2-클로로-5-플루오로-페닐]-1H-피리딘-2-온(3-브로모-2-클로로-5-플루오로페닐)((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온(중간체 50, 1 당량, 50 mg), (2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)보론산(1.2 당량, 16.5 mg), 탄산칼륨(3 당량, 41 mg) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착화물(0.1 당량, 8 mg)을 0.9 ml 디옥산 및 0.1 ml 물과 혼합하고, 아르곤으로 탈기하고 마이크로파에서 반응시켰다(115° C, 25분). 다른 30 mg의 (2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)보론산 및 30 μ L DIPEA를 첨가하고 혼합물을 다시 반응시켰다(115° C, 30분). 반응은 여전히 완료되지 않았지만, 보로네이트가 다시 소모되어 다른 40 mg(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)보론산 및 30 μ L DIPEA를 첨가하고 혼합물을 다시 반응시켰다(115° C, 30분).

[1255] 반응은 여전히 완료되지 않았지만, 보로네이트가 다시 소모되어 다른 60 mg 보론산 및 30 μ L DIPEA를 첨가하고 혼합물을 다시 반응시켰다(115° C, 30분). 반응은 아직 완료되지 않았지만, 워크업을 실시하였다. EtOAc로 희석하고 물에 이어서 중탄산염 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조한 후, 여과 및 진공 농축하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피(10 g, MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 조 생성물을 HPLC 정제(방법 B)로 처리하여 백색 고체로서 수득하였다. (10 mg, 19%). ESI(MS) $m/z = 520.3 [M+H]^+$

[1256] 실시예 119

[1257] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1258] 실시예 119는 중간체 1S 및 2-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(CAS 383-53-9)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 145 mg, 78%. ESI(MS) $m/z = 471.3 [M+H]^+$

[1259] 실시예 120

[1260] [(3R,9aS)-3-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1261] 실시예 120은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄-1-온(CAS 63529-30-6)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 165 mg, 82%. ESI(MS) $m/z = 455.2 [M+H]^+$

[1262] 실시예 125

[1263] [(3R,9aS)-3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

[1264] 실시예 125는 중간체 1S 및 2-브로모-1-(3-브로모-5-클로로페닐)에탄-1-온(CAS 41011-01-2)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 119 mg, 66%. ESI(MS) $m/z = 517.2 [M+H]^+$

[1265] 실시예 127

[1266] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-이소티아졸-4-일-페닐)메탄온

[1267] (2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)((3R,9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-히드록시헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온(중간체 52, 0.060 g, 109 μ mol), 4-브로모이소티아졸(19.6 mg, 120 μ mol), K_2CO_3 (45.1 mg, 327 μ mol)을 마이크로파 바이알에서 디옥산(1.5 ml) 및 물(250 μ l)과 조합하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(APhos₂ PdCl₂, 7.71 mg, 10.9 μ mol)을 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 80° C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 2 mL NaHCO₃ 포화 용액에 붓고 EtOAc로 추출하였다(2 x 5 mL). 유기층을 취합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 0% 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하여 조 생성물을 수득하였고, 분취용 HPLC(방법 J)로 추가로 정제하였다. 최

종적으로 생성물을 4 mg(7%)의 백색 동결건조 분말로서 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 508.1 [M+H]^+$

- [1268] 실시예 128
- [1269] [(3R,9aS)-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1270] (2-클로로-3-메톡시페닐)((3R,9aS)-3-히드록시-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)메탄온(실시예 144, 1 당량, 37 mg)을 실온에서 1 mL 건조 DCM 및 0.5 mL TFA에 용해시켰다. TES(3 당량, 35 μ L)를 첨가하고 황색 용액을 40°C에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(10 g, MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(28 mg, 80%). ESI(MS) $m/z = 441.2 [M+H]^+$
- [1271] 실시예 129
- [1272] [(3R,9aS)-3-(2,4-디클로로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1273] 실시예 129는 중간체 1S 및 2-브로모-1-(2,4-디클로로페닐)에탄-1-온(CAS 2631-72-3)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 163 mg, 82%. ESI(MS) $m/z = 473.2 [M+H]^+$
- [1274] 실시예 130
- [1275] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1276] 실시예 130은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(2,3,4-트리플루오로페닐)에탄-1-온(CAS 1214345-02-4)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 109 mg, 55%. ESI(MS) $m/z = 457.3 [M+H]^+$
- [1277] 실시예 131
- [1278] [(3S,9aS)-3-(4-브로모-5-메톡시-2-티에닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1279] 실시예 131은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(4-브로모-5-메톡시티오펜-2-일)에탄-1-온(CAS 882748-05-2)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. HPLC, 방법 J로 정제하여 수율 22.6 mg, 22%를 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 519.2 [M+H]^+$
- [1280] 실시예 136
- [1281] 3-[(3R,9aS)-8-(2-클로로-3-메톡시-벤조일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-3-일]-6-(트리플루오로메틸)-1H-피리딘-2-온
- [1282] 실시예 136은 중간체 1S 및 3-(2-브로모아세틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온(CAS 1000931-76-9)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. HPLC, 방법 B로 정제하여 수율 10.4 mg, 7.5%를 수득하였다. ESI(MS) $m/z = 488.3 [M+H]^+$
- [1283] 실시예 137
- [1284] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-4-옥사졸-5-일-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1285] ((3R,9aS)-3-(4-브로모-3-클로로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(실시예 110, 0.075 g, 150 μ mol), 옥사졸(20.7 mg, 300 μ mol, 당량: 2), Pd(OAc)₂(1.68 mg, 7.5 μ mol), 탄산칼륨(62.2 mg, 450 μ mol), 피발산(6.13 mg, 60 μ mol) 및 디-tert-부틸(2',4',6'-트리이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-2-일)포스판(7.21 mg, 15 μ mol)을 DMA(2 ml)에 분산시키고 탈기하고 열차단 상태에서 2시간 동안 110°C로 가열하였다. 그런 다음, 실온으로 냉각시키고 물과 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 취합하고, 염수(x2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 0% 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하였다. 수율 29 mg,

35%. ESI(MS) $m/z = 488.3 [M+H]^+$

- [1286] 실시예 139
- [1287] [(3S,9aS)-3-[2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일]-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1288] 실시예 139는 중간체 1S 및 2-브로모-1-(2-(4-플루오로페닐)티아졸-4-일)에탄-1-온(CAS 937079-09-9)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 68 mg, 75%. ESI(MS) $m/z = 504.3 [M+H]^+$
- [1289] 실시예 141
- [1290] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1291] 실시예 141은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(CAS 2003-10-3)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 135 mg, 71%. ESI(MS) $m/z = 471.3 [M+H]^+$
- [1292] 실시예 142
- [1293] [(3R,9aS)-3-(2,3-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1294] 실시예 142는 중간체 1S 및 2-브로모-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-온(CAS 886762-77-2)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 150 mg, 72%. ESI(MS) $m/z = 439.2 [M+H]^+$
- [1295] 실시예 143
- [1296] [(3S,9aS)-3-히드록시-3-(3-페닐이속사졸-5-일)-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1297] 실시예 143는 중간체 1S 및 2-브로모-1-(3-페닐이속사졸-5-일)에탄-1-온(CAS 14731-14-7)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 124 mg, 70%. ESI(MS) $m/z = 470.3 [M+H]^+$
- [1298] 실시예 144
- [1299] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1300] 실시예 144는 중간체 1S 및 2-브로모-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)에탄-1-온(CAS 193977-34-3)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 58 mg, 36%. ESI(MS) $m/z = 457.2 [M+H]^+$
- [1301] 실시예 145
- [1302] [(9aS)-3-(4-플루오로-3-옥사졸-5-일-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1303] ((9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(실시예 6, 0.075 g, 155 μmol), 옥사졸(21.4 mg, 310 μmol), Pd(OAc)₂(1.74 mg, 7.75 μmol), 탄산칼륨(64.3 mg, 465 μmol), 피발산(6.33 mg, 7.2 μl , 62 μmol) 및 디-tert-부틸(2',4',6'-트리아이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀(tBuXPhos)(7.45 mg, 15.5 μmol)을 DMA(2 ml)에 분산시키고 탈기하고 열차단 상태에서 2시간 동안 110° C로 가열하였다. 그런 다음, 실온으로 냉각시키고 물과 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 취합하고, 염수(x2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 0% 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하였다. 수율 38 mg, 48%, 연갈색 오일. ESI(MS) $m/z = 472.3 [M+H]^+$
- [1304] 실시예 146
- [1305] [(3S,9aS)-3-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온

- [1306] 실시예 146은 중간체 1S 및 1-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-브로모에탄-1-온(CAS 54223-20-0)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 118 mg, 68%. ESI(MS) $m/z = 460.3$ $[M+H]^+$
- [1307] 실시예 149
- [1308] [(3R,9aS)-3-(2,3-디플루오로페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1309] [(3R,9aS)-3-(2,3-디플루오로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온(실시예 142, 50 mg, 114 μmol)을 실온에서 575 μl 건조 DCM 및 262 μl TFA에 용해시켰다. TES(55 μl , 342 μmol)를 첨가하고 황색 용액을 45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(10 g, MeOH/DCM 0% 내지 10%) 및 후속적으로 분취용 HPLC(방법 B)에 의해 정제하였다. 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(20 mg, 39%). ESI(MS) $m/z = 423.2$ $[M+H]^+$
- [1310] 실시예 150
- [1311] [(3R,9aS)-3-(2-클로로페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1312] 실시예 150은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(2-클로로페닐)에탄-1-온(CAS 5000-66-8)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 128 mg, 62%. ESI(MS) $m/z = 437.3$ $[M+H]^+$
- [1313] 실시예 153
- [1314] [(3R,9aS)-3-히드록시-3-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1315] 실시예 153은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에탄-1-온, 브롬화물 염(CAS 1377962-47-4)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 63 mg, 67%. ESI(MS) $m/z = 486.3$ $[M+H]^+$
- [1316] 실시예 154
- [1317] [(3R,9aS)-3-(3-클로로-5-옥사졸-5-일-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1318] 합성은 [(3R,9aS)-3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온(실시예 125, 91 mg, 176 μmol) 및 옥사졸(24.3 mg, 252 μmol)에서 출발하여 실시예 145에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 황색 오일, 수율 46 mg, 51%. ESI(MS) $m/z = 504.3$ $[M+H]^+$
- [1319] 실시예 156
- [1320] [(9aS)-3-[4-플루오로-3-(1-메틸피롤-3-일)페닐]-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1321] ((9aS)-3-(3-브로모-4-플루오로페닐)헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-(2-클로로-3-메톡시페닐)메탄온(실시예 6, 0.075 g, 155 μmol), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤(32.1 mg, 155 μmol), K_2CO_3 (64.3 mg, 465 μmol)를 마이크로파 바이알에서 디옥산(1.5 ml) 및 물(0.25 ml)과 조합하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(11 mg, 15.5 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 2시간 동안 가열한 다음, 2 mL NaHCO_3 포화 용액에 붓고 EtOAc로 추출하였다(2 x 5 mL). 유기층을 취합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 20 g, 0% 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하여 77 mg의 조 생성물을 수득하였고, 분취용 HPLC(방법 B)로 추가로 정제하였다. 생성물을 황색 동결건조 분말로서 수득하였다. 수율 28mg, 36%. ESI(MS) $m/z = 484.4$ $[M+H]^+$

- [1322] 실시예 157
- [1323] [(3S,9aS)-3-(3-(3-브로모이속사줄-5-일)-3-히드록시-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1324] 실시예 157은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(3-브로모이속사줄-5-일)에탄-1-온(CAS 76596-54-8)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 13.6 mg, 15%. ESI(MS) $m/z = 474.2$ $[M+H]^+$
- [1325] 실시예 160
- [1326] [(3S,9aS)-3-히드록시-3-[2-(6-메톡시-3-피리딜)티아줄-4-일]-1,4,6,7,9,9a-헥사히드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1327] 실시예 160은 중간체 1S 및 2-브로모-1-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)티아줄-4-일)에탄-1-온(중간체 70)에서 출발하여 실시예 65에 대해 기재된 바와 같이 합성하였다. 수율 10 mg, 19%. ESI(MS) $m/z = 517.3$ $[M+H]^+$
- [1328] 실시예 161 및 실시예 162
- [1329] [(9aS)-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3,4,6,7,9,9a-헥사히드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]티아진-8-일)-(2-클로로-3-메톡시-페닐)메탄온
- [1330] 아르곤 하의 25 ml 유리관에서, THF(10 ml) 중 S-(((2S)-1-(2-클로로-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-4-(2-클로로-3-메톡시벤조일)피페라진-2-일)메틸)에탄티오에이트(100 mg, 187 μmol)를 메탄올(121 mg, 129 μl , 562 μmol) 중 나트륨 메톡사이드 25%로 처리하였다. 황색 혼합물을 아르곤 하에 20~22°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 한 쌍의 부분입체 이성질체로서 원하는 생성물의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축하고 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고, 건조 및 증발 건조시켜 조 생성물을 황색 오일(95 mg)로서 수득하였다. 조 생성물을 SFC, 레프로스퍼(Reprospher) 100 PEI, 10% MeOH로 정제하였다.
- [1331] 실시예 161, 제1 용출 부분입체 이성질체, 23 mg(26%), ESI(MS) $m/z = 455.2$ $[M+H]^+$
- [1332] 실시예 162, 제2 용출 부분입체 이성질체, 24 mg(27%), ESI(MS) $m/z = 455.2$ $[M+H]^+$
- [1333] a) (2-클로로-3-메톡시페닐)(4-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온
- [1334] 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)옥시란(210 mg, 1.22 mmol) 및 (S)-(2-클로로-3-메톡시페닐)(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(중간체 1S, 440 mg, 1.54 mmol)을 7 mL MeOH에 녹이고 마이크로파(120°C, 60분)에서 반응시켰다. 진공에서 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피(70 g, MeOH/DCM 0% 내지 10%)로 정제하였다. 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(206 mg, 37%). ESI(MS) $m/z = 457.2$ $[M+H]^+$
- [1335] b) S-(((2S)-4-(2-클로로-3-메톡시벤조일)-1-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)피페라진-2-일)메틸)에탄티오에이트
- [1336] 아르곤 하의 25 ml 유리관에서, (2-클로로-3-메톡시페닐)(4-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)메탄온(175 mg, 383 μmol)을 THF(3.8 ml)에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. TEA(46.5 mg, 64 μl , 459 μmol)를 첨가한 다음, 메탄설포닐 클로라이드(48.2 mg, 32.8 μl , 421 μmol) 및 DMAP(4.68 mg, 38.3 μmol)를 첨가하였다. 얼음 수조를 제거하고 2시간 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 생성된 물질을 DMSO 3 ml에 재용해하고 칼륨 티오아세테이트(58.1 mg, 509 μmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하의 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과 및 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여(실리카겔, 100% 헵탄 내지 80% EtOAc/헵탄) 원하는 생성물을 연갈색 오일로서 수득하였다(110 mg, 50%). ESI(MS) $m/z = 515.3$ $[M+H]^+$
- [1337] c) S-(((2S)-1-(2-클로로-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-4-(2-클로로-3-메톡시벤조일)피페라진-2-일)메틸)에탄티오에이트

- [1338] 아르곤 하의 25ml 유리관에서, DCM(2.5 ml) 중 S-(((2S)-4-(2-클로로-3-메톡시벤조일)-1-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)피페라진-2-일)메틸)에탄티오에이트(110 mg, 213 μmol)에 티오닐 클로라이드(76.2 mg, 46.7 μl , 640 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 얼음 수조로 냉각시키고 피리딘(67.5 mg, 69 μl , 854 μmol)을 0.5 ml DCM에 적가하였다. 반응 혼합물을 0~2°C에서 20분 동안 교반한 다음, 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하고, 마지막으로 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 2x 10 ml 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축하였다. 생성물을 황색 오일로서 수득하고, 다음 단계에서 직접 사용하였다(105 mg, 조질). ESI(MS) m/z = 535.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [1339] 실시예 163
- [1340] 화학식(I)의 화합물은 하기 조성의 정제를 제조하기 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용할 수 있다: 정제 당
- [1341] 활성 성분 200 mg
- [1342] 미정질 셀룰로오스 155 mg
- [1343] 옥수수 전분 25 mg
- [1344] 탈크 25 mg
- [1345] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 20 mg
- [1346] 425 mg
- [1347] 실시예 164
- [1348] 화학식(I)의 화합물은 하기 조성의 캡슐을 제조하기 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용할 수 있다:
- [1349] 캡슐 당
- [1350] 활성 성분 100.0 mg
- [1351] 옥수수 전분 20.0 mg
- [1352] 락토오스 95.0 mg
- [1353] 탈크 4.5 mg
- [1354] 스테아린산 마그네슘 0.5 mg
- [1355] 220.0 mg