(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0110814
(43) 공개일자 2024년07월16일

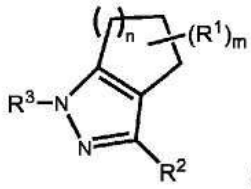
(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/56 (2006.01) *A61K 31/416* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01) *C07D 405/04* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) *C07D 409/04* (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) *C07D 413/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 231/56 (2013.01)
A61K 31/416 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7017707
(22) 출원일자(국제) 2022년10월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/078842
(87) 국제공개번호 WO 2023/077046
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
63/273,283 2021년10월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
미국 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 (우: 94545)
(72) 발명자
비티 조엘 월리
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
드류 사무엘 로리
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 **HIF-2알파의 저해제 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약



(화학식 I)

본 개시내용은 화학식 I에 따른 구조를 갖는 HIF-2α의 저해제인 화합물, 및 해당 화합물을 함유하는 조성물에 관한 것이다. 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 화합물의 사용 방법이 또한 기재된다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 231/54 (2022.08)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 405/06 (2013.01)
C07D 409/04 (2013.01)
C07D 409/06 (2013.01)
C07D 413/06 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자
에플린 매튜
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
푸르니어 제레미
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
갤 밸린트
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
하드먼 클레이턴
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
마일리안 아르투르 카레노비치
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
로슨 케네스 빅터
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
레레티 맨모한 레디
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
류 동동
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
마타 기욤
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
포두나바츠 마샤
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
파워스 제이 패트릭
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
로젠 브랜든 레이드

(30) 우선권주장
63/345,120 2022년05월24일 미국(US)
63/380,221 2022년10월19일 미국(US)

미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오

위 카이

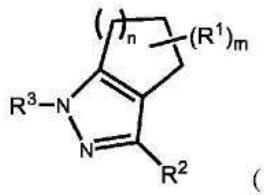
미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 I)

식 중:

n은 1 또는 2이고;

m은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고, 단, n이 1일 때, m은 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

각각의 R^1은 할로, -OH 및 -O-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^2는 -C_1-C_6 알킬, -CN 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 -C_1-C_6 알킬 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며;

R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 -C_1-C_2 알킬, -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_8 사이클로알킬, N, O, S, S(=O) 및 S(=O)$_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -Y-(-C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(-C_3-C_6 사이클로알킬), N, O, S, S(=O)및 S(=O)$_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐), 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬, -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -Y-(-C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(-C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐) 및 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환되고;

각각의 R^4는 할로, -C_1-C_6 알킬, -CN, -C_1-C_6 할로알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되되, 상기 -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며;

X는 -C_2-C_3 알킬렌-이고; 그리고

Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

n은 1 또는 2이고;

m은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고, 단, n이 1일 때, m은 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

각각의 R^1은 할로, -OH 및 -O-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^2는 $-C_1-C_6$ 알킬, -CN 및 $-S(O)_2-(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-S(O)_2-(C_1-C_3$ 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며;

R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 $-C_1-C_2$ 알킬, $-C_3-C_6$ 알킬, $-C_3-C_6$ 사이클로알킬, -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬), N, O, S, S(=O), $S(=O)_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬) 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 $-C_3-C_6$ 알킬, $-C_3-C_6$ 사이클로알킬, -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬) 및 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환되고;

각각의 R^4는 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, -CN, $-C_1-C_6$ 할로알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬), $-S-(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되되, $-O-(C_1-C_6$ 알킬), $-S-(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며; 그리고

Y는 $-C_1-C_3$ 알킬렌-인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

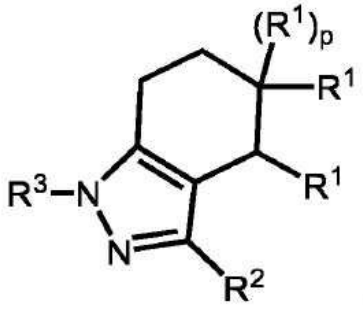
제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 II)

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IIa에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

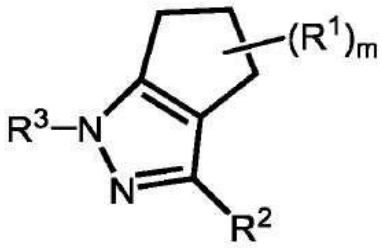


(화학식 IIa)

식 중, p는 0 또는 1이다.

청구항 5

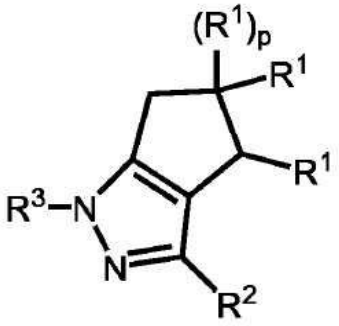
제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 III)

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIa에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

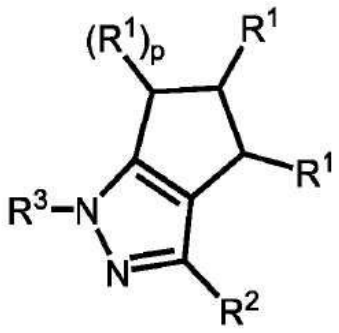


(화학식 IIIa)

식 중, p는 0 또는 1이다.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIc에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

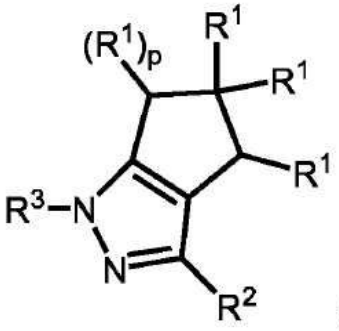


(화학식 IIIc)

식 중, p는 0 또는 1이다.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIe에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 IIIe)

식 중, p는 0 또는 1이다.

청구항 9

제1항, 제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^1은 독립적으로 할로 또는 -OH이고;

R^2는 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이며;

R^3은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 테트라하이드로피란일 또는 -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬)이며, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^4로 치환되고;

각각의 R^4는 독립적으로 할로, $-C_1-C_6$ 할로알킬, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬) 또는 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ 알킬)이되, 상기 -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되고; 그리고

Y는 $-C_1-C_3$ 알킬렌-인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, -O-(C_1-C_3 알킬), -S-(C_1-C_3 알킬) 및 $-S(O)_2-(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 -O-(C_1-C_3 알킬), -S-(C_1-C_3 알킬) 및 $-S(O)_2-(C_1-C_3$ 알킬)는 0 내지 3개의 할로로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서, 각각의 R^4는 -F, -CN, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCF_3$, $-SCF_3$ 및 $-S(O)_2CF_3$로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제9항에 있어서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, $-C_1-C_6$ 할로알킬, -O-(C_1-C_6 알킬) 또는 -Y-O-(C_1-C_6 알킬)이되, 상기 -O-(C_1-C_6 알킬) 또는 -Y-O-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제12항에 있어서, 각각의 R^4는 독립적으로 -F, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 또는 $-CH(CH_3)-O-CF_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^1은 독립적으로 할로 또는 -OH이고;

R^2는 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-S(O)_2-(C_1-C_3$ 알킬)이며;

R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_6$ 사이클로알킬, O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -6- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, $-C_1-C_2$ 알킬렌-(C_3-C_4 사이클로알킬), O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 $-C_1-C_2$ 알킬렌-(4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬), $-C_2-C_3$ 알킬렌-(페닐), 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 $-C_1-C_2$ 알킬렌-(5-원 헤테로아릴)이되, 상기 $-C_3-C_6$ 사이클로알킬, -6 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, $-C_1-C_2$ 알킬렌-(C_3-C_4 사이클로알킬), $-C_1-C_2$ 알킬렌-(4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬), $-C_2-C_3$ 알킬렌-(페닐) 및 $-C_1-C_2$ 알킬렌-(5-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환되며;

각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 할로알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬), $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-O-(C_1-C_6 알킬), $-S(O)-(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ 알킬)로부터 선택되되, 상기 $-O-(C_1-C_6$ 알킬), $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-O-(C_1-C_6 알킬), $-S(O)-(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 $-CF_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

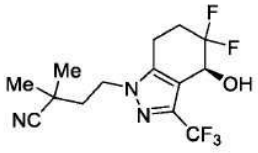
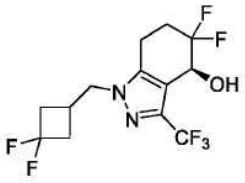
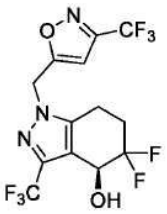
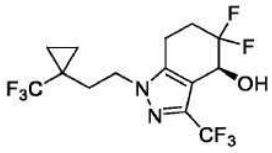
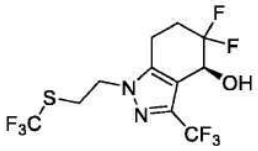
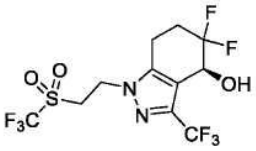
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^1은 -F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

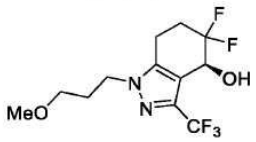
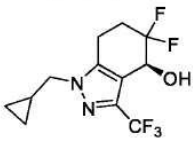
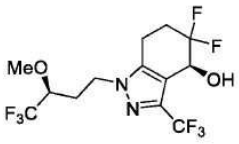
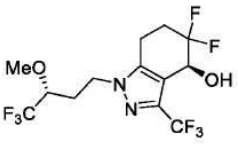
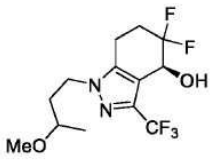
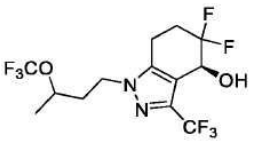
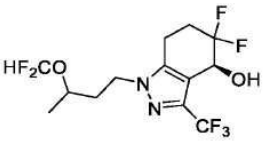
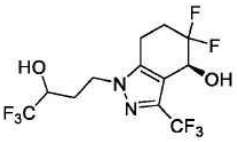
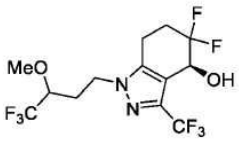
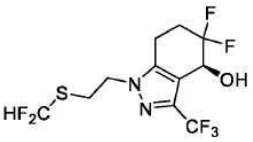
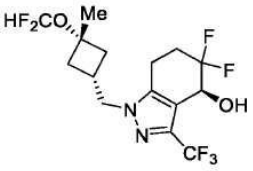
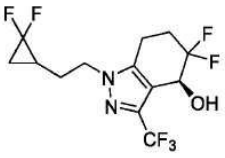
청구항 17

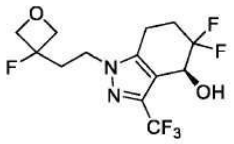
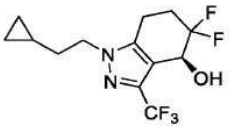
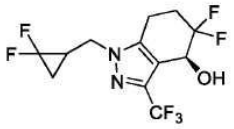
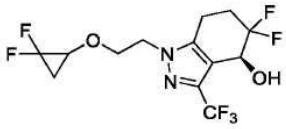
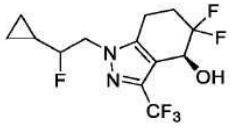
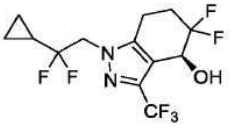
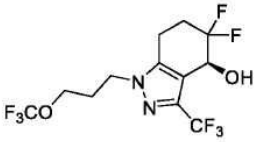
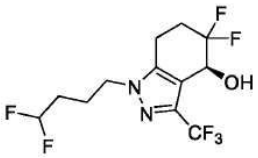
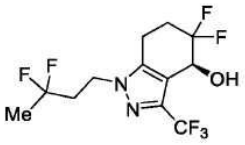
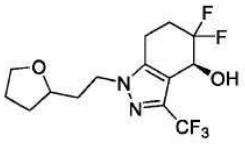
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^1은 -OH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

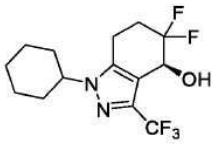
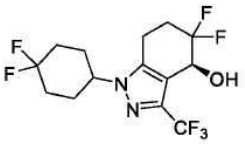
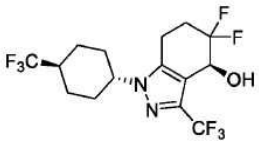
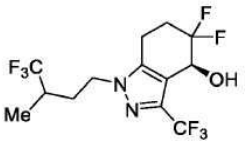
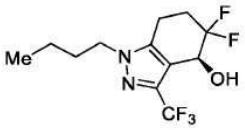
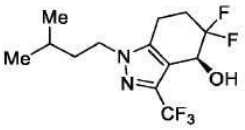
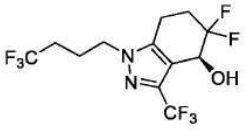
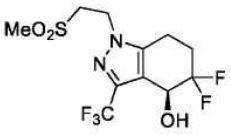
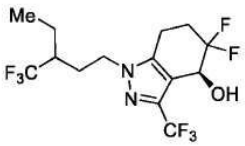
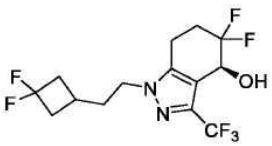
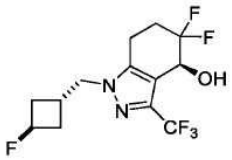
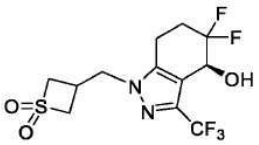
청구항 18

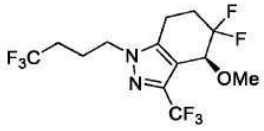
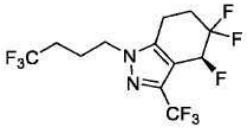
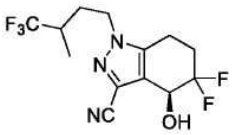
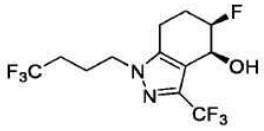
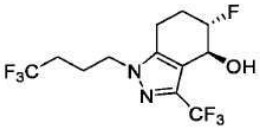
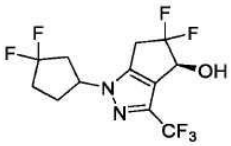
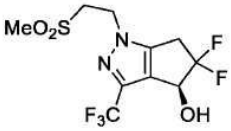
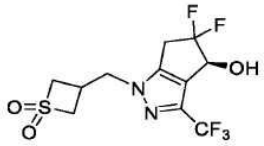
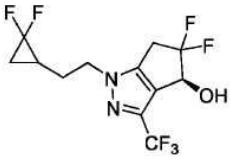
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

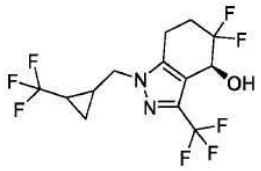
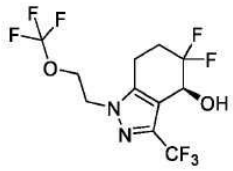
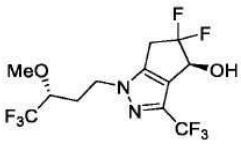
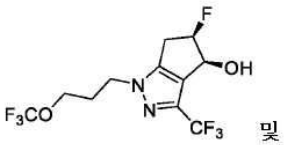
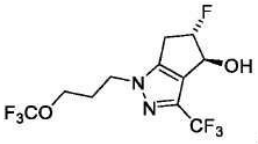
실시예 1 	실시예 2 
실시예 3 	실시예 4 
실시예 5 	실시예 6 
실시예 7 	실시예 8 

실시예 9	실시예 10
	
실시예 11	실시예 12
	
실시예 13	실시예 14
	
실시예 15	실시예 16
	
실시예 17	실시예 18
	
실시예 19	실시예 20
	

실시예 21	실시예 22
	
실시예 23 및 24	실시예 25
	
실시예 26 및 27	실시예 28
	
실시예 29	실시예 30
	
실시예 31	실시예 32
	
실시예 33	실시예 34
	

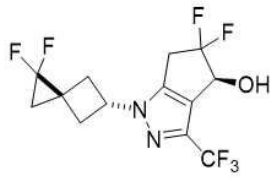
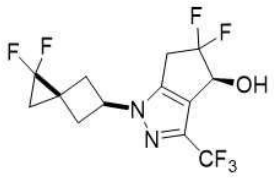
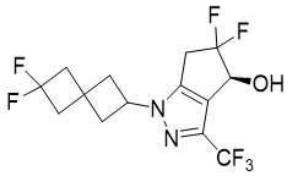
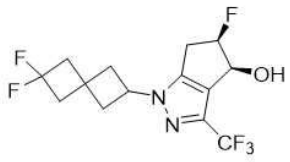
실시예 35 	실시예 36 
실시예 37 	실시예 38 
실시예 39 	실시예 40 
실시예 41 	실시예 42 
실시예 43 	실시예 44 
실시예 45 	실시예 46 

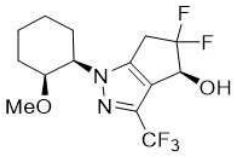
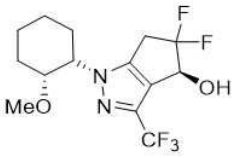
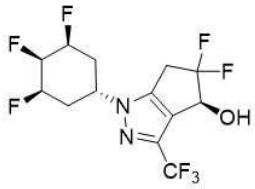
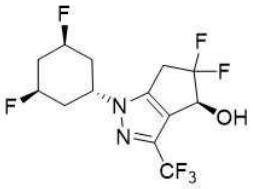
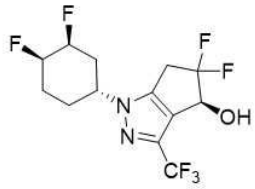
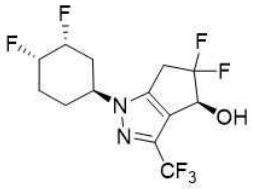
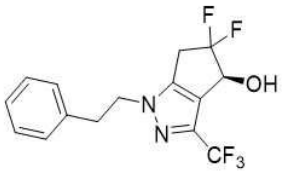
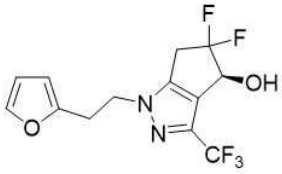
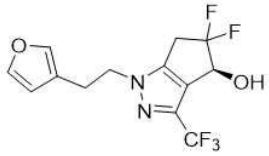
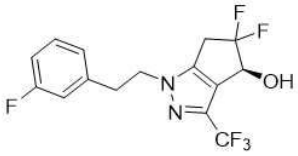
실시예 47 	실시예 48 
실시예 49 	실시예 50 
실시예 51 	실시예 52 
실시예 53 	실시예 54 
실시예 55 	실시예 56 
실시예 57 	실시예 58 

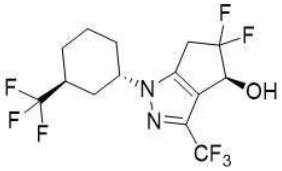
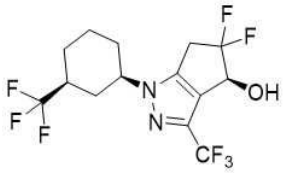
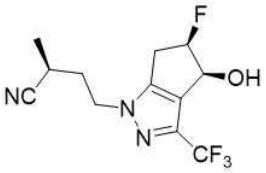
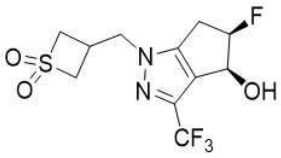
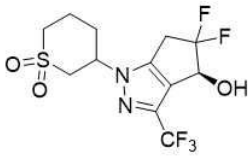
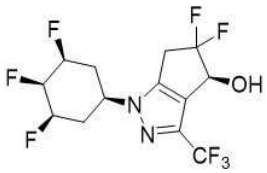
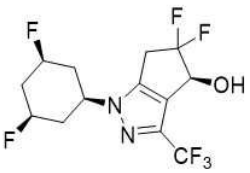
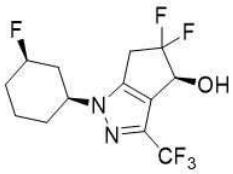
실시예 59 	실시예 60 
실시예 61 	실시예 62  및
실시예 63 	

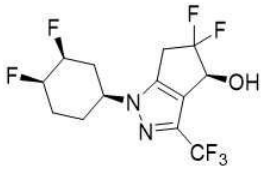
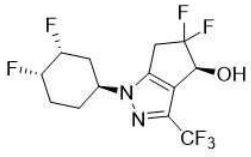
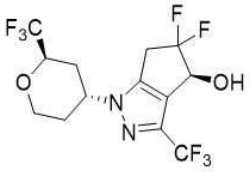
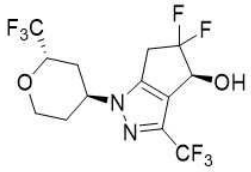
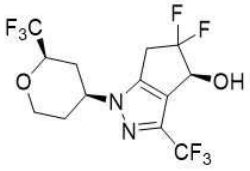
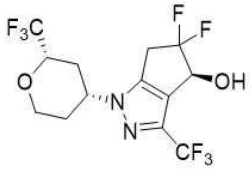
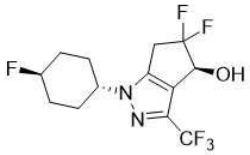
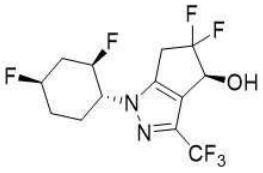
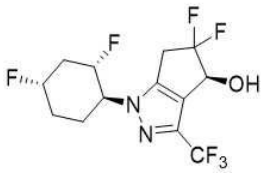
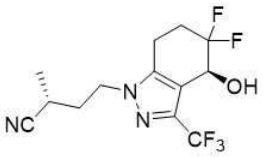
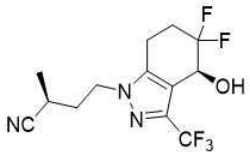
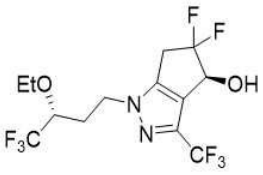
청구항 19

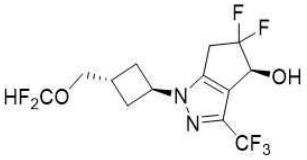
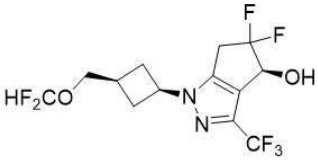
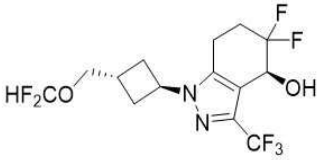
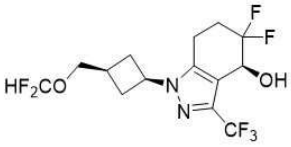
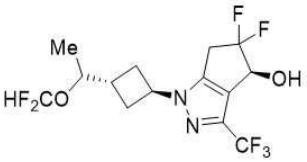
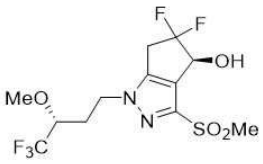
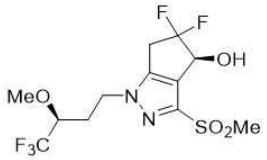
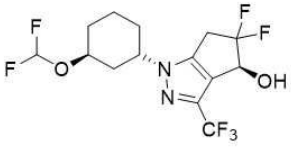
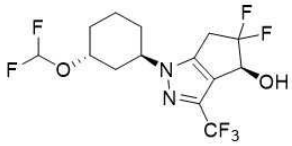
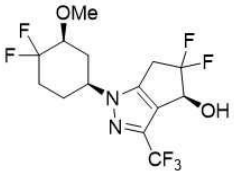
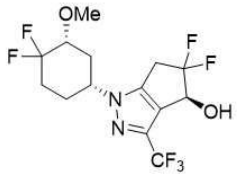
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

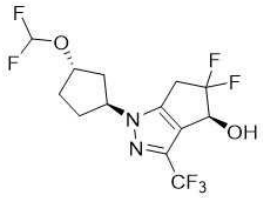
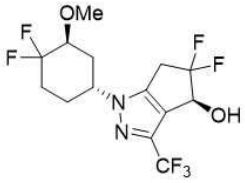
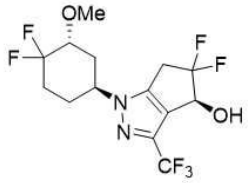
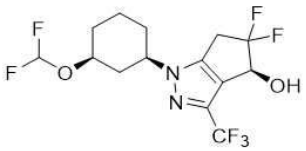
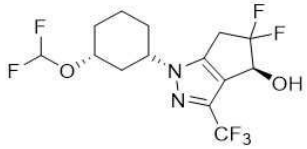
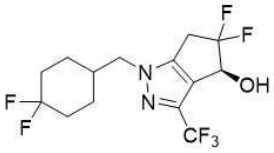
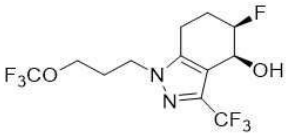
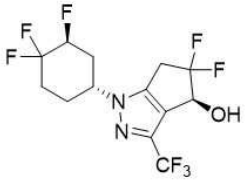
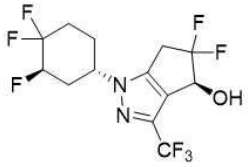
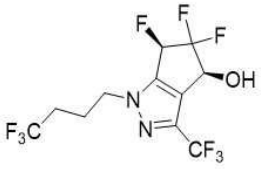
실시예 64 	실시예 65 
실시예 66 	실시예 67 

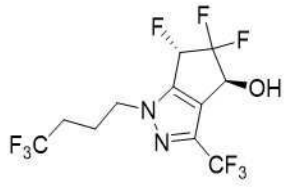
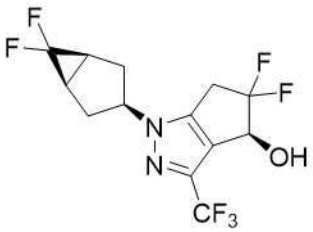
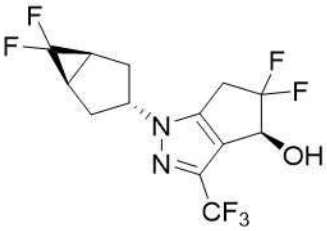
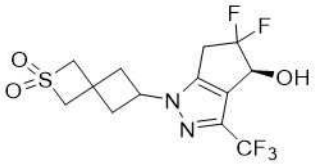
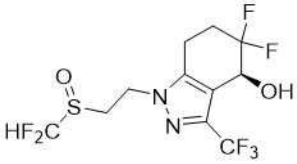
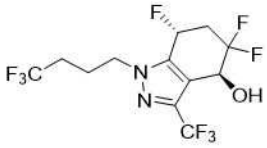
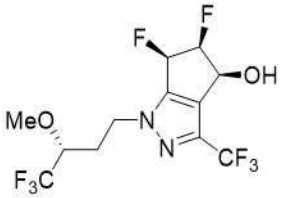
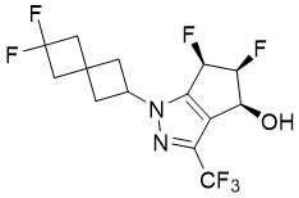
실시예 69a	실시예 69b
	
실시예 70	실시예 71
	
실시예 72/73	실시예 72/73
	
실시예 74	실시예 75
	
실시예 76	실시예 77
	
실시예 78	실시예 79
	

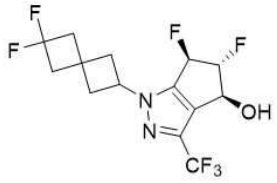
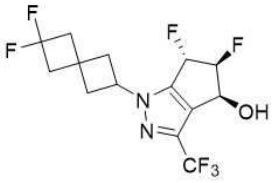
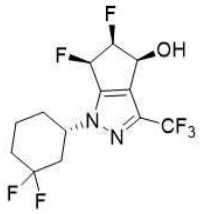
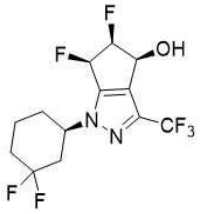
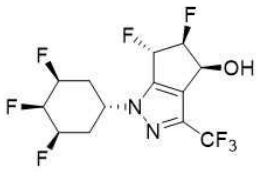
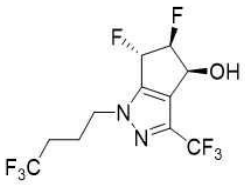
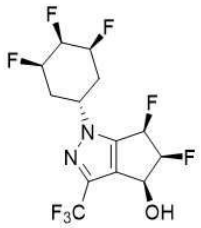
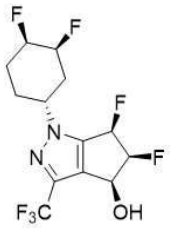
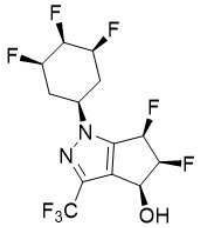
실시예 80	실시예 81
	
실시예 82	실시예 83
	
실시예 84	실시예 85
	
실시예 86	실시예 87
	
실시예 88	실시예 89
	
실시예 90a	실시예 90b
	

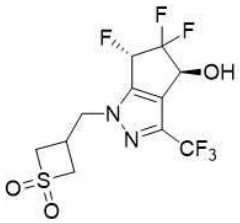
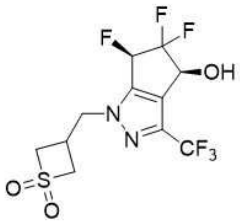
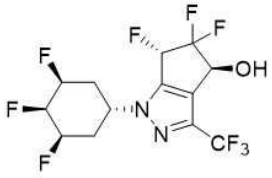
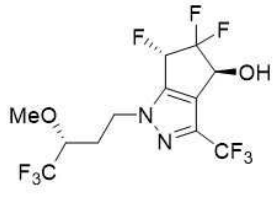
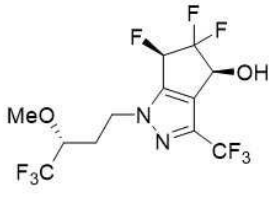
실시예 91a 	실시예 91b 
실시예 92/93 	실시예 92/93 
실시예 94/95 	실시예 94/95 
실시예 96 	실시예 97/98 
실시예 97/98 	실시예 99 
실시예 100 	실시예 101 

실시예 102	실시예 103
	
실시예 104	실시예 105
	
실시예 106	실시예 107a
	
실시예 107b	실시예 108a
	
실시예 108b	실시예 109a
	
실시예 109b	실시예 110a
	

실시예 110b	실시예 111a
	
실시예 111b	실시예 112a
	
실시예 112b	실시예 113
	
실시예 120	실시예 121
	
실시예 122	실시예 123
	

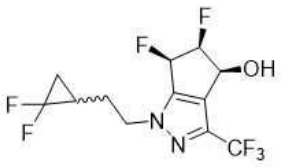
실시예 124	실시예 125/126
	
실시예 125/126	실시예 127
	
실시예 128	실시예 129/130
	
실시예 129/130	실시예 131
	
실시예 132	실시예 133
	

실시예 134	실시예 135
	
실시예 136/137	실시예 136/137
	
실시예 138	실시예 139
	
실시예 140	실시예 141/142
	
실시예 141/142	실시예 143
	

실시예 144/145 	실시예 144/145 
실시예 146/147 	실시예 146/147 
실시예 148/149  및	실시예 148/149 

청구항 20

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

실시예 150/151 	실시예 150/151 
실시예 152 	실시예 153 
실시예 154 	실시예 155 
실시예 156  및	실시예 157 

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

대상체에서의 HIF-2α 기능 저해 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제21항에 따른 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

HIF-2α에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 병태의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제21항에 따른 약제학적 조성물을 상기 질환, 장애 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 화합물은 HIF-2α-매개 조절장애를 반전시키거나, 늦추거나, 중단시키는 데 효과적인 양으로 투여되는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 폰 히펠-린다우(von Hippel-Lindau: VHL) 질환인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 폰 히펠-린다우(VHL) 질환은 신세포암종(RCC), 중추 신경계(CNS) 혈관모세포종 또는 췌장신경내분비 종양(pNET)과 관련된, 방법.

청구항 27

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 암인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 암은 전립선, 결장, 직장, 췌장, 자궁경부, 위, 자궁내막, 자궁, 뇌, 간, 방광, 난소, 고환, 두부, 경부, 피부(흑색종 및 기저 암종), 중피 내벽, 백혈구(림프종 및 백혈병 포함), 식도, 유방, 근육, 결합조직, 장, 폐(소세포 폐암종 및 비소세포 폐 암종 포함), 부신, 갑상선, 신장 또는 뼈의 암이거나; 또는 교모세포종, 중피종, 신세포암종, 위암종, 육종(카포씨 육종 포함), 융모막암종, 피부 기저세포 암종 또는 고환 정상피종인, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 암은 흑색종, 결장직장 암, 췌장암, 간암, 유방암, 전립선 암, 폐암, 백혈병, 뇌 종양, 림프종, 난소암, 카포씨 육종 신세포암종, 두경부암, 식도암 및 요로상피세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 30

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 면역-관련 질환, 장애 또는 병태인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 면역-관련 질환, 장애 또는 병태는 류마티스 관절염, 신부전, 루푸스, 천식, 건선, 결장염, 췌장염, 알레르기, 섬유증, 빈혈 섬유근육통, 알츠하이머병, 울혈성심부전, 뇌졸중, 대동맥판막 협착증, 죽상경화증, 골다공증, 파킨슨병, 감염, 크론병, 궤양성 결장염, 알레르기성 접촉피부염 및 기타 습진, 전신경화증 및 다발성경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 32

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 1종 이상의 추가 치료제는 타이로신 키나제 저해제, 사이토카인 요법, 신생혈관 억제제, mTOR 저해제, 면역관문 저해제, CDK-4 및/또는 CDK-6의 저해제, 아데노신의 세포외 생산을 표적화하는 제제, 방사선 요법 및 화학치료제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 제제를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, B7 패밀리 구성원, TIM-3, TIGIT 또는 CTLA-4 중 적어도 하나의 활성을 차단하는 면역관문 저해제를 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 아벨루맙, 아테졸리주맙, 발스틸리맙, 부디갈리맙, 캄렐리주맙, 코

시벨리맙, 도스탈리맙, 두발루맙, 에미플리맙, 엔바폴리맙 에자벤리맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 피미발리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 스파르탈리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙 및 짐베렐리맙으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 하나 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 TIGIT의 활성을 차단하는 면역관문 저해제를 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 돔바날리맙, 에티길리맙, 오시퍼리맙, 티라골루맙 또는 비보스톨리맙인, 방법.

청구항 39

제32항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노신의 세포외 생산을 표적화하는 제제는 $A_{2a}R/A_{2b}R$ 길항제, CD73 저해제, CD39 저해제 또는 이들의 임의의 조합물인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 아데노신의 상기 세포외 생산을 표적화하는 제제는 에트루마데난트, 이누파데난트, 타미나데난트, 카페인 시트레이트, 이마라데난트, 시포라데난트 또는 퀨리클러스타트(quemliclustat)인, 방법.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 타이로신 키나제 저해제는 카보잔티닙, 포레티닙 길테리티닙, 글레사티닙, 메레스티닙, 레바스티닙 또는 시트라바티닙인, 방법.

청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신생혈관 억제제는 악시티닙, 베바시주맙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙 또는 티보자닙인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 1종 이상의 추가 치료제를 포함하는, 조합물.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 1종 이상의 추가 치료제는 타이로신 키나제 저해제, 사이토카인 요법, 신생혈관 억제제, mTOR 저해제, CDK-4 및/또는 CDK-6의 저해제, 면역관문 저해제, 아데노신의 세포외 생산을 표적화하는 제제, 방사선 요법 및 화학치료제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 제제를 포함하는, 조합물.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, B7 패밀리 구성원, TIM-3, TIGIT 또는 CTLA-4 중 적어도 하나의 활성을 차단하는 면역관문 저해제를 포함하는, 조합물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는, 조합물.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 아벨루맙, 아테졸리주맙, 발스틸리맙, 부디갈리맙, 캄렐리주맙, 코시벨리맙, 도스탈리맙, 두발루맙, 에미플리맙, 엔바폴리맙 에자벤리맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 피미발리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 스파르탈리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙 및 짐베렐리맙으로 이루어진 군으로부터 선택된, 조합물.

청구항 48

제45항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 TIGIT의 활성을 차단하는, 조합물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 돔바날리맙, 에티길리맙, 오시퍼리맙, 티라골루맙 또는 비보스톨리맙인, 조합물.

청구항 50

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노신의 세포외 생산을 표적화하는 상기 제제는 $A_{2a}R/A_{2b}R$ 길항제, CD73 저해제, CD39 저해제 또는 이들의 임의의 조합물인, 조합물.

청구항 51

제50항에 있어서, 아데노신의 상기 세포외 생산을 표적화하는 제제는 에트루마데난트, 이누파데난트, 카페인 시트레이트, 이마라데난트, 타미나데난트, 시포라데난트 또는 퀘리클러스타트인, 조합물.

청구항 52

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 타이로신 키나제 저해제는 카보잔티닙, 포레티닙 길테리티닙, 글레사티닙, 메레스티닙, 레바스티닙 또는 시트라바티닙인, 조합물.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신생혈관 억제제는 악시티닙, 베바시주맙, 카보잔티닙, 렌바티닙, 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙 또는 티보자닙인, 조합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호참조**

[0002] 본 출원은 미국 특허법(35 U.S.C. § 119(e))하에 2021년 10월 29일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/273,283호, 2022년 5월 24일자로 출원된 제63/345,120호 및 2022년 10월 19일자로 출원된 제63/380,221호에 대한 우선권의 유익을 주장하며, 이들 각각의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 다음의 논의는 독자가 본 개시내용을 이해하는 것을 돕기 위해 제공되며, 이에 대한 선행기술을 설명하거나 구성하는 것으로 용인되는 것은 아니다.

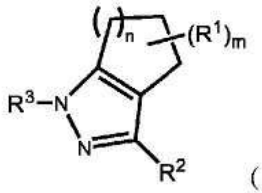
[0004] 저산소증-유도인자(Hypoxia-inducible factor: HIF) 전사인자는 낮은 산소 가용성에 대한 세포 반응에 필수적인 역할을 한다. HIF는 아릴 탄화수소 수용체 핵 전좌체(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator: ARNT, 또는 HIF-β)로 불리는 공통 구성 서브유닛 및 3개의 HIF-α 서브유닛 중 하나로 이루어진 이형이량체 전사인자이다. 정상 조건하에서, α-서브유닛은 보존된 프롤린 잔기에서 프롤릴-4-하이드록실라제에 의해 하이드록실화되고, 후속적으로 폰 히펠-린다우(von Hippel-Lindau) 유비퀴틴 E3 리가제 복합체에 의한 분해를 위해 표적화된다. 그러나, 저산소성 조건하에서, HIF-α는 축적되고 핵에 유입되어 물질대사, 혈관신생, 세포 증식 및 생존, 면역 회피 및 염증 반응을 조절하는 유전자의 발현을 활성화한다.

[0005] 3개의 상이한 α-서브유닛 아이소폼, 즉, HIF-1α, HIF-2α 및 덜 특성규명된 HIF-3α 중에서, HIF-1α 및 HIF-2α 과발현은 다양한 암이 있는 환자에서의 불량한 임상 결과와 관련되었다. 구체적으로, HIF-2α는 교모세포종, 신경아세포종, 두경부 편평암종 및 비소세포폐암에서 불량한 예후의 마커인 것이 발견되었다. 저산소증은 또한 다수의 급성 및 만성 염증 장애, 예컨대, 염증성 장질환 및 류마티스 관절염에서 일반적이다.

[0006] 암, 염증 및 기타 장애에서의 HIF-2α의 중요한 역할을 고려할 때, HIF-2α 저해제에 대한 당업계의 필요성이 있다. 본 발명은 이러한 필요성을 다루며, 관련된 이점도 제공한다.

발명의 내용

[0007] 일 양상에서, 본 개시내용은 저산소증-유도인자(HIF) 전사인자, 특히 HIF-2α의 활성을 저해하는 화합물에 관한 것이다. 화합물은 하기 화학식 I로 표시된다:



(화학식 I)

[0008]

[0009] 식 중, n, m, R^1, R^2 및 R^3은 본 명세서에서 아래에 제공되는 의미를 갖는다.

[0010] 다른 양상에서, 본 개시내용은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 HIF-2α 기능을 저해하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 HIF-2α에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. HIF-2α에 의해 매개되는 질환, 장애 및 병태는 폰-히펠-린다우(VHL)병, 암, 면역-관련 질환, 장애 또는 병태, 염증-관련 질환, 장애 또는 병태, 심혈관계 질환, 신장질환 또는 대사질환을 포함한다. 본 개시내용의 특정 양상은 본 명세서에서 아래에 제시되는 바와 같은 1종 이상의 추가 치료제의 투여를 더 포함한다.

[0012] 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제와 1종 이상의 추가 치료제의 조합에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 개시내용을 추가로 기재하기 전에, 본 개시내용은 본 명세서에 제시된 특정 실시형태로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 하고, 또한 본 명세서에 사용된 용어가 단지 특정 실시형태를 설명하는 목적을 위한 것이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

[0014] **정의**

[0015] 달리 정의되지 않는 한, 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 과학적 용어 또는 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0016] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 대략적인 이의 본래의 의미를 갖고, 이것이 선행하는 정확한 숫자뿐만 아니라 해당 용어가 선행하는 대략적인 숫자에 대한 문자 그대로의 근거를 제공하는 것이다. 숫자가 거의 또는 대략적으로 구체적으로 열거된 숫자인지의 여부를 결정함에 있어서, 거의 또는 대략적인 열거되지 않은 숫자는 이것이 제시된 것과 관련하여 구체적으로 열거된 숫자와 실질적으로 동등한 숫자일 수 있다. 예를 들어, 근사도(degree of approximation)가 문맥에서 다르게 명확하지 않다면, "약"은 제공된 값의 플러스 또는 마이너스 10%를 의미하거나, 제공된 값을 포함하는 모든 경우에 가장 가까운 유효숫자로 반올림된 것을 의미한다. 범위가 제공되는 경우에, 이들은 경계값을 포함한다.

[0017] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 다른 치환체의 부분으로서, 달리 언급되지 않는 한, 일부 실시형태에서, 각각 1개 내지 8개(예를 들어, C_1-C_8 알킬), 또는 1 내지 6개(예를 들어, C_1-C_6 알킬), 또는 1 내지 3개(예를 들어, C_1-C_3 알킬), 또는 2 내지 8개(예를 들어, C_2-C_8 알킬), 또는 2 내지 6개(예를 들어, C_2-C_6 알킬) 또는 2 내지 4개(예를 들어, C_2-C_4 알킬), 또는 2 내지 3개(예를 들어, C_2-C_3 알킬)의 탄소 원자를 갖는, 포화된 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 탄화수소기를 포괄한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, sec-뷰틸, n-펜틸, 2,2-다이메틸프로필, 3-메틸뷰틸, sec-펜틸, 2-메틸뷰틸, 아이소-헥실, sec-헥실, tert-헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 C_2-C_6 알킬기이다. 일부 실시형태에서, 알킬기는

C_1-C_3 알킬기이다.

[0018] 용어 "알킬렌"은, 일부 실시형태에서, 1 내지 6개(예를 들어, C_{1-6} 알킬렌), 또는 1 내지 4개(예를 들어, C_1-C_4 알킬렌) 또는 1 내지 3개(예를 들어, C_1-C_3 알킬렌), 또는 2 내지 3개(예를 들어, C_2-C_3 알킬렌)의 탄소 원자를 갖고, 적어도 2개의 다른 기, 즉, 2가 탄화수소 라디칼을 연결하는 직선 또는 분지형, 포화, 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 2개의 모이어티가 알킬렌에 연결될 때, 이들은 동일한 탄소 원자(즉, 같은 자리) 또는 알킬렌기의 상이한 탄소 원자에 연결될 수 있다. 예를 들어, 직쇄 알킬렌은 $-(CH_2)_n-$의 2가 라디칼일 수 있으며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다(즉, C_1-C_6 알킬렌). 대표적인 알킬렌기는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 아이소-프로필렌, 뷰틸렌, 아이소-뷰틸렌, sec-뷰틸렌, tert-뷰틸렌, 펜틸렌, 아이소-펜틸렌, sec-펜틸렌, tert-펜틸렌, 헥실렌 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 알킬렌기는 C_1-C_3 알킬렌기(예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 아이소-프로필렌)이다.

[0019] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기(예를 들어, -O-(C_1-C_{12} 알킬), -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_1-C_6 알킬) 또는 -O-(C_1-C_3 알킬)을 지칭한다. 알콕시기의 비제한적 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소-프로폭시, n-뷰톡시, sec-뷰톡시, n-펜톡시, n-헥속시 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 알콕시는 -O-(C_1-C_3 알킬) 기, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시이다.

[0020] 용어 "사이클로알킬"은, 일부 실시형태에서, 3 내지 14개의 탄소 원자(예를 들어, C_3-C_{14} 사이클로알킬), 또는 3 내지 10개의 탄소 원자(예를 들어, C_3-C_{10} 사이클로알킬), 또는 3 내지 8개의 탄소 원자(예를 들어, C_3-C_8 사이클로알킬), 또는 3 내지 6개의 탄소 원자(예를 들어, C_3-C_6 사이클로알킬) 또는 4 내지 6개의 탄소 원자(예를 들어, C_4-C_6 사이클로알킬), 또는 5 내지 6개의 탄소 원자(예를 들어, C_5-C_6 사이클로알킬)를 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 탄화수소 고리계를 지칭한다. 사이클로알킬기는 포화되거나, 하나 이상의 불포화 지점(즉, 탄소-탄소 이중 및/또는 삼중 결합)을 특징으로 할 수 있고, 단, 불포화 지점은 방향족 시스템을 생성하지 않는다. 단환식 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로헥신일, 사이클로헵틸, 사이클로헵텐일, 사이클로헵타다이엔일, 사이클로옥틸, 사이클로옥텐일, 사이클로옥타다이엔일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이환식 및 다환식 사이클로알킬기의 고리는 축합, 브리지 또는 스피로환식일 수 있다. 이환식, 스피로환식 및 다환식 탄화수소기의 비제한적 예는 바이사이클로[3.1.0]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 아다만틸, 인단일, 스피로[5.5]운데칸, 스피로[2.2]펜탄, 스피로[2.2]펜타다이엔, 스피로[2.3]헥산, 스피로[3.3]헵탄, 스피로[2.5]옥탄, 스피로[2.2]펜타다이엔 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 사이클로알킬기는 단환식 C_3-C_6 사이클로알킬 모이어티(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실), 또는 이환식 C_6-C_8 사이클로알킬 모이어티(예를 들어, 스피로[2.3]헥산, 스피로[3.3]헵탄 또는 바이사이클로[3.1.0]헥산)이다.

[0021] 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 일부 실시형태에서, 3 내지 14원(예를 들어, 3- 내지 14-원 헤테로사이클), 또는 3 내지 10원(예를 들어, 3- 내지 10-원 헤테로사이클), 또는 3 내지 8원(예를 들어, 3- 내지 8-원 헤테로사이클) 또는 3 내지 6원(예를 들어, 3- 내지 6-원 헤테로사이클), 또는 4 내지 6원(예를 들어, 4- 내지 6-원 헤테로사이클)을 갖고, 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로부터 선택된 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 내지 2개 또는 1개의 헤테로원자를 갖는, 비방향족 단환식, 이환식 또는 다환식 사이클로알킬 고리를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기의 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화된(예를 들어, N-옥사이드(N^+-O^-), 설폭사이드(S=O) 또는 설폰($S(=O)_2$))이고, 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화된다. 헤테로사이클로알킬기는 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 지점(예를 들어, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합, 탄소-탄소 삼중 결합, 탄소-질소 이중 결합 및/또는 질소-질소 이중 결합)을 특징으로 하고, 단, 불포화 지점은 방향족 시스템을 생성하지 않는다. 이환식 및 다환식 헤테로사이클로알킬기의 고리는 축합, 브리지 또는 스피로환식일 수 있다. 헤테로사이클로알킬기의 비제한적 예는 아지리딘, 옥시란, 티란, 티에탄, 설포란, 아이소티아졸리딘, 아이소티아졸리딘 1,1-다이옥사이드, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 다이옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-다이옥산, 몰폴린, 티오몰폴린, 티오몰폴린-S-옥사이드, 티오몰폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 3,4,5,6-테트라하이드로피리다진, 피란, 테트라하이드로피란, 데카하이드로아이소퀴놀린, 3-피롤린, 티오피란, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로티오펜, 퀴뉴클리딘, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 1-옥사스피

로[3.3]헵탄, 6-아자스피로[3.4]옥탄, 2-티아스피로[3.3]헵탄 2,2-다이옥사이드 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬기는 화학적으로 허용되는 경우 고리 탄소 원자 또는 고리 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 헤테로사이클로알킬기는 N, O, S, S=O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1 또는 2개의 해태로 원자 또는 헤테로원자기를 갖는 단환식 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 모이어티 또는 이환식 6- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 모이어티(예를 들어, 아지리딘, 옥세탄, 피페리딘, 피페라진, 몰폴린, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 설포란, 티에탄, 티에탄 1-옥사이드, 티에탄 1,1-다이옥사이드, 2-티아스피로[3.3]헵탄 2,2-다이옥사이드)이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 단환식 3- 내지-6-원 헤테로사이클로알킬 모이어티, 또는 이환식 6- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 모이어티(예를 들어, 옥세탄, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 설포란, 티에탄 1,1-다이옥사이드 또는 2-티아스피로[3.3]헵탄 2,2-다이옥사이드)이다.

[0022] 용어 "헤테로아릴"은, 일부 실시형태에서, 5 내지 14(즉, 5- 내지 14-원 헤테로아릴), 또는 5 내지 10(즉, 5- 내지 10-원 헤테로아릴), 또는 5 내지 6(즉, 5- 내지 6-원 헤테로아릴)원(즉, 고리 꼭지점)을 갖고, 질소(N), 산소(O), 황(S)으로부터 선택된 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 내지 2개, 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 축합된 이환식 방향족기(또는 고리)를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화된(예를 들어, N-옥사이드(N^+-O^-), 설폭사이드(S=O) 또는 설폰($S(=O)_2$))이고, 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화된다. 헤테로아릴기는 화학적으로 허용되는 경우 헤테로아릴기의 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 헤테로아릴기의 비제한적 예는 피리딜, 피리다진일, 피라진일, 피리미딘일, 트라이아진일, 퓨린일, 티에노피리딘일, 티에노피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 이미다조피리딘, 아이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리딘일, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아다이아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 퓨릴, 티엔일 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단환식 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 모이어티(예를 들어, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴)이다.

[0023] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 명세서에 도시된 임의의 화학 구조에서 단일, 이중 또는 삼중 결합을 가로지르는 물결선 ""은, 분자의 나머지에 대한 단일, 이중 또는 삼중 결합의 부착지점이 단일, 이중 또는 삼중 결합을 구성하는 원자 중 하나를 통한다는 것을 표시한다. 추가로, 치환체에서 고리(예를 들어, 페닐 고리)의 중심으로 연장되는 결합은 임의의 이용 가능한 고리 꼭지점에서 고리에 대한 해당 치환체의 부착을 나타내는 것, 즉, 고리에 대한 치환체의 부착이 화학적으로 안정한 배열을 초래한다는 것을 의미한다.

[0024] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 다른 치환체의 부분으로서, 달리 언급되지 않는 한, 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원소를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 1개 이상의 할로겐(들)로 치환된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "C_1-C_6 할로알킬"은 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 4-클로로뷰틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 할로알킬은 1 내지 3개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, 할로알킬은 $-CF_3$이다.

[0025] 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 IIa-1, 화학식 IIb, 화학식 IIb-1, 화학식 III, 화학식 IIIa, 화학식 IIIa-1, 화학식 IIIb, 화학식 IIIb-1, 화학식 IIIc, 화학식 IIIc-1, 화학식 IIId, 화학식 IIId-1, 화학식 IIIe, 화학식 IIIe-1, 화학식 IIIf 또는 화학식 IIIf-1의 화합물)은 이들의 중성 형태로, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 다형체 또는 용매화물로 존재할 수 있다.

[0026] 본 명세서에 언급되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환체에 따라서, 상대적으로 비독성인 산 또는 염기에 의해 제조된 본 개시내용에 따른 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 산성인 작용기를 포함할 때, 염기부가염은 있는 그대로(neat) 또는 적합한 비활성 분위기에서 충분량의 목적하는 염기와 이러한 화합물의 중성 형태를 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로-허용 가능한 무기 염기로부터 유래된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 2가 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 약제학적으로-허용

가능한 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 환식 아민, 자연 발생적 아민 등, 예컨대, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-에틸몰폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 몰폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등을 포함하는 1차, 2차 및 3차 아민의 염을 포함한다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용기를 포함할 때, 산부가염은 있는 그대로 또는 적합한 비활성 분위기에서 충분량의 목적하는 산과 이러한 화합물의 중성 형태를 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산부가염의 예는 염산, 브로민화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 아이오딘화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 것뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 아이소뷰티르산, 말론산, 벤조산, 수베르산, 퓨마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 상대적 비독성 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19] 참조). 본 개시내용의 특정 구체적 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되게 하는 염기성 작용기와 산성 작용기를 둘 다 포함한다.

[0027] 화합물의 중성 형태는 염과 염기 또는 산을 접촉시키고, 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리시킴으로써 재생성될 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매 중의 용해도와 같은 특정 물리적 특성이 다른 염 형태와 다르지만, 그렇지 않으면 염은 본 개시내용의 목적상 화합물의 모 형태와 동일하다.

[0028] 본 개시내용은 프로드러그 형태인 화합물을 상정한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 프로드러그는 용이하게 화학적 변화를 거쳐서 본 개시내용의 화합물을 제공하는 것이다. 일반적으로, 프로드러그는 생체내에서 절단되어 본 개시내용의 화합물을 생성하는 모이어티를 포함한다.

[0029] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체)를 상정한다. 예를 들어, 본 개시내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(카이랄 센터); 라세미체, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 갖고, 이들은 모두 본 개시내용의 범주 내에 포괄되는 것으로 의도된다. 입체이성질체 형태는 절대 입체화학에 관해, (*R*) 또는 (*S*)로 정의될 수 있고/있거나 파선 및/또는 웨지를 사용하여 도시된다. 입체화학적 도시(예를 들어, 파선, ┈┈┈ 및/또는 쐐기, ▬ 를 이용)가 화학 구조에 나타내거나, 입체화학적 배치(예를 들어, (*R*) 및 (*S*) 표기 이용)가 화학명에 사용될 때, 달리 표시되지 않는 한, 나타낸 입체이성질체가 존재하고 하나 이상의 다른 이성질체(들)(예를 들어, 존재하는 경우 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)가 실질적으로 없다는 것을 의미한다. 다른 이성질체(들)가 "실질적으로 없는"은 표시된 이성질체 대 다른 이성질체(들)의 적어도 70/30 비, 더 바람직하게는 80/20, 90/10 또는 95/5 이상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 표시된 이성질체는 적어도 99%의 양으로 존재할 것이다. 실선(━━━)으로 도시되는 비대칭 탄소에 대한 화학 결합은 해당 탄소 원자에서 모든 가능한 입체이성질체(예를 들어, 파선 또는 쐐기를 이용하여 확인된 입체이성질체)가 포함된다는 것을 나타낸다. 이러한 예에서, 화합물은 라세미체 혼합물, 스칼레믹(scalemic) 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0030] 본 개시내용의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비천연 비율을 포함할 수 있다. 동위원소의 비천연 비율은 자연에서 발견되는 양에서 100%의 당해 원자로 이루어진 양까지의 범위로 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어, 삼중수소(^{3}H), 아이오딘-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C), 또는 비-방사성 동위원소, 예컨대, 중수소(^{2}H) 또는 탄소-13(^{13}C)을 혼입할 수 있다. 이러한 동위원소 변형은 본 명세서의 다른 곳에 기재된 것에 대한 추가적인 효용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물의 동위원소 변형은 진단 및/또는 영상화 시약으로서, 또는 세포독성/방사성독성 치료제로서를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 추가적인 효용을 발견할 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 화합물의 동위원소 변형은 치료 동안 향상된 안전성, 내약성 또는 효능에 기여할 수 있는 변경된 약물동태학 및 약력학을 가질 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든 아니든, 본 개시내용의 범주 내에 포괄되는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 하나 이상의 중수소 원자를 특징으로 한다.

[0031] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간 또는 비인간 동물(예를 들어, 포유류)를 지칭하기 위해 상호 호환 가능하게 사용된다.

[0032] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 상기 용어가 적용되는 질환, 장애 또는 병태, 또는 이와 관련된 증상 중 적어도 하나의 일시적 또는 영구적 악화를 제거, 감소, 억제, 완화, 개선 또는 방지하는 작용 과정을 지칭한다. 치료는 특정 치료를 받지 않은 경우 예상되는 생존에 비해서 또는 질환에 대한 공개된 표준 치유 요법에 비해서 증상의 경감, 질환 정도의 감소, 활성 질환의 저해(예를 들어, 질환, 장애 또는 병태 또는 이와 관련된 임상 증상의 발생 또는 추가적인 발생의 저지), 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 삶의 질 개선 및/또는 대상체의 생존 연장을 포함한다.

[0033] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료를 필요로 하는"은 의사 또는 다른 간호 제공자에 의해 이루어진, 대상체가 치료를 필요로 하거나, 필요로 할 것이거나, 치료로부터 유익을 얻는다는 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식 영역 내에 있는 다양한 인자에 기반하여 이루어진다.

[0034] 용어 "예방하다", "예방하는", "방지", "예방" 등은 일반적으로 특정 질환, 장애 또는 병태를 갖는 성향이 있는 대상체와 관련하여 (예를 들어, 임상 증상의 부재에 의해 결정되는 바와 같이) 대상체의 질환, 장애, 병태 등의 발생 위험을 일시적 또는 영구적으로 방지, 억제, 저해 또는 감소시키거나 이의 발병을 지연시키기 위한 방식으로 (예를 들어, 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상의 발병 전에) 개시되는 작용 과정을 지칭한다. 특정 예에서, 상기 용어는 또한 질환, 장애 또는 병태의 진행을 늦추거나 이의 진행을 해롭거나 또는 달리 원치않는 상태로 저해하는 것을 지칭한다. 예방은 또한 해당 질환, 장애, 병태 또는 증상의 재발을 방지하기 위해 대상체가 질환, 장애, 병태 또는 이와 관련된 증상에 대해 치료받은 후에 대상체에서 개시되는 작용 과정을 지칭한다.

[0035] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "예방을 필요로 하는"은 의사 또는 다른 돌봄 제공자에 의해 이루어진, 대상체가 치료를 필요로 하거나, 필요로 할 것이거나, 예방적 간호로부터 유익을 얻는다는 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식 영역 내에 있는 다양한 인자에 기반하여 이루어진다. 일 실시형태에서, 예방을 필요로 하는 대상체는 유전적 소인으로 인해 예방되어야 하는 질환, 병태 또는 장애를 갖기 쉬울 수 있다.

[0036] 어구 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대상체에게 투여될 때 질환, 장애 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 개선, 제거, 감소 또는 줄어듦과 같은 측정 가능하고 유리한 효과를 달성하는 제제(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 진행 및/또는 증식을 감소시키거나, 늦추거나 중단시킬 수 있는 대상체에게 투여되는 제제의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 관련 생리적 효과를 측정함으로써 확인될 수 있고, 이는 투약 요법 및 대상체 병태의 진단 분석 등과 관련하여 조절될 수 있다. 예로서, 투여 후 특정 시간에 본 개시내용에 따른 화합물(또는 이의 대사물질)의 혈청 수준 측정은 치료적 유효량이 사용되었는지의 여부를 나타낼 수 있다.

[0037] 용어 "HIF-2α의 저해제" 및 "HIF-2α 저해제"는 상호 호환 가능하게 사용될 수 있고, 직접적으로 또는 간접적으로 HIF-2α의 기능 또는 활성을 감소시키는 분자의 능력을 지칭한다. HIF-2α의 저해제는 단백질 이량체화를 방해하여, HIF-2α의 전사 활성을 감소시킬 수 있다.

[0038] "실질적으로 순수한"은 구성성분(예를 들어, 본 개시내용에 따른 화합물)이 조성물의 총 함량의 약 50% 초과, 전형적으로는 총 함량의 약 60% 초과를 구성한다는 것을 나타낸다. 더 전형적으로는, "실질적으로 순수한"은 총 조성물의 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90% 이상이 관심 구성성분인 조성물을 지칭한다. 일부 경우에, 관심 구성성분은 조성물의 총 함량의 약 90% 초과 또는 약 95% 초과를 구성할 것이다.

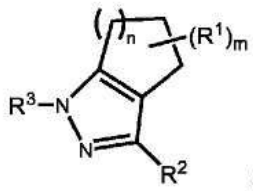
[0039] 본 명세서에 제공된 화합물은, 예를 들어, 간세포 안정성, 제거율, PXR 아고니즘(agonism) 및 CYP에 대한 저해를 포함하는 유리한 약물동태학 프로파일을 가질 수 있다.

[0040] 본 명세서에 제공된 화합물은 낮은 혈청 배수 이동값을 가질 수 있다. 혈청 배수 이동값은 100% 혈청 중 HIF-2α에 대한 효력(즉, IC50) 대 무혈청 조건 중 HIF-2α에 대한 효력의 비를 반영한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 약 25 이하, 약 24 이하, 약 23 이하, 약 22 이하, 약 21 이하, 약 20 이하의 혈청 배수 이동 값, 예컨대, 약 20 이하, 약 19 이하, 약 18 이하, 약 17 이하, 약 16 이하, 약 15 이하, 약 14 이하, 약 13 이하, 약 12 이하, 약 11 이하, 약 10 이하, 약 9 이하, 약 8 이하, 약 7 이하, 약 6 이하, 약 5 이하, 약 4 이하, 약 3 이하 또는 약 2 이하의 혈청 배수 이동 값을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 혈청 배수 이동값은 약 10 이하이다. 다른 실시형태에서, 혈청 배수 이동 값은 약 5 이하이다.

[0041] **본 개시내용의 화합물**

[0042] 본 개시내용은 저산소증-유도인자(HIF) 전사인자, 특히 HIF-2α의 활성을 저해하는 화합물에 관한 것이다.

[0043] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



(화학식 I)

[0044]

[0045] 식 중:

[0046] n은 1 또는 2이고;

[0047] m은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고, 단, n이 1일 때, m은 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

[0048] 각각의 R^1은 할로, -OH 및 -O-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0049] R^2는 -C_1-C_6 알킬, -CN 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되되, -C_1-C_6 알킬 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며;

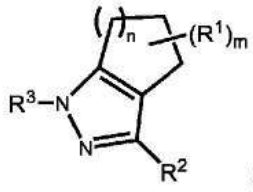
[0050] R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 -C_1-C_2 알킬, -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_8 사이클로알킬, N, O, S, S(=O) 및 S(=O)$_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -Y-(-C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(-C_3-C_6 사이클로알킬), N, O, S, S(=O)및 S(=O)$_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐), 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되되, -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬, -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -Y-(-C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(-C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐) 및 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환되고;

[0051] 각각의 R^4는 할로, -C_1-C_6 알킬, -CN, -C_1-C_6 할로알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되되, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며;

[0052] X는 -C_2-C_3 알킬렌-이고; 그리고

[0053] Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다.

[0054] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:



(화학식 I)

[0055]

[0056] 식 중:

[0057] n은 1 또는 2이고;

[0058] m은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고, 단, n이 1일 때, m은 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

[0059] 각각의 R^1은 할로, -OH 및 -O-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0060] R^2는 -C_1-C_6 알킬, -CN 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되되, -C_1-C_6 알킬 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며;

[0061] R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 -C_1-C_2 알킬, -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬, -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬), N, O, S, S(=O), S(=O)$_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬) 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되되, -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬, -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬) 및 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환되고;

[0062] 각각의 R^4는 할로, -C_1-C_6 알킬, -CN, -C_1-C_6 할로알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되되, -O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며; 그리고

[0063] Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다.

[0064] 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이되, R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 -C_1-C_2 알킬, -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_8 사이클로알킬, N, O, S, S(=O) 및 S(=O)$_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬), N, O, S, S(=O) 및 S(=O)$_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐), 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 -Y-(5-원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되되, -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬, -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐) 및 -Y-(5-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환된다.

[0065] 일부 실시형태에서, m은 2, 3 또는 4이다. 일부 실시형태에서, m은 2이다. 일부 실시형태에서, m은 3이다. 일부 실시형태에서, m은 4이다.

[0066] 하나 이상의 실시형태에서, 화학식 I에 따른 화합물은 하기 화학식 II에 따른 구조를 갖는다:

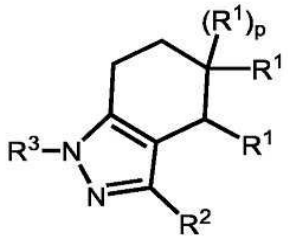
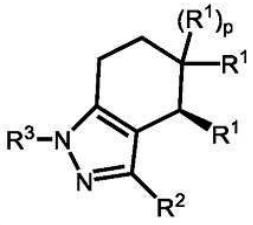


(화합물 II)

[0067]

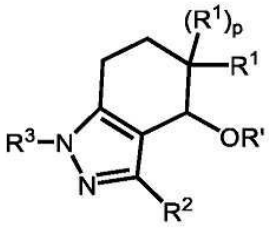
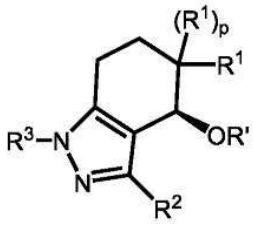
[0068] 식 중, m, R^1, R^2 및 R^3은 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0069] 하나 이상의 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II에 따른 화합물은 하기 화학식 IIa 또는 화학식 IIa-1에 따른 구조를 갖는다:

[0070]  (화합물 IIa),  (화합물 IIa-1);

[0071] 식 중, p는 0 또는 1이고; 기의 나머지는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0072] 일부 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 IIa의 화합물은 하기 화학식 IIb 또는 화학식 IIb-1에 따른 구조를 갖는다:

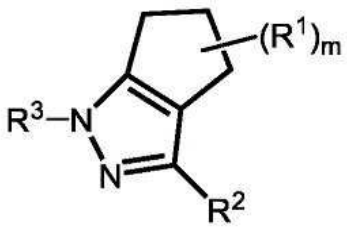
[0073]  (화합물 IIb),  (화합물 IIb-1);

[0074] 식 중, p는 0 또는 1이고; R'는 H 또는 $-C_1-C_3$ 알킬이며; 기의 나머지는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0075] 화학식 IIb 또는 화학식 IIb-1의 화합물의 일부 실시형태에서, R'는 H이다.

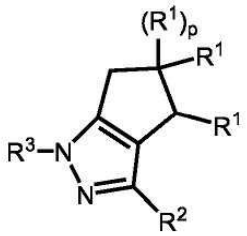
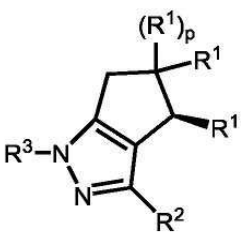
[0076] 화학식 IIb 또는 화학식 IIb-1의 화합물의 일부 실시형태에서, 각각의 R^1은 할로이다.

[0077] 하나 이상의 실시형태에서, 화학식 I에 따른 화합물은 하기 화학식 III에 따른 구조를 갖는다:

[0078]  (화합물 III)

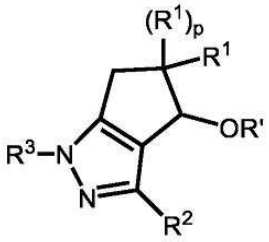
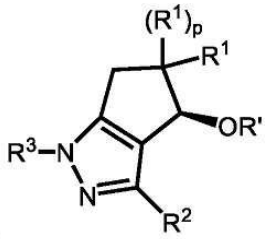
[0079] 식 중, m, R^1, R^2 및 R^3은 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0080] 하나 이상의 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 III에 따른 화합물은 하기 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIa-1에 따른 구조를 갖는다:

[0081]  (화합물 IIIa),  (화합물 IIIa-1);

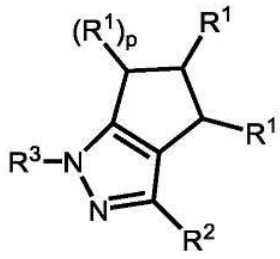
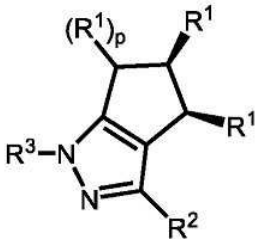
[0082] 식 중, p는 0 또는 1이고, 기의 나머지는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0083] 일부 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 III 또는 화학식 IIIa에 따른 화합물은 하기 화학식 IIIb 또는 화학식 IIIb-1에 따른 구조를 갖는다:

[0084]  (화합물 IIIb),  (화합물 IIIb-1);

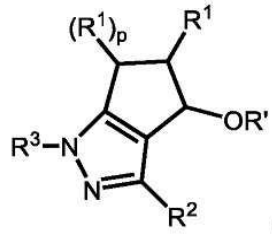
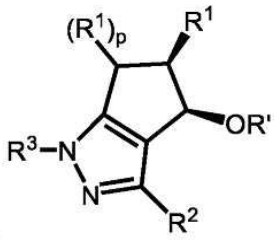
[0085] 식 중, p는 0 또는 1이고; R'는 H 또는 -C_1-C_3 알킬이며; 기의 나머지는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0086] 일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 III에 따른 화합물은 하기 화학식 IIIc 또는 화학식 IIIc-1에 따른 구조를 갖는다:

[0087]  (화합물 IIIc),  (화합물 IIIc-1).

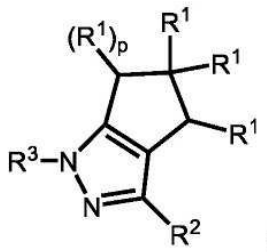
[0088] 식 중, p는 0 또는 1이고, 기의 나머지는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0089] 일부 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 III 또는 화학식 IIIc에 따른 화합물은 화학식 IIId 또는 화학식 IIId-1에 따른 구조를 갖는다:

[0090]  (화합물 IIId),  (화합물 IIId-1);

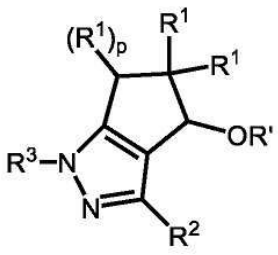
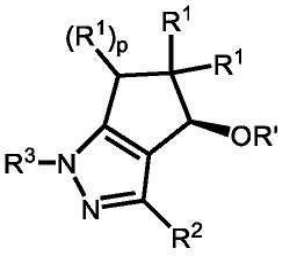
[0091] 식 중, p는 0 또는 1이고; R'는 H 또는 -C_1-C_3 알킬이며; 기의 나머지는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0092] 일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 III에 따른 화합물은 화학식 IIIe 또는 화학식 IIIe-1에 따른 구조를 갖는다:

[0093]  (화합물 IIIe),  (화합물 IIIe-1);

[0094] 식 중, p는 0 또는 1이고, 기의 나머지는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0095] 일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 III에 따른 화합물은 상기 화학식 IIIf 또는 화학식 IIIf-1에 따른 구조를 갖는다:

[0096]  (화합물 IIIf),  (화합물 IIIf-1);

[0097] 식 중, p는 0 또는 1이고; R'는 H 또는 -C_1-C_3 알킬이며; 기의 나머지는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다.

[0098] 화학식 IIIb의 화합물의 일부 실시형태에서, R'는 H이다.

[0099] 화학식 IIIb의 화합물의 일부 실시형태에서, 각각의 R^1은 할로이다.

[0100] 화학식 IIIb, 화학식 IIIb-1, 화학식 IIId, 화학식 IIId-1, 화학식 IIIf 또는 화학식 IIIf-1의 화합물의 일부 실시형태에서, R'는 H이다.

[0101] 화학식 IIIb, 화학식 IIIb-1, 화학식 IIId, 화학식 IIId-1, 화학식 IIIf 또는 화학식 IIIf-1의 화합물의 일부 실시형태에서, 각각의 R^1은 할로이다.

[0102] 화학식 IIa, 화학식 IIa-1, 화학식 IIb, 화학식 IIb-1, 화학식 IIIa, 화학식 IIIa-1, 화학식 IIIb, 화학식 IIIb-1, 화학식 IIId, 화학식 IIId-1, 화학식 IIIf 또는 화학식 IIIf-1의 화합물의 일부 실시형태에서, p는 1이다.

[0103] 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 각각의 R^1은 독립적으로 할로 또는 -OH이고; R^2는 0 내지 3개의 할로로 치환된 -C_1-C_6 알킬이며; R^3은 -C_1-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬 또는 -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬)이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^4로 치환되며; 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -C_1-C_6 할로알킬, -O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬) 또는 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)이되, -O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)는 0 내지 3개의 할로로 치환되고; Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1 내지 3개의 할로로 치환된 -C_1-C_6 알킬이다.

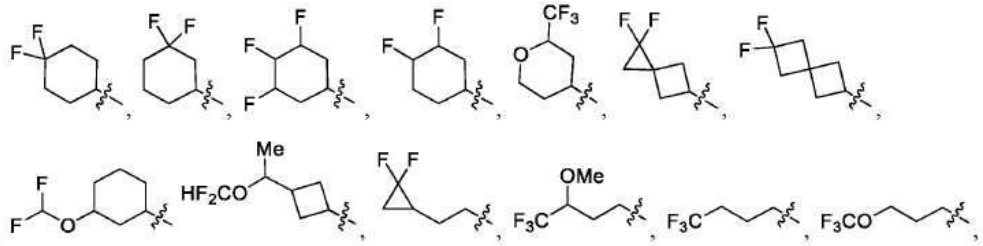
[0104] 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 각각의 R^1은 독립적으로 할로 또는 -OH이고; R^2는 0 내지 3개의 할로로 치환된 -C_1-C_6 알킬이며; R^3은 -C_1-C_6 알킬, -C_3-C_8 사이클로알킬, 산소 함유 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬)이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^4로 치환되며; 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -C_1-C_6 할로알킬, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬) 또는 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)이되, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며; Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다.

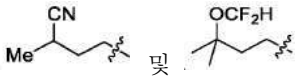
[0105] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, -O-(C_1-C_3 알킬), -S-(C_1-C_3 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되되, -O-(C_1-C_3 알킬), -S-(C_1-C_3 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)는 0 내지 3개의 할로로 치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -O-(C_1-C_3 알킬), -S-(C_1-C_3 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되되, -O-(C_1-C_3 알킬), -S-(C_1-C_3 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_3 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되고, 남아있는 기는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^4는 -F, -CN, -OCH_3, -OCF_2H, -OCF_3, -SCF_3 및 -S(O)$_2$$CF_3$로부터 독립적으로

선택된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^4는 -F, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCF_3$, $-SCF_3$ 및 $-S(O)_2CF_3$로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 IIa-1, 화학식 IIb 또는 화학식 IIb-1에 따른 구조를 갖는다.

[0106] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, $-C_1$-C_6 할로알킬, -O-(C_1-C_6 알킬) 또는 -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -O-(C_1-C_6 알킬) 및 -Y-O-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되고, 나머지 기는 화학식 I에 대해 제공되는 의미를 갖는다. 일부 실시형태에서 각각의 R^4는 독립적으로 할로, $-C_1$-C_6 할로알킬, 또는 0 내지 3개의 할로로 치환된 -O-(C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 -F, $-CF_3$, $-OCH_3$ 또는 $-OCF_3$ 또는 $-CH(CH_3)$-O-CF_3이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^4는 독립적으로 -F, $-CF_3$, $-OCH_3$ 또는 $-OCF_3$이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIb-1, IIIc, IIIc-1, IIId, IIId-1, IIIe, IIIe-1, IIIf 또는 IIIf-1의 화합물이다.

[0107] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은,

[0108] 

[0109] 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIb-1, IIIc, IIIc-1, IIId, IIId-1, IIIe, IIIe-1, IIIf 또는 IIIf-1의 화합물이다.

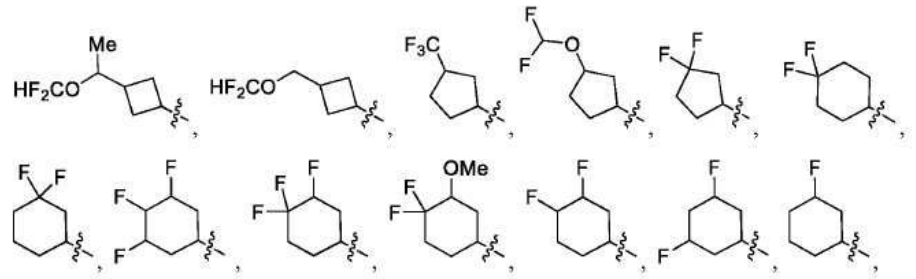
[0110] 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 각각의 R^1은 독립적으로 할로 또는 -OH이고; R^2는 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-C_1$-C_6 알킬이며; R^3은 $-C_1$-C_6 알킬, $-C_3$-C_6 사이클로알킬 또는 -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬)이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^4로 치환되며; 각각의 R^4는 할로, -CN, $-C_1$-C_6 할로알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(O)_2$-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 치환되고, -O-(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(O)_2$-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되고; Y는 $-C_1$-C_3 알킬렌-이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1 내지 3개의 할로로 치환된 $-C_1$-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 III, IIIa, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe 또는 IIIf의 화합물이다.

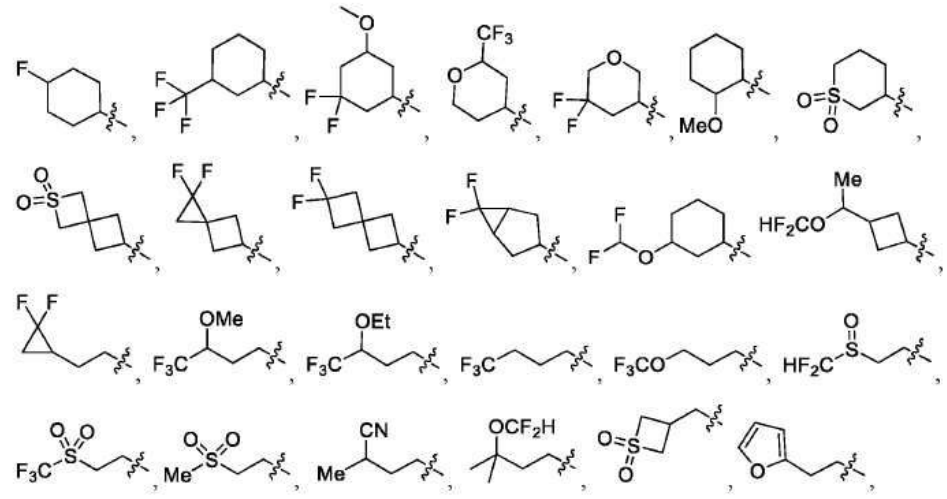
[0111] 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 각각의 R^1은 독립적으로 할로 또는 -OH이고; R^2는 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-C_1$-C_6 알킬 또는 $-S(O)_2$-(C_1-C_3 알킬)이며; R^3은 $-C_1$-C_6 알킬, $-C_3$-C_8 사이클로알킬, O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기로 치환된-3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬), O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐), 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 이들 각각은 0 내지 3개의 R^4기로 치환되며; 각각의 R^4는 할로, -CN, $-C_1$-C_6 할로알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬), 및 $-S(O)_2$-(C_1-C_6 알킬)로 독립적으로 선택되되, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬), 및 $-S(O)_2$-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되고; X는 $-C_2$-C_3 알킬렌-이며; Y는 $-C_1$-C_3 알킬렌-이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1 내지 3

개의 할로로 치환된 -C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe 또는 IIIf의 화합물이다.

[0112] 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물에 관한 것이되, 각각의 R^1은 독립적으로 할로 또는 -OH이고; R^2는 0 내지 3개의 할로로 치환된 -C_1-C_6 알킬 또는 -$S(O)_2$-(C_1-C_3 알킬)이며; R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 -C_1-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬, O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 6- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_4 사이클로알킬), O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬), -C_2-C_3 알킬렌-(페닐), 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 -C_1-C_2 알킬렌-(5-원 헤테로아릴)이고, -C_3-C_6 사이클로알킬, -6 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_4 사이클로알킬), -C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬), -C_2-C_3 알킬렌-(페닐) 및 -C_1-C_2 알킬렌-(5-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환되며; 각각의 R^4는 할로, -CN, -C_1-C_6 할로알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬), -(C_1-C_2 알킬렌)-O-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬) 및 -$S(O)_2$-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, -O-(C_1-C_6 알킬), -(C_1-C_2 알킬렌)-O-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬) 및 -$S(O)_2$-(C_1-C_6 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe 또는 IIIf의 화합물이다.

[0113] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은,

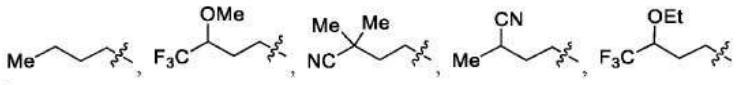
[0114] 

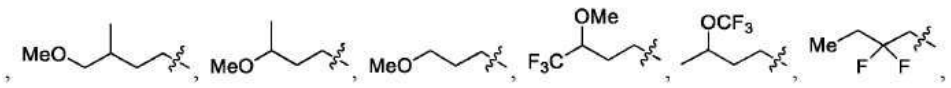
[0115] 

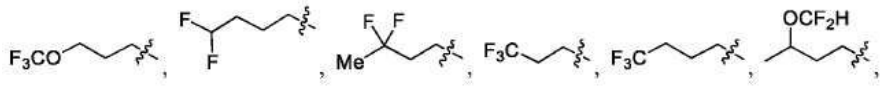
[0116]  및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIb-1, IIIc, IIIc-1, IIId, IIId-1, IIIe, IIIe-1, IIIf 또는 IIIf-1의 화합물이다.

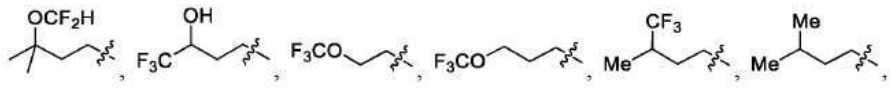
[0117] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 -C_1-C_2 알킬, 또는 0 내지 3개의 R^4로

치환된 $-C_3-C_6$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^3은

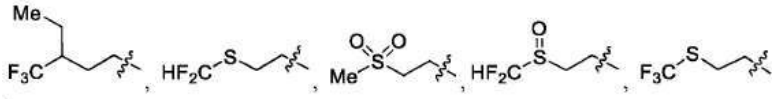




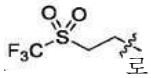




[0118]



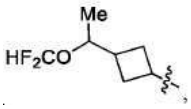
및

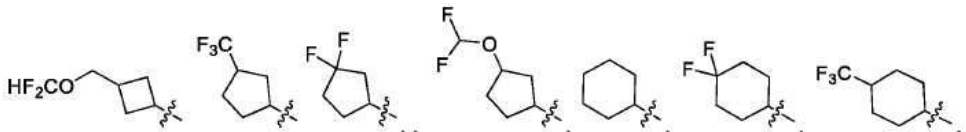


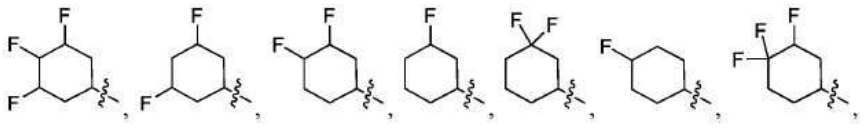
[0119] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

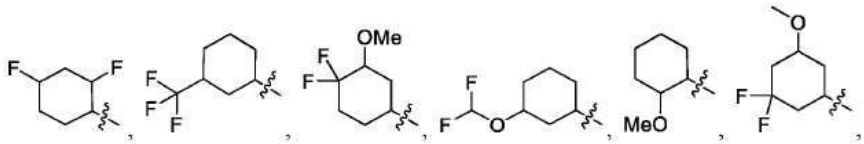
[0120] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 3개의 R^4로 치환된 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 3개의 R^4로 치환된 $-C_4-C_7$ 사이클로알킬이다.

[0121] 일부 실시형태에서, R^3은

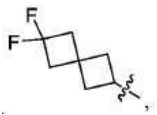


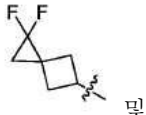




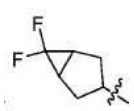


[0122]



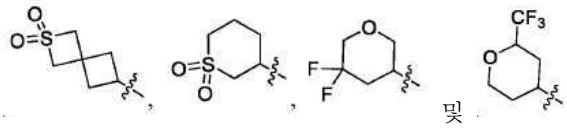


및

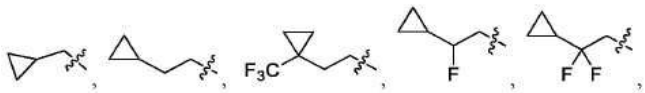


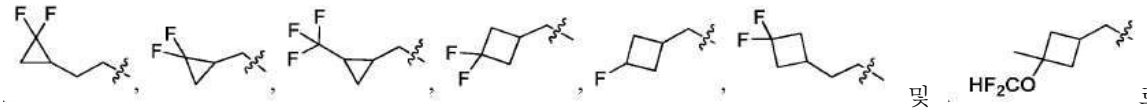
[0123] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0124] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 N, O, S, S(=O) 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이되, 상기 헤테로사이클로알킬은 0 내지 3개의 R^4로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 O 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 6- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이되, 상기 헤테로사이클로알킬은 0 내지 2개의 R^4로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 2개의 R^4로 치환된 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^3은

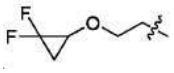

로 이루어진 군으로부터 선택된 6- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이다.

[0125] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 3개의 R^4로 치환된 -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬)이되, Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 3개의 R^4로 치환된 -C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_4 사이클로알킬)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 2개의 R^4로 치환된 -C_1-C_2 알킬렌-(C_3-C_4 사이클로알킬)이다. 일부 실시형태에서, R^3은

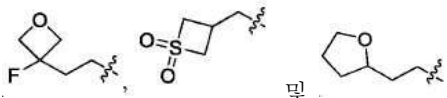


[0126] 
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

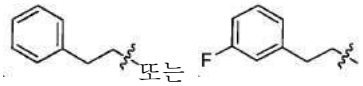
[0127] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 3개의 R^4로 치환된 -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬)이되, Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 2개의 R^4로 치환된 -(C_2 알킬렌)-O-C_3 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^3은


이다.

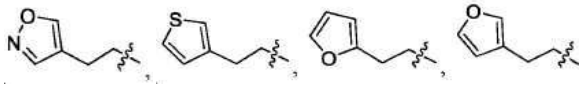
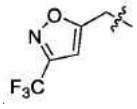
[0128] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 N, O, S, S(=O) 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬)이되, 상기 헤테로사이클로알킬은 0 내지 3개의 R^4로 치환되고, Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬)이되, 상기 -C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬)은 0 내지 3개의 R4로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬)이되, 상기 -C_1-C_2 알킬렌-(4- 내지 5-원 헤테로사이클로알킬)은 0 내지 1개의 R^4로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은

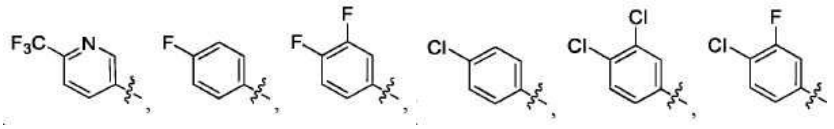
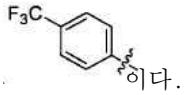

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0129] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 3개의 R^4로 치환된 -X-(페닐)이되, X는 -C_2-C_3 알킬렌-이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 3개의 R^4로 치환된 -C_2-C_3 알킬렌-(페닐)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0 내지 1개의 R^4로 치환된 -C_2-C_3 알킬렌-(페닐)이다. 일부 실시형태에서, R^3은


이다.

[0130] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이되, 상기 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환되고, Y는 -C_1-C_3 알

킬렌이다. 일부 실시형태에서, R^3은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 $-C_1-C_2$ 알킬렌-(5-원 헤테로아릴)이되, 상기 헤테로아릴은 0 내지 3개의 R^4로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 $-C_1-C_2$ 알킬렌-(5-원 헤테로아릴)이되, 상기 헤테로아릴은 0 내지 1개의 R^4로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은  또는  이다.

[0131] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서, R^3은 페닐이거나 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이되, 상기 페닐 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 0 내지 3개의 R^4로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 페닐이거나 또는 0 내지 2개의 R^4로 치환된 피리딜이다. 일부 실시형태에서, R^3은  또는  이다.

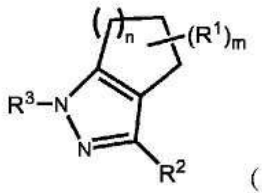
[0132] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 실시형태에서, R^2는 $-CF_3$이다.

[0133] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 실시형태에서, 적어도 1개의 R^1은 -F이다.

[0134] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 실시형태에서, 적어도 1개의 R^1은 -OH이다.

[0135] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 IIa-1, 화학식 IIb, 화학식 IIb-1, 화학식 III, 화학식 IIIa, 화학식 IIIa-1, 화학식 IIIb, 화학식 IIIb-1, 화학식 IIIc, 화학식 IIIc-1, 화학식 IIId, 화학식 IIId-1, 화학식 IIIe, 화학식 IIIe-1, 화학식 IIIf 또는 화학식 IIIf-1에 따른 구조를 갖는다.

[0136] 일부 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I에 따른 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



(화학식 I)

[0137]

[0138] 식 중:

[0139] n은 1 또는 2의 정수이고;

[0140] m은 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이고, 단, n이 1일 때, m은 7 또는 8이 아니고;

[0141] 각각의 R^1은 할로, -OH 및 $-O-(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0142] R^2는 $-C_1-C_6$ 알킬, -CN 및 $-S(O)_2-(C_1-C_3$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되되, $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-S(O)_2-(C_1-C_3$ 알킬)은 0 내지 3개의 할로로 치환되며;

[0143] R^3은 1 내지 3개의 R^4로 치환된 $-C_1-C_2$ 알킬, $-C_3-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, N, O, S, S(=O) 및 $S(=O)_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, $-Y-(C_3-C_6$ 사

이클로알킬), -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬), N, O, S, S(=O)및 S(=O)$_2$로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로원자기를 갖는 -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐), 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되되, -C_3-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬, -3- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, -Y-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-O-(C_3-C_6 사이클로알킬), -Y-(3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -X-(페닐) 및 -Y-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)은 0 내지 3개의 R^4로 치환되고;

[0144] 각각의 R^4는 할로, -C_1-C_6 알킬, -CN, -C_1-C_6 할로알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되되, -O-(C_1-C_6 알킬), -Y-O-(C_1-C_6 알킬), -S-(C_1-C_6 알킬), -S(O)-(C_1-C_6 알킬) 및 -S(O)$_2$-(C_1-C_6 알킬)은 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되며;

[0145] X는 -C_2-C_3 알킬렌-이고; 그리고

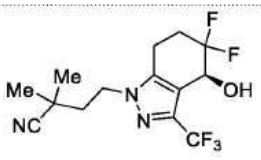
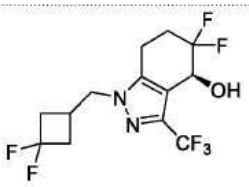
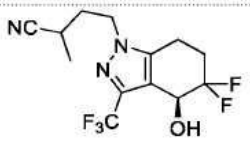
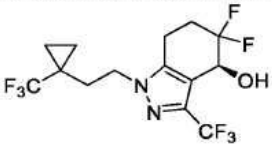
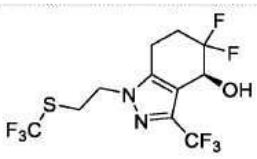
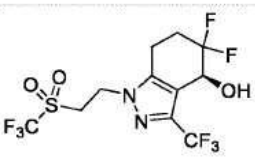
[0146] Y는 -C_1-C_3 알킬렌-이다.

[0147] 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 표 1에 제공된 화합물, 또는 이들의 임의의 입체이성질체로부터 선택된다. 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 표 1에 제공된 화합물로부터 선택된다.

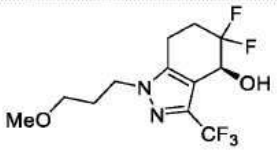
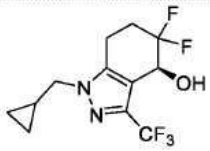
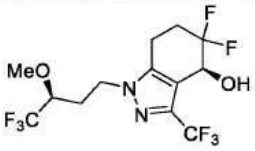
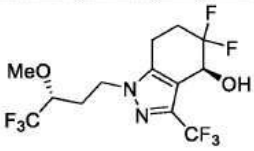
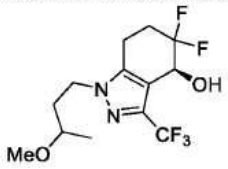
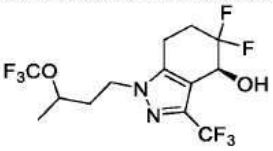
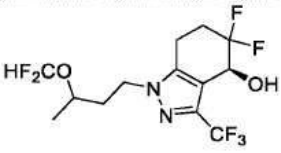
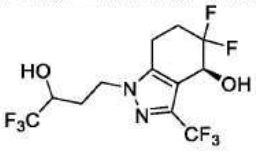
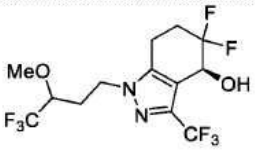
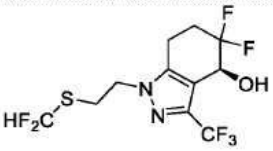
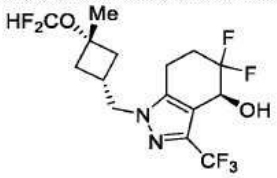
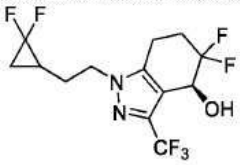
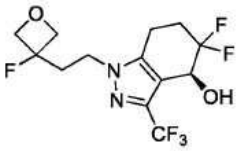
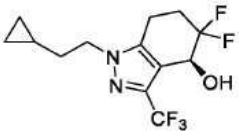
[0148] 아래의 표 1에서, 특정 실시예/용리 분획에 대한 절대 입체 화학이 아직 결정된 적이 없을 때, 항목에는 2개의 실시예 번호를 열거한다. "a" 또는 "b"로 끝나는 예시적인 숫자는 1개 초과의 이성질체를 갖는 용리 분획을 지칭한다.

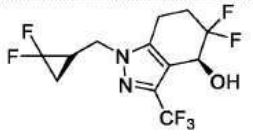
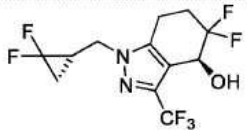
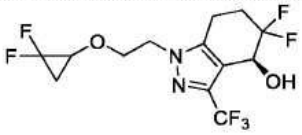
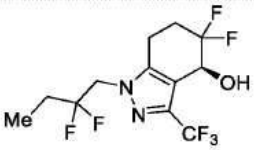
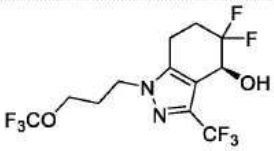
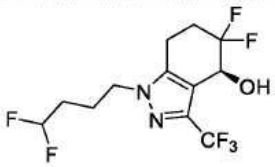
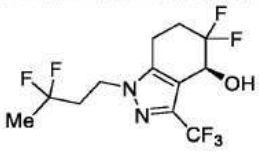
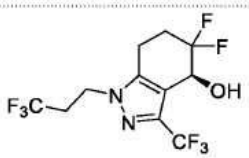
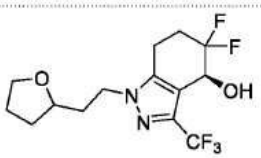
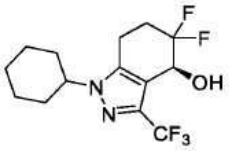
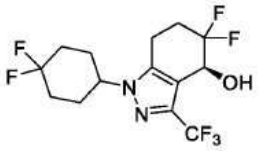
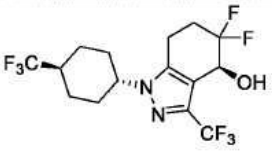
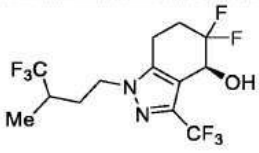
표 1

[0149]

실시예	구조	실시예	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

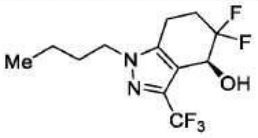
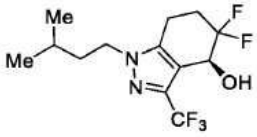
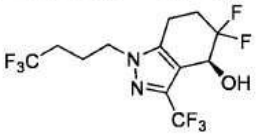
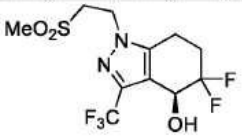
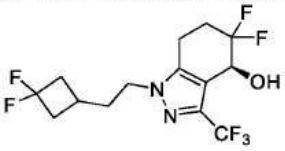
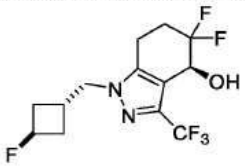
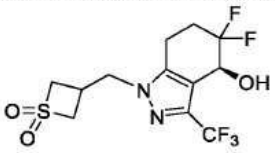
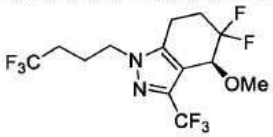
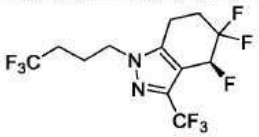
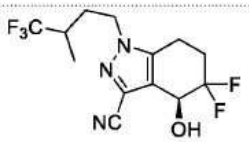
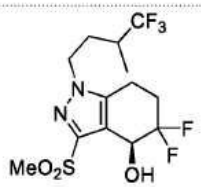
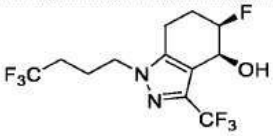
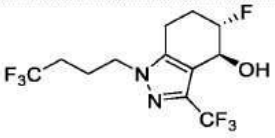
[0150]

실시예	구조	실시예	구조
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

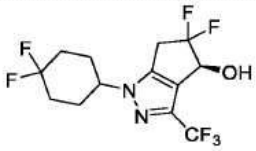
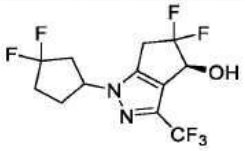
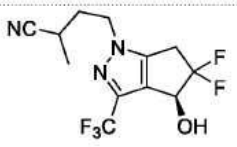
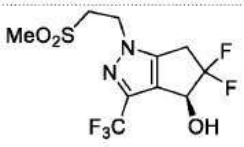
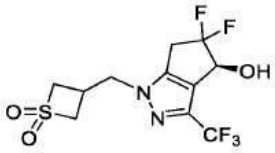
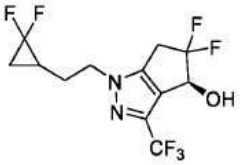
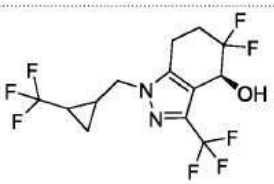
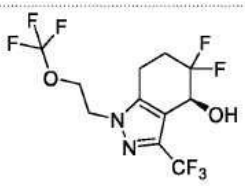
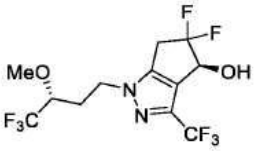
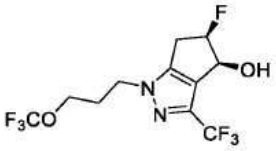
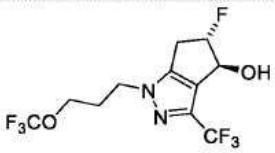
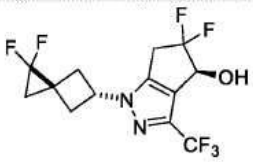
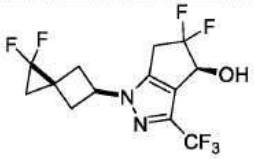
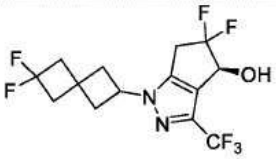
실시예	구조	실시예	구조
23/24		23/24	
25		26/27	
26/27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

[0151]

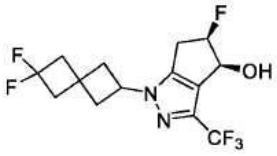
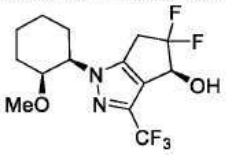
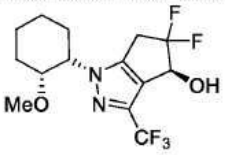
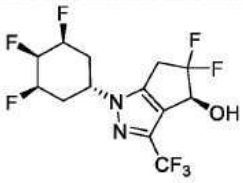
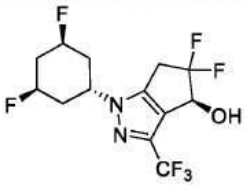
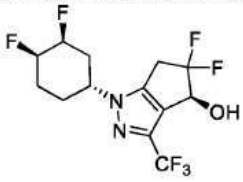
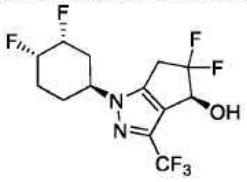
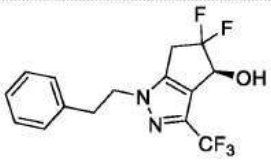
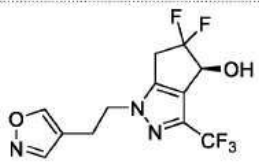
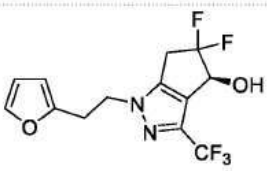
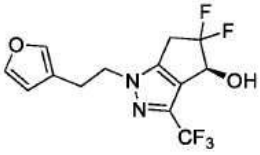
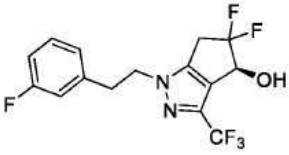
[0152]

실시예	구조	실시예	구조
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

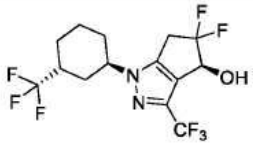
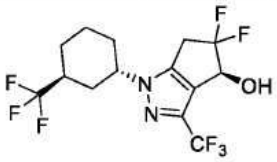
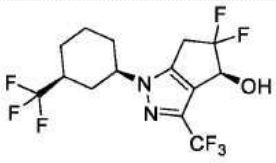
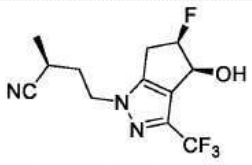
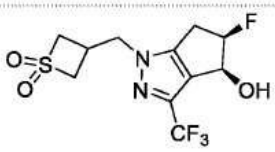
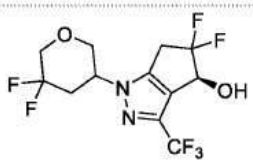
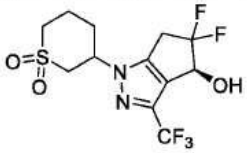
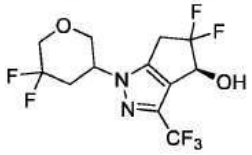
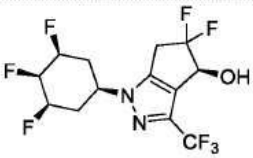
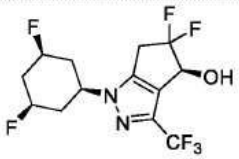
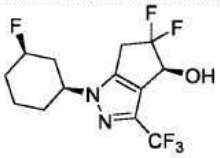
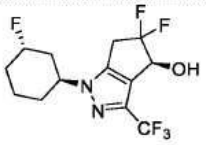
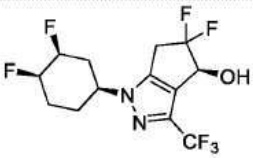
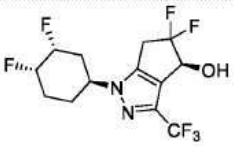
[0153]

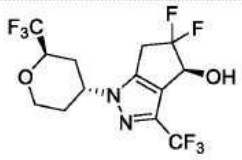
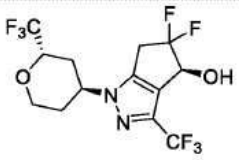
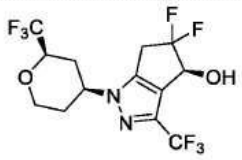
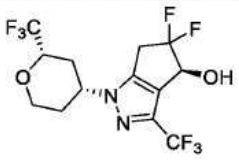
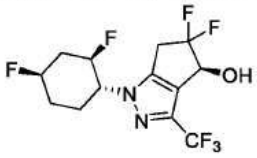
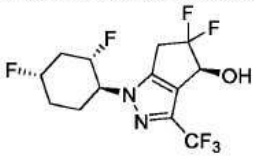
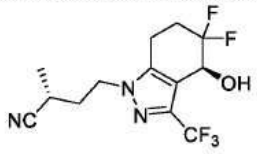
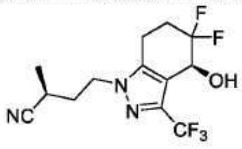
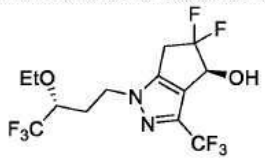
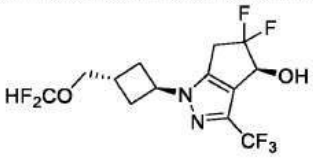
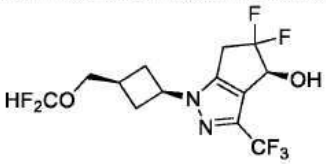
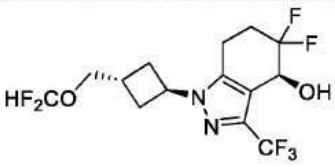
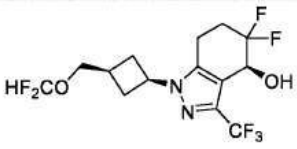
실시예	구조	실시예	구조
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

[0154]

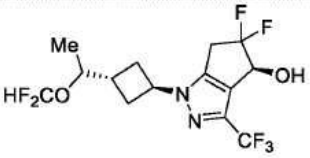
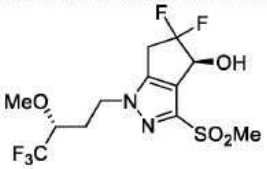
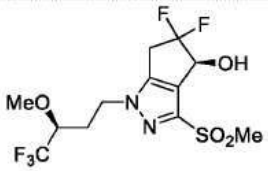
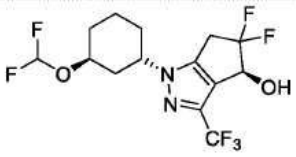
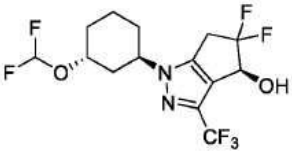
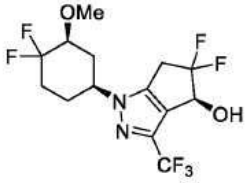
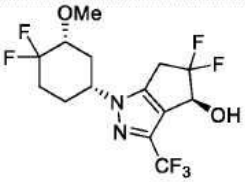
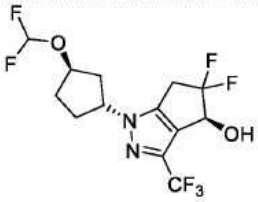
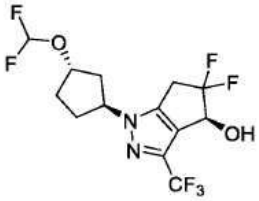
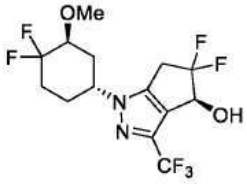
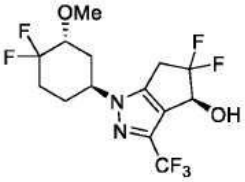
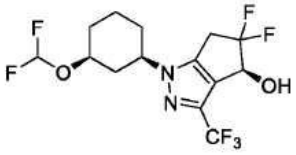
실시예	구조	실시예	구조
67		68	
69a		69b	
70		71	
72/73		72/73	
74		75	
76		77	
78		79	

[0155]

실시예	구조	실시예	구조
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	
88		89	
90a		90b	
91a		91b	

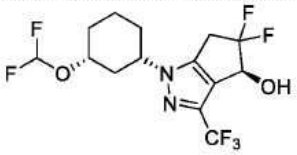
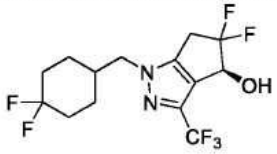
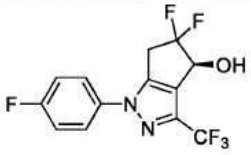
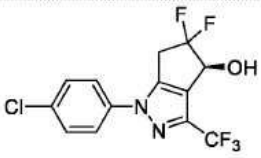
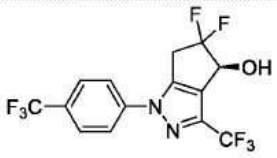
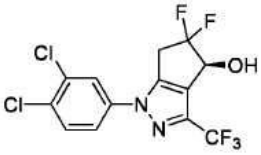
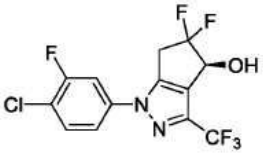
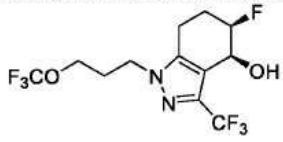
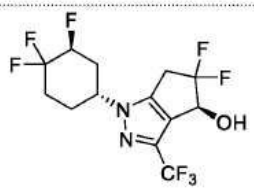
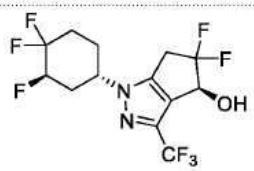
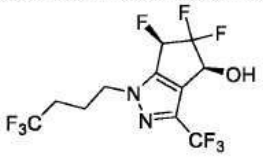
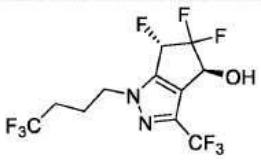
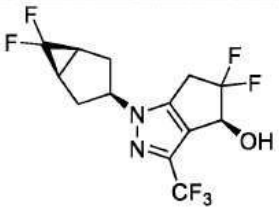
실시예	구조	실시예	구조
92/93		92/93	
94/95		94/95	
96		97/98	
97/98		99	
100		101	
102		103	
104		105	

[0156]

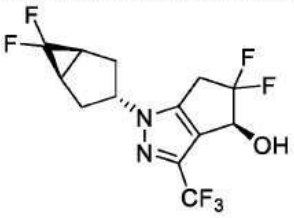
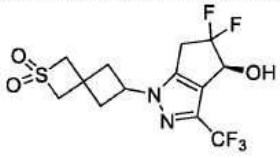
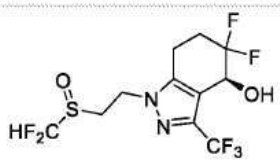
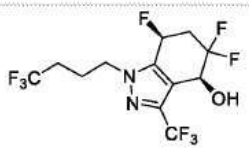
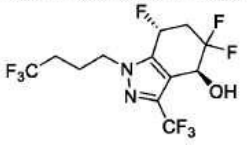
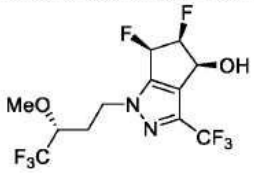
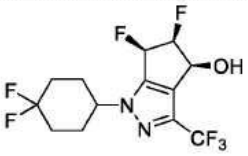
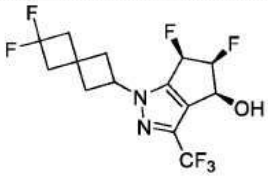
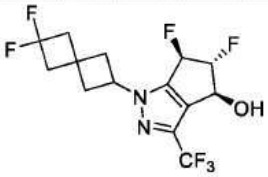
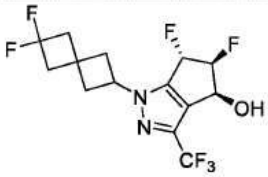
실시예	구조	실시예	구조
106		107a	
107b		108a	
108b		109a	
109b		110a	
110b		111a	
111b		112a	

[0157]

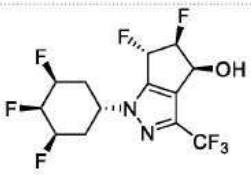
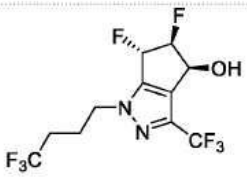
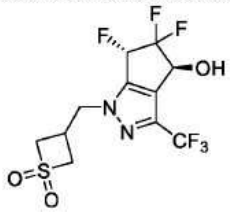
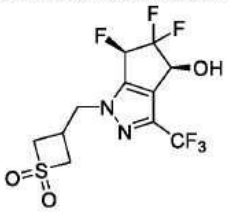
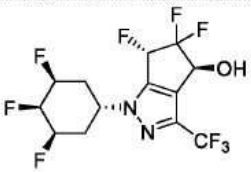
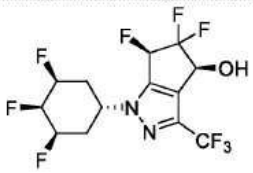
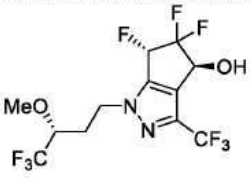
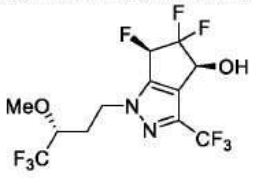
[0158]

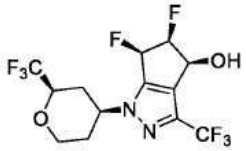
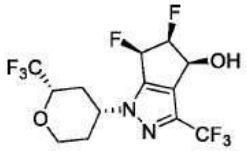
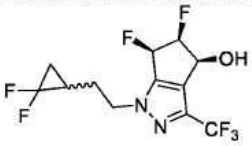
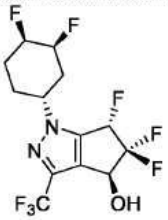
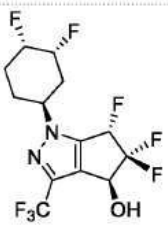
실시예	구조	실시예	구조
112b		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125/126	

[0159]

실시예	구조	실시예	구조
125/126		127	
128		129/130	
129/130		131	
132		133	
134		135	
136/137		136/137	

[0160]

실시예	구조	실시예	구조
138		139	
140		141/142	
141/142		143	
144/145		144/145	
146/147		146/147	
148/149		148/149	

실시예	구조	실시예	구조
150/151		150/151	
152		153	
154		155	
156		157	

[0161]

[0162] **치료적 및 예방적 용도**

[0163] 본 개시내용은 HIF-2α의 저해가 가능한 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 포괄한다.

[0164] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제는 HIF-2α-매개 조절장애, 예를 들어, HIF-2α 과발현 및/또는 조절장애와 관련된 해당 질환, 장애 및/또는 병태뿐만 아니라 국소 또는 전신 HIF-2α 연관 저산소증이 일반적인 해당 질환, 장애 및/또는 병태의 진행을 예방하거나, 반전시키거나, 중단하거나 늦추기 위한 유효량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 예를 들어, HIF-2α 저해에 반응성인 질환, 장애 및/또는 병태는 (i) 건강한 대조군 또는 HIF-2α 저해에 반응성이 아닌 다른 질환, 장애 및/또는 병태로부터의 유사한 샘플에 비해 하나 이상의 적합한 샘플에서의 증가된 HIF-2α 발현, (ii) 건강한 대조군 또는 HIF-2α 저해에 반응성이 아닌 다른 질환, 장애 및/또는 병태로부터의 유사한 샘플에 비해 하나 이상의 적합한 샘플에서의 HIF-1α 발현과 비교되는 증가된 HIF-2α 발현, (iii) 건강한 대조군 또는 HIF-2α 저해에 반응성이 아닌 다른 질환, 장애 및/또는 병태로부터의 유사한 샘플에 비해 하나 이상의 적합한 샘플에서의 HIF-2α에 의해 조절되는 유전자의 증가된 발현, 또는 (iv) 이들의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다. 적합한 샘플은 종양 세포, 면역 세포 등을 포함하는 조직, 혈액 또는 림프 샘플, 또는 조직, 혈액 또는 림프로부터 얻어진 풍부화된 또는 정제된 샘플; 등일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 질환, 장애 및/또는 병태는 폰-히펠-린다우(VHL)병, 암, 면역-관련 질환, 장애 또는 병태, 또는 염증-관련 질환, 장애 또는 병태, 심혈관계 질환, 신장질환 또는 대사질환을 포함한다.

[0165] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 HIF-2α-안정화 결함을 갖는 대상체를 치료하는 데 유용하다. 정상 산소군(normoxic) 조건하에서, α-서브유닛은 보존된 프롤린 잔기에서 프롤릴-4-하이드록실라제에 의해 하이드록실화되고, 후속적으로 폰 히펠-린다우 유비퀴틴 E3 리가제 복합체에 의한 분해를 위해 표적화된다. 유전자 결실(들), 돌연변이(들), 후생학적 침묵, 번역후 변형 등에 의해 야기되는 HIF-2α-안정화 결함은 HIF-2α의 증가된 안정화를 초래하고 물질대사, 혈관신생, 세포 증식 및 생존, 면역 회피, 및 염증 반응을 조절하는 유전자 발현을 비정상적으로 활성화시킨다. 예를 들어, HIF-안정화 돌연변이는 폰-히펠 린다우 유전자(*VHL*)뿐만 아니라 다른 유전자, 예컨대, 석시네이트 탈수소효소(*SDHB, SDHC, SDHD*), 퓨마르산 수화효소(*FH*), Egl 나인 동족체(Egl nine homolog 1: *EGLN1*), 및 전사 신장인자 B 서브유닛 1(*TCEB1*)뿐만 아니라 HIF-2α 그 자체를 암호

화하는 유전자에서 검출되었다: *EPAS1*. HIF-2α 안정화 결함을 갖는 대상체는 HIF-2α 조절장애와 관련된 질환, 장애 또는 병태를 가질 수 있거나, 또는 HIF-2α-안정화 결함이 없는 대상체에 비해 상기 질환, 장애 또는 병태가 발생할 증가된 위험을 가질 수 있다.

[0166] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제는 폰-히펠-린다우(VHL) 질환을 갖거나 VHL 질환과 관련된 유전자 돌연변이 또는 유전자 결실을 갖는 대상체를 치료하는 데 유용하다. 추가 실시형태에서, 대상체는 또한 암 또는 양성 종양 또는 낭종을 갖는다. VHL-관련 암은 신장 암종(전형적으로 투명세포 신장 세포 암종), 췌장 신경내분비 종양, 부신의 종양 및 크롬친화성세포종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. VHL-관련 양성 낭종 및 종양은 신장 낭종, 췌장 낭종, 정소상체 낭선종, 넓은인대 낭선종, 내림프낭 종양, 혈관모세포종 및 망막 혈관종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 대상체는 VHL 질환 및 관련된 신장 세포 암종, 중추신경계 혈관모세포종, 또는 췌장 신경내분비 종양을 갖는다.

[0167] 종양학-관련 장애. 하나 이상의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 암(예를 들어, 암종, 육종, 백혈병, 림프종 및 골수종)의 치료 및/또는 예방에서 유용하다. 특정 실시형태에서, 암은 전이성이거나, 전이성이 될 위험에 있다. 대안적으로 또는 추가로, 암은 재발성이거나 더 이상 치료에 반응하지 않을 수 있다. 본 개시내용에 의해 상정된 예시적인 암 유형은 비뇨생식관(예를 들어, 방광, 신장, 신세포암, 음경, 전립선, 고환, 폰-히펠-린다우병 등), 자궁, 자궁경부, 난소, 복막, 나팔관, 유방, 위장관(예를 들어, 식도, 구강인두, 위, 소장 또는 대장, 결장 또는 직장), 뼈, 골수, 피부(예를 들어, 골수종), 두경부, 간, 담낭, 담관, 심장, 폐, 췌장, 침샘, 부신, 갑상선, 뇌(예를 들어, 신경교종), 신경절, 중추신경계(CNS), 말초신경계(PNS), 조혈계(즉, 혈액학적 악성종양) 및 면역계(예를 들어, 비장 또는 흉선)의 암을 포함한다.

[0168] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 혈액학적 악성종양의 치료 및/또는 예방에서 유용하다. 조혈계에 영향을 미치는 예시적인 암 유형은 급성 골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, T-세포 대형 과립 림프구 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 호지킨 및 비호지킨 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종 및 다발성 골수종을 비롯한, 백혈병, 림프종 및 골수종을 포함한다.

[0169] 다른 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 고형 종양, 예를 들어, 난소암, 자궁내막암, 유방암, 폐암(소세포 또는 비소세포), 결장암, 전립선 암, 자궁경부암, 담관암, 췌장암, 위암, 식도암, 간세포 암종(간암), 신세포암종(신장암), 두경부 종양, 중피종, 흑색종, 육종 및 뇌 종양(예를 들어, 신경교종, 예컨대, 성상세포종, 핍지교종 및 교모세포종)의 치료 및/또는 예방에서 유용하다. 고형 종양은 또한 진행된 고형 종양일 수 있고, 예를 들어, 다른 해부학적 부위로 퍼지는(전이성) 악성 고형 종양은 재발성이며, 더 이상 치료 또는 이의 임의의 조합에 반응하지 않는다.

[0170] 일부 실시형태에서, 암은 결장직장, 담관, 담낭, 간 또는 췌장암이다.

[0171] 일부 실시형태에서, 암은 담관, 방광, 유방, 결장직장, 식도, 위, 폐, 신경내분비, 난소, 췌장 또는 신세포암이다.

[0172] 일부 실시형태에서, 암은 폐암, 비뇨생식기암, 위장암, 신경내분비암이다.

[0173] 일부 실시형태에서, 암은 뇌암, 유방암, 난소 암, 신장 암, 간암, 폐암, 신경내분비 암 또는 췌장암이다.

[0174] 일부 실시형태에서, 암은 유방암이다. 추가 실시형태에서, 유방암은 ERα-양성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 과발현 유방암, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0175] 일부 실시형태에서, 암은 신장암이다. 추가 실시형태에서, 신장암은 신세포암종이다. 또한 추가 실시형태에서, 신세포암종은 투명세포 신장 암종이다.

[0176] 일부 실시형태에서, 암은 폐암이다. 추가 실시형태에서, 폐암은 비소세포폐암(NSCLC)이다. 또한 추가 실시형태에서, NSCLC는 폐 편평세포 암종 또는 폐 암종이다.

[0177] 일부 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 추가 실시형태에서, 췌장암은 췌장신경내분비 종양 또는 췌장선암종이다.

[0178] 일부 실시형태에서, 암은 신경내분비 종양이다. 추가 실시형태에서, 신경내분비 종양은 췌장신경내분비 종양, 크롬친화성세포종, 부신경절종 또는 부신의 종양이다.

[0179] 일부 실시형태에서, 암은 뇌암이다. 추가 실시형태에서, 뇌암은 신경교종이다. 또한 추가 실시형태에서, 신경교

종은 성상세포종, 핍지교종 또는 교모세포종이다.

[0180] 일부 실시형태에서, 암은 담관 신생물, 결장 선암종, 결장직장 신생물, 교모세포종, 간세포 암종, 폐 편평 세포 암종, 폐 선암종, 췌장 선암종, 췌관 선암종, 췌장신경내분비 종양, 부신경절종, 크롬친화성세포종 또는 신세포 암종이다.

[0181] 본 개시내용은 또한 다른 암-관련 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 용어(들) 암-관련 질환, 장애 및 병태의 사용은 직접 또는 간접적으로 암과 관련된 병태를 광범위하게 지칭하는 것을 의미하며, 예를 들어, 혈관신생, 암 발병 전 병태, 예컨대, 이형성, 및 비암성 증식성 질환, 장애 또는 병태, 예컨대, 양성 증식성 유방 질환 및 유두종을 포함한다. 분명함을 위해, 용어(들) 암-관련 질환, 장애 및 병태는 암 그 자체를 포함하지는 않는다.

[0182] 본 개시내용의 방법은 보조요법 세팅(adjuvant setting)에서 실행될 수 있다. "보조요법 세팅"은 대상체가 증식성 질환, 특히, 암의 병력을 갖고, 일반적으로 (반드시는 아님) 수술, 방사선요법 및/또는 화학요법을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 요법에 반응성인 임상 세팅을 지칭한다. 그러나, 증식성 질환의 병력때문에, 이러한 대상체는 재발 및/또는 질환 진행 위험에 있는 것으로 간주된다. "보조요법 세팅"에서의 치료 또는 투여는 후속 치료 방식을 지칭한다. 일반적으로, 보조요법은 질환 또는 병태 재발 위험이 감소하도록 1차 치료에 더하여 주어진다. 일부 실시형태에서, 보조요법 세팅에서 본 명세서에 개시된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 암이 있거나 암의 위험에 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법 또는 암의 예방을 달성하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0183] 본 명세서에 제공된 방법은 또한 "보조요법 세팅"에서 실행될 수 있으며, 즉, 상기 방법은 1차 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 양상에서, 대상체는 이전에 치료받은 적이 있다. 다른 양상에서, 대상체는 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 양상에서, 1차 치료는 일선 요법이다. 일부 실시형태에서, 선행보조요법 세팅(neoadjuvant setting)에서 본 명세서에 개시된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 암이 있거나 암의 위험에 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법 또는 암의 예방을 달성하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0184] 본 명세서에 기재된 방법은 일선, 이선, 삼선 또는 그 이상의 치료로 나타낼 수 있다.

[0185] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제 및 적어도 1종의 추가 치료제로 증식성 병태, 암, 종양 또는 전암성 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 추가 치료제 예는 본 명세서의 다른 곳에 제시된다.

[0186] 면역- 및 염증-관련 장애. 하나 이상의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 면역-관련 또는 염증-관련 질환, 장애 및 병태의 치료 및/또는 예방에서 유용하다. 다양한 실시형태에서, 면역- 또는 염증-관련 질환, 장애 또는 병태는 관절염, 신부전, 루푸스, 천식, 건선, 결장염, 췌장염, 알레르기, 섬유증, 수술 합병증(예를 들어, 염증 사이토카인이 치유를 막는 경우), 빈혈, 섬유근육통, 알츠하이머병, 울혈성심부전, 뇌졸중, 대동맥판막 협착증, 죽상경화증, 골다공증, 파킨슨병, 감염, 염증성 장질환(예를 들어, 크론병 및 궤양성 결장염), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 죽상동맥경화증, 알레르기성 접촉피부염, 아토피 피부염 또는 다른 형태의 습진, 전신경화증, 이식, 다발성경화증, 역류성 식도염 또는 위식도 역류 질환이다.

[0187] 일부 실시형태에서, 대상체는 급성 염증성 질환, 장애 또는 병태를 갖는다.

[0188] 일부 실시형태에서, 대상체는 만성 염증성 질환, 장애 또는 병태를 갖는다. 추가 실시형태에서, 만성 염증성 질환, 장애 또는 병태는 호산성 위장 장애, 관절염, 습진, 염증성 장질환, 루푸스, 건선 또는 전신경화증이다. 또한 추가 실시형태에서, 만성 염증성 장애는 크론병, 궤양성 결장염, 건선 또는 류마티스 관절염이다. 또한 추가 실시형태에서, 만성 염증성 장애는 알레르기 질환, 장애 또는 병태이다. 추가 실시형태에서, 알레르기 질환, 장애 또는 병태는 항-히스타민 난치성 만성 자발성 두드러기, 알레르기 천식, 아토피 피부염이다.

[0189] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 심혈관계 질환의 치료에서 유용하다. 추가 실시형태에서, 심혈관계 질환은 대동맥판막 협착증, 천식, 죽상경화증, 죽상동맥경화증, 심허혈, 심장 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 울혈성심부전, 폐섬유증, 폐고혈압 또는 뇌졸중이다. 또한 추가 실시형태에서, 심혈관계 질환은 폐동맥 고혈압이다.

[0190] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 대사질환의 치료에서 유용하다. 추가 실시형태에서, 대사질환은 인슐린 저항성, 당뇨병 또는 비만이다.

[0191] 일부 실시형태에서, 대상체는 신장질환을 갖는다. 추가 실시형태에서, 신장질환은 만성 신장질환이다. 또한 추

가 실시형태에서, 신장질환은 신부전이다.

[0192] 본 개시내용의 특정 실시형태는, 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제는 아쥬반트 활성을 제공함으로써 항원에 대한 면역 반응을 증가 또는 향상시키는 데 사용된다. 특정 실시형태에서, 적어도 1개의 항원 또는 백신은 항원 또는 백신에 대한 면역 반응을 연장시키기 위해 본 개시내용의 적어도 1종의 HIF-2α 저해제와 병용하여 대상체에게 투여된다. 본 개시내용의 적어도 1종의 HIF-2α 저해제와 병용하여, 바이러스, 박테리아 및 진균, 또는 이들의 일부, 단백질, 펩타이드, 종양-특이적 항원 및 핵산 백신을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 적어도 1종의 항원성 제제 또는 백신 구성성분을 포함하는 치료 조성물이 또한 제공된다.

[0193] 환자의 선택. 일부 예에서, 본 개시내용에 따른 방법은 선택된 환자, 예를 들어, 예를 들어, HIF-2α 신호전달과 관련된 유전자의 과발현을 갖거나 또는 부담 미세부수체 불안정성 또는 높은 종양 돌연변이 부담을 갖는 것으로 확인된 대상체에서 제공될 수 있다. 일부 예에서, 대상체는 암과 관련된 적어도 하나의 유전자에 돌연변이를 갖는 종양유전자 유도 암을 갖는 것으로 확인된다. 일부 실시형태에서, 환자는 EPAS1(HIF-2α를 암호화하는 유전자)의 높은 발현 및/또는 높은 HIF-2/HIF-1 비를 갖는 것으로 확인된다. 다른 실시형태에서, 환자는 높은 저산소증 점수를 갖는 것으로 확인된다. 일 실시형태에서, 환자는 높은 PD-1 및/또는 PD-L1 발현을 갖는 것으로 확인된다.

[0194] **투여 경로**

[0195] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 형태일 수 있다. 경구 투여는 제형을 삼키는 것을 수반할 수 있고, 이에 의해 화합물이 위장관 내 혈류에 흡수되는 것을 가능하게 한다. 대안적으로, 경구 투여는 협측, 혀 또는 설하 투여를 수반할 수 있고, 이에 의해 화합물이 경구 점막을 통해 혈류에 흡수되는 것을 가능하게 한다.

[0196] 다른 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 비경구 투여에 적합한 형태일 수 있다. 비경구 투여 형태는 정맥내, 동맥내, 근육내, 진피내, 복막내, 척추강내, 수조내, 대뇌내, 뇌실내, 심실내 및 피하를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 적합한 수성 또는 비수성 담체를 사용하여 제형화될 수 있다. 일반적으로 피하 또는 근육내로 투여되는 데포 주사는 또한 정해진 기간에 걸쳐 본 명세서에 개시된 화합물을 방출하는 데 이용될 수 있다.

[0197] 비강, 질, 안구내, 직장, 국소(예를 들어, 경피) 및 흡수를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다른 투여 경로가 또한 상정된다.

[0198] 본 개시내용의 특정 실시형태는 경구 투여 또는 비경구 투여를 상정한다.

[0199] **약제학적 조성물**

[0200] 본 개시내용의 HIF-2α 저해제는 대상체에 투여하기에 적합한 조성물의 형태일 수 있다. 일반적으로, 이러한 조성물은 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다. 특정 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 치료적 유효량으로 존재할 수 있다. 약제학적 조성물은 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있고; 따라서, 예를 들어, 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제를 포함하는 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 치료 및 예방 방법 및 용도를 실행하기 위해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0201] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 의도된 투여 방법 또는 경로와 양립 가능하도록 제형화될 수 있다. 투여 경로는 당업계에 알려진 것을 포함할 수 있다. 예시적인 투여 경로는 경구 및 비경구이다. 더 나아가, 약제학적 조성물은 본 개시내용에 의해 상정된 질환, 장애 및 병태를 치료 또는 예방하기 위해 1종 이상의 다른 치료적 활성제 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 1종 이상의 다른 치료적 활성제 또는 본 개시내용에 의해 상정된 화합물은 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제를 포함하는 동일한 약제학적 조성물에 포함된다. 다른 실시형태에서, 1종 이상의 다른 추가적인 활성 치료제는 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제를 포함하는 약제학적 조성물과 별개인 조성물 중에 존재한다.

[0202] 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는, 예를 들어, 캡슐 또는 정제를 통할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제조함에 있어서, 정제 또는 캡슐은 전형적으로 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예를 들어, 증량제, 윤활제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 분산제, 보존제, 감미제, 향미제, 착색제 등을 포함한다. 경구 투약 형태는 용액 또는 현탁액으로 제형화될 수 있다.

[0203] 다른 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 비경구로, 예를 들어, 정맥내 주사로 투여될 수 있다. 비경구 투

여에 적절한 약제학적 조성물은 주사용 용액으로 제형화될 수 있거나, 생리적 용액과 같은 적절한 시스템에서 주사를 위해 제형화될 수 있다. 이러한 용액은 적절한 생리와 등장성을 달성하는 데 적절한 양으로 멸균 주사용수, 염, 완충제 및 등장성 부형제를 포함할 수 있다.

[0204] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 적절한 멸균 용기 또는 용기들에 저장될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용기는 주어진 기간에 걸쳐 약제학적 조성물에 대한 안정성을 유지하도록 설계된다.

[0205] **병용 요법**

[0206] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제를 단독으로 또는 1종 이상의 추가 활성 치료제와 병용하여, 선택적으로 다른 치료 양상, 예를 들어, 수술, 골수 이식 등의 전 또는 후와 병용하여 사용하는 것을 상정한다. 1종 이상의 추가 활성 치료제를 포함하는 실시형태에서, 각각의 제제는 상이하지만, 상보적인, 작용 메커니즘을 표적화할 수 있다. 추가 활성 치료제는 작은 화학 분자; 거대분자, 예컨대, 단백질, 항체, 펩티바디, 펩타이드, DNA, RNA 또는 이러한 거대분자의 단편; 또는 세포 또는 유전자 요법일 수 있다. 1종 이상의 추가 활성 치료제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도는 기저질환, 장애 또는 병태에 대한 상승적 치료적 또는 예방적 효과를 가질 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 병용요법은 제제 중 하나 이상의 용량 감소를 가능하게 할 수 있고, 이에 의해 제제 중 하나 이상과 관련된 유해효과를 개선시키거나, 감소시키거나 제거한다.

[0207] 이러한 병용요법에서 사용되는 활성 치료제는 단일 조성물로 또는 별개의 조성물로 제형화될 수 있다. 별개로 투여되는 경우, 병용되는 각각의 치료제는 동시에 또는 거의 동시에 또는 서로 다른 시간에 제공될 수 있다. 더 나아가, 치료제는 투여 형태(예를 들어, 경구 캡슐 및 정맥내)가 다르다고 해도 "병용하여" 투여되고, 이들은 상이한 투약 간격으로 제공되며, 1종의 치료제는 일정한 투약 요법으로 주어지는 한편, 다른 치료제는 적정 증가, 적정 감소 또는 중단되거나, 병용되는 각 치료제는 독립적으로 적정 증가, 적정 감소, 투약량의 증가 또는 감소 또는 환자의 치료 과정 중에 중단 및/또는 재개된다. 조합물이 별개의 조성물로 제형화되는 경우, 일부 실시형태에서, 별개의 조성물이 키트에 함께 제공된다.

[0208] 암 치료제

[0209] 본 개시내용은 암 치료에서 유용한 1종 이상의 추가 활성 치료제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정한다.

[0210] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 치료제는 화학치료제이다. 화학치료제의 예는 알킬화제, 예컨대, 티오테파 및 사이클로스포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대, 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대, 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 유레도파; 에틸렌이민 및 알트레타민을 포함하는 메틸아멜라민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아마이드, 트라이에틸렌티오포스포아마이드 및 트라이메틸올로멜라민; 질소 머스터드, 예컨대, 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비신, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 유라실 머스터드; 니트로소유레아, 예컨대, 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리케아마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 포말리도마이드, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 유베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대, 메토트렉세이트 및 5-플루오로유라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대, 데놉테린, 메토트렉세이트, 프테롭테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대, 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자유리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시유리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐, 예컨대, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신성, 예컨대, 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트라이로스탄; 엽산 보충제, 예컨대, 폴리닌산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레불린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트라세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 나이트레이트; 하이드록시유레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2''-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드(Ara-C); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, 파클리탁셀, 납 파클리탁셀 및 도세탁셀; 클로람부실; 겜시

타빈; 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 및 백금 배위 착물, 예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살리플라틴; 빈블라스틴; 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포아이소머라제 저해제, 예컨대, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포사이드, 미톡산트론, 테니포사이드; 다이플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 안트라사이클린 및 상기 중 어느 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 병용요법은 1종 이상의 화학치료제를 포함하는 화학요법을 포함한다. 일 실시형태에서, 병용요법은 FOLFOX(폴린산, 플루오로유라실 및 옥살리플라틴), FOLFIRI(예를 들어, 폴린산, 플루오로유라실 및 이리노테칸), 탁산(예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 납파클리탁셀 등), CAPOX(카페시타빈 및 옥살리플라틴), 이리노테칸, 백금계 화학치료제 및/또는 겜시타빈을 포함하는 화학치료 요법을 포함한다.

[0211] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 치료제는 방사성 의약품이다. 방사성 의약품은 방사선원(즉, 1종 이상의 방사성 핵종)을 대상체의 신체 내에 넣는 내부 방사선 요법의 형태이다. 방사선원은 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 방사성 의약품의 비제한적 예는 소듐 아이오다이드 I-131, 라듐-223 다이클로라이드, 로벤구안 아이오다인-131, 방사성아이오딘화된 소포(예를 들어, 사포신 C-다이올레오일포스파티딜세린(SapC-DOPS) 나노소포), 다양한 형태의 근접치료 및 다양한 형태의 표적화된 방사성핵종을 포함한다. 표적화된 방사성핵종은 세포, 전형적으로 암세포 또는 면역 세포 상의 표적에 특이적으로 결합하는 분자("표적화제")와 (예를 들어, 공유 또는 이온 상호작용에 의해) 결합된 방사성핵종을 포함한다. 표적화제는 소분자, 당류(올리고당 및 다당류 포함), 항체, 지질, 단백질, 펩타이드, 비천연 중합체 또는 앱타머일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화제는 당류(올리고당 및 다당류 포함), 지질, 단백질, 또는 펩타이드이고, 표적은 종양-관련 항원(풍부하지만, 암세포에 특이적이지는 않음), 종양-특이적 항원(정상 조직에서 발현이 최소 내지 전혀 없음) 또는 신항원(종양 세포 게놈에서 비동의(non-synonymous) 돌연변이에 의해 생성된 암세포의 게놈에 특이적인 항원)이다. 일부 실시형태에서, 표적화제는 항체이고, 표적은 종양-관련 항원(즉, 풍부하지만 암세포에 특이적이지는 않은 항원), 종양-특이적 항원(즉, 정상 조직에서 발현이 최소 내지 전혀 없는 항원) 또는 신항원(즉, 종양 세포 게놈에서 비동의 돌연변이에 의해 생성된 암세포의 게놈에 특이적인 항원)이다. 표적화된 방사성핵종의 비제한적 예는 소마토스타틴 또는 이의 펩타이드 유사체(예를 들어, 177Lu-도타테이트 등); 전립선 특이적 막 항원 또는 이의 펩타이드 유사체(예를 들어, 177Lu-PSMA-617, 225Ac-PSMA-617, 177Lu-PSMA-I&T, 177Lu-MIP-1095 등); 수용체의 동족 리간드, 리간드로부터 유래된 펩타이드 또는 이들의 변이체(예를 들어, 188Re-표지 $VEGF_{125-136}$ 또는 VEGF 수용체에 대해 더 높은 친화도를 갖는 이들의 변이체 등); 종양 항원을 표적화하는 항체(예를 들어, 131I-토시투모맙, 90Y-이브리투모맙 티욱세탄, CAM-H2-I131(Precirix NV), I131-옴부르타맙 등)에 부착된 방사성핵종을 포함한다.

[0212] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 호르몬 요법이다. 호르몬 요법은 종양 상에서 호르몬 작용을 조절 또는 저해하는 작용을 한다. 호르몬 요법의 예는 선택적 에스트로겐 수용체 파괴제(degrader), 예컨대, 폴베스트란트, GDC-9545, SAR439859, RG6171, AZD9833, 린토데스트란트, ZN-c5, LSZ102, D-0502, LY3484356, SHR9549; 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 예컨대, 타목시펜, 랄록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, 토레미펜; 아로마타제 저해제, 예컨대, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸 및 기타 아로마타제 저해 4(5)-이미다졸; 생식샘 자극 호르몬 방출 호르몬 작용제, 예컨대, 나파렐린, 트라이프토렐린, 고세렐린; 생식샘 자극 호르몬 방출 호르몬 길항제, 예컨대, 데가렐릭스; 항안드로겐, 예컨대, 아비라테론, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드, 다롤루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 류프롤라이드; 5α-환원효소 저해제, 예컨대, 피나스테라이드, 두타스테라이드 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 병용요법은 호르몬 또는 관련 호르몬 제제의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 병용요법은 엔잘루타마이드의 투여를 포함한다.

[0213] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 후성 조절제(epigenetic modulator)이다. 후성 조절제는 유전자 발현을 조절하는 후성 메커니즘을 변경시키고, 예를 들어, 후성 효소의 저해제 또는 활성체일 수 있다. 후성 조절제의 비제한적 예는 DNA 메틸트랜스퍼라제(DNMT) 저해제, 저메틸화제 및 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제를 포함한다. 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제는 DNA 메틸트랜스퍼라제(DNMT) 저해제 또는 저메틸화제와 병용된다. 예시적인 DNMT 저해제는 데시타빈, 제불라린 및 아자시티딘을 포함한다. 하나 이상의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제와 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제의 조합이 또한 상정된다. 예시적인 HDAC 저해제는 보리노스타트, 기비노스타트, 아벡시노스타트, 파노비노스타트, 벨리노스타트 및 트라이코스타틴 A를 포함한다.

[0214] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 ATP-아데노신 축-표적화제(axis-targeting agent)이다. ATP-아

데노신 축-표적화제는, 예를 들어, 아데노신 또는 표적화 아데노신 수용체의 수준을 조절함으로써, 아데노신 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드(예를 들어, 아데노신, AMP, ADP, ATP)에 의해 매개되는 신호전달을 변경시킨다. 상이한 부류의 수용체에서 작용하는 아데노신 및 ATP는 종종 염증, 세포 증식 및 세포사에 대해 반대 효과를 갖는다. 예를 들어, ATP 및 다른 아데노신 뉴클레오타이드는 PS2Y1 수용체 하위유형의 활성화를 통해 항종양 효과를 갖는 반면, 종양 미세환경에서 아데노신의 축적은 다양한 면역 세포의 항종양 기능을 저해하고, 세포 표면 아데노신 수용체에 대한 결합에 의해 골수 및 조절 T 세포의 면역억제 활성을 증가시키는 것으로 나타났다. 특정 실시형태에서, ATP-아데노신 축-표적화제는 ATP가 아데노신 또는 아데노신 수용체의 길항제로 전환되는 데 수반되는 엑토뉴클레오티다제의 저해제이다. ATP가 아데노신으로 전환되는 데 수반되는 엑토뉴클레오티다제는 엑토뉴클레오사이드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPD1, 또한 CD39 또는 분화클러스터 39로도 알려짐) 및 엑토-5'-뉴클레오티다제(NT5E 또는 5NT, 또한 CD73 또는 분화클러스터 73으로도 알려짐)를 포함한다. 예시적인 소분자 CD73 저해제는 CB-708, ORIC-533, LY3475070 및 AB680을 포함한다. 예시적인 항-CD39 및 항-CD73 항체는 ES002, TTX-030, IPH-5201, SRF-617, CPI-006, 올레클루맙(MEDI9447), NZV930, IPH5301, GS-1423, 우릴레들리맙(TJD5, TJ004309), AB598 및 BMS-986179를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제와 CD73 저해제, 예컨대, WO 2017/120508, WO 2018/067424, WO 2018/094148 및 WO 2020/046813에 기재된 것의 조합을 상정한다. 추가 실시형태에서, CD73 저해제는 퀨리클러스타트(quemliclustat)(AB680)이다. 아데노신은 4종의 상이한 G-단백질 결합 수용체에 결합하고 이들을 활성화시킬 수 있다: A_1R, $A_{2A}R$, $A_{2B}R$ 및 A_3R. A_2R 길항제는 에트루마데난트, 이누파데난트, 타미나데난트, 카페인 시트레이트, NUV-1182, TT-702, DZD-2269, INCB-106385, EVOEXS-21546, AZD-4635, 이마라데난트, RVU-330, 시포라데난트, PBF-509, PBF-999, PBF-1129 및 CS-3005를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제와 $A2_AR$ 길항제, $A2_BR$ 길항제, 또는 $A2_AR$ 및 $A2_BR$의 길항제의 조합물을 상정한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제와 WO 2018/136700, WO 2018/204661, WO 2018/213377 또는 WO 2020/023846, WO 2020/102646에 기재된 아데노신 수용체 길항제의 조합물을 상정한다. 일 실시형태에서, 아데노신 수용체 길항제는 에트루마데난트이다.

[0215] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 표적화된 요법이다. 일 양상에서, 표적화된 요법은 화학치료제, 방사성핵종, 호르몬 요법 또는 표적화제에 부착된 다른 소분자 약물을 포함할 수 있다. 표적화제는 소분자, 당류(올리고당 및 다당류 포함), 항체, 지질, 단백질, 펩타이드, 비천연 중합체 또는 앱타머일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화제는 당류(올리고당 및 다당류 포함), 지질, 단백질, 또는 펩타이드이고, 표적은 종양-관련 항원(풍부하지만, 암세포에 특이적이지는 않음), 종양-특이적 항원(정상 조직에서 발현이 최소 내지 전혀 없음) 또는 신항원(종양 세포 게놈에서 비동의 돌연변이에 의해 생성된 암세포의 게놈에 특이적인 항원)이다. 일부 실시형태에서, 표적화제는 항체이고, 표적은 종양-관련 항원(즉, 풍부하지만 암세포에 특이적이지는 않음), 종양-특이적 항원(정상 조직에서 발현이 최소 내지 전혀 없음) 또는 신항원(종양 세포 게놈에서 비동의 돌연변이에 의해 생성된 암세포의 게놈에 특이적인 항원)이다. 다른 양상에서, 표적화된 요법은 종양이 성장하고/하거나 퍼지는 것을 돕는 특정 단백질을 저해하거나 이를 방해할 수 있다. 이러한 표적화된 요법의 비제한적 예는 신호전달 저해제, RAS 신호전달 저해제, 종양유전자 전사인자의 저해제, 종양유전자 전사인자 리프레서의 활성체, 혈관신생 저해제, 면역치료제, ATP-아데노신 축-표적화제, AXL 저해제, CDK-4/6 저해제, PARP 저해제, PAK4 저해제, PI3K 저해제, CD39 저해제, CD73 저해제, A2R 길항제, TIGIT 길항제 및 PD-1 길항제를 포함한다. ATP-아데노신 축-표적화제는 위에 기재되어 있지만, 다른 제제는 아래에 더욱 상세하게 기재된다.

[0216] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 신호전달 저해제이다. 신호전달 저해제는 신호전달 경로에서 하나 이상의 단계를 선택적으로 저해하는 제제이다. 본 개시내용에 의해 상정된 신호전달 저해제(STI)는 (i) BCR-ABL 키나제 저해제(예를 들어, 이마티닙); (ii) 소분자 저해제(예를 들어, 게피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 이코티닙 및 오시머티닙) 및 항-EGFR 항체를 포함하는 표피성장인자 수용체 타이로신 키나제 저해제(EGFR TKI); (iii) 막관통 타이로신 키나제의 인간 표피성장인자(HER) 패밀리의 저해제, 예를 들어, HER-2/neu 수용체 저해제(예를 들어, 트라스투주맙 및 HER-3 수용체 저해제); (iv) 소분자 저해제(예를 들어, 악시티닙, 수니티닙 및 소라페닙), VEGF 키나제 저해제(예를 들어, 렌바티닙, 카보잔팁, XL092 등) 및 항-VEGF 항체(예를 들어, 베바시주맙)를 포함하는 혈관내피성장인자 수용체(VEGFR) 저해제; (v) AKT 패밀리 키나제 또는 AKT 경로의 저해제(예를 들어, 라파마이신); (vi) 세린/트레오닌-단백질 키나제 B-Raf(BRAF)의 저해제, 예를 들어, 베무라페닙, 다브라페닙 및 엔코라페닙; (vii) 형질감염 동안 재배열된 저해제(RET), 예를 들어, 셀퍼카티닙(selpercatinib) 및 프랄세티닙; (viii) 타이로신-단백질 키나제 Met(MET) 저해제(예를 들어, 테포티닙, 티반티닙, 카보잔티닙, XL092 및 크리조티닙); (ix) 역형성 림프종 키나제(ALK) 저해제(예를 들어, 엔사르티닙, 세르

티닙, 롤라티닙, 크리조티닙 및 브리가티닙); (x) 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 RAS 신호전달 경로의 저해제(예를 들어, KRAS, HRAS, RAF, MEK, ERK의 저해제); (xi) FLT-3 저해제(예를 들어, 길테리티닙);(xii) Trop-2의 저해제, 예를 들어, 항체 약물 접합체 사시투주맙 고비테칸-hziy; (xiii) JAK/STAT 경로의 저해제, 예를 들어, 토파시티닙 및 룩솔티닙을 포함하는 JAK 저해제, 또는 STAT 저해제, 예컨대, 나파부카신; (xiv) NF-kB의 저해제; (xv) 세포 주기 키나제 저해제(예를 들어, 플라보피리돌); (xvi) 포스파티딜 이노시톨 키나제(PI3K) 저해제; (xix) 단백질 키나제 B(AKT) 저해제(예를 들어, 카피바설팁, 미란설팁), 및 (xx) CDK-4 및/또는 CDK-6의 저해제(예를 들어, 아벰마시클립, 팔보시클립, 리보시클립, 트라이라시클립 등)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 하나 이상의 실시형태에서, 추가 치료제는 CDK-4, CDK-6, EGFR, VEGFR, HER-2, HER-3, BRAF, RET, MET, ALK, RAS(예를 들어, KRAS, MEK, ERK), FLT-3, JAK, STAT, NF-kB, PI3K, AKT의 저해제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0217] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 치료제는 RAS 신호전달 저해제이다. 유전자, 예를 들어, HRAS, KRAS 및NRAS의 RAS 패밀리에서의 종양유전자 돌연변이는 다양한 암과 관련된다. 예를 들어, 특히 유전자의 KRAS 패밀리에서 G12C, G12D, G12V, G12A, G13D, Q61H, G13C 및 G12S의 돌연변이가 다양한 종양 유형에서 관찰되었다. 돌연변이체 RAS 신호전달의 저해를 위해 직접 및 간접 저해 전략이 연구되었다. 간접 저해제는 RAS 신호전달 경로에서 RAS 이외의 효과기를 표적화하고, RAF, MEK, ERK, PI3K, PTEN, SOS(예를 들어, SOS1), mTORC1, SHP2(PTPN11) 및 AKT의 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 개발 중인 간접 저해제의 비제한적 예는 RMC-4630, RMC-5845, RMC-6291, RMC-6236, JAB-3068, JAB-3312, TNO155, RLY-1971, BI1701963을 포함한다. RAS 돌연변이체의 간접 저해제가 또한 연구되었고, 일반적으로 KRAS-GTP 복합체 또는 KRAS-GDP 복합체를 표적화한다. 개발 중인 예시적인 직접 RAS 저해제는 소토라십(AMG510), MRTX849, mRNA-5671 및 ARS1620을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 RAS 신호전달 저해제는 RAF 저해제, MEK 저해제, ERK 저해제, PI3K 저해제, PTEN 저해제, SOS1 저해제, mTORC1 저해제, SHP2 저해제 및 AKT 저해제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 1종 이상의 RAS 신호전달 저해제는 RAS 돌연변이체를 간접적으로 저해한다.

[0218] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)의 저해제, 특히 PI3Kɣ 아이소폼의 저해제이다. PI3Kɣ 저해제는 골수성 세포의 조절을 통해, 예컨대, 억제 골수성 세포를 저해하거나, 면역-억제 종양-침윤성 대식세포를 약화시키거나 대식세포 및 수지상 세포를 자극하여 효과적인 T-세포 반응에 기여하는 사이토카인을 생성함으로써 항암 면역 반응을 자극하여, 암 발생 및 확산을 감소시킬 수 있다. 예시적인 PI3Kɣ 저해제는 코판리십, 두벨리십, AT-104, ZX-101, 테날리십, 에가넬리십, SF-1126, AZD3458 및 픽틸리십을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제는 WO 2020/0247496A1에 기재된 1종 이상의 PI3Kɣ 저해제와 병용된다.

[0219] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 아르기나제의 저해제이다. 아르기나제는 염증-촉발 면역 기능장애, 종양 면역도피(immune escape), 전염성 질환의 면역억제 및 면역병리를 초래하거나 이에 참여하는 것으로 나타났다. 예시적인 아르기나제 화합물은 CB-1158 및 OAT-1746을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제는 WO/2019/173188 및 WO 2020/102646에 기재된 1종 이상의 아르기나제 저해제와 병용된다.

[0220] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 종양유전자 전사인자의 저해제 또는 종양유전자 전사인자 리프레서의 활성체이다. 적합한 제제는 발현 수준(예를 들어, RNAi, siRNA 등)에서, 물리적 분해를 통해, 단백질/단백질 수준에서, 단백질/DNA 수준에서 또는 활성화/저해 포켓에서의 결합에 의해 작용할 수 있다. 비제한적 예는 MLL 복합체의 하나 이상의 서브유닛(예를 들어, HDAC, DOT1L, BRD4, Menin, LEDGF, WDR5, KDM4C(JMJD2C) 및 PRMT1)의 저해제, 저산소증-유도인자(HIF) 전사인자의 저해제 등을 포함한다.

[0221] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 아넥셀렉토(anexelekto: AXL)의 저해제이다. AXL 신호전달 경로는 종양 성장 및 전이와 관련되며, 다양한 암 요법에 대한 내성을 매개하는 것으로 여겨진다. 또한 TAM 패밀리의 다른 키나제(즉, TYRO3, MERTK)뿐만 아니라 특히 MET, FLT3, RON 및 AURORA를 포함하는 다른 수용체 타이로신 키나제를 저해하는 개발 중인 다양한 AXL 저해제가 있다. 예시적인 멀티키나제 저해제는 시트라바티닙, 레바스티닙, 글레사티닙, 길테리티닙, 메레스티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, XL092, BMS777607, LY2801653, S49076, GSK1363089 및 RXDX-106을 포함한다. AXL 특이적 저해제, 예를 들어, DS-1205, SGI-7079, SLC-391, TP-0903(즉, 두베르마티닙), BGB324(즉, 벰센티닙) 및 DP3975를 포함하는 소분자 저해제; 항-AXL 항체, 예컨대, ADCT-601; 및 항체 약물 접합체(ADC), 예컨대, BA3011이 또한 개발되었다. AXL 신호전달을 저해하기 위한 다른 전략은 AXL의 리간드인 GAS6을 표적화하는 것을 수반한다. 예를 들어, AVB-500은 GAS6 리간드에 결합하여 AXL

신호전달을 저해하는 Fc 융합 단백질로서 개발 중이다.

[0222] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 p21-활성화 키나제 4(PAK4)의 저해제이다. PAK4 과발현은 특히 PD-1 요법에 저항성인 것을 포함하는 다양한 암 유형에 걸쳐 나타났다. 승인된 PAK4 저해제는 없지만, 일부는 개발 중이며, 이중 PAK4/NAMPT 저해제 활성을 나타낸다(예를 들어, ATG-019 및 KPT-9274). 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 PAK4 선택적 저해제와 병용된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 PAK4/NAMPT 이중 저해제, 예를 들어, ATG-019 또는 KPT-9274와 병용된다.

[0223] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 사이클린-의존적 키나제(CDK) 저해제이다. 특정 실시형태에서, 저해제는 CDK4 및/또는 CDK6 저해제이다. 예시적인 CDK4 및/또는 CDK-6 저해제는 아베마시클립, 팔보시클립, 리보시클립 및 트릴라시클립을 포함할 수 있다.

[0224] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 (i) 효소 폴리(ADP-리보스) 중합효소를 저해하는 제제(예를 들어, 올라파립, 니라파립 및 루카파립 등); (ii) 단백질의 Bcl-2 패밀리의 저해제(예를 들어, 베네토클락스, 나비토클락스 등); (iii) MCL-1의 저해제; (iv) CD47-SIRPα 경로의 저해제(예를 들어, 항-CD47 항체, 마그롤리맙 등); (v) 아이소시트레이트 탈수소효소(IDH) 저해제, 예를 들어, IDH-1 또는 IDH-2 저해제(예를 들어, 이보시데닙, 에나시데닙 등)이다.

[0225] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 면역치료제이다. 면역치료제는 면역계를 자극 또는 억제함으로써 질환을 치료한다. 암 치료에서 유용한 면역치료제는 전형적으로 암세포에 대한 면역 반응을 유발하거나 증폭시킨다. 적합한 면역치료제의 비제한적 예는 면역조절제; 세포 면역요법; 백신; 유전자 요법; ATP-아데노신 축-표적화제; 면역 관문 조절제를 포함한다. ATP-아데노신 축-표적화제는 위에 기재되어 있다. 면역조절제, 세포면역요법, 백신, 유전자 요법 및 면역 관문 조절제는 아래에 추가로 기재된다.

[0226] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 면역치료제, 더 구체적으로는 사이토카인 또는 케모카인, 예컨대, IL1, IL2, IL12, IL18, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFNa/b, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13 및 항-IL-10; 박테리아 지질다당류(LPS); 항원-제시 세포를 활성화하고 Toll-유사 수용체(TLR) 작용제, 메발로네이트 경로의 길항제, STING의 작용제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 주조직 적합 복합체 분자 작용제 상의 항원 에피토프의 제시를 촉진시키는 유기 또는 무기 아쥬반트; 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1) 저해제 및 면역-자극 올리고뉴클레오타이드뿐만 아니라 다른 T-세포 아쥬반트이다.

[0227] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 면역치료제, 더 구체적으로는 세포 요법이다. 세포 요법은 살아있는 세포가 대상체에게 투여되는 치료 형태이다. 특정 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 면역계를 활성화 또는 억제하는 세포 면역요법이다. 암 치료에서 유용한 세포 면역 요법은 전형적으로 면역 반응을 유발하거나 증폭시킨다. 세포는 하나 이상의 대상체로부터 수집된 자가조직 또는 동종이계 면역 세포(예를 들어, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, NK 세포, T-세포 등)일 수 있다. 대안적으로, 세포는 면역 전구체 세포(예를 들어, 림프구 조상 세포, 골수 조상 세포, 공통 수지상 세포 전구체 세포, 줄기 세포, 유도 만능 줄기 세포 등)으로부터 생성된 "(재)프로그래밍된" 동종이계 면역 세포일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 세포는 별도의 효과기 기능 및/또는 성숙 마커를 갖는 세포의 확장된 서브세트(예를 들어, 적응 기억 NK 세포, 종양 침윤 림프구, 미숙 수지상 세포, 단핵구-유래 수지상 세포, 형질세포양 수지상 세포, 통상적인 수지상 세포(때때로 고전적 수지상 세포로 지칭됨), M1 대식세포, M2 대식세포 등)일 수 있고, 특정 항원에 세포를 표적화하도록 유전자 변형될 수 있고/있거나 세포의 항-종양 효과(예를 들어, 조작된 T 세포 수용체(TCR) 세포 요법, 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 요법, 항원-로딩 수지상 세포의 림프절 귀소 등)를 향상시키고, 종양-관련 항원의 증가된 발현을 갖도록 조작될 수 있거나, 이들의 임의의 조합일 수 있다. 세포 요법의 비제한적 유형은 CAR-T 세포 요법, CAR-NK 세포 요법, TCR 요법 및 수지상 세포 백신을 포함한다. 예시적인 세포 면역요법은 시플루셀-T, 티사젠렉류셀, 리소캅타진 마라류셀, 이데캅타겐 비클류셀, 브렉수캅타진 오토류셀 및 악시캅타진 실로류셀뿐만 아니라 CTX110, JCAR015, JCAR017, MB-CART19.1, MB-CART20.1, MB-CART2019.1, UniCAR02-T-CD123, BMCA-CAR-T, JNJ-68284528, BNT211 및 NK-92/5.28.z를 포함한다.

[0228] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 면역치료제, 더 구체적으로는 유전자 요법이다. 유전자 요법은 내인성 유전자의 발현을 변형시키거나 또는 단백질(예를 들어, 짧은 간섭 RNA(siRNA) 제제, 이중가닥 RNA(dsRNA) 제제, 마이크로 RNA(miRNA) 제제, 바이러스 또는 박테리아 유전자 전달 등)의 이종성 발현을 초래하기 위해 대상체에게 또는 생체외에서 대상체의 세포에 투여되는 재조합 핵산뿐만 아니라 핵산 구성성분(예를 들어, 메가뉴클레아제, 아연 핑거 뉴클레아제, TAL 뉴클레아제, CRISPR/Cas 뉴클레아제 등), 종양세포붕괴성 바이러스 등을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있는 유전자 편집 요법을 포함한다. 암 치료에 유용할 수 있는

유전자 요법의 비제한적 예는 Gendicine®(rAd-p53), Oncorine®(rAD5-H101), 탈리모진 라헤르파렙벡, Mx-dnG1, ARO-HIF2(Arrowhead), CTX110(CRISPR Therapeutics), CTX120(CRISPR Therapeutics) 및 CTX130(CRISPR Therapeutics)을 포함한다.

[0229] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 면역치료제, 더 구체적으로는 면역관문을 조절하는 제제이다. 면역관문은 면역 세포(예를 들어, B 세포, T 세포, NK 세포 등)의 기능에 직접적으로 영향을 미치는 저해 및 자극 경로의 세트이다. 면역관문은 면역 세포 표면 상의 단백질이 이들의 동족 리간드를 인식하고 결합할 때 관여한다. 본 발명은 자극 또는 공자극 경로의 작용제 및/또는 저해 경로의 길항제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정한다. 자극 또는 공자극 경로의 작용제 및/또는 저해 경로의 길항제는 종양 미세환경 내의 별도의 면역 억제 경로를 극복하고, T 조절 세포를 저해하며, T 세포 아네르기 또는 고갈을 반전/방지하고, 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하거나 또는 이들의 조합을 위한 제제로서의 효용을 가질 수 있다.

[0230] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 면역관문 저해제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "면역관문 저해제"는 저해 또는 공동-저해 면역관문의 길항제를 지칭한다. 면역관문 저해제는 수용체-리간드 결합을 방해하고/하거나 수용체 신호전달을 변경시킴으로써 저해 또는 공동 저해 면역관문을 길항할 수 있다. 다양한 유형의 암세포에서 일부가 선택적으로 상향조절되고 길항될 수 있는 면역관문(리간드 및 수용체)의 예는 PD-1(세포예정사 단백질 1); PD-L1(PD1 리간드); BTLA(B 및 T 림프구 감쇠자); CTLA-4(세포독성 T-림프구 관련 항원 4); TIM-3(T-세포 막 단백질 3); LAG-3(림프구 활성화 유전자 3); TIGIT (Ig 및 ITIM 도메인을 지니는 T 세포 면역수용체); CD276 (B7-H3); PD-L2(세포예정사 1 리간드 2); 갈렉틴 9; CEACAM-1(암배아 항원-관련 세포 접착분자 1); CD69(분화 클러스터 69); 갈렉틴-1; CD113(폴리오바이러스 수용체-관련 3; nectin-3); GPR56(G 단백질-결합 수용체 56); VISTA(T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제자); 자연살해 세포 수용체 2B4(분화 클러스터 244); CD48(분화 클러스터 48); GARP(당단백질-A 반복 우세 단백질); PD1H(세포예정사-1 상동체); LAIR1(백혈병 관련 면역글로불린 유사 수용체 1); TIM-1(T-세포 막 단백질 1); 및 TIM-4(T 세포 막 단백질 3); 및 이들의 구조적 특징에 기반하여 2개의 부류로 나눌 수 있는 살해 저해 수용체: i) 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR), 및 ii) C-유형 렉틴 수용체(II형 막관통 수용체 패밀리의 구성원)을 포함한다. 또한 수용체(예를 들어, 2B4(CD244로도 알려짐) 수용체)와 리간드(예를 들어, 특정 B7 패밀리 저해 리간드, 예컨대, B7-H3(CD276로도 알려짐)과 B7-H4(B7-S1, B7x 및 VCTN1로도 알려짐))를 둘 다 포함하는 문헌에 기재된 다른 정의가 덜 된 면역관문이 상정된다. [문헌[Pardoll, (April 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64] 참조].

[0231] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 CTLA-4 길항제이다. 추가 실시형태에서, CTLA-4 길항제는 길항 CTLA-4 항체일 수 있다. 적합한 길항 CTLA-4 항체는, 예를 들어, 단일특이적 항체, 예컨대, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙뿐만 아니라 이중특이적 항체, 예컨대, MEDI5752 및 KN046을 포함한다.

[0232] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 PD-1 길항제이다. 추가 실시형태에서, PD-1 길항제는 길항 PD-1 항체일 수 있다. 적합한 길항 PD-1 항체는, 예를 들어, 단일특이적 항체, 예컨대, 부디갈리맙, 캄렐리주맙, 코시벨리맙, 도스탈리맙, 에미플리맙, 에자벤리맙(BI-754091), MEDI-0680(AMP-514; WO2012/145493), 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙(CT-011), 피미발리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 스파르탈리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙 및 짐베렐리맙뿐만 아니라 이중특이적 항체, 예컨대, LY3434172를 포함한다. 또한 추가 실시형태에서, PD-1 길항제는 IgG1의 Fc 부분(AMP-224)에 융합된 PD-L2의 세포외 도메인(B7-DC)으로 구성된 재조합 단백질일 수 있다. 특정 실시형태에서, 면역관문 저해제는 짐베렐리맙이다.

[0233] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 PD-L1 길항제이다. 추가 실시형태에서, PD-L1 길항제는 길항 PD-L1 항체일 수 있다. 적합한 길항 PD-L1 항체는, 예를 들어, 단일특이적 항체, 예컨대, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 두발루맙, BMS-936559 및 엔바폴리맙뿐만 아니라 이중특이적 항체, 예컨대, LY3434172 및 KN046을 포함한다.

[0234] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 TIGIT 길항제이다. 추가 실시형태에서, TIGIT 길항제는 길항 TIGIT 항체일 수 있다. 적합한 길항 항-TIGIT 항체는 단일특이적 항체, 예컨대, AGEN1327, WO2021/247591에 개시된 항체, BMS 986207, COM902, AB308, 돔바날리맙, EOS-448, 에티길리맙, IBI-929, JS006, M6223, 오시퍼리맙, SEA-TGT, 티라골루맙, 비보스톨리맙뿐만 아니라 이중특이적 항체, 예컨대, AGEN1777 및 AZD2936을 포함한다. 특정 실시형태에서, 면역관문 저해제는 돔바날리맙 또는 WO2021/247591에 개시된 항체이다.

[0235] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 LAG-3 길항제이다. 추가 실시형태에서, LAG-3 길항제는 길항 LAG-3 항체일 수 있다. 적합한 길항 LAG-3 항체는, 예를 들어, BMS-986016(WO10/19570, WO14/08218) 또는 IMP-731 또는 IMP-321(WO08/132601, WO09/44273)을 포함한다. 특정 실시형태에서, 면역관문 저해제는 B7-H3 길항제이다. 추

가 실시형태에서, B7-H3 길항제는 길항 B7-H3 항체이다. 적합한 길항제 B7-H3 항체는, 예를 들어, MGA271(WO11/109400), 옴버타맙, 에노블리투주맙, DS-7300a, ABBV-155 및 SHR-A1811을 포함한다.

[0236] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 자극 또는 공자극 면역관문을 활성화시킨다. 자극 또는 공자극 면역관문(리간드 및 수용체)의 예는 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD2를 포함한다.

[0237] 일부 실시형태에서, 자극 또는 공자극 면역관문을 활성화시키는 제제는 CD137(4-1BB) 작용제이다. 추가 실시형태에서, CD137 작용제는 작용성 CD137 항체일 수 있다. 적합한 CD137 항체는, 예를 들어, 우렐루맙 및 PF-05082566(WO12/32433)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 자극 또는 공자극 면역관문을 활성화시키는 제제는 GITR 작용제이다. 추가 실시형태에서, GITR 작용제는 작용성 GITR 항체일 수 있다. 적합한 GITR 항체는, 예를 들어, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518(WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166(WO11/028683)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 자극 또는 공자극 면역관문을 활성화시키는 제제는 OX40 작용제이다. 추가 실시형태에서, OX40 작용제는 작용성 OX40 항체일 수 있다. 적합한 OX40 항체는, 예를 들어, MEDI-6383, MEDI-6469, MEDI-0562, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 및 MOXR0916을 포함한다. 일부 실시형태에서, 자극 또는 공자극 면역관문을 활성화시키는 제제는 CD40 작용제이다. 추가 실시형태에서, CD40 작용제는 작용성 CD40 항체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 자극 또는 공자극 면역관문을 활성화시키는 제제는 CD27 작용제이다. 추가 실시형태에서, CD27 작용제는 작용성 CD27 항체일 수 있다. 적합한 CD27 항체는, 예를 들어, 바릴루맙을 포함한다.

[0238] 일부 실시형태에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 면역-억제 면역 세포를 저해하거나 고갈시키는 제제이다. 예를 들어, 면역억제 대식세포 또는 단핵구를 저해 또는 고갈시키기 위해, 제제는 RG7155(WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008(WO11/140249; WO13/169264)을 포함하는 CSF-1R 길항제, 예컨대, CSF-1R 길항제 항체일 수 있다.

[0239] 일부 실시형태에서, 각각의 추가 치료제는 독립적으로 화학치료제, 방사성 의약품, 호르몬 요법, 후성 조절제, 표적화된 제제, 면역치료제, 세포 요법 또는 유전자 요법일 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 화학치료제 및 선택적으로 1종 이상의 추가 치료제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정하되, 각각의 추가 치료제는 독립적으로 방사성 의약품, 호르몬 요법, 표적화된 제제, 면역치료제, 세포 요법 또는 유전자 요법이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 화학치료제 및 선택적으로 1종 이상의 추가 치료제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정하되, 각각의 추가 치료제는 독립적으로 표적화된 제제, 면역치료제 또는 세포 요법이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 화학치료제 및 (i) BCR-ABL 키나제 저해제; (ii) EGFR 저해제(예를 들어, EGFR TKI 또는 항-EGFR 항체); (iii) HER-2/neu 수용체 저해제; (iv) 신생혈관 억제제(예를 들어, 항-VEGF 항체, VEGFR TKI, VEGF 키나제 저해제 등); (v) AKT 저해제; (vi) BRAF 저해제; (vii) RET 저해제; (viii) MET 저해제; 및 (ix) ALK 저해제; 및 선택적으로 1종 이상의 추가 치료제로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 저해제와 병용한 본 개시내용의 HIF-2α 저해제의 용도를 상정하되, 각각의 추가 치료제는 독립적으로 표적화된 제제, 면역치료제 또는 세포 요법이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 면역치료제 및 선택적으로 1종 이상의 추가 치료제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정하되, 각각의 추가 치료제는 독립적으로 방사성 의약품, 호르몬 요법, 표적화된 제제, 화학치료제, 세포 요법 또는 유전자 요법이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 면역치료제 및 선택적으로 1종 이상의 추가 치료제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정하되, 각각의 추가 치료제는 독립적으로 화학치료제, 표적화된 제제 또는 세포 요법이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 면역관문 저해제 및/또는 1종 이상의 ATP-아데노신 축-표적화제, 및/또는 1종 이상의 타이로신 키나제 저해제, 및 선택적으로 1종 이상의 추가 치료제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정하되, 각각의 추가 치료제는 독립적으로 화학치료제, 표적화된 제제, 면역치료제 또는 세포 요법이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 면역관문 저해제 및/또는 1종 이상의 ATP-아데노신 축-표적화제, 및 (i) BCR-ABL 키나제 저해제; (ii) EGFR 저해제(예를 들어, EGFR TKI 또는 항-EGFR 항체); (iii) HER-2/neu 수용체 저해제; (iv) 신생혈관 억제제(예를 들어, 항-VEGF 항체, VEGFR TKI, VEGF 키나제 저해제 등); (v) AKT 저해제; (vi) BRAF 저해제; (vii) RET 저해제; (viii) MET 저해제; (ix) ALK 저해제, (x) AXL 저해제, 및 (xi) CDK-4 및/또는 CDK-6의 저해제로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 저해제와 병용한 본 개시내용의 HIF-2α 저해제의 용도를 상정한다. 위의 추가 실시형태에서 (a) 표적화된 제제는 PI3K 저해제, 아르기나제 저해제, AXL 저해제 또는 PAK4 저해제; VEGFR 저해제; CDK-4 및/또는 CDK-6의 저해제, 또는 신생혈관 억제제일 수 있거나; (b) 면역치료제는 ATP-아데노신 축-표적화제 또는 면역관문 저해제이거나; (c) ATP-아데노신 축-표적화제는 $A2_AR$ 및/또는 $A2_BR$ 길항제, CD73 저해제, 또는 CD39 저해제이거나;

(d) ATP-아데노신 축-표적화제는 에트루마데난트, 퀘리클러스타트 또는 AB598이거나; (e) 면역치료제는 항-PD-1 길항제 항체 또는 항-TIGIT 길항제 항체이거나; (f) 면역치료제는 짐베렐리맙, 돔바날리맙 또는 AB308이거나; 또는 (g) 이들의 임의의 조합이다. 또한 위의 추가 실시형태에서, 본 개시내용은 돔바날리맙, 에트루마데난트, 퀘리클러스타트, 짐베렐리맙, AB308 또는 이들의 임의의 조합과 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정한다.

[0240] 추가 치료제(들)의 선택은 특정 암에 대한 현재의 표준 치료 및/또는 대상체의 암 및/또는 질환 병기의 돌연변이 상태에 의해 결정될 수 있다. 상세한 표준 치료 가이드라인은, 예를 들어, 미국 국립 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)에 의해 공개된다. 예를 들어, NCCN CRC v3.2021, NCCN Hepatobilliary v4.2021, NCCN Kidney Cancer, v2.2022, NCCN NSCLC v5.2021, NCCN PDAC v2.2021 참조.

[0241] 기타 치료제

[0242] 다른 양상에서, 본 개시내용은 면역- 및/또는 염증-관련 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 유용한 1종 이상의 추가 활성 치료제와 병용한 본 개시내용의 HIF-2α 저해제의 용도를 상정한다.

[0243] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료 활성제는 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 저해제 또는 스테로이드이다.

[0244] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료 활성제는 JAK 저해제이다.

[0245] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료 활성제는 면역관문 저해제이다. 적합한 면역관문 저해제는 위에 기재되어 있다.

[0246] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료 활성제는 사이토카인 억제 항염증 약물(들)(CSAID); 다른 인간 사이토카인 또는 성장 인자, 예를 들어, TNF, LT, IL-10, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF 또는 PDGF에 대한 항체 또는 길항제이다.

[0247] 활성제의 특정 조합은 자가면역 및 후속적인 염증 캐스케이드에서 상이한 지점에 개입할 수 있고, TNF 길항제, 예컨대, 키메라, 인간화 또는 인간 TNF 항체, 인플릭시맙, 아달리무맙, 항-TNF 항체 단편(예를 들어, CDP870), 및 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 이들의 유도체, p75TNFRIgG(에타너셉트) 또는 p55TNFR1gG(레너셉트), 가용성 IL-13 수용체(sIL-13), 및 또한 TNFα-전환 효소(TACE) 저해제를 포함하고; 유사하게, IL-1 저해제(예를 들어, 인터류킨-1-전환 효소 저해제)는 효과적일 수 있다. 다른 조합물은 인터류킨 11, 항-P7s 및 p-셀렉틴 당단백질 리간드(PSGL)를 포함한다. 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제와 병용하는 데 유용한 제제의 다른 예는 인터페론 β-1a; 인터페론-β-1b, 글라티라머 아세테이트; 고압산소; 정맥내 면역글로불린; 클라브리빈; 및 다른 인간 사이토카인 또는 성장인자에 대한 항체 또는 길항제(예를 들어, CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체)를 포함한다.

[0248] 본 개시내용은 또한 심혈관 및/또는 대사-관련 질환, 장애 및 병태의 치료에서 유용한 1종 이상의 추가 활성 치료제와 병용한 본 명세서에 기재된 HIF-2α 저해제의 용도를 상정한다.

[0249] **투약**

[0250] 본 개시내용의 HIF-2α 저해제는, 예를 들어, 투여 목표(예를 들어, 원하는 분해능 정도); HIF-2α 저해제가 투여되는 대상체의 연령, 체중, 성별 및 건강상태 및 신체 조건; 투여 경로; 및 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상의 특성에 따른 양으로 대상체에게 투여될 수 있다. 투약 요법은 또한 투여 중인 제제(들)과 관련된 임의의 유해 효과의 존재, 특성 및 정도를 고려할 수 있다. 유효 투약량 및 투약 요법은, 예를 들어, 안전성 및 용량 증량 시험, 생체내 연구(예를 들어, 동물 모델), 및 당업자에게 알려진 다른 방법으로부터 결정될 수 있다.

[0251] 일반적으로, 투약 매개변수는 투약량이 대상체에 대해 비가역적으로 독성일 수 있는 양(최대허용용량(maximum tolerated dose: MTD))보다 적고 대상체에 대해 측정 가능한 효과를 생성하는 데 필요한 양보다 적지 않다는 것을 나타낸다. 이러한 양은, 예를 들어, 투여경로 및 기타 인자를 고려하여, 흡수, 분포, 물질대사 및 배설(ADME)과 관련된 약물동태학 및 약력학 매개변수에 의해 결정된다.

[0252] 특정 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 상정된 HIF-2α 저해제는 1일당 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg, 또는 약 1mg/kg 내지 약 25mg/kg의 대상체 체중의 투약량 수준으로, 1일, 1주 또는 1개월에 1회 이상(예를 들어, 경구, 비경구 등) 투여되어, 목적하는 치료 효과를 얻을 수 있다. 일부 실시형태에서, 투약량은 위에 기재된 투약량 수준(예를 들어, 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg을 초래하는 고정 투약량)에서 대상체 체중과 독립적으로 전

달될 수 있다.

[0253] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 HIF-2α 저해제는 약 1mg 내지 약 1000mg, 특히 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000mg의 고정 투약량 수준으로 (예를 들어, 경구, 비경구 등) 투여된다. 일부 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 약 100mg 내지 약 1000mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 약 100mg 내지 약 500mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 약 500mg 내지 약 1000mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 약 100mg 내지 약 350mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 약 350mg 내지 약 500mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 약 500mg 내지 약 750mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 약 750mg 내지 약 1000mg의 용량으로 투여된다.

[0254] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 HIF-2α 저해제는 목적하는 효과를 얻기 위해 1일, 1주 또는 1개월에 1회 이상 투여된다. 일부 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 1일 1회 또는 2회 투여된다. 일 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 1일 2회 투여된다. 다른 실시형태에서, HIF-2α 저해제는 1일 1회 투여된다.

[0255] 특정 실시형태에서, HIF-2α 저해제의 투약량은 "단위 투약 형태"에 함유된다. 어구 "단위 투약 형태"는 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며, 각 단위는 단독으로 또는 1종 이상의 추가 제제와 병용하여, 목적하는 효과를 생성하는 데 충분한 HIF-2α 저해제의 사전결정된 양을 함유한다. 단위 투약 형태의 매개변수가 특정 제제 및 달성될 효과에 따른다는 것이 인식될 것이다.

[0256] **실험**

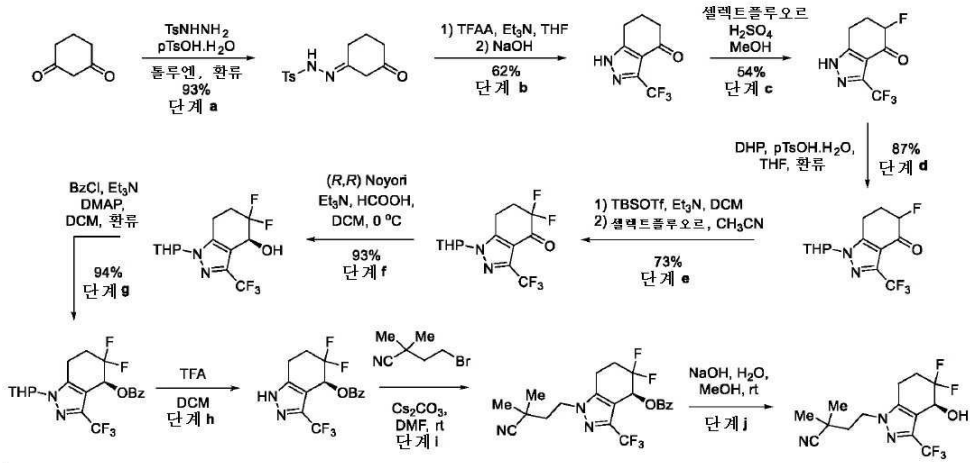
[0257] 다음의 실시예는 당업자에게 완전한 개시내용 및 본 개시내용을 제조 및 사용하는 방법의 설명을 제공하기 위해 제시되며, 본 발명자들이 이들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용의 범주 내의 추가 화합물은 이러한 실시예에 설명되는 것에 기반하거나 또는 당업계에 알려진 다른 방법에 기반하여 제조될 수 있다. 사용된 수치(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위해 노력했지만, 일부 실험적 오류 및 편차를 고려해야 한다.

[0258] 모든 반응은 표시된 온도에서 테플론-코팅 자기 교반 막대를 사용하여 수행하였고, 언급되는 경우 비활성 분위기 하에 수행되었다. 모든 화학물질을 받은 그대로 사용하였다. TLC(형광 F254를 갖는 실리카겔 60, 단파/장파 UV 램프로 시각화됨) 및/또는 LCMS(다음의 칼럼: Agilent Eclipse Plus C18[3.5㎛, 4.6㎜ i.d.× 100㎜], Waters XSelect HSS C18[3.5㎛, 2.1㎜ i.d.× 75㎜] 중 하나를 사용하여 이원 용매 시스템[MeCN 중 0.1% 폼산/H_2O 중 0.1% 폼산]을 이용하여 254 또는 280 ㎚에서 UV 검출하는 Agilent 1100 또는 1200 시리즈 LCMS)에 의해 반응을 모니터링하였다. 자동화 시스템(Teledyne ISCO에 의해 제조된 CombiFlash RF+)을 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하였고, 검출 파장은 254 및 280㎚이며, 선택적으로 증발 광 산란 검출기를 구비하였다. 역상 분취 HPLC를 Agilent 1260 또는 1290 Infinity 시리즈 HPLC 상에서 수행하였다. 샘플을 Gemini C18 110 Å 칼럼(21.2㎜ i.d.×x 250㎜)에서 구배 용리와 함께 가변적 파장 검출을 이용하는 이원 용매 시스템(필요한 경웨 산 개질제 - 예를 들어 0.1% TFA 또는 0.1% 폼산과 함께 MeCN/H_2O)을 사용하여 용리시켰다. 분취 HPLC를 통해 얻은 최종 화합물을 동결건조를 통해 농축시켰다. 모든 보고된 수율은 단리된 수율이다. ^1H NMR 또는 LCMS(다음의 칼럼: Agilent Eclipse Plus C18[3.5㎛, 4.6㎜ i.d.×100㎜], Waters XSelect HSS C18[3.5㎛, 2.1㎜ i.d.×75㎜] 중 하나를 사용하여 이원 용매 시스템[MeCN 중 0.1% 폼산/H_2O 중 0.1% 폼산]을 이용하여 254 또는 280㎚에서 UV 검출하는 Agilent 1100 또는 1200 시리즈 LCMS)에 의해 결정된 바와 같이 모든 화합물을 95% 이상의 순도로 정제하였다. Oxford AS400 자석 또는 Bruker AVANCE NEO 400㎒ NMR을 구비한 Varian 400㎒ NMR 분광기 상에서 1H NMR 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동(δ)은 내부 참조로서 잔여 중수소화되지 않은 용매에 비해 백만분율(ppm)로 보고한다. 약어 s, br s, d, t, q, dd, dt, ddd, dddd, dddt 및 m은 각각 단일선, 광범위 단일선, 이중선, 삼중선, 사중선, 이중선의 이중선, 삼중선의 이중선, 이중선의 이중선의 이중선, 삼중선의 이중선의 이중선의 이중선, 이중선 및 다중선의 이중선의 이중선을 나타낸다.

[0259] 달리 표시되지 않는 한, 온도는 섭씨(℃)이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. 다음을 포함하는 표준 약어를 사용한다: rt 또는 r.t.=실온; min=분(들); h 또는 hr=시간(들); ng=나노그램; ㎍=마이크로그램; mg=밀리그램; g=그램; kg=킬로그램; μl 또는 ㎕=마이크로리터; mℓ 또는 mL=밀리리터; ℓ 또는 L=리터; μM=마이크로몰; mM=밀리몰; M=몰농도; mol=몰; mmol=밀리몰; aq.=수성; calcd=계산치; sat. 또는 satd. = 포화;

equiv. = 당량(들); psi = 평방인치당 파운드; mbar = 밀리바; DCM 및 CH_2Cl_2 = 다이클로로메탄; $CDCl_3$ = 클로로폼-d; CCl_4 = 사염화탄소; MTBE=메틸 tert-뷰틸 에터; THF=테트라하이드로퓨란; THP = 테트라하이드로피란; Et_2O = 다이에틸 에터; EtOAc=에틸 아세테이트; DCE = 1,2-다이클로로에탄; DME = 다이메톡시에탄; ACN 및 CH_3CN =아세토나이트릴; NMP=N-메틸-2-피롤리돈; DMF=N,N-다이메틸폼아마이드; DMSO=다이메틸 설폭사이드; EtOH=에탄올; MeOH=메탄올; H_2=수소 기체; N2=질소 기체; PPh_3 = 트라이페닐 포스핀; AIBN = 아조비스아이소뷰티로나이트릴; CAN = 세릭 암모늄 나이트레이트; DIBAL-H = 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드; DAST = 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드 = DIAD = 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트; BzCl = 염화벤조일; AgOTf = 실버 트라이플루오로메탄설포네이트; $AgClO_4$ = 실버 퍼클로레이트; TBSOTf = tert-뷰틸다이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트; TFAA = 트라이플루오로아세트산 무수물; DHP = 3,4-다이하이드로피란; $TMSCHN_2$ = 트라이메틸실릴다이아조메탄; $TMSCF_3$ = 트라이플루오르메틸트라이메틸 실란; $TMSCF_2H$ = 다이플루오로메틸트라이메틸실란; $TMSCF_2Br$ = (브로모다이플루오로메틸)트라이메틸실란; TBDPSCl = tert-뷰틸(클로로)다이페닐실란; TBAF = 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드; 3HF.TEA = 트라이에틸아민 트라이하이드로플루오라이드; *m*CPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산; NBS = N-브로모석신이미드; Na_2SO_4 = 황산나트륨; $MgSO_4$ = 황산마그네슘; CsF = 플루오린화세슘; Cs_2CO_3 = 탄산세슘; $NaHCO_3$ = 중탄산나트륨; NH_4OH = 수산화암모늄; NH_3 = 암모니아; Et_3N = 트라이에틸 아민; KOH = 수산화칼륨; NaOH = 수산화나트륨; $Na_2S_2O_3$ = 티오황산나트륨; NaBH4 = 수소화붕소나트륨; $LiOH \bullet H_2O$ = 수산화리튬 일수화물; KOAc=아세트산칼륨; $TsOH \cdot H_2O$ = p-톨루엔설폰산 일수화물; $TsNHNH_2$ = p-톨루엔설폰하이드라자이드; *p*TsOH.H_2O = p-톨루엔설폰산 일수화물; HBF_4 = 테트라플루오로붕산; OsO_4 = 오스뮴 테트록사이드; TFA=트라이플루오로아세트산; HCO_2H = 폼산; SiO_2 = 실리콘 다이옥사이드; DMAP=4-다이메틸아미노피리딘; DMP = 데스-마틴 페리오디난; NFSI = N-플루오로벤젠설폰이미드; H_2SO_4 = 황산; CuCl = 염화구리(I); CuSCN = 티오시안산구리(I); (CyCAAC)Rh(COD)Cl = [2-[2,6-비스(1-메틸에틸)페닐]-3,3-다이메틸-2-아자스피로[4.5]데크-1-일리덴]클로로[(1,2,5,6-η)-1,5-사이클로옥타다이엔]로듐; [RuCl((R)-BINAP)(p-시멘)]Cl = 클로로[(*R*)-(+)-2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸](*p*-시멘)루테늄(II) 클로라이드; RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-TsDPEN] = [*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(아미노-κ*N*)-1,2-다이페닐에틸]-4-메틸벤젠설폰아미데이토-κ*N*]클로로[(1,2,3,4,5,6-η)-1-메틸-4-(1-메틸에틸)벤젠]-루테늄; PMB = p-메톡시벤질; Mhz=메가헤르츠; Hz=헤르츠; ppm=백만분율; ESI MS = 전자분무 이온화 질량분석법; NMR=핵자기 공명; TLC = 박층 크로마토그래피; LCMS = 액체 크로마토그래피-질량분석법.

[0260] **실시예 1: 4-[(*4S*)-5,5-다이플루오로-4-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-1-일]-2,2-다이메틸부탄나이트릴.**



[0261]

[0262] **단계 a**: 사이클로헥산-1,3-다이온(5g, 44.6mmol, 1.0 당량), $TsNHNH_2$(8.3g, 44.6mmol, 1.0 당량) 및 *p*TsOH.H_2O(85mg, 0.45mmol, 0.01 당량)를 톨루엔(297㎖, 0.15M) 중에 용해시키고, 혼합물을 110℃에서 30분 동안 교반하였다. rt로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과시키고, 고체를 MTBE로 세척하여 4-메틸-*N*-[(*E*)-(3-옥소사이클로헥실리

덴)아미노]벤젠설폰아마이드(11.63g, 93%)를 제공하였다.

[0263] **단계 b**: 단계 a의 생성물(11.4g, 40.7mmol, 1.0 당량)을 THF(204mℓ, 0.2M) 및 Et_3N(14mℓ, 102mmol, 2.5 당량) 중에 현탁시킨 후에 TFAA(5.7mℓ, 40.7mmol, 1.0 당량)를 첨가하였고, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. rt로 냉각시킨 후에, 40mℓ의 1M aq. NaOH 및 40mℓ의 MeOH를 첨가하였고, 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 중단시키고, 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축 후 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 20 내지 60%)에 의해 정제하여 3-(트라이플루오로메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-온(5.19g, 62% 수율)을 제공하였다.

[0264] **단계 c**: MeOH(124mℓ, 0.2M) 중 단계 b의 생성물(5.05g, 24.7mmol, 1.0 당량)에 셀렉트플루오르(Selectfluor)(9.63g, 27.2mmol, 1.1 당량) 및 진한 H_2SO_4(0.1mℓ)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 0.3M aq. H_2SO_4 용액(10mℓ)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응을 포화 $NaHCO_3$로 중단시키고, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축 후 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 30 내지 60%)에 의해 정제하여 5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-온(2.94g, 54% 수율)을 제공하였다.

[0265] **단계 d**: THF(131mℓ, 0.1M) 중 5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-온(2.90g, 13.1mmol, 1.0 당량)의 용액에 DHP(1.8mℓ, 19.6mmol, 1.5 당량) 및 *p*TsOH.H_2O(248mg, 1.31mmol, 0.1 당량)를 첨가하였고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응을 포화 $NaHCO_3$로 중단시키고, 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축 후 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 20 내지 60%)에 의해 정제하여 5-플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*5H*-인다졸-4-온(3.49g, 87% 수율)을 제공하였다.

[0266] **단계 e**: DCM(28mℓ, 0.4M) 중 단계 d로부터의 생성물(3.40g, 11.1mmol, 1.0 당량) 및 Et_3N(9.1mℓ, 66.6mmol, 6.0 당량)의 용액에 TBSOTf(5.1mℓ, 22.2mmol, 2.0 당량)를 0℃에서 적가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 DCM으로 추출하였고, 이어서, 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 실릴 엔올 에터를 제공하였다. 이어서, 조질의 물질을 MeCN(55mℓ, 0.2M) 중에 용해시키고, 셀렉트플루오르(5.90g, 16.7mmol, 1.5 당량)를 일부분씩 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였고, 이어서, 물 및 DCM을 첨가하였고, 수성상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축 후 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 30 내지 60%)에 의해 정제하여 5,5-다이플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로인다졸-4-온(2.63g, 73% 수율)을 제공하였다.

[0267] **단계 f**: DCM(26mℓ, 0.2M) 중 단계 e로부터의 생성물(1.70g, 5.24mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCO_2H(0.59mℓ, 15.7mmol, 3.0 당량) 및 Et_3N(1.4mℓ, 10.5mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후에, RuCl(*p*-시멘)[(*R,R*)-TsDPEN](100mg, 0.16mmol, 0.03 당량)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 냉장고에서 밤새 유지하였다. 반응을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 중단시키고, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축 후 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 10 내지 40%)에 의해 정제하여 (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올(1.58g, 93% 수율)을 제공하였다.

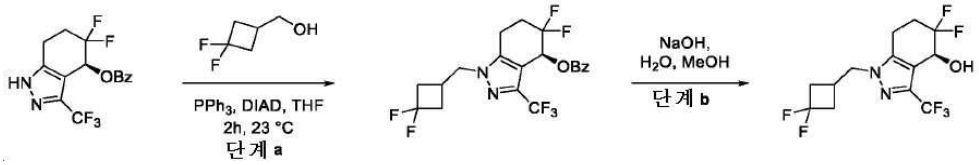
[0268] **단계 g**: 단계 f로부터의 생성물(1.53g, 4.69mmol, 1.0 당량)을 DCM(31mℓ, 0.15M) 중에 용해시키고, Et_3N(1.3mℓ, 9.38mmol, 2 당량), BzCl(0.82mℓ, 7.04mmol, 1.5 당량)과 DMAP(57mg, 0.47mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰고 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였고, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 40%)에 의해 정제하여 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-일] 벤조에이트(1.90g, 94% 수율)를 제공하였다.

[0269] **단계 h**: 단계 g의 생성물(1.85g, 4.30mmol, 1.0 당량)을 DCM:TFA(5:1, 21.5mℓ, 0.2M) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 $NaHCO_3$로 중단시키고 나서, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였고, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 20 내지 50%)에 의해 정제하여 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(1.26mg, 85% 수율)를 제공하였다.

[0270] **단계 i**: 단계 h로부터의 생성물(85mg, 0.245mmol, 1.0 당량)을 DMF(1.2mℓ) 중에 용해시켰다. 이 용액에 4-브로모-2,2-다이메틸부탄나이트릴(52mg, 0.294mmol, 1.2 당량) 및 Cs_2CO_3(160mg, 0.490mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응을 주위 실온에서 48시간 동안, 또는 LCMS가 출발 물질의 완전한 사라짐을 나타낼 때까지 교반하였다. 반응을 H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 수층을 분리시키고, 추가 EtOAc로 다시 추출하였다. 유기층을 합하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시켰다. 감압 하의 농축 및 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 내지 30% EtOAc)에 의한 정제로 [(*4S*)-1-(3-사이아노-3-메틸뷰틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-일] 벤조에이트(63mg, 58% 수율)를 제공하였다.

[0271] **단계 j**: 단계 i로부터의 생성물(60mg, 0.136mmol, 1.0 당량)을 MeOH(1.4mℓ) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에 1M aq. NaOH 용액(0.68mℓ, 0.68mmol, 5.0 당량)을 첨가하였고, 반응물을 1시간 동안, 또는 LCMS에 의한 출발 물질의 소모까지 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 중단시키고, EtOAc로 희석시켰다. 수층을 분리시키고, 추가 EtOAc로 다시 추출하였다. 유기층을 합하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시켰다. 감압 하의 농축 및 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 내지 40% EtOAc)에 의한 정제로 표제 화합물(10.7mg, 23% 수율)을 연한 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.65 - 2.45 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H). $C_{14}H_{16}F_5N_3O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 338.1, 실측치 338.0.

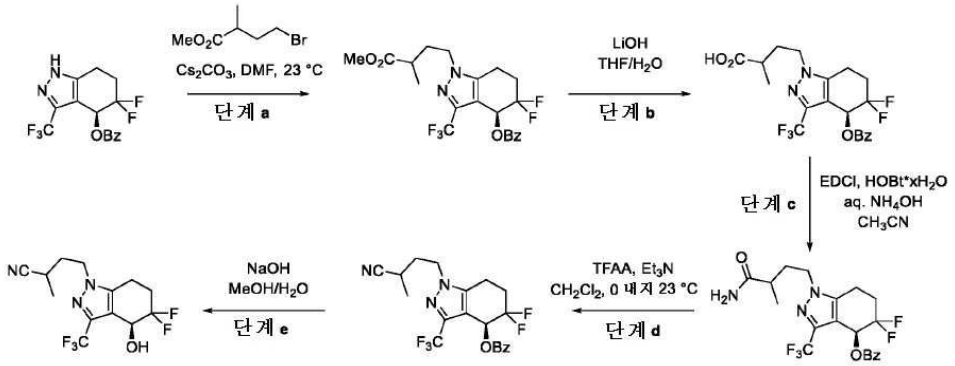
[0272] **실시예 2: (4*S*)-1-[(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)메틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-올.**

[0273] 

[0274] **단계 a**: THF(5.8mℓ) 중 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(200mg, 0.578mmol, 1.0 당량)의 용액에 PPh_3(273mg, 1.04mmol, 1.8 당량), 다음에 (3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)메탄올(141mg, 1.15mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 이어서, DIAD(0.23mℓ, 1.15mmol, 2.0 당량)를 적가하고, 혼합물을 23℃에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후에, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 35%)에 의해 정제하여 목적하는 화합물(92mg, 35% 수율)을 제공하였다.

[0275] **단계 b**: 탈보호 단계를 실시예 1에 대해 기재한 바와 같이 수행하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 4H), 2.61 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 3H). $C_{13}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.0.

[0276] **실시예 3: 4-[(4*S*)-5,5-다이플루오로-4-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-1-일]-2-메틸부탄나이트릴.**



[0277]

[0278] **단계 a:** [(*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4H-인다졸-4-일] 벤조에이트(1.0g, 2.17mmol, 77% 수율)를 알킬화 시약으로서 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(1.0g, 2.9mmol) 및 메틸 4-브로모-2-메틸부타노에이트(0.7g, 3.6mmol)를 사용하여 실시예 1, 단계 i에 기재한 일반 프로토콜에 따라 제조하였다.

[0279] **단계 b:** 단계 a로부터의 메틸 에스터(200.0mg, 0.43mmol)를 THF(2.0㎖) 중에 용해시키고, 물(1㎖) 중 $LiOH \bullet H_2O$(91.0mg, 2.2mmol)의 용액을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 격렬하게 교반하였고 TLC 분석에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 시, 1M aq. 염산을 이용하여 반응물의 pH를 대략 3으로 산성화시켰고, 생성물을 EtOAc(3×7㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서 농축건조시켜 목적하는 카복실산(194.0mg, 0.43mmol, 100% 수율)을 무색 오일로서 생성하였다.

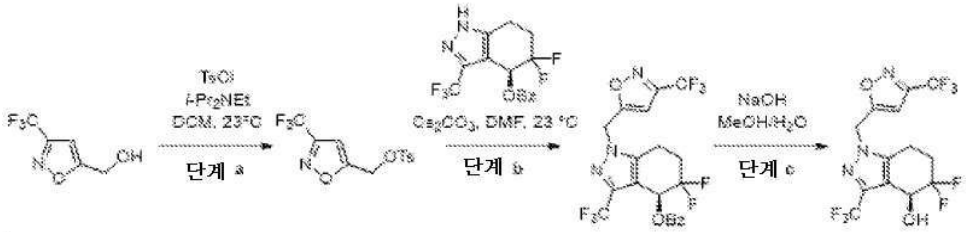
[0280] **단계 c:** *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(108.0mg, 0.57mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸 수화물(95.0mg, 0.57mmol, 20wt.%의 물을 함유함)을 CH_3CN(2.2㎖) 중 단계 b로부터의 카복실산(194.0mg, 0.43mmol) 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 교반한 후에 aq. NH_4OH(1.0㎖, 28.0 내지 30.0% NH_3 염기)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였고, 이어서, EtOAc(10.0㎖)와 물(10.0㎖)로 나누었다. 수성상을 분리시키고, 추가적으로 EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(25㎖)로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 얻어진 조질의 1차 아마이드를 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다.

[0281] **단계 d:** 단계 c로부터의 아마이드를 다이클로로메탄 중에 용해시키고, 트라이에틸아민(300㎕, 2.15mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 트라이플루오로아세트산 무수물(180㎕, 1.3mmol)을 적가하였고, 얻어진 무색 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 다이클로로메탄(20.0㎖)으로 희석시켰고, 1M aq. 염산(15.0㎖), 포화 수성 $NaHCO_3$(15.0㎖) 및 염수(15.0㎖)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 목적하는 나이트릴을 무색 오일(155.0mg, 0.37mmol, 87% 수율)로서 제공하였다.

[0282] **단계 e:** MeOH(7.5㎖) 중 단계 d로부터의 나이트릴 용액(155.0mg, 0.37mmol)에 aq. 1M NaOH 용액(1.9㎖, 1.9mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(35.0㎖) 및 aq. 1M NaOH 용액(40.0㎖)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×20.0㎖) 및 염수(30.0㎖)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(64.0mg, 55% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.85 (br. s, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 2H), 3.08 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 1.99 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). $C_{13}H_{14}F_5N_3O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 324.1, 실측치 324.2.

[0283] **실시예 4: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[[3-(트라이플루오로메틸)-1,2-옥사졸-5-일]메틸]-**

6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.



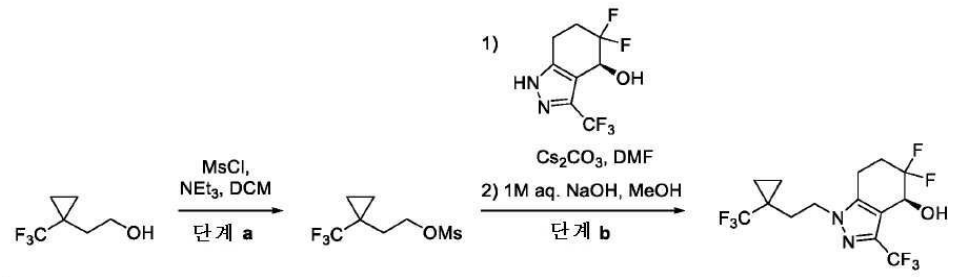
[0284]

[0285] **단계 a:** 염화토실 (290.0mg, 1.5mmol)을 실온에서 다이클로로메탄(7.5mℓ) 중 [3-(트라이플루오로메틸)-1,2-옥사졸-5-일]메탄올(0.25g, 1.5mmol)과 iPr_2NEt(0.5mℓ, 3mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 다이클로로메탄(20.0mℓ)으로 희석시키고, aq. 1M 염산(30.0mℓ) 및 염수(30.0mℓ)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 [3-(트라이플루오로메틸)-1,2-옥사졸-5-일]메틸 4-메틸벤젠설포네이트(250.0mg, 0.78mmol, 92% 수율)을 무색 오일로서 생성하였다.

[0286] **단계 b:** 단계 a로부터의 토실레이트(250.0mg, 0.78mmol)를 DMF(3.3mℓ) 중 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(225.0mg, 0.65mmol)와 Cs_2CO_3(420.0mg, 1.3mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 일단 TLC 분석이 알킬화제 시약의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(30.0mℓ)로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl(20.0mℓ), 물(2×20.0mℓ) 및 염수(20.0mℓ)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 상응하는 알킬화된 생성물(210.0mg, 0.42mmol, 65% 수율)을 무색 오일로서 생성하였다.

[0287] **단계 c:** MeOH(8.4mℓ) 중 단계 b의 생성물(210.0mg, 0.42mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(2.1mℓ, 2.1mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(40.0mℓ) 및 aq. 1M NaOH 용액(40.0mℓ)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×30.0mℓ) 및 염수(30.0mℓ)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(160.0mg, 96% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.54 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.02 - 4.70 (m, 1H), 3.12 - 2.73 (m, 3H), 2.73 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 1H). $C_{13}H_9F_8N_3O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 392.1, 실측치 392.1.

[0288] **실시예 5: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[2-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]에틸]-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



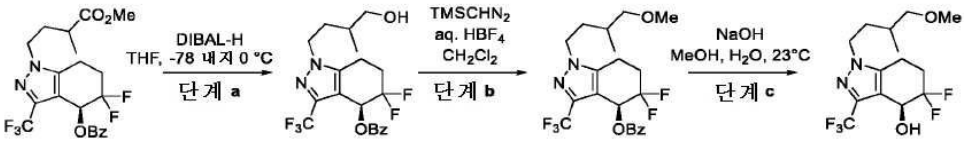
[0289]

[0290] **단계 a:** 2-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]에탄올(44mg, 0.29mmol, 1.0 당량)을 DCM(1.5mℓ, 0.2M) 중에 용해시켰다. 트라이에틸아민(80㎕, 0.57mmol, 2.0 당량)을 첨가한 후에, 염화메탄설폰일(34㎕, 0.44mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. TLC에 의해 1시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시점에서 반응이 완료되었다. 반응을 1.0M HCl(10mℓ)로 중단하였고, DCM(2×10mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고,

진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 추가 정제 없이 후속 알킬화에서 직접 사용하였다.

[0291] **단계 b**: 단계 a에서 제조한 메실레이트를 사용하여 실시예 1에 기재한 바와 같이 알킬화를 수행하였다. 또한 실시예 1에 기재한 바와 같이 벤조일 탈보호를 수행하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.87 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.99 - 2.74 (m, 2H), 2.60 - 2.44 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 1.06 - 0.94 (m, 2H), 0.64 - 0.48 (m, 2H). $C_{14}H_{14}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 379.1, 실측치 379.1.

[0292] **실시예 6: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(4-메톡시-3-메틸뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0293] 

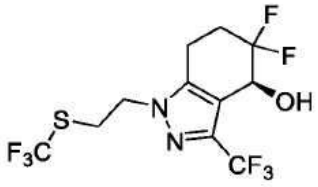
[0294] 실시예 3의 합성에 기재한 프로토콜에 따라 출발 물질을 제조하였다.

[0295] **단계 a**: 메틸 에스터(0.8g, 1.74mmol)를 THF(17.4㎖) 중에 용해시키고, 얻어진 용액을 -78℃까지 질소 분위기하에 냉각시켰다. THF(7.7㎖, 7.7mmol) 중 1M DIBAL-H 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였고, 이어서, 0℃까지 가온시키고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 MeOH(1.0㎖)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(40.0㎖), 포화 수성 로셸염(Rochelle's salt)(20.0㎖)로 희석시켰고, 이어서, 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 추가로 EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 목적하는 알코올(460.0mg, 1.1mmol, 63% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0296] **단계 b**: 단계 a로부터의 알코올(100.0mg, 0.24mmol)을 다이클로로메탄(2.4㎖) 중에 용해시키고, aq. 48% HBF_4(31.0㎕, 0.24mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후에 Et_2O(1.0㎖, 1.92mmol) 중 $TMSCHN_2$의 2M 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 잔사를 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(15.0㎖)으로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(20.0㎖)으로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 상응하는 메틸 에터(55.0mg, 0.12mmol, 51% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0297] **단계 c**: MeOH(2.5㎖) 중 단계 b의 생성물(55.0mg, 0.12mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(0.6㎖, 0.6mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(15.0㎖) 및 aq. 1M NaOH 용액(15.0㎖)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×10.0㎖) 및 염수(15.0㎖)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(43.0mg, 100% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.84 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 3H), 2.62 - 2.40 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 0.93 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H). $C_{14}H_{19}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 343.1, 실측치 343.3.

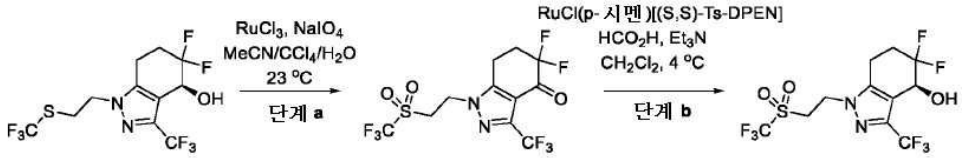
[0298] **실시예 7: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[2-(트라이플루오로메틸설판일)에틸]-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0299]

[0300] 표제 화합물을 실시예 5에 기재한 것과 유사한 방식으로 2-(트라이플루오로메틸설판일)에탄올로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.93 - 4.79 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.65 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H). $C_{11}H_{10}F_8N_2OS$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 370.0, 실측치 370.1.

[0301] **실시예 8: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[2-(트라이플루오로메틸설폰일)에틸]-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

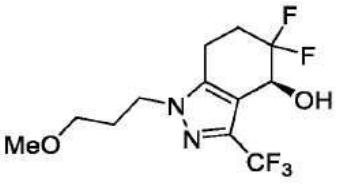


[0302]

[0303] **단계 a**: 루테늄 트라이클로라이드(4㎎, 0.016㎜ol) 및 과요오드산나트륨(0.15g, 0.68㎜ol)을 MeCN(0.6㎖), CCl_4(0.6㎖)와 물(1.3㎖)의 혼합물 중 (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[2-(트라이플루오로메틸설판일)에틸]-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올(61㎎, 0.14㎜ol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 이어서, 다이클로로메탄(5.0㎖) 및 수성 포화 $Na_2S_2O_3$(5.0㎖)로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수용액을 다이클로로메탄(2×5㎖)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수(5㎖)로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc, 0 내지 70%)에 의해 정제하여 상응하는 트라이플루오로메틸설폰(63㎎, 0.16㎜ol, 95% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0304] **단계 b**: 단계 a의 생성물(63㎎, 0.16㎜ol)을 CH_2Cl_2(0.8㎖) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 폼산(18 ㎕, 0.47㎜ol) 및 트라이에틸아민(44㎕, 0.31㎜ol)을 순차적으로 첨가하고, 용액을 질소로 10분 동안 퍼지하였다. RuCl(p-시멘)[(*R,R*)-Ts-DPEN](3㎎, 0.0047㎜ol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 4℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시(TLC 모니터링), 반응 혼합물을 다이클로로메탄(5.0㎖)으로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(5㎖) 및 염수(5.0㎖)로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%) 상의 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 최종 생성물(52㎎, 0.13㎜ol, 82% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 2H), 3.05 - 2.79 (m, 2H), 2.67 - 2.43 (m, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 1H). $C_{11}H_{10}F_8N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 402.0, 실측치 402.0.

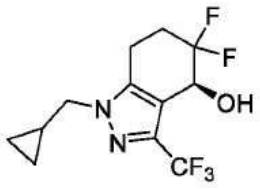
[0305] **실시예 9: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(3-메톡시프로필)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0306]

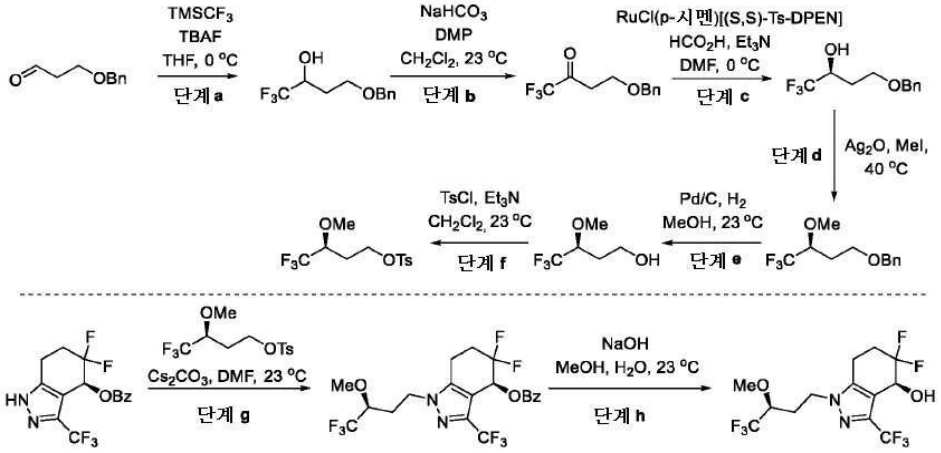
[0307] 실시예 1과 유사한 방식으로 1-브로모-3-메톡시프로판으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 16.6, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 16.7, 10.7, 6.3 Hz, 1H), 2.59 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.07 (tddd, *J* = 6.9, 6.1, 5.3, 0.8 Hz, 2H). $C_{12}H_{15}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 314.1, 실측치 314.1.

[0308] **실시예 10: (*4S*)-1-(사이클로프로필메틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0309] 

[0310] 실시예 1과 유사한 방식으로 브로모메틸사이클로프로판으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 2.99 - 2.70 (m, 3H), 2.67 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 1H), 1.33 - 1.14 (m, 1H), 0.72 - 0.54 (m, 2H), 0.46 - 0.28 (m, 2H). $C_{12}H_{13}F_5N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 296.1, 실측치 296.0.

[0311] **실시예 11: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[(*3S*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0312] 

[0313] **단계 a**: $TMSCF_3$(13.5㎖, 91.35㎜ol) 및 TBAF(THF 중 1M, 60.9㎖, 60.9㎜ol)를 0℃에서 THF(300.0㎖) 중 3-페닐메톡시프로판알(10.0g, 60.9㎜ol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 교반하였고 TLC 분석에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 시, 반응물을 EtOAc(300.0㎖)로 희석시키고 나서, 물(3×200.0㎖), 다음에 염수(200.0㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 분획화하여 목적하는 알코올(13.1g, 51.8㎜ol, 85% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0314] **단계 b**: 데스-마틴 페리도디난(20.1g, 47.4㎜ol)을 0℃에서 CH_2Cl_2(216.0㎖) 중 단계 a로부터의 알코올(10.1g, 43.1㎜ol) 및 $NaHCO_3$(7.9g, 94.8㎜ol)의 용액에 두 부분으로 서서히 첨가하였다. 첨가 완료 시, 반응물을 최대 23℃로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 수성 $NaHCO_3$(100.0㎖) 및 포화 수성 Na_2SO_3(100.0㎖)의 첨가로 반응을 중단시켰다. 얻어진 이상 혼합물을 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 유기층을 분리시켰고, 수성상을 추가로 CH_2Cl_2(2×100.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에

농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 분획화하여 상응하는 트라이플루오로메틸케톤(9.0g, 38.8mmol, 90% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0315] **단계 c**: 단계 b로부터의 트라이플루오로메틸케톤(5.40g, 23.3mmol)을 DMF(116.0mℓ) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 트라이에틸아민(12.9mℓ, 93.0mmol) 및 폼산(5.30mℓ, 0.14mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 용액을 질소 기체로 10분 동안 살포하여 탈기시킨 후에 RuCl(*p*-시멘)[(*S,S*)-Ts-DPEN](0.59g, 0.93mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 4℃에서 16시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 전환을 나타내면, 혼합물을 EtOAc(150.0mℓ)로 희석시키고, 물(3×100.0mℓ), 수성 포화 $NaHCO_3$(100.0mℓ) 및 염수(100.0mℓ)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 분획화하여 상응하는 카이랄 알코올(4.76g, 20.3mmol, 87% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0316] **단계 d**: 아이오딘화메틸(12.0mℓ, 0.19mmol)을 0℃에서 1,2-다이클로로에탄(19.0mℓ) 중 단계 c로부터의 알코올(4.50g, 19.2mmol) 및 Ag_2O(13.4g, 57.6mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 60℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰고, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 셀라이트 패드를 추가로 EtOAc(20.0mℓ)로 세척하였고, 합한 여과액을 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 35%)에 의해 분획화하여 목적하는 메틸 에터(1.50g, 6.04mmol, 31% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

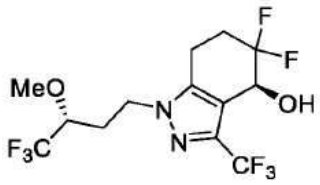
[0317] **단계 e**: 단계 d로부터의 벤질 에터(1.50g, 6.0mmol)를 MeOH(60.0mℓ) 중에 용해시키고, 얻어진 용액을 질소 분위기 하에 두었다. 탄소상 팔라듐(0.15g, 10wt%, 10% Pd)을 반응 바이알에 첨가하였고, 고무 풍선(1atm)을 사용하여 질소 분위기를 수소로 대체하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 얻어진 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰고, EtOAc로 세척하였고, 감압하에 농축건조시켰다. 얻어진 조질의 1차 알코올(0.94g)을 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다.

[0318] **단계 f**: 염화토실(1.10g, 5.65mmol)을 0℃에서 CH_2Cl_2(29.0mℓ) 중 단계 e의 생성물(0.94g) 및 트라이에틸아민(1.10mℓ, 5.94mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 최대 23℃로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 잔여 염화토실을 퀀칭시키기 위해 50 μℓ의 몰폴린을 첨가하였다. 용액을 1M HCl(5.0mℓ)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 추가로 CH_2Cl_2(2×10.0mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 분획화하여 상응하는 토실레이트(0.62g, 2.0mmol, 2단계에 걸쳐 33% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0319] **단계 g**: 단계 f의 생성물([(*3S*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸] 4-메틸벤젠설포네이트)을 알킬화제로서 사용하여 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 메틸 에터(0.26g, 0.534mmol, 67% 수율)를 제조하였다.

[0320] **단계 h**: MeOH(11.0mℓ) 중 단계 g로부터의 메틸 에터(0.26g, 0.534mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(2.70mℓ, 2.70mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×5.0mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.19g, 0.497mmol, 93% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (ddd, *J* = 14.9, 8.7, 6.5 Hz, 1H), 4.13 (ddt, *J* = 14.5, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 4H), 2.97 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.45 (m, 2H), 2.28 (dddd, *J* = 18.0, 10.6, 8.6, 4.6 Hz, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 1H). $C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 382.1, 실측치 382.2.

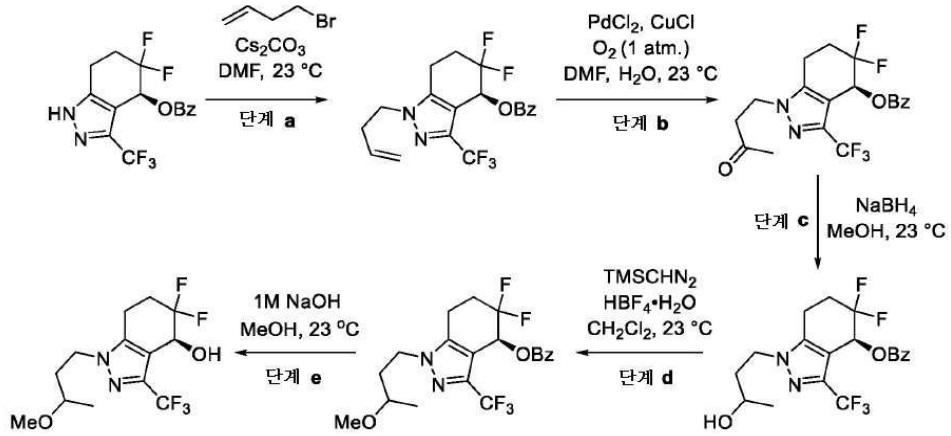
[0321] **실시예 12: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[(*3R*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0322]

[0323] 실시예 11에 대해 기재한 프로토콜에 따라 단계 c에서 RuCl(*p*-시멘)[(*R,R*)-Ts-DPEN]을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.89 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 15.0, 8.6, 6.6 Hz, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 13.2, 7.1, 4.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 4H), 2.97 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 2.39 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H). $C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 382.1, 실측치 382.1.

[0324] **실시예 13: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(3-메톡시뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0325]

[0326] **단계 a**: 4-브로모부트-1-엔을 알킬화제로서 사용하여 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 올레핀을 제조하였다.

[0327] **단계 b**: 30㎖ 스크류-캡 바이알을 $PdCl_2$(47.0㎎, 0.265㎜ol) 및 CuCl(0.26g, 2.65㎜ol)로 질소 분위기하에 채웠다. DMF/H_2O의 혼합물(3.5㎖/0.5㎖)을 첨가하였고, 1시간 동안 격렬하게 교반하면서 산소 기체를 현탁액을 통해 버블링하였다. 단계 a로부터의 올레핀(1.06g, 2.65㎜ol)을 반응물에 첨가하였고, 추가 0.5시간 동안 반응 혼합물을 통해 산소를 버블링하였다. 이어서, 버블링 바늘을 제거하였고, 용액을 밀봉 바이알에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(10.0㎖)로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl(2×10.0㎖) 및 염수(10.0㎖)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 80%)에 의해 분획화하여 목적하는 케톤(0.63g, 1.51㎜ol, 57% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

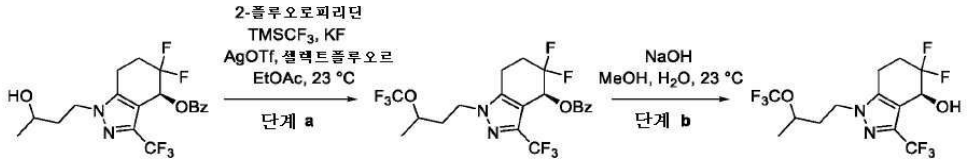
[0328] **단계 c**: 수소화붕소나트륨(46.0㎎, 1.2㎜ol)을 0℃에서 MeOH(6.0㎖) 중 단계 b로부터의 케톤(0.50g, 1.20㎜ol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 추가 15분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 물(1.0㎖)로 희석시키고, MeOH를 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(10.0㎖)와 혼합하였고, 물(5.0㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 100%)에 의해 분획화하여 목적하는 알코올(0.45g, 1.08㎜ol, 90% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0329] **단계 d**: 수성 트라이플루오로붕산(수 중 48wt.%, 44.0㎕, 0.239㎜ol) 및 $TMSCHN_2$(1.40㎖, 2.87㎜ol, 헥산 중 2M)을 0℃에서 CH_2Cl_2(2.4㎖) 중 단계 c로부터의 알코올(0.1g, 0.239㎜ol)의 용액에 첨가하였다. 일단 반응물을 실온으로 가온시키면, TLC 분석은 완전한 반응을 나타냈다. 혼합물은 수성 포화 $NaHCO_3$(2.0㎖)로 반응을 중단시키

고, CH_2Cl_2(2×5.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 분획화하여 목적하는 메틸 에터(91㎎, 0.21㎜ol, 88% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0330] **단계 e**: MeOH(4.2㎖) 중 단계 d로부터의 메틸 에터(91.0㎎, 0.21㎜ol) 용액에 aq. 1M NaOH 용액(1.1㎖, 1.10㎜ol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×5.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 70%)에 의해 정제하여 표제 화합물(55㎎, 0.167㎜ol, 80% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (h, *J* = 5.7, 5.0 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 5.5, 1.9 Hz, 3H), 3.19 (dtt, *J* = 15.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 2.98 - 2.73 (m, 2H), 2.68 - 2.42 (m, 2H), 2.27 (q, *J* = 7.8, 6.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.87 (dddd, *J* = 16.0, 8.8, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 1.14 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 3H). $C_{13}H_{17}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 328.1, 실측치 328.0.

[0331] **실시예 14: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)뷰틸]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0332] 

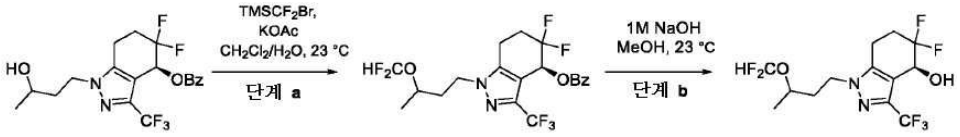
[0333] 실시예 13의 합성에 대해 기재한 프로토콜에 따라 알코올 출발 물질을 제조하였다.

[0334] **단계 a**: 2-플루오로피리딘(74㎕, 0.86㎜ol)과 $TMSCF_3$(0.13㎖, 0.86㎜ol)을 EtOAc(1.5㎖) 중 알코올 출발 물질(0.12g, 0.29㎜ol), AgOTf(0.22g, 0.86㎜ol), 셀렉트플루오르(0.15g, 0.43㎜ol) 및 KF(67㎎, 1.15㎜ol)의 현탁액에 순차적으로 첨가하였다. 반응을 16시간 동안 23℃에서 교반하였고, 이어서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 분획화하여 목적하는 에터(20㎎, 0.041㎜ol, 14% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0335] **단계 b**: MeOH(0.8㎖) 중 단계 a로부터의 트라이플루오로메틸 에터(20.0㎎, 0.041㎜ol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(0.21㎖, 0.21㎜ol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×3.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc, 0 내지 40%)에 의해 정제하여 표제 화합물(11.0㎎, 0.0029㎜ol, 70% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.37 (dq, *J* = 9.6, 4.7, 3.5 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.04 - 2.73 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 2.28 (dtd, *J* = 15.6, 7.9, 3.1 Hz, 2H), 2.12 (h, *J* = 6.7, 5.3 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 6.5, 2.6 Hz, 3H). $C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 328.1, 실측치 328.0.

[0336] **실시예 15: (*4S*)-1-[3-(다이플루오로메톡시)뷰틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0337] 실시예 13의 합성에 대해 기재한 프로토콜에 따라 알코올 출발 물질을 제조하였다.

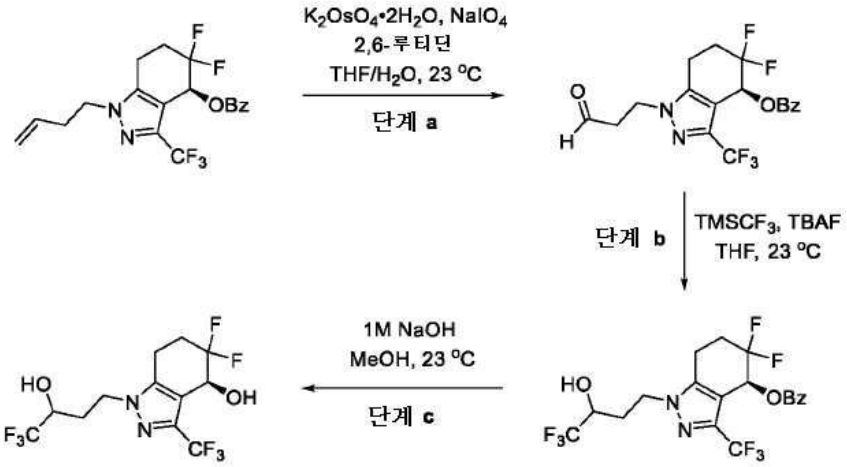


[0338]

[0339] **단계 a**: $TMSCF_2Br$(0.18㎖, 1.15mmol) 및 KOAc(0.22g, 2.3mmol)를 CH_2Cl_2(0.14㎖) 및 물(0.14㎖) 중의 알코올(0.12g, 0.29mmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 2시간 동안 23℃에서 교반하였다. 이어서, 이를 CH_2Cl_2(2.0㎖)로 희석시키고, 물(2×4㎖)로 세척하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 40%)에 의해 정제하여 최종 생성물(0.13g, 0.278mmol, 97% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0340] **단계 b**: 1M aq. NaOH 용액(1.40㎖, 1.40mmol)을 실온에서 MeOH(5.60㎖) 중 단계 a로부터의 다이플루오로메틸 에터(0.13mg, 0.278mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×5.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 정제하여 표제 화합물(90mg, 0.247mmol, 89% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 4.87 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dq, *J* = 12.1, 4.5, 3.0 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.42 (m, 2H), 2.37 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (q, *J* = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 1.32 (dd, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 3H). $C_{13}H_{15}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 364.1, 실측치 364.1.

[0341] **실시예 16: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0342]

[0343] 4-브로모부트-1-엔을 알킬화제로서 사용하여 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 올레핀 출발 물질을 제조하였다.

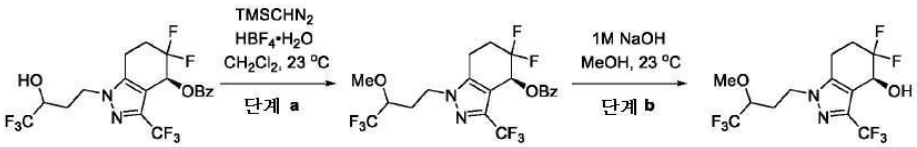
[0344] **단계 a**: 오스뮴산칼륨(VI) 이수화물(67mg, 0.18mmol), $NaIO_4$(1.5g, 7.2mmol) 및 2,6-루티딘(0.42㎖, 3.6mmol)을 THF(9.0㎖) 및 물(9.0㎖) 중 올레핀(0.70g, 1.8mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 23℃에서 교반하였다. 완료 시(TLC 분석), 반응물을 CH_2Cl_2(20.0㎖)로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(5.0㎖) 및 염수(10.0㎖)로 세척하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 70%)에 의해 분획화하여 상응하는 알데하이드(0.41g, 1.02mmol,

56% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0345] **단계 b**: $TMSCF_3$(0.20㎖, 1.34mmol) 및 TBAF(THF 중 1M, 0.89㎖, 0.89mmol)를 0℃에서 THF(5.0㎖) 중 단계 a로부터의 생성물(0.36g, 0.89mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 교반하였고 TLC 분석에 의해 모니터링하였다. 30분 후에, 반응물을 EtOAc(15.0㎖)로 희석시키고, 물(3×5.0㎖) 및 염수(5.0㎖)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 분획화하여 목적하는 알코올(0.26g, 0.55mmol, 62% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0346] **단계 c**: MeOH(2.1㎖) 중 단계 b로부터의 생성물(50.0mg, 0.106mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(0.53㎖, 0.53mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×3㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc, 0 내지 100%)에 의해 정제하여 표제 화합물(30mg, 0.082mmol, 77% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.88 (s, 1H), 4.29 (dddd, *J* = 12.1, 9.5, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (dt, *J* = 14.1, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.71 (m, 3H), 2.66 - 2.43 (m, 1H), 2.31 (ddddd, *J* = 18.8, 12.7, 9.3, 6.2, 3.1 Hz, 2H), 2.10 (dqd, *J* = 15.0, 5.2, 3.5 Hz, 1H). $C_{12}H_{12}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 368.1, 실측치 368.2.

[0347] **실시예 17: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

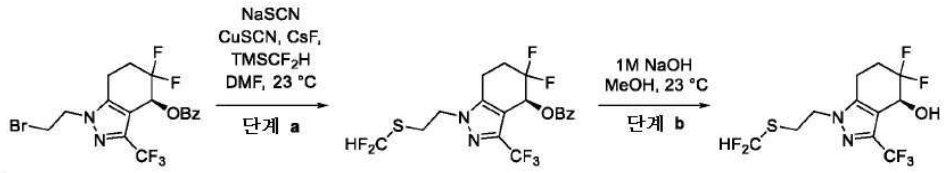
[0348] 

[0349] 실시예 16에 대해 기재한 프로토콜에 따라 알코올 출발 물질을 제조하였다.

[0350] **단계 a**: 트라이플루오로붕산(수 중 48wt.%, 50㎕, 0.275mmol) 및 $TMSCHN_2$(1.1㎖, 2.2mmol, 헥산 중 2M)를 0℃에서 CH_2Cl_2(2.75㎖) 중 알코올(0.13g, 0.275mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 냉각욕을 제거하고, 반응물을 20시간 동안 23℃에서 교반하면서 두었다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 혼합물은 포화 수성 $NaHCO_3$(2.0㎖)로 반응을 중단시키고, 생성물을 CH_2Cl_2(2×5.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 70%)에 의해 분획화하여 상응하는 에터(22.0mg, 0.045mmol, 16% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0351] **단계 b**: MeOH(0.90㎖) 중 단계 a로부터의 메틸 에터 용액(22mg, 0.045mmol)에 aq. 1M NaOH 용액(0.23㎖, 0.23mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×2.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 80%)에 의해 정제하여 표제 화합물(13.3mg, 0.035mmol, 77% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.89 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 15.0, 8.6, 6.6 Hz, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 13.2, 7.1, 4.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 4H), 2.97 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 2.39 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H). $C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 382.1, 실측치 382.0.

[0352] **실시예 18: (*4S*)-1-[2-(다이플루오로메틸설판일)에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

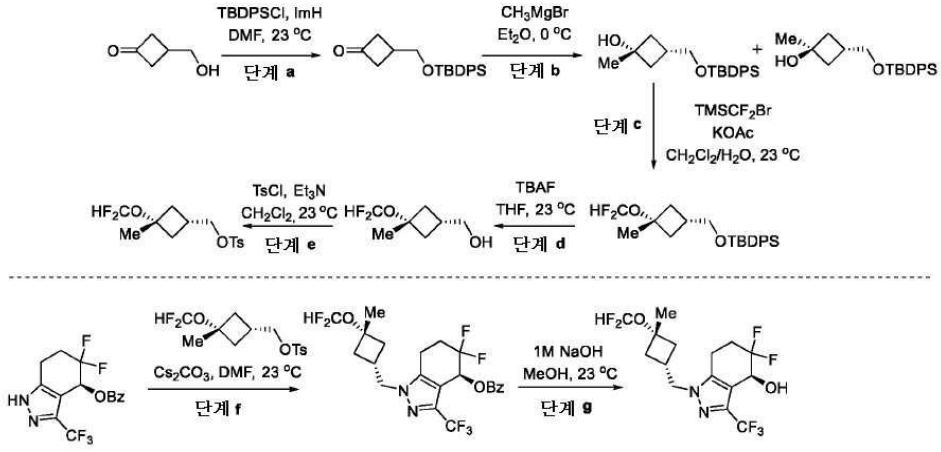
[0353] 

[0354] 과량의 1,2-다이브로모에탄(20 당량)을 NMP에서 알킬화제 시약으로서 사용하여 실시예 1에 대해 기재한 것과 유사한 방식으로 알킬브로마이드 출발 물질을 제조하였다.

[0355] **단계 a**: DMF(3.0㎖) 중 알킬브로마이드 출발 물질(0.65g, 1.43mmol)의 용액에 티오사이아네이트나트륨(0.17g, 2.14mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 일단 실온으로 냉각되면, CuSCN(0.24g, 1.90mmol), CsF(1.20g, 7.60mmol) 및 $TMSCF_2H$(0.32㎖, 3.80mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(5.0㎖)로 희석시키고, 물(3×5.0㎖) 및 염수(5.0㎖)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 70%)에 의해 정제하여 설파이드(0.15g, 0.33mmol, 34% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0356] **단계 b**: MeOH(8.5㎖) 중 단계 a로부터의 생성물(0.15g, 0.33mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(2.2㎖, 2.2mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, 포화 수성 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×5.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 정제하여 표제 화합물(87㎎, 0.24mmol, 72% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 6.78 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 4.88 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.44 (m, 2H), 2.39 - 2.20 (m, 1H). $C_{11}H_{11}F_7N_2OS$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 352.0, 실측치 352.1.

[0357] **실시예 19: (*4S*)-1-[[3-(다이플루오로메톡시)-3-메틸사이클로뷰틸]메틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0358] 

[0359] **단계 a**: TBDPSCl(7.80㎖, 30mmol)을 0℃에서 DMF(30㎖) 중 3-(하이드록시메틸)사이클로부탄-1-온(2.50g, 25mmol) 및 이미다졸(3.9g, 57.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 CH_2Cl_2(30.0㎖)로 희석시키고, 물(3×10.0㎖), 포화 수성 $NaHCO_3$(20.0㎖) 및 염수(20.0㎖)로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 15%)에 의해 분획화하여 목적하는 실릴 에터(3.0g, 8.90mmol, 35% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0360] **단계 b**: 메틸마그네슘 브로마이드(3.40㎖, 11.5mmol, 2-메틸테트라하이드로퓨란 중 3.40M)를 0℃에서 다이에틸 에터(44.0㎖) 중 단계 a로부터의 사이클로부탄온(3.0g, 8.90mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서

1시간 동안 교반하였다. TLC 분석에 의해 완료 시, 수성 포화 NH_4Cl(10.0㎖)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, EtOAc(100.0㎖)로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 유기상을 염수(70.0㎖)로 세척하고 나서, 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 20%)에 의해 분획화하여 상응하는 3차 알코올(1.8g, 5.08mmol, 57% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0361] **단계 c**: $TMSCF_2Br$(5.6㎖, 36mmol) 및 KOAc(3.5g, 36mmol)를 다이클로로메탄(3.0㎖) 및 물(3.0㎖)의 혼합물 중 단계 b로부터의 3차 알코올(1.6g, 4.5mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응을 3일 동안 23℃에서 격렬하게 교반하였다. 이어서, 다이클로로메탄(5.0㎖)으로 희석시키고, 유기층을 분리시켰다. 용액을 물(2×5.0㎖)로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 20%)에 의해 정제하여 다이플루오로메틸 에터(1.64g, 4.05mmol, 90% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

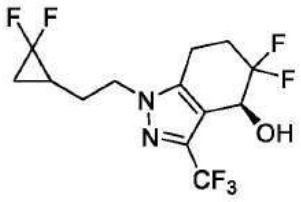
[0362] **단계 d**: TBAF(6.0㎖, 6.0mmol, THF 중 1M)를 0℃에서 THF(20.0㎖) 중 단계 c로부터의 생성물(1.76g, 4.35mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 혼합물을 Et_2O와 물로 나누었다. 유기층을 물(3×30.0㎖)과 염수(30.0㎖)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다.

[0363] **단계 e**: 염화토실(0.79g, 4.35mmol)을 0℃에서 CH_2Cl_2(22.0㎖) 중 단계 d의 생성물 및 트라이에틸아민(0.60㎖, 4.35mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 최대 23℃로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 완료 시 50㎕의 몰폴린을 첨가하여 남아있는 염화토실의 반응을 중단시켰다. 10분 후에 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20.0㎖)으로 희석시켰고, aq. 1M HCl(20.0㎖)로 세척하였다. 층을 분리시켰고, 수성상을 추가로 CH_2Cl_2(2×10.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 분획화하여 *tert*-뷰틸다이페닐실란올과 목적하는 토실레이트(1.30g)의 분리 가능하지 않은 혼합물을 제공하였고, 이를 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다.

[0364] **단계 f**: 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 단계 e로부터의 생성물을 알킬화제를 사용하여 다이플루오로메틸 에터(0.17g, 0.34mmol, 44% 수율)를 제조하였다.

[0365] **단계 g**: MeOH(6.9㎖) 중 단계 f로부터의 생성물(0.17g, 0.34mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(1.7㎖, 1.7mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, 포화 수성 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 추가로 EtOAc(2×10.0㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.10g, 0.26mmol, 74% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 (t, *J* = 75.8 Hz, 1H), 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 3H), 2.37 - 2.22 (m, 3H), 2.15 (dtd, *J* = 12.3, 6.8, 2.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 3H). $C_{15}H_{17}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 390.1, 실측치 390.0.

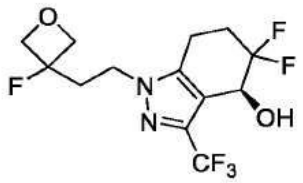
[0366] **실시예 20: (*4S*)-1-[2-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올.**

[0367] 

[0368] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 2-(2-브로모에틸)-1,1-다이플루오로사이클로프로판으로부터 표제 화합

물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.86 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.59 - 2.39 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 0.90 (td, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.0.

[0369] **실시예 21: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[2-(3-플루오로옥세탄-3-일)에틸]-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올.**



[0370]

[0371] 실시예 2에 기재한 것과 유사한 방식으로 2-(3-플루오로옥세탄-3-일)에탄올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.85 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.54 (m, 2H), 4.38 - 4.10 (m, 4H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.63 - 2.40 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 1H). $C_{13}H_{14}F_6N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 345.1, 실측치 345.0.

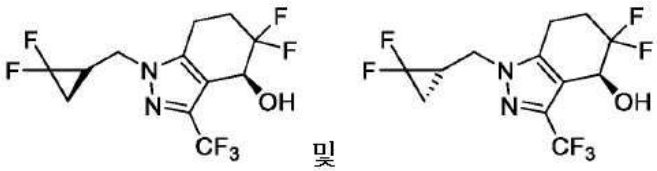
[0372] **실시예 22: (*4S*)-1-(2-사이클로프로필에틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올.**



[0373]

[0374] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 2-브로모에틸사이클로프로판을 알킬화 시약으로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 2.61 - 2.42 (m, 2H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 0.64 - 0.51 (m, 1H), 0.46 - 0.35 (m, 2H), 0.03 - -0.10 (m, 2H). $C_{13}H_{15}F_5N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 311.1, 실측치 311.1.

[0375] **실시예 23 및 24: (*4S*)-1-{[(*1R*)-2,2-다이플루오로사이클로프로필]메틸}-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올 및 (4*S*)-1-{[(1*S*)-2,2-다이플루오로사이클로프로필]메틸}-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-4-올.**



[0376]

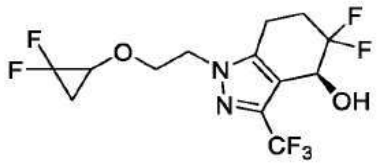
[0377] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 2-(브로모메틸)-1,1-다이플루오로사이클로프로판을 알킬화 시약으로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 부분입체이성질체를 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 내지 30% EtOAc)에 의해 분리할 수 있었다.

[0378] 제1 용리 이성질체(**DIAST-1**): ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.93 - 4.83 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 16.7, 10.8, 6.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.42 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.13 (tt, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.51

(m, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 1H). $C_{12}H_{11}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 333.1, 실측치 333.1.

[0379] 제2 용리 이성질체(**DIAST-2**): ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.98 - 4.75 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 14.9, 7.8 Hz, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.12 (td, *J* = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H). $C_{12}H_{11}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 333.1, 실측치 333.1.

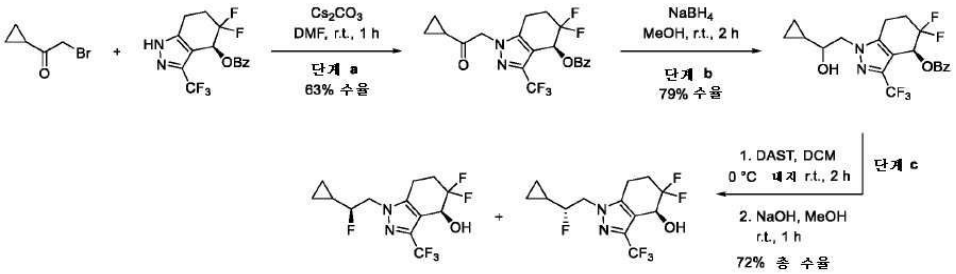
[0380] **실시예 25: (*4S*)-1-[2-(2,2-다이플루오로사이클로프로폭시)에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올.**



[0381]

[0382] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 2-(2-브로모에톡시)-1,1-다이플루오로사이클로프로판으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.85 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.54 (tq, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.04 - 2.71 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.45 (ddd, J = 16.9, 8.7, 6.5 Hz, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 1H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 363.1, 실측치 363.0.

[0383] **실시예 26 및 27: (*4S*)-1-[(*2S*)-2-사이클로프로필-2-플루오로에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올 및 (*4S*)-1-[(*2R*)-2-사이클로프로필-2-플루오로에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올**



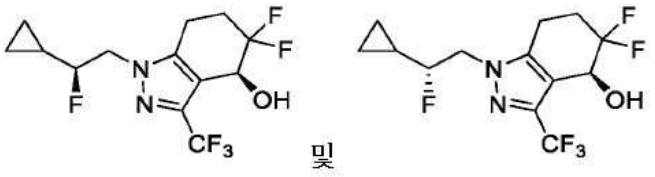
[0384]

[0385] **단계 a:** DMF(4.0㎖) 중 2-브로모-1-사이클로프로필에탄온(142㎎, 0.87㎜ol, 1.5 당량) 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(200㎎, 0.58㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(378㎎, 1.16㎜ol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 이어서, EtOAc 및 H_2O로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, H_2O로 2회 세척하고, 염수로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 케톤 생성물(157㎎, 0.37㎜ol, 63% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0386] **단계 b:** 메탄올(1.8㎖) 중 단계 a로부터의 생성물(78.3㎎, 0.183㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 $NaBH_4$(27.6㎎, 0.731㎜ol, 4.0 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이어서, H_2O로 반응을 중단시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 이어서, 유기 용액을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 40% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 알코올 생성물(dr 1:1, 61.4㎎, 0.142㎜ol, 79% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0387] **단계 c:** DCM(1.4㎖) 중 단계 b로부터의 생성물(61.4㎎, 0.143㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 DAST(27.1㎎, 22㎕, 0.168㎜ol, 1.2 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이어서,

포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 반응을 중단시켰다. 이어서, 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 이어서, 조질의 물질을 메탄올(2㎖) 중에 재용해시키고, NaOH(1M aq., 1㎖)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 EtOAc로 추출하였고, 농축시켰다. 이어서, 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 분리되는 2개의 부분입체이성질체를 제공하였다: (*4S*)-1-[(*2S*)-2-사이클로프로필-2-플루오로에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올(17.0㎎, 51.8㎛ol, 2단계에 걸쳐 36% 수율) 및 (*4S*)-1-[(*2R*)-2-사이클로프로필-2-플루오로에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올(16.7㎎, 50.9㎛ol, 2단계에 걸쳐 36% 수율).

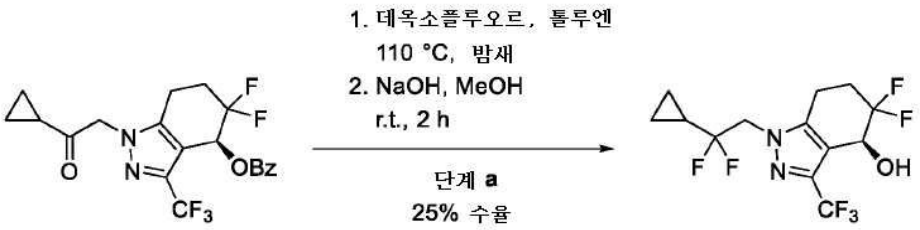


[0388]

[0389] 제1 용리 이성질체(**DIAST-1**): ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.88 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.06 (m, 3H), 3.00 (ddd, *J* = 16.5, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 16.7, 10.9, 6.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.42 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.02 (ddt, *J* = 14.3, 10.9, 5.4 Hz, 1H), 0.76 - 0.61 (m, 2H), 0.58 - 0.49 (m, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 1H). $C_{13}H_{14}F_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 329.1, 실측치 329.1.

[0390] 제2 용리 이성질체(**DIAST-2**): ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.89 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.06 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.41 (m, 2H), 2.27 (dtt, *J* = 18.0, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 1.04 (ddt, *J* = 11.8, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 0.75 - 0.61 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 1H), 0.45 - 0.36 (m, 1H). $C_{13}H_{14}F_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 329.1, 실측치 329.1.

[0391] **실시예 28: (*4S*)-1-(2-사이클로프로필-2,2-다이플루오로에틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-4-올.**

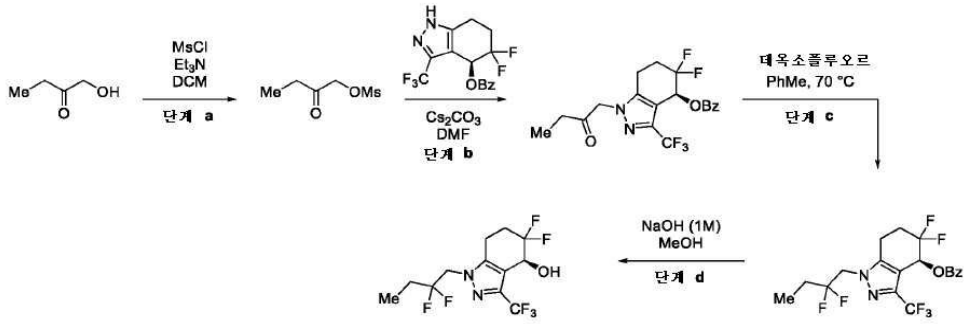


[0392]

[0393] **단계 a:** 톨루엔(0.20㎖) 중 실시예 26의 제조 동안 제조된 케톤 생성물(43.0㎎, 0.10㎜ol)의 용액에 데옥소플루오르(톨루엔 중 2.7M, 0.19㎖, 0.50㎜ol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 이어서, 얻어진 용액을 110℃에서 밤새 가열하였고, 이어서, 실온으로 다시 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 반응을 중단시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 30% EtOAc/Hex)로 정제하여 다이플루오린화된 중간체(14.9㎎)를 제공하였다. 이어서, 중간체를 메탄올(2㎖) 중에 용해시키고, NaOH(1M aq., 1㎖)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 EtOAc로 추출하였고, 농축시켰다. 이어서, 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(8.7㎎, 25㎛ol, 2단계에 걸쳐 25% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.89 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (td, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 2H), 3.00 - 2.77 (m, 2H), 2.64 - 2.41 (m, 2H), 2.28 (dt, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 1H), 0.70 - 0.46 (m, 4H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0394] **실시예 29: (*4S*)-1-(2,2-다이플루오로뷰틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인**

다졸-4-올.

[0395] 

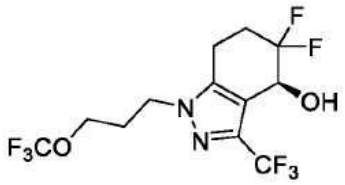
[0396] **단계 a:** 메실레이트 중간체를 실시예 5에 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0397] **단계 b:** 케톤 중간체를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0398] **단계 c:** 100㎎의 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(2-옥소뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-일] 벤조에이트에 1㎖의 데옥소플루오르(톨루엔 중 50중량%)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액의 첨가에 의해 반응을 조심해서 중단시키고, 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리시킨 후에, 수층을 EtOAc로 2회 이상 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 0 내지 50% EtOAc의 구배를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 48㎎의 [(*4S*)-1-(2,2-다이플루오로뷰틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-일] 벤조에이트를 수득하였다.

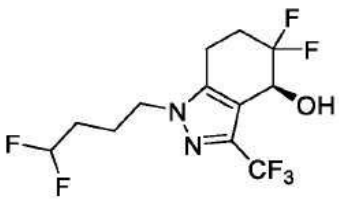
[0399] **단계 d:** 탈보호 단계를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 수행하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.88 (app q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.36 (m, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 1.79 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). $C_{12}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 335.1, 실측치 335.1.

[0400] **실시예 30: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0401] 

[0402] 실시예 5에 기재한 것과 유사한 방식으로 3-(트라이플루오로메톡시)프로판-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.92 - 4.85 (m, 1H), 3.95 (td, *J* = 5.7, 1.7 Hz, 2H), 2.98 - 2.73 (m, 2H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.30 (m, 3H). $C_{12}H_{13}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 369.1, 실측치 369.1.

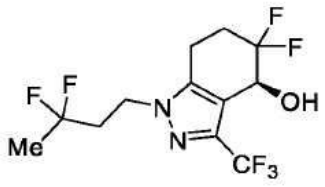
[0403] **실시예 31: (*4S*)-1-(4,4-다이플루오로뷰틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0404] 

[0405] 실시예 2에 기재한 것과 유사한 방식으로 4,4-다이플루오로부탄-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR

(400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.85 (tdd, *J* = 56.4, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.27 - 3.96 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.68 - 2.43 (m, 1H), 2.28 (dq, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.88 (ttd, *J* = 18.0, 10.4, 9.6, 5.3 Hz, 2H). $C_{12}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 335.1, 실측치 335.1.

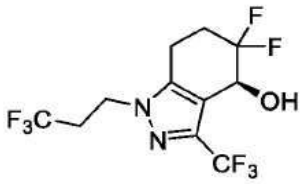
[0406] **실시예 32: (*4S*)-1-(3,3-다이플루오로뷰틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0407]

[0408] 실시예 5와 유사한 방식으로 3,3-다이플루오로부탄-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.88 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.75 (m, 2H), 2.66 - 2.19 (m, 4H), 1.62 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H). $C_{12}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 335.1, 실측치 335.1.

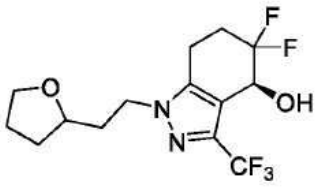
[0409] **실시예 33: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0410]

[0411] 실시예 2에 기재한 것과 유사한 방식으로 3,3,3-트라이플루오로프로판-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.88 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.67 (m, 3H), 2.66 - 2.44 (m, 2H), 2.38 - 2.22 (m, 1H). $C_{11}H_{11}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 339.1, 실측치 339.1.

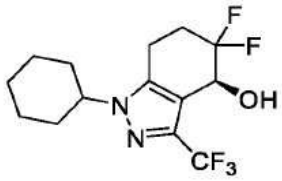
[0412] **실시예 34: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[2-(옥솔란-2-일)에틸]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0413]

[0414] 실시예 2와 유사한 방식으로 2-(옥솔란-2-일)에탄올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.53 - 1.40 (m, 1H). $C_{14}H_{17}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 341.1, 실측치 341.1.

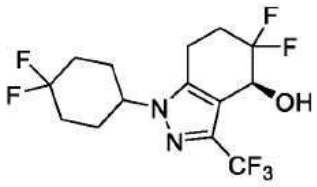
[0415] **실시예 35: (*4S*)-1-사이클로헥실-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0416]

[0417] 실시예 2와 유사한 방식으로 사이클로헥산올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.90 (qd, *J* = 10.4, 9.2, 3.6 Hz, 6H), 1.42 - 1.22 (m, 4H). $C_{14}H_{17}F_5N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 325.1, 실측치 325.1.

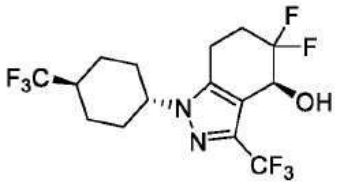
[0418] **실시예 36: (*4S*)-1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올**



[0419]

[0420] 실시예 2와 유사한 방식으로 4,4-다이플루오로사이클로헥산-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.87 (s, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 5H), 2.02 - 1.76 (m, 4H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 361.1, 실측치 361.0.

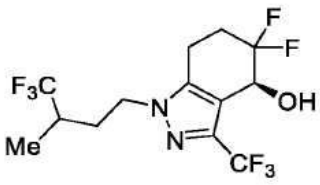
[0421] **실시예 37: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실]-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0422]

[0423] 실시예 2와 유사한 방식으로 (*시스*)-4-(트라이플루오로메틸)사이클로헥산-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.87 (s, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 15.8, 9.4, 7.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.43 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H). $C_{15}H_{16}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 393.1, 실측치 393.0.

[0424] **실시예 38: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-(4,4,4-트라이플루오로-3-메틸뷰틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

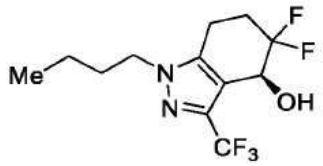


[0425]

[0426] 실시예 5와 유사한 방식으로 4,4,4-트라이플루오로-3-메틸부탄-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR

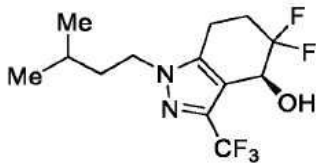
(400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 4.86 (s, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.44 (m, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.16 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 3H). $C_{13}H_{14}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 367.1, 실측치 367.0.

[0427] **실시예 39: (*4S*)-1-뷰틸-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0428] 

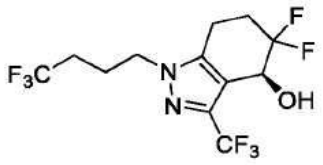
[0429] 실시예 1과 유사한 방식으로 1-브로모부탄으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). $C_{12}H_{15}F_5N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 299.1, 실측치 299.2.

[0430] **실시예 40: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(3-메틸뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0431] 

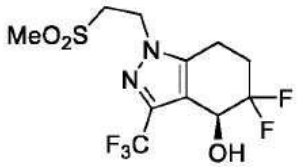
[0432] 실시예 1과 유사한 방식으로 1-브로모-3-메틸부탄으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 1H), 1.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). $C_{13}H_{17}F_5N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 313.1, 실측치 313.2.

[0433] **실시예 41: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0434] 

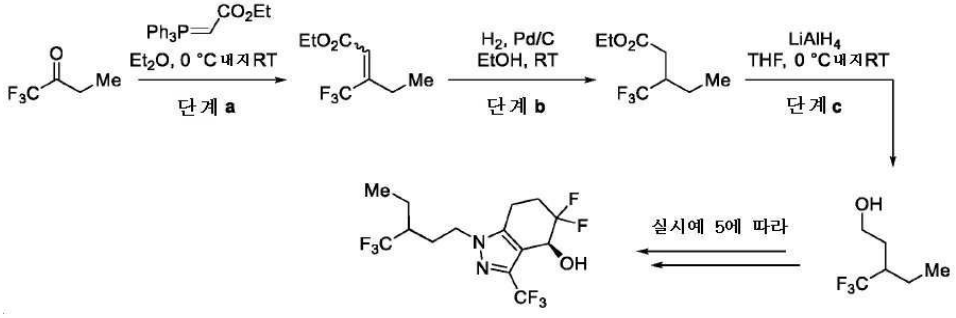
[0435] 실시예 1과 유사한 방식으로 (1,1,1-트라이플루오로-4-아이오도부탄)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.65 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 4H). $C_{12}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 353.1, 실측치 353.2.

[0436] **실시예 42: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(2-메틸설폰일에틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0437] 

[0438] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 1-브로모-2-메틸설폰일에탄으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 4.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (ddd, *J* = 6.9, 6.0, 0.7 Hz, 2H), 3.06 (ddd, *J* = 16.8, 6.7, 2.4 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 17.0, 10.7, 6.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.58 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 1H). $C_{11}H_{13}F_5N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 349.1, 실측치 349.1.

[0439] **실시예 43: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[3-(트라이플루오로메틸)펜틸]-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0440]

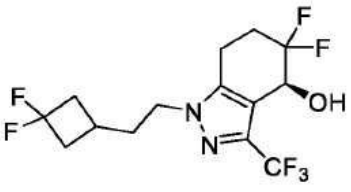
[0441] **단계 a:** (카브에톡시메틸렌)트라이페닐포스포란(25g, 71.8mmol, 1.02 당량)을 Et_2O(140㎖) 중에 용해시켰고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 1,1,1-트라이플루오로부탄-2-온(8.9g, 70.4mmol, 1.0 당량)을 적가하였고, 반응물을 72시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고, 진공하에 직접 농축시켰다(700mbar, 40℃). 조질의 잔사를 진공증류에 의해 정제하여 생성물(4.86g, 35% 수율)을 제공하였다.

[0442] **단계 b:** 에틸 (*E,Z*)-3-(트라이플루오로메틸)펜트-2-에노에이트(4.86g, 24.8mmol, 1.0 당량)를 EtOH(100㎖, 0.25M) 중에 용해시켰다. Pd/C(500mg, 10중량%)를 첨가하였고, 반응물을 50psi의 H_2 하에 16시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물에 N_2로 살포하고, 셀라이트로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다(200mbar, 40℃). 조질의 잔사를 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0443] **단계 c:** 에틸 3-(트라이플루오로메틸)펜타노에이트(1.36g, 6.87mmol, 1.0 당량)를 THF(34㎖, 0.2M) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. $LiAlH_4$(THF 중 2.0M, 6.9㎖, 13.7mmol, 2.0 당량)를 적가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰고 물(1.5㎖)로 반응을 중단시켰다. 1.0M NaOH(5㎖)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. $MgSO_4$를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, THF 중 생성물 알코올의 조질의 용액을 후속 메실화에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0444] 실시예 5에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 3개의 추가 단계에서 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.67 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H). $C_{14}H_{16}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 381.1, 실측치 381.1.

[0445] **실시예 44: (*4S*)-1-[2-(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

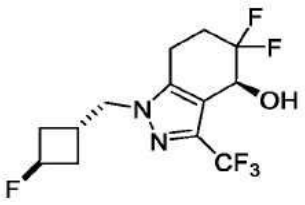


[0446]

[0447] 실시예 5와 유사한 방식으로 2-(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)에탄올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR

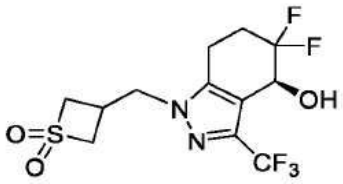
(400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.93 - 4.81 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.44 (m, 4H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 5H). $C_{14}H_{16}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 361.1, 실측치 361.0.

[0448] **실시예 45: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[(3-플루오로사이클로뷰틸)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0449] 

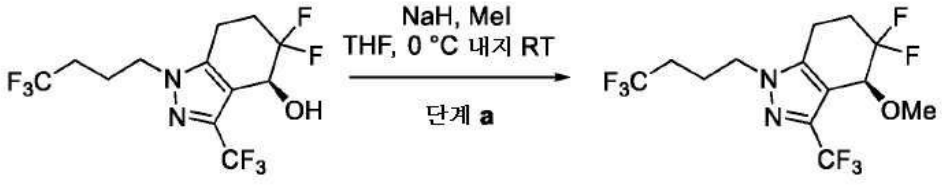
[0450] 실시예 5와 유사한 방식으로 (3-플루오로사이클로뷰틸)메탄올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.21 - 5.00 (m, 1H), 4.87 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 3H). $C_{13}H_{15}F_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 329.1, 실측치 329.0.

[0451] **실시예 46: (*4S*)-1-[(1,1-다이옥소티에탄-3-일)메틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**

[0452] 

[0453] 실시예 5와 유사한 방식으로 (1,1-다이옥소티에탄-3-일)메탄올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.87 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 4H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.64 - 2.43 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 1H). $C_{12}H_{14}F_5N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 361.1, 실측치 361.0.

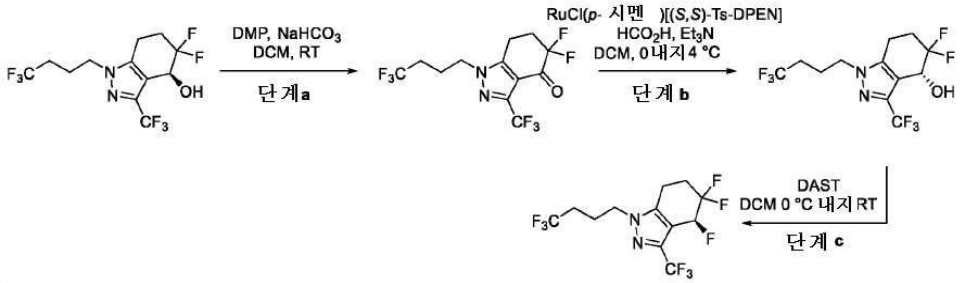
[0454] **실시예 47: (*4S*)-5,5-다이플루오로-4-메톡시-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸.**

[0455] 

[0456] **단계 a:** (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올(17㎎, 0.05㎜ol, 1.0 당량)을 THF(0.5㎖, 0.1M) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. NaH(5㎎, 0.21㎜ol, 4.2 당량)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 10분 동안 0℃에서 교반하였다. 이어서, MeI(17㎕, 0.25㎜ol, 5.0 당량)를 첨가하였고, 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl(15㎖)로 반응을 중단시키고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(15㎎, 82% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.39 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.44 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.07

(m, 4H). $C_{13}H_{14}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 367.1, 실측치 367.2.

[0457] **실시예 48: (*4S*)-4,5,5-트라이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸.**



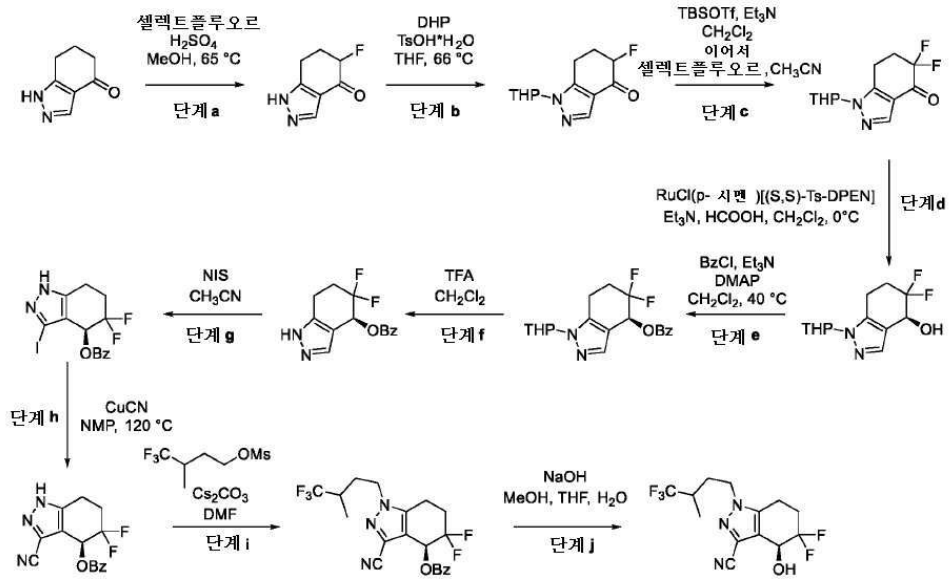
[0458]

[0459] **단계 a:** (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올(50mg, 0.14mmol, 1.0 당량)을 DCM(0.7mℓ, 0.2M) 중에 용해시키고, $NaHCO_3$(46mg, 0.56mmol, 4.0 당량)을 첨가한 후에 DMP(180mg, 0.42mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(10mℓ) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(10mℓ)로 반응을 중단시키고, DCM(2×10mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 추가 정제 없이 직접 단계 b로 이동시켰다.

[0460] **단계 b:** 단계 a로부터의 조질의 잔사(추정치 0.14mmol)를 DCM(1.4mℓ, 0.1M) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. HCO_2H(16㎕, 0.42mmol, 3.0 당량), Et_3N(39㎕, 0.28mmol, 2.0 당량) 및 RuCl(*p*-시멘)[(*S,S*)-Ts-DPEN](5mg, 0.007mmol, 0.05 당량)을 순차적으로 첨가하였고, 반응물을 4℃에서 N_2 하에 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$(15mℓ)로 반응을 중단시키고, DCM(2×10mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 0 → 50% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물(35mg, 2단계에 걸쳐 71%)을 제공하였다.

[0461] **단계 c:** (*4R*)-5,5-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올(19mg, 0.05mmol, 1.0 당량)을 DCM(0.5mℓ, 0.1M) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. DAST(33㎕, 0.25mmol, 5.0 당량)를 첨가하였고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$(15mℓ)로 반응을 중단시키고, DCM(2×10mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물(10mg, 56% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.47 (dt, *J* = 52.9, 5.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.00 - 2.70 (m, 2H), 2.63 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H). $C_{12}H_{11}F_9N_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 355.1, 실측치 355.1.

[0462] **실시예 49: (*4S*)-5,5-다이플루오로-4-하이드록시-1-(4,4,4-트라이플루오로-3-메틸뷰틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-3-카보나이트릴.**



[0463]

[0464] **단계 a:** MeOH(43.0㎖) 중 1,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-온(1.16g, 8.5mmol)의 용액에 셀렉트플루오르(3.32g, 9.4mmol) 및 진한 H_2SO_4(50.0 ㎕)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 0.3M aq. H_2SO_4(10㎖)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 용액을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 수성 포화 $NaHCO_3$(100.0㎖)로 반응을 조심해서 중단시키고, 다이클로로메탄(100.0㎖)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 다이클로로메탄(2×50.0㎖)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켜 상응하는 α-플루오린화된 케톤 화합물을 수득하였다. 조질의 생성물을 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다.

[0465] **단계 b:** THF(85.0㎖) 중 단계 a로부터의 조질의 α-플루오린화된 케톤 용액에 DHP(1.2㎖, 12.8mmol) 및 TsOHH2O(162㎎, 0.85mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(150.0㎖)로 희석시키고 수성 포화 $NaHCO_3$(100.0㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×70.0㎖)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(690.0㎎, 2.9mmol, 2단계에 걸쳐 34% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0466] **단계 c:** 다이클로로메탄(13.0㎖) 중 단계 b로부터의 생성물(630.0㎎, 2.6mmol) 및 Et_3N(2.2㎖, 15.8mmol)의 용액에, TBSOTf(1.2㎖, 5.3mmol)를 0℃에서 적가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였고, 이어서, 다이클로로메탄(30.0㎖)으로 희석시키고, 이어서, 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 추가로 다이클로로메탄(2×10.0㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50.0㎖)로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켜 조질의 실릴 엔올 에터를 제공하였다. 이 물질을 아세토나이트릴(13.0㎖) 중에 용해시키고, 셀렉트플루오르(1.4g, 4.0mmol)를 5분에 걸쳐 일부분씩 실온에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였고, 이어서, 물(20.0㎖) 및 다이클로로메탄(40.0㎖)을 첨가하였다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 추가로 다이클로로메탄(2×15.0㎖)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 상응하는 α,α-다이플루오로케톤 화합물(660.0㎎, 2.57mmol, 97% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0467] **단계 d:** 다이클로로메탄(10.0㎖) 중 단계 c로부터의 α,α-다이플루오로케톤(520.0㎎, 2.6mmol)의 용액에 폼산(230.0㎕, 6.1mmol) 및 트라이에틸아민(560.0㎕, 4.1mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃로 냉각시키고, RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-TsDPEN](39.0㎎, 0.06mmol)을 한 번에 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 +4℃에서 밤새 유지하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 사라짐을 나타내면, 혼합물을 다이클로로메탄(30.0㎖)으로 희석시키고, 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(25.0㎖)으로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켜 조질의

α,α-다이플루오로하이드린을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 단계를 위해 정제 없이 사용하였다.

[0468] **단계 e**: 단계 d로부터의 알코올을 다이클로로메탄(20.0㎖) 중에 용해시키고, 이어서, Et_3N(560.0㎕, 4.1mmol), DMAP(24mg, 0.2mmol) 및 염화벤조일(350.0㎕, 3.1mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. TLC에 의해 완전한 반응을 확인했을 때, 혼합물을 다이클로로메탄(30.0㎖)으로 희석시키고, 수성 포화 NH_4Cl(20.0㎖)로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 상응하는 벤조일화된 알코올(0.77g, 2.1mmol, 2단계에 걸쳐 95% 수율)을 제공하였다.

[0469] **단계 f**: 단계 e의 생성물(0.75g, 2.1mmol)을 트라이플루오로아세트산/다이클로로메탄 혼합물(1:5, 10.0㎖) 중에 용해시키고, 용액을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. THP 기 제거(TLC 조절) 완료 시, 반응물을 다이클로로메탄(30.0㎖)로 희석시키고, 물(50.0㎖) 및 수성 포화 $NaHCO_3$(30.0㎖)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 상응하는 벤조일화된 알코올(0.43g, 1.55mmol, 74% 수율)을 제공하였다.

[0470] **단계 g**: 단계 f로부터의 테트라하이드로인다졸(0.40g, 1.4mmol) 및 N-아이오도석신이미드(0.42g, 1.9mmol)를 아세토나이트릴(7.2㎖) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 이어서, 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰고, EtOAc(25.0㎖)로 희석시켰고, 수성 포화 $Na_2S_2O_3$ (15.0㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 상응하는 아이오도테트라하이드로인다졸(0.49g, 1.21mmol, 84% 수율)을 제공하였다.

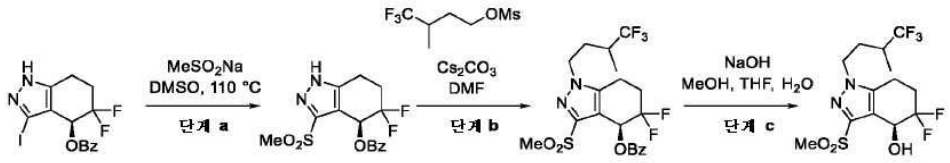
[0471] **단계 h**: N-메틸피롤리돈(1.0㎖) 중 아이오도테트라하이드로인다졸(160.0mg, 0.40mmol)과 시안화구리(I)(71.0mg, 0.80mmol)의 혼합물을 자기 교반 막대 및 마개를 구비한 1 드램 바이알에 넣었다. 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, 질소로 2회 다시 채우고 나서, 120℃에서 14시간 동안 가열하였다. 반응 완료 시(TLC 모니터링), 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20.0㎖)로 희석시키고 나서, 수성 포화 NH_4Cl(15.0㎖), 물(15.0 ㎖) 및 염수(15.0 ㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 상응하는 사이아노테트라하이드로인다졸(69.0mg, 0.23mmol, 58% 수율)을 제공하였다.

[0472] **단계 i**: 알킬화 시약(4,4,4-트라이플루오로-3-메틸뷰틸) 메탄설포네이트(실시예 5에 기재한 것과 유사한 방식으로 4,4,4-트라이플루오로-3-메틸부탄-1-올로부터 제조)(60.0mg, 0.27mmol)을 주위 온도에서 DMF(1.0㎖) 중 단계 h로부터의 사이아노테트라하이드로인다졸(69.0mg, 0.23mmol)과 Cs_2CO_3(150.0mg, 0.45mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 일단 TLC 분석이 알킬화제 시약의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(20.0㎖)로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl(20.0㎖), 물(2×15.0㎖) 및 염수(15.0 ㎖)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 상응하는 알킬화된 생성물(48.0mg, 0.11mmol, 49% 수율)을 백색 고체로서 생성하였다.

[0473] **단계 j**: MeOH(2.2㎖) 및 THF(1.0㎖) 중 단계 i의 알킬화 생성물(48.0mg, 0.11mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(0.6㎖, 0.56mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(15.0㎖) 및 aq. 1M NaOH 용액(15.0㎖)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×10.0㎖) 및 염수(15.0㎖)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(2.1mg, 0.006mmol, 6% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. 추가로, 나이트릴 가수분해로부터 유래된 상응하는 에스터 생성물을 단리시켰다(25.0mg, 0.07mmol). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 7.5, 2.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.70 (m, 3H), 2.63 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.09 (m, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 3H). $C_{13}H_{14}F_5N_3O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 324.1, 실측치 324.2.

[0474] **실시예 50: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-메틸설폰일-1-(4,4,4-트라이플루오로-3-메틸뷰틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인**

다졸-4-올.

[0475] 

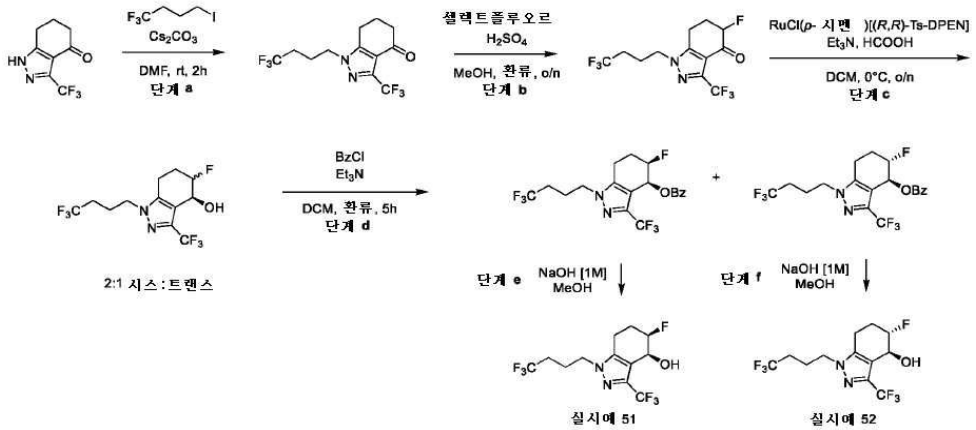
[0476] 실시예 49의 합성에 기재한 프로토콜에 따라 출발 물질을 제조하였다.

[0477] **단계 a:** 아이오도피라졸 출발 물질(100.0mg, 0.25mmol), 소듐 메탄설피네이트(76.0mg, 0.74mmol) 및 아이오딘화구리(I)(140.0mg, 0.74mmol)를 다이메틸 설폭사이드(1.0㎖) 중에서 함께 혼합하였고, 1드램 바이알에 넣었다. 용기를 진공 하에 탈기시키고, 질소로 2회 다시 채웠다. 반응 혼합물을 100℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 일단 분취액의 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 주위 온도로 냉각시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(20.0㎖)로 희석시켰고, 포화 수성 NH_4Cl(10.0㎖), 물(15.0㎖) 및 염수(15.0㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, CH_2Cl_2/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 목적하는 설폰(34.0mg, 0.1mmol, 39% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0478] **단계 b:** 알킬화 시약(4,4,4-트라이플루오로-3-메틸뷰틸) 메탄설포네이트(실시예 5에 기재한 것과 유사한 방식으로 4,4,4-트라이플루오로-3-메틸부탄-1-올로부터 제조)(25.0mg, 0.11mmol)를 주위 온도에서 DMF(0.5㎖) 중 단계 a로부터의 설폰(34.0mg, 0.11mmol)과 Cs_2CO_3(62.0mg, 0.19mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 일단 TLC 분석이 알킬화제 시약의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(15.0㎖)로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl(15.0㎖), 물(2×10.0㎖) 및 염수(10.0㎖)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 상응하는 알킬화된 생성물(35.0mg, 0.07mmol, 76% 수율)을 무색 오일로서 생성하였다.

[0479] **단계 c:** MeOH(1.5㎖) 및 THF(1.0㎖) 중 단계 b의 알킬화 생성물(35.0mg, 0.07mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(0.4㎖, 0.36mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(15.0㎖) 및 aq. 1M NaOH 용액(15.0㎖)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×10.0㎖) 및 염수(15.0㎖)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(25.0mg, 91% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 (ddd, J = 7.5, 5.8, 1.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.00 - 2.72 (m, 2H), 2.60 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.10 (m, 2H), 2.11 - 1.85 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 3H). $C_{13}H_{17}F_5N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 377.1, 실측치 377.1.

[0480] **실시예 51: (*4S,5R*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올**

[0481] 

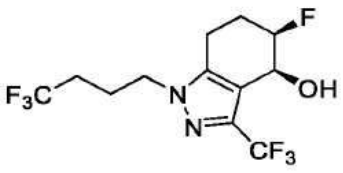
[0482] **단계 a:** 실온에서 DMF(0.5M, 20㎖) 중 3-(트라이플루오로메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-온(2.04g, 10.0mmol, 1.0 eq)에 Cs_2CO_3(4.89g, 15.0mmol, 1.5 eq) 다음에 1,1,1-트라이플루오로-4-아이오도부탄(1.47㎖, 12.0mmol, 1.2 eq)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응을 포화 NH_4Cl로 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물(2×)로 세척하고, 이어서, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 40g 칼럼, 0 내지 100% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*5H*-인다졸-4-온(2.25g, 72%)을 적색 오일로서 제공하였다.

[0483] **단계 b:** MeOH(0.4M, 16㎖) 중 단계 a의 생성물(2.00g, 6.37mmol, 1.0 eq)에 실온에서 셀렉트플루오르(2.48g, 7.01mmol, 1.1 eq)를 첨가한 후에 진한 H_2SO_4(34㎕, 0.64mmol, 0.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 환류로 밤새 가열하였다. 완료 시, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$로 반응을 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물(2×)로 세척하고, 이어서, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켜 5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*5H*-인다졸-4-온(1.72g, 82%)을 적색 오일로서 제공하였다.

[0484] **단계 c:** DCM(0.1M, 10㎖) 중 단계 b의 생성물(332mg, 1.00mmol, 1.0 eq)에 실온에서 Et_3N(277㎕, 2.00mmol, 2.0 eq)을 첨가한 후에 폼산(113㎕, 3.00mmol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 대략 10분 동안 탈기시키고, 0℃로 냉각시키고 나서, RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN](32mg, 0.050mmol, 0.05 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 0℃에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 12g 칼럼, 0 내지 60% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 (*4S*,*5R*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올 및 (*4S*,*5S*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올(247mg, 74%)을 부분입체이성질체의 분리 가능하지 않은 혼합물(대략 2:1 시스:트랜스)로서 제공하였다.

[0485] **단계 d:** 실온에서 DCM(0.1M, 3.0㎖) 중 단계 c(100mg, 0.30mmol, 1.0 eq) 및 DMAP(9.0mg, 0.075mmol, 0.25 eq)의 생성물에 Et_3N(83㎕, 0.60mmol, 2.0 eq)을 첨가한 후에 염화벤조일(42㎕, 0.36mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 환류로 가열하였다. 완료 시, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl로 반응을 중단시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 12g 칼럼, 0 내지 60% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 [(*4S*,*5R*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(61mg, 47%)를 맑은 오일로서 제공하고, [(*4S*,*5S*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(35mg, 27%)를 맑은 오일로서 제공하였다.

[0486] **단계 e:** 실온에서 MeOH(2.25㎖, 대략 총 0.05M) 중 [(*4S*,*5R*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(61mg, 0.14mmol, 1.0 eq)에 1M NaOH(0.75㎖, 0.75mmol, 5.4 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응을 포화 NH_4Cl로 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO(ELS), Redisep 4g 칼럼, 0 내지 60% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 (*4S*,*5R*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올(41mg, 88%)을 제공하였다.

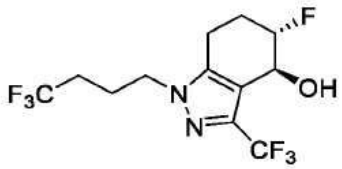
[0487] 

[0488] ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.86 (ddt, *J* = 47.2, 10.3, 3.2 Hz, 1H), 4.08

(t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.84 (dddd, *J* = 16.4, 6.0, 4.3, 1.6 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 16.2, 9.2, 6.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.37 (m, 2H), 2.23 - 1.98 (m, 5H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.41, -66.01, -195.35. $C_{12}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 335.1, 실측치 335.1.

[0489] **실시예 52: (*4S,5S*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올.**

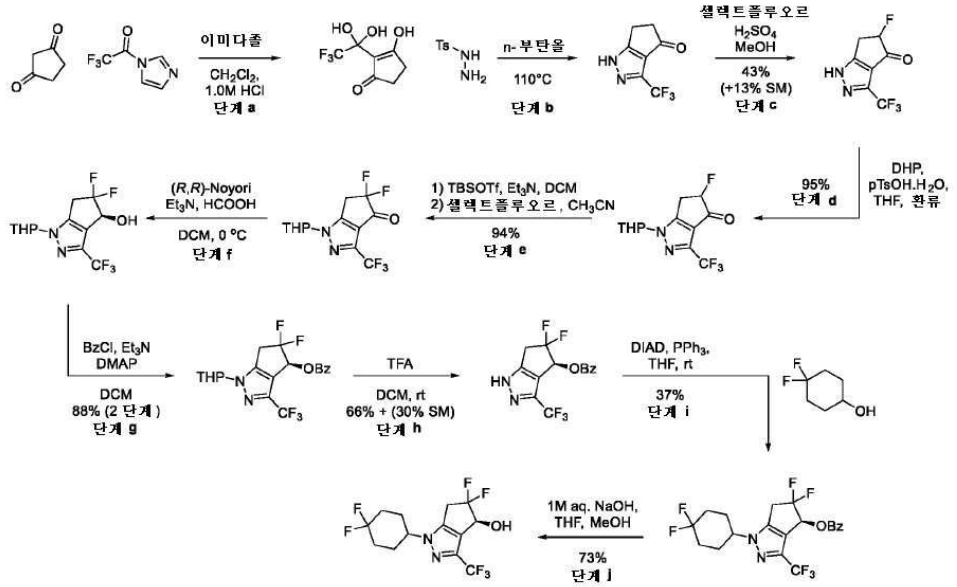
[0490] **단계 f:** 실온에서 MeOH(2.25㎖, 대략 총 0.025M) 중 [(*4S,5S*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(35㎎, 0.080mmol, 1.0 eq)에 1M NaOH(0.75㎖, 0.75mmol, 9.4 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응을 포화 NH_4Cl로 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 합한 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO(ELS), Redisep 4g 칼럼, 0 내지 60% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 (*4S,5S*)-5-플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올(6㎎, 22%)을 맑은 오일로서 제공하였다.



[0491]

[0492] ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.05 - 4.84 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.37 - 2.07 (m, 7H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.19, -65.99, -192.87. $C_{12}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 335.1, 실측치 335.1.

[0493] **실시예 53: (*4S*)-1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0494]

[0495] **단계 a.** 3-리터 3-구 둥근 바닥 플라스크에 다이클로로메탄(1.02 L)을 첨가한 후에 사이클로펜탄다이온(40.0g, 408mmol)을 첨가하였다. 25℃ 미만의 내부 온도를 유지하면서 첨가 깔때기를 통해 1-(트라이플루오로아세틸)이미다졸(27.8g, 408mmol)을 적가하였다. 4시간을 추가로 교반한 후에, 1.0M HCl(800㎖)로 반응을 중단시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하였다. 케이크를 흡입 건조시키고, 이어서, 고진공 하에 추가로 건조시켜 생성물을 회백색 고체(66.46g, 77%)로서 제공하였다.

[0496] **단계 b.** n-부탄올(782㎖, 0.4M) 중 단계 a로부터의 생성물(66.46g, 313mmol)의 현탁액을 110℃로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 농축건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 20% EtOAc/CH_2Cl_2)에 의한 정제로 목적하는 생성물(23g, 39%)을 황색 고체로서 제공하였다.

[0497] **단계 c:** MeOH(500㎖, 0.25M) 중 단계 b로부터의 생성물(24.0g, 126.2mmol, 1.0 당량)의 용액에 셀렉트플루오르(67.1g, 189.3mmol, 1.5 당량) 및 진한 H_2SO_4 (0.3㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 0.3M H_2SO_4(50㎖)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응을 포화 $NaHCO_3$로 중단시키고, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 정제하여 2-F 인단온 생성물(11.28g, 43% 수율)을 제공하였다.

[0498] **단계 d:** THF(350㎖, 0.15M) 중 단계 c로부터의 생성물(11.0g, 52.9mmol, 1.0 당량)의 용액에 DHP(7.2㎖, 79.3mmol, 1.5 당량) 및 *p*TsOH.H_2O(1.0g, 5.29mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응을 포화 $NaHCO_3$로 중단시키고, 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 20 내지 60%)에 의해 정제하여 THP 보호된 피라졸(14.7g, 95% 수율)을 제공하였다.

[0499] **단계 e:** DCM(153㎖, 0.3M) 중 단계 d로부터의 생성물(13.5g, 46.2mmol, 1.0 당량) 및 Et_3N(25.0㎖, 185.0mmol, 4.0 당량)의 용액에 TBSOTf(21.0㎖, 92.4mmol, 2.0 당량)를 0℃에서 적가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였고, 포화 $NaHCO_3$(aq.)로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 DCM으로 추출하였고, 이어서, 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 실릴 엔올 에터를 제공하였다. 이어서, 조질의 물질을 MeCN(231㎖, 0.2M) 중에 용해시키고, 셀렉트플루오르(24.6g, 69.3mmol, 1.5 당량)를 일부분씩 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였고, 이어서, 물 및 DCM을 첨가하였고, 수성상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축 후 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 10 내지 40%)에 의해 정제하여 다이플루오로-인단온 생성물(13.6g, 94% 수율)을 제공하였다.

[0500] **단계 f:** DCM(212㎖, 0.2M) 중 다이플루오로-인단온(13.2g, 42.5mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCO_2H(4.8㎖, 127.5mmol, 3.0 당량) 및 Et_3N(11.6㎖, 85.0mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후에, RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-TsDPEN](811mg, 1.28mmol, 0.03 당량)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 냉장고에서 밤새(4℃) 유지하였다. 반응을 포화 $NaHCO_3$로 중단시키고, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 정제 없이 사용하였다.

[0501] **단계 g:** 단계 f로부터의 조질의 잔사를 DCM(212㎖, 0.2M) 중에 용해시켰고, Et_3N(11.6㎖, 85.0mmol, 2 당량), BzCl(7.4㎖, 63.8mmol, 1.5 당량) 및 DMAP(519mg, 4.25mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰고 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였고, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 정제하여 벤조일 보호 인단올 생성물(15.6g, 2단계에 걸쳐 88% 수율)을 제공하였다.

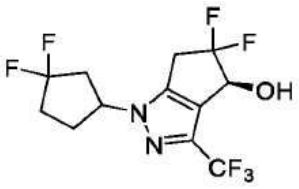
[0502] **단계 h:** 단계 g의 생성물(15.5g, 37.2mmol, 1.0 당량)을 DCM:TFA(9:1, 180㎖, 0.2M) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 $NaHCO_3$로 중단시키고 나서, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였고, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc, 20 내지 50%)에 의해 정제하여 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(8.24g, 66% 수율) 및 4.74 g의 회수된 출발 물질을 제공하였다.

[0503] **단계 i:** THF(1.5㎖) 중 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(70mg, 0.211mmol, 1.0 당량)의 용액에 PPh_3(100mg, 0.381mmol, 1.8 당량) 및 DIAD(75㎕,

0.38mmol, 1.8 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 셀라이트 상에 농축시켰고, 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 내지 40% EtOAc)에 의해 직접 정제하여 알킬화된 생성물(34.9mg, 37%)을 제공하였다.

[0504] **단계 j:** 단계 i의 생성물(34.9mg, 0.077mmol, 1.0 당량)을 THF(0.5mℓ) 및 MeOH(0.5mℓ) 중에 용해시켰다. 1M aq. NaOH 용액(0.40mℓ, 0.40mmol, 5.0 당량)을 첨가하였고, LCMS가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응을 중단시켰다. 수층을 분리시키고, 추가 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, $MgSO_4$로 건조시켰다. 감압 하의 농축 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 내지 40% EtOAc)에 의한 정제로 표제 화합물(19.5mg, 73%)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.25 (tt, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.24 (m, 2H), 2.41 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 4H), 2.02 - 1.81 (m, 2H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0505] **실시예 54: (*4S*)-1-(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

[0506] 

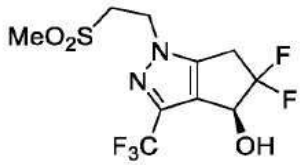
[0507] 실시예 5에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트와 3,3-다이플루오로사이클로펜탄-1-올로부터의 메실레이트의 반응을 통해 표제 화합물을 제조하였다. 화합물을 α-분지된 사이클로펜틸 메틴에서 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 3.49 - 3.24 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.07 (m, 4H). $C_{12}H_{11}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 333.1, 실측치 333.1.

[0508] **실시예 55: 4-[(*4S*)-5,5-다이플루오로-4-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-1-일]-2-메틸부탄나이트릴.**

[0509] 

[0510] 실시예 3과 유사한 방식으로 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (ddd, *J* = 11.9, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.11 (m, 2H), 3.65 - 3.22 (m, 2H), 2.87 (ddd, *J* = 11.1, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H), 1.37 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H). $C_{12}H_{12}F_5N_3O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 310.1, 실측치 310.3.

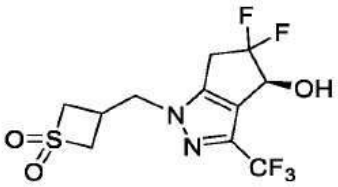
[0511] **실시예 56: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-(2-메틸설폰일에틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0512]

[0513] 실시예 1과 유사한 방식으로 1-브로모-2-메틸설폰일에탄 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.04 (dd, *J* = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.33 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). $C_{10}H_{11}F_5N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 335.1, 실측치 335.0.

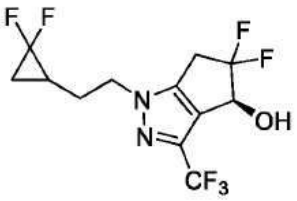
[0514] **실시예 57: (*4S*)-1-[(1,1-다이옥소티에탄-3-일)메틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0515]

[0516] 실시예 5에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 (1,1-다이옥소티에탄-3-일)메탄올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 유래된 메실레이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.09 (dd, *J* = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.49 - 3.27 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.48 (dd, *J* = 5.4, 2.0 Hz, 1H). $C_{11}H_{11}F_5N_2O_3SNa$에 대한 ESI MS $[M+Na]^+$, 계산치 369.0, 실측치 369.0.

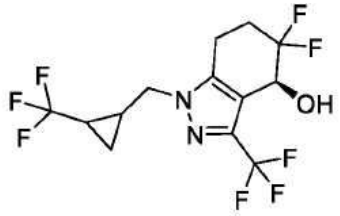
[0517] **실시예 58: (*4S*)-1-[2-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0518]

[0519] 표제 화합물을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 2-(2-브로모에틸)-1,1-다이플루오로사이클로프로판 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.07 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.01 (m, 2H), 3.59 - 3.08 (m, 2H), 2.48 - 2.23 (m, 1H), 2.24 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.00 - 0.76 (m, 1H). $C_{12}H_{11}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 333.1, 실측치 333.1.

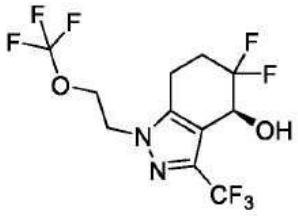
[0520] **실시예 59: (*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[[2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메틸]-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0521]

[0522] 표제 화합물을 실시예 2에 기재한 것과 유사한 방식으로 [2-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]메탄올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.89 (s, 1H), 4.18 - 3.83 (m, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.81 - 1.43 (m, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.88 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

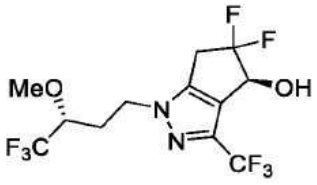
[0523] **실시예 60: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[2-(트라이플루오로메톡시)에틸]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-*4H*-인다졸-4-올.**



[0524]

[0525] 표제 화합물을 실시예 2에 기재한 것과 유사한 방식으로 2-(트라이플루오로메톡시)에탄올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 4.99 - 4.76 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 4H), 3.04 - 2.70 (m, 2H), 2.66 - 2.39 (m, 2H), 2.41 - 2.13 (m, 1H). $C_{11}H_{10}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 355.1, 실측치 355.0.

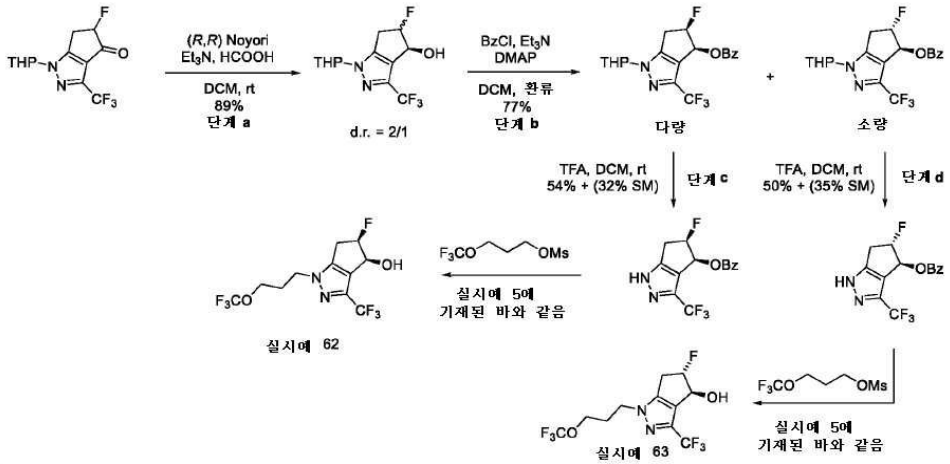
[0526] **실시예 61: (*4S*)-5,5-다이플루오로-1-[(*3R*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0527]

[0528] 실시예 12와 유사한 방식으로 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.16 - 5.01 (m, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 4H), 3.47 - 3.20 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 2.28 (dddd, *J* = 15.2, 8.6, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 2.10 (dddd, *J* = 14.7, 9.6, 6.4, 5.1 Hz, 1H). $C_{12}H_{15}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 368.1, 실측치 368.0.

[0529] **실시예 62: (*4S,5R*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0530]

[0531] **단계 a:** DCM(30㎖, 0.2M) 중 5-플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-온(1.80g, 6.16mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCO_2H(0.70㎖, 18.5mmol, 3.0 당량) 및 Et_3N(1.7㎖, 12.3mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 실온에서, RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-TsDPEN](196mg, 0.31mmol, 0.05 당량)을 첨가하였고, 얻어진 혼합물을 rt에서 3일 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 중단시키고, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM 중 EtOAc, 0 내지 10%)에 의해 정제하여 인단올 생성물(1.61g, 89% 수율, 2 : 1 d.r.)을 제공하였다.

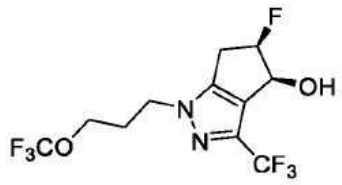
[0532] **단계 b**: 단계 a로부터의 생성물(1.50g, 5.1mmol, 1.0 당량)을 DCM(25㎖, 0.2M) 중에 용해시키고, Et_3N(1.4㎖, 10.2mmol, 2 당량), BzCl(0.89㎖, 7.65mmol, 1.5 당량) 및 DMAP(62mg, 0.51mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰고 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였고, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 20%)에 의해 정제하여 [(*4S*,*5R*)-5-플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(1.11g, 55%) 및 [(*4S*,*5S*)-5-플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(456mg, 22%)를 제공하였다.

[0533] **단계 c**: [(*4S*,*5R*)-5-플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(1.05g, 2.64mmol, 1.0 당량)를 DCM:TFA(9:1, 13㎖, 0.2M) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 중단시키고 나서, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였고, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 20 내지 50%)에 의해 정제하여 [(*4S*,*5R*)-5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(411mg, 50% 수율) 및 367mg의 회수된 출발 물질을 제공하였다.

[0534] **단계 d:** [(*4S*,*5S*)-5-플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(440mg, 1.10mmol, 1.0 당량)를 DCM:TFA(9:1, 5.5㎖, 0.2M) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 $NaHCO_3$용액으로 중단시키고 나서, 유기상을 분리시켰고, 수층을 DCM으로 추출하였고, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 20 내지 50%)에 의해 정제하여 [(*4S*,*5S*)-5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(188mg, 54% 수율) 및 141mg의 회수된 출발 물질을 제공하였다.

[0535] (*4S*,*5R*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올을 실시예 5에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 [(*4S*,*5R*)-5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트 및 3-(트라이플루오로메톡시)프로판-

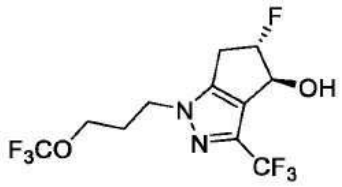
1-올로부터 유도된 메실레이트로부터 제조하였다.

[0536] 

[0537] ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 5.43 (ddt, *J* = 50.1, 6.1, 4.7 Hz, 1H), 5.15 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 3H). $C_{11}H_{11}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 337.1, 실측치 337.0.

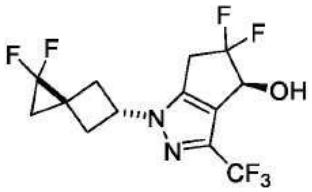
[0538] **실시예 63: (*4S,5S*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

[0539] (*4S,5S*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올을 실시예 5에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 [(*4S,5S*)-5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트 및 3-(트라이플루오로메톡시)프로판-1-올로부터 유도된 메실레이트로부터 제조하였다.

[0540] 

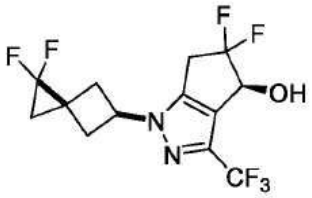
[0541] ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 5.55 - 5.38 (m, 1H), 5.19 (dd, *J* = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J* = 5.6, 6.0 Hz, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 20.2, 16.9, 6.0 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 24.0, 17.0, 2.3 Hz, 1H), 2.28 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H). $C_{11}H_{11}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 337.1, 실측치 337.0.

[0542] **실시예 64: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(3r,5r)-1,1-다이플루오로스피로[2.3]헥산-5-일]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

[0543] 

[0544] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 (3s,5s)-2,2-다이플루오로스피로[2.3]헥산-5-올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.96 (tt, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 3.53 - 3.26 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H). $C_{13}H_{12}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 345.1, 실측치 345.1.

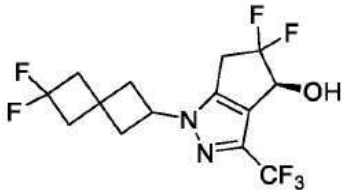
[0545] **실시예 65: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(3s,5s)-1,1-다이플루오로스피로[2.3]헥산-5-일]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0546]

[0547] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 (3r,5r)-2,2-다이플루오로스피로[2.3]헥산-5-올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, *J* = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 4.75 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.24 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 1.36 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H). $C_{13}H_{12}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 345.1, 실측치 345.1.

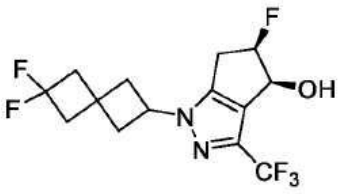
[0548] **실시예 66: (4*S*)-1-{6,6-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-2-일}-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0549]

[0550] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로-펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.05 (dd, *J* = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 4.58 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.20 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 6H), 2.32 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H). $C_{14}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 359.1, 실측치 359.1.

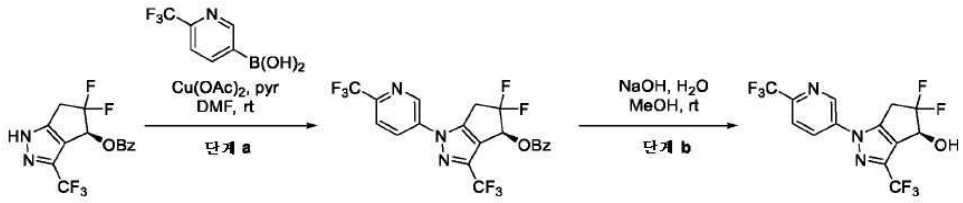
[0551] **실시예 67: (4*S*,5*R*)-1-{6,6-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-2-일}-5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0552]

[0553] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-올 및 [(4*S*,5*R*)-5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로-펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.42 (ddt, *J* = 50.7, 6.3, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.58 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 6H), 2.28 (dd, *J* = 6.2, 3.8 Hz, 1H). $C_{14}H_{15}F_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 341.1, 실측치 341.1.

[0554] **실시예 68: (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**

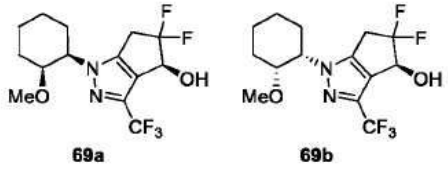


[0555]

[0556] **단계 a**: DMF(2.1㎖, 0.15M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(107㎎, 0.32㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 [6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]보론산(122㎎, 0.64㎜ol, 2 당량), $Cu(OAc)_2$(87㎎, 0.48㎜ol, 1.5 당량) 및 피리딘(51㎕, 0.64㎜ol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 공기하에서 교반하고, 이 시점에서 DCM으로 희석시키고 나서, 셀라이트로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 생성물(70㎎, 46% 수율)을 제공하였다.

[0557] **단계 b**: MeOH(3㎖, 0.05M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(70㎎, 0.15㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 1.0M NaOH(0.75㎖, 0.75㎜ol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이 시점에서 포화 수성 NH_4Cl(10㎖)로 반응을 중단시키고 나서, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 생성물(19㎎, 34% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.52 (m, 2H), 2.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H). $C_{13}H_7F_8N_3O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 374.1, 실측치 374.1.

[0558] **실시예 69a 및 69b: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(1*R*,2*S*)-2-메톡시사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(1*S*,2*R*)-2-메톡시사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**

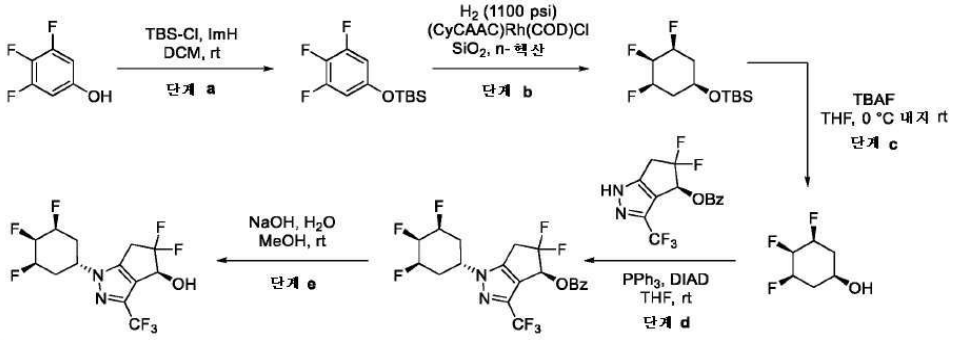


69a 69b

[0559]

[0560] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 트랜스-2-메톡시사이클로헥산-1-올로부터 부분입체이성질체의 분리 가능하지 않은 혼합물로서 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.03 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.27 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 4H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.29 (m, 10H). $C_{14}H_{17}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 341.1, 실측치 341.2.

[0561] **실시예 70: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0562]

[0563] **단계 a**: DCM(75㎖, 0.5M) 중 3,4,5-트라이플루오로페놀(5.5g, 37.1mmol, 1.0 당량)의 용액에 이미다졸(5.1g, 74.3mmol, 2.0 당량)을 첨가한 후에 TBS-Cl(6.7g, 44.6mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시점에서 물(150㎖)로 반응을 중단시키고 나서, DCM(100㎖)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(100㎖)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 생성물(8.6g, 88% 수율)을 제공하였다.

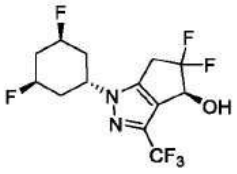
[0564] **단계 b**: Tert-뷰틸-다이메틸-(3,4,5-트라이플루오로페녹시)실란(3.4g, 13.0mmol, 1.0 당량)을 테플론 삽입물이 내장되고 자기 교반기를 구비한 강철 파르 봄베(Parr bomb) 내 n-헥산(26㎖, 0.5M) 중에 용해시켰다. SiO_2(5.8g, 0.45 g/mmol)를 첨가한 다음에 (CyCAAC)Rh(COD)Cl(150mg, 0.25mmol, 0.02 당량)를 첨가하였다. Parr 봄베에 500psi H_2의 압력을 가하였고, 1100psi H_2로 가압하기 전에 3회 통기시켰다. 반응 혼합물을 72시간 동안 대략 300rpm에서 1100psi H_2하에 교반하였고, 이 시점에서 감압시키고 나서, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시켰다. 여과액을 진공하에 직접 농축시켰고, 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 80% DCM/헥산)를 통해 정제하여 생성물(891mg, 26% 수율)을 제공하였다.

[0565] **단계 c**: THF(17㎖, 0.2M) 중 tert-뷰틸-다이메틸-[*시스*-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]옥시실란(890mg, 3.32mmol, 1.0 당량)의 용액을 0℃로 냉각시켰고, TBAF(THF 중 1.0M, 5㎖, 5mmol, 1.5 당량)를 적가하였다. 빙욕이 끝남에 따라 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였고, 포화 수성 NH_4Cl(50㎖)로 반응을 중단시키고, EtOAc(100㎖)로 희석시키고, 분배하였다. 유기물을 물 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 생성물(380mg, 74% 수율)을 제공하였다.

[0566] **단계 d**: THF(2.3㎖, 0.1M) 중 [(4S)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1H-사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(78mg, 0.23mmol, 1.0 당량)의 용액에 시스-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥산-1-올(71mg, 0.46mmol, 2.0 당량), PPh_3(110mg, 0.42mmol, 1.8 당량) 및 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(91㎕, 0.46mmol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 이 시점에서 진공하에 직접 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 생성물(49mg, 46% 수율)을 제공하였다.

[0567] **단계 e**: MeOH(2㎖, 0.05M) 중 [(4S)-5,5-다이플루오로-1-[(3R,5S)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(49mg, 0.10mmol, 1.0 당량)의 용액에 1.0M NaOH(0.5㎖, 0.5mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서, 3시간 동안 교반하였고, 이 시점에서 포화 수성 NH_4Cl(10㎖)로 반응을 중단시키고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 생성물(26mg, 71% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.35 - 5.11 (m, 2H), 5.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.72 (m, 1H), 4.67 (tt, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.24 (m, 2H), 2.66 - 2.23 (m, 4H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

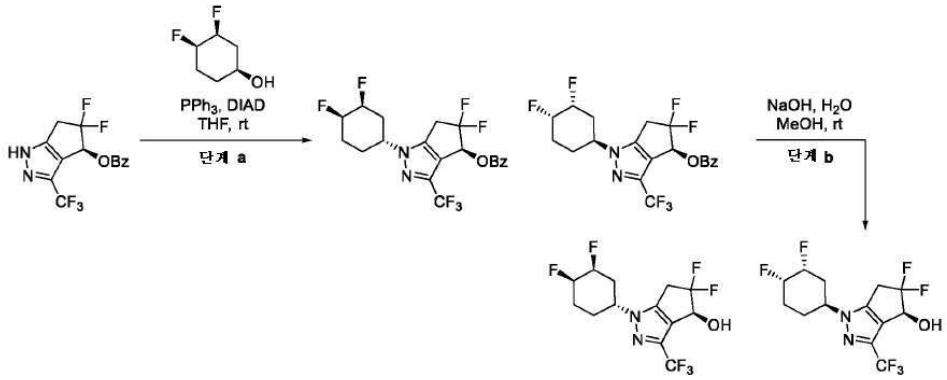
[0568] **실시예 71: (4*S*)-1-[(3*R*,5*S*)-3,5-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0569]

[0570] 실시예 70에 기재한 것과 유사한 방식으로 시스-3,5-다이플루오로사이클로헥산-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 5.23 - 5.02 (m, 3H), 4.69 (tt, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.23 (m, 2H), 2.67 - 2.38 (m, 4H), 2.38 - 2.15 (m, 2H), 1.96 - 1.61 (m, 1H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0571] **실시예 72 및 73: (4*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0572]

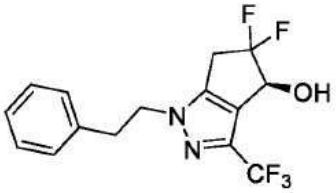
[0573] **단계 a**: THF(14.3㎖, 0.1M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(475㎎, 1.43㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 *시스*-3,4-다이플루오로사이클로헥산-1-올(390㎎, 2.86㎜ol, 2.0 당량, 실시예 70에 기재한 것과 유사한 방식으로 제조함), 트라이페닐포스핀(676㎎, 2.58㎜ol, 1.8 당량) 및 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(0.56㎖, 2.86㎜ol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 이 시점에서 진공하에 직접 농축하였다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 대략 2:1 비로 목적하는 생성물과 상응하는 N2 알킬화 위치이성질체의 혼합물을 제공하였다. N1/N2 위치이성질체를 역상 분취-HPLC(Phenomenex C18 칼럼, 20 내지 100% MeCN/H_2O)에 의해 분리시켜 목적하는 N1 위치이성질체의 순수한 샘플을 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 제공하였다(155㎎, 24% 수율). 부분입체이성질체의 이 혼합물을 후속 벤조에이트 탈보호에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0574] **단계 b**: ~13.5:1 MeOH/THF(대략 7.5㎖, 대략 0.05M) 중 [(4*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트 및 [(4*S*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(155㎎, 0.34㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 1.0M NaOH(1.7㎖, 1.7㎜ol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였고, 이 시점에서 포화 수성 NH_4Cl(50㎖)로 반응을 중단시키고 나서, EtOAc(2×25㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 생성물(100㎎, 85% 수율)을 제공하였다. 부분입체이성질체는 분리된 정상상 분취-HPLC(Waters SunFire Silica 칼럼, 5% IPA/헥산)로 (4*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4S)-1-[(1S,3R,4S)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올의 순수한 샘플을 제공하였다.

[0575] 제1 용리 부분입체이성질체(**DIAST-1**, 30mg, 25% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 5.23 - 5.03 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.55 (m, 1H), 4.38 (tt, J = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.20 (m, 2H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.37 - 1.98 (m, 5H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0576] 제2 용리 부분입체이성질체(**DIAST-2**, 30mg, 25% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 5.24 - 5.03 (m, 1H), 5.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 1H), 4.38 (tt, J = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.23 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 4H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

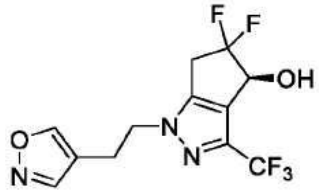
[0577] **실시예 74: (4*S*)-5,5-다이플루오로-2-(2-페닐에틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0578]

[0579] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 2-페닐에틸 브로마이드로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.22 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.08 (dd, *J*= 5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.95 (td, *J* = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 3.27 (td, *J* = 16.5, 5.7 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H). $C_{15}H_{13}F_5N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 = 333.1, 실측치 333.1

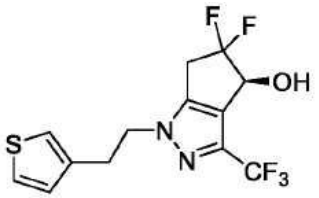
[0580] **실시예 75: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[2-(1,2-옥사졸-4-일)에틸]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0581]

[0582] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 (4S)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1H-사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 4-(2-브로모에틸)아이소옥사졸로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.21-2.96 (m, 4H), 2.41-2.38 (m, 1H). $C_{12}H_{10}F_5N_3O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 = 324.1, 실측치 324.1

[0583] **실시예 76: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-(2-티오펜-3-일에틸)-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**

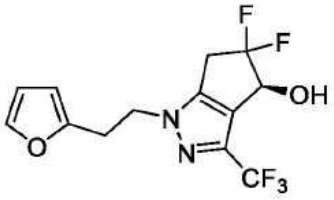


[0584]

[0585] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 (4S)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1H-

사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 3-(2-브로모에틸)티오펜으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}HNMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 7.26 (dd, *J* = 4.8, 2.9 Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.74 (td, *J* = 16.7, 15.1, 10.4 Hz, 1H), 2.60 (td, *J* = 16.4, 15.5, 4.9 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 5.9, 2.1, 0.7 Hz, 1H). $C_{13}H_{11}F_5N_2OS$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 = 339.1, 실측치 339.1

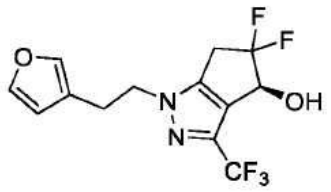
[0586] **실시예 77: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[2-(퓨란-2-일)에틸]-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0587]

[0588] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트와 2-퓨란에탄올의 반응을 통해 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (ddd, J = 16.5, 15.0, 10.4 Hz, 1H), 2.80 (td, J = 16.0, 5.0 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H). $C_{13}H_{11}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 323.2, 실측치 323.1.

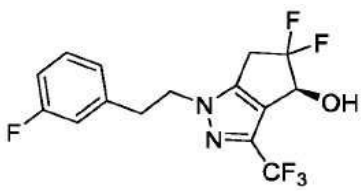
[0589] **실시예 78: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[2-(퓨란-3-일)에틸]-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0590]

[0591] 실시예 53과 유사한 방식으로 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트와 3-퓨란에탄올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.12 - 5.87 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.91 (td, J = 16.0, 4.8 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H). $C_{13}H_{11}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 323.2, 실측치 323.1.

[0592] **실시예 79: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[2-(3-플루오로페닐)에틸]-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**

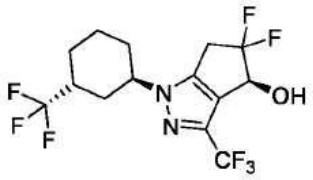


[0593]

[0594] 실시예 1과 유사한 방식으로 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트 및 3-플루오로펜에틸 브로마이드로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 7.23 (dd, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz,

1H), 6.67 (dt, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 16.4, 15.1, 10.3 Hz, 1H), 2.56 (td, J = 16.0, 4.8 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 1H). $C_{15}H_{12}F_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 351.3, 실측치 351.1.

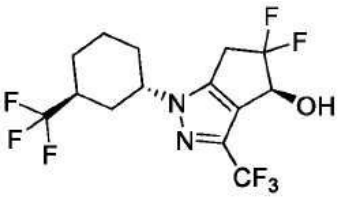
[0595] **실시예 80: (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(1*R*)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실]-1H,4H,5H,6H-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0596]

[0597] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 *rel*-(1*R*,3*S*)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로헥산올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.18 (m, 2H), 2.80 (ddq, J = 13.4, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.01 (ddd, J = 13.8, 8.7, 4.3 Hz, 2H), 1.89 (ddq, J = 13.1, 8.8, 4.6 Hz, 2H), 1.77 (ddd, J = 16.3, 8.8, 4.5 Hz, 1H), 1.66 (dtd, J = 12.6, 8.5, 3.7 Hz, 1H). $C_{14}H_{14}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 379.3, 실측치 379.1.

[0598] **실시예 81: (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(1*S*,3*S*)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실]-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0599]

[0600] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 *rel*-(1*R*,3*S*)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로헥산올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.41 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 16.6, 15.1, 10.2 Hz, 1H), 3.30 (ddd, J = 16.5, 15.6, 4.6 Hz, 1H), 2.75 (ddp, J = 13.8, 9.5, 4.7 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 14.3, 5.8 Hz, 1H), 2.04 (dddd, J = 18.7, 13.9, 9.5, 5.5 Hz, 2H), 1.89 (ddt, J = 13.4, 8.1, 4.3 Hz, 2H), 1.73 (dddd, J = 41.8, 17.0, 8.8, 4.4 Hz, 2H). $C_{14}H_{14}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 379.3, 실측치 379.1.

[0601] **실시예 82: (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(1*R*,3*S*)-3-(트라이플루오로메틸)사이클로헥실]-1H,4H,5H,6H-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**

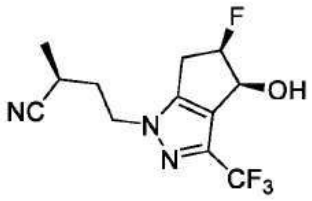


[0602]

[0603] 실시예 53에 기재한 것과 유사한 방식으로 3-(트라이플루오로메틸)사이클로헥산올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.06 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.13 (tt, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 16.6, 15.1, 10.2 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 16.5, 15.5, 4.7 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz,

1H), 2.23 (dtt, J = 11.6, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 3H), 1.97 - 1.72 (m, 2H), 1.46 (dt, J = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 1.38 (td, J = 12.7, 12.0, 2.9 Hz, 1H). $C_{14}H_{14}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 379.3, 실측치 379.1.

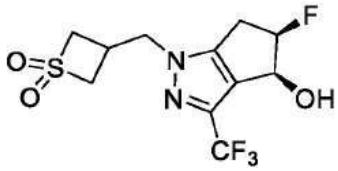
[0604] **실시예 83: (2*S*)-4-[(4*S*,5*R*)-5-플루오로-4-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-1-일]-2-메틸부탄나이트릴.**



[0605]

[0606] 표제 화합물을 실시예 3에 기재한 것과 유사한 방식으로 [(*4S,5R*)-5-플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.46 (ddt, J = 50.7, 6.3, 4.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 1H), 4.37 - 4.09 (m, 2H), 3.36 - 3.00 (m, 2H), 2.57 (dddd, J = 14.2, 12.1, 6.1, 3.6 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 2.31 (dtdd, J = 14.7, 9.5, 6.7, 5.2 Hz, 1H), 2.19 - 1.99 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H). $C_{12}H_{13}F_4N_3O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 292.3, 실측치 292.1.

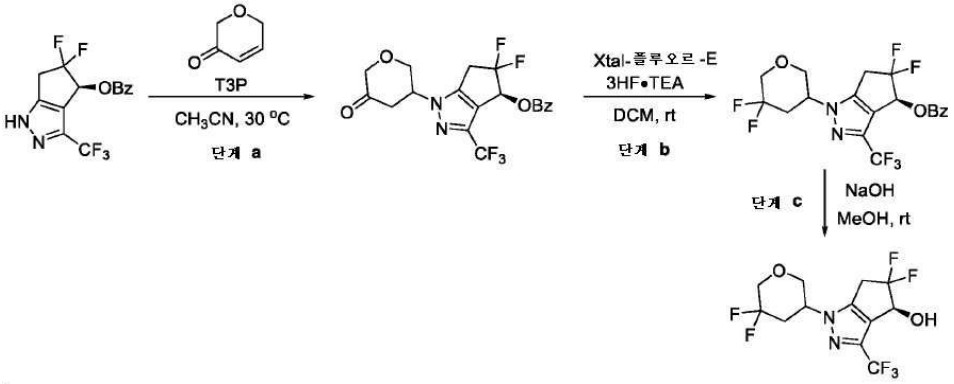
[0607] **실시예 84: 3-{[(4*S*,5*R*)-5-플루오로-4-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-1H,4H,5H,6H-사이클로펜타[c]피라졸-1-일]메틸}-1λ^6-티에탄-1,1-다이온.**



[0608]

[0609] 실시예 62와 유사한 방식으로 [(*4S,5R*)-5-플루오로-1-(옥산-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-*4H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.47 (dq, J = 50.6, 5.1 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 4H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.26 - 3.04 (m, 3H), 2.35 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 1H). $C_{11}H_{12}F_4N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 329.3, 실측치 329.1.

[0610] **실시예 85: (4*S*)-1-(5,5-다이플루오로옥산-3-일)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1H,4H,5H,6H-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0611]

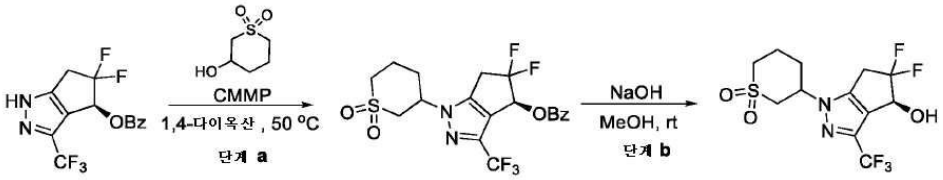
[0612] **단계 a:** CH_3CN(2.5㎖) 중 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(250㎎, 0.75㎜ol)의 용액에 2*H*-피란-3(6*H*)-온(110㎎, 1.12㎜ol) 및 T3P(프로판포스폰산 무수물, 360

mg, 1.12mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30℃로 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 수성 포화 $NaHCO_3$(10.0mℓ)로 반응을 조심해서 중단시키고, 다이클로로메탄(10.0mℓ)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 다이클로로메탄(2×5.0mℓ)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켜 상응하는 케톤 화합물을 수득하였다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 생성물(199mg, 61% 수율)을 제공하였다.

[0613] **단계 b**: 다이클로로메탄(2.0mℓ) 중 단계 a로부터의 케톤(128mg, 0.30mmol)의 용액에 XtalFluor-E(N,N-다이에틸-(*S*,*S*)-다이플루오로설필이미늄 테트라플루오로보레이트, 133mg, 0.60mmol) 및 3HF.TEA(98mg, 0.60mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어진 용액을 EtOAc(10.0mℓ)로 희석시키고 수성 포화 $NaHCO_3$(10.0mℓ)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×5.0mℓ)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(46mg, 2.9mmol, 34%)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0614] **단계 c**: MeOH(2.0mℓ) 및 THF(1.0mℓ) 중 단계 b의 알킬화 생성물(25.0mg, 0.055mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(0.6mℓ, 0.55mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(10.0mℓ)로 희석시켰다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(8.1mg, 0.023mmol, 42% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.47 (td, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.98 (ddt, J = 12.8, 9.7, 3.3 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.53 - 3.25 (m, 2H), 2.89 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.24 (m, 1H). $C_{11}H_{12}F_4N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 349.3, 실측치 349.1.

[0615] **실시예 86: 3-[(4*S*)-5,5-다이플루오로-4-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-1-일]-1λ^6-티안-1,1-다이온.**



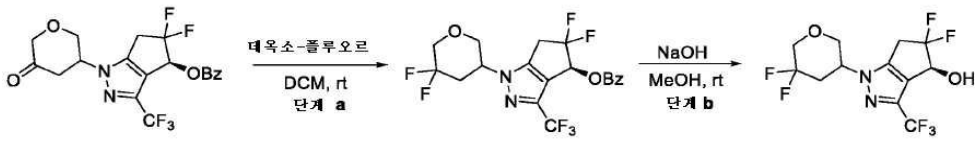
[0616]

[0617] **단계 a**: 1,4-다이옥산(1.0mℓ) 중 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(160mg, 0.48mmol) 및 2H-티오피란-3-올, 테트라하이드로-, 1,1-다이옥사이드(145mg, 0.96mmol)의 용액에 사이아노메틸렌 트라이메틸포스포란(CMMP)(1.9 mℓ, 1mol/ℓ)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃로 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 수성 포화 $NaHCO_3$(10.0mℓ)로 반응을 조심해서 중단시키고, 다이클로로메탄(10.0mℓ)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 다이클로로메탄(2×5.0mℓ)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켜 상응하는 케톤 화합물을 수득하였다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, DCM/MeOH 구배)에 의해 정제하여 생성물(42mg, 19%)을 제공하였다.

[0618] **단계 b**: MeOH(2.0mℓ) 및 THF(1.0mℓ) 중 단계 b의 알킬화 생성물(42.0mg, 0.09mmol)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(0.5mℓ, 0.45mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(15.0mℓ)로 희석시켰다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, DCM/MeOH 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(12.6mg, 0.035mmol, 38% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 5.07 (dt, J = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 4.58 (ddt, J = 11.9, 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 13.7, 12.0, 6.9 Hz, 1H), 3.49 - 3.23 (m, 3H), 3.21 - 3.05 (m, 1H), 3.00 (ddd, J = 14.8, 12.3, 4.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 5.4 Hz,

1H), 2.31 - 2.07 (m, 4H). $C_{12}H_{13}F_5N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 361.3, 실측치 361.1.

[0619] **실시예 87: (4*S*)-1-[(3*S*)-5,5-다이플루오로옥산-3-일]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**

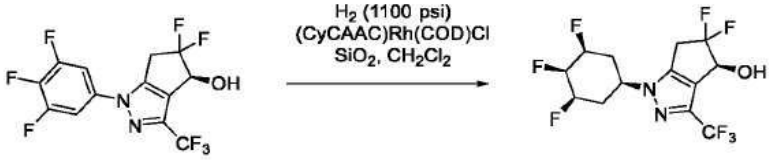
[0620] 

[0621] 실시예 85의 합성에 기재한 프로토콜에 따라 출발 물질을 제조하였다.

[0622] **단계 a**: 다이클로로메탄(2.0㎖) 중 케톤(133㎎, 0.31㎜ol)의 용액에 데옥소-플루오르(342㎎, 1.54㎜ol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(10.0㎖)로 희석시키고 수성 포화 $NaHCO_3$(10.0㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 다이클로로메탄(2×5.0㎖)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물의 용액에 *m*CPBA(54㎎, 0.31㎜ol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(10.0㎖)로 희석시키고 수성 포화 $NaHCO_3$(10.0㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 다이클로로메탄(2×5.0㎖)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 다음 단계를 위해 정제 없이 사용하였다.

[0623] **단계 b**: MeOH(4.0㎖) 및 THF(2.0㎖) 중 단계 b의 알킬화 생성물의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(1.5㎖, 1.5㎜ol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(15.0㎖)로 희석시켰다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(2.1㎎, 0.006㎜ol, 11% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (tt, J = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98 (ddt, J = 12.8, 10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.63 (ddd, J = 27.0, 12.3, 2.2 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 16.0, 9.9 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 16.1, 4.4 Hz, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 2H). $C_{11}H_{12}F_4N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 349.3, 실측치 349.1.

[0624] **실시예 88: (4S)-5,5-다이플루오로-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**

[0625] 

[0626] (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 출발 물질을 실시예 114와 유사하게 제조하였다. 이 기질(0.23g, 0.64㎜ol, 1 당량)을 테플론 삽입물이 내장되고 자기 교반기를 구비한 스테인리스강 파르 오토클레이브 내 다이클로로메탄(1.5㎖, 0.4M) 중에 용해시켰다. 실리카겔(0.29g, 180℃에서 오븐내에서 건조)을 첨가한 후에, (CyCAAC)Rh(COD)Cl(7㎎, 0.013㎜ol, 0.02 당량)을 첨가하였다. 오토클레이브에 500psi H_2의 압력을 가하였고, 1100psi H_2로 가압하기 전에 3회 통기시켰다. 반응 혼합물을 대략 300rpm에서 18시간 동안 1100psi H_2하에 교반하였고, 이 시점에서 감압시키고, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시켰다. 여과액을 진공하에 직접 농축시켰고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)를 통해 정제하여 사이클로헥산 모이어티에서 알려지지 않은 부분입체이성질체를 갖는 혼합물 중의 생성물(4㎎, 2% 수율, 목적하는 생성물을 선호하는 dr = 2:1)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.34 - 5.12 (m, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.78 - 4.41 (m, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.56 -

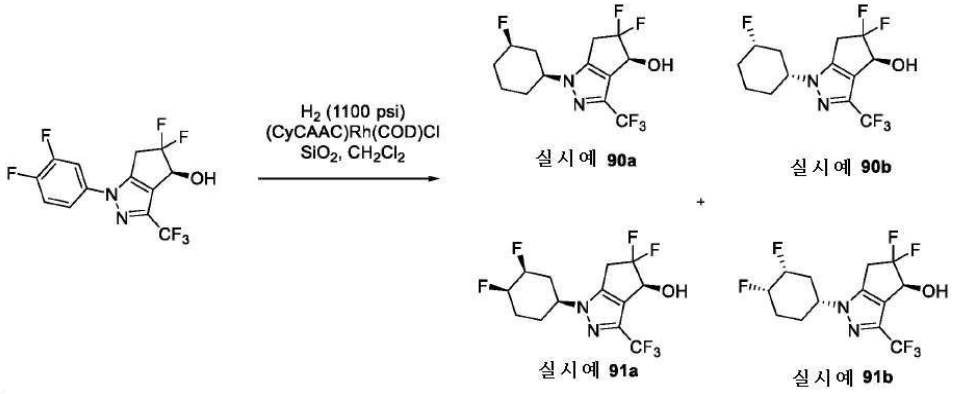
3.40 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 16.5, 15.4, 4.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.20 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$, 주요 에피머) δ -61.86, -95.32 (d, J = 235.1 Hz), -101.78 (d, J = 234.0 Hz), -193.04 (d, J = 14.7 Hz), -218.28 (d, J = 14.7 Hz). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

[0627] **실시예 89: (4*S*)-1-[(3*R*,5*S*)-3,5-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**

[0628] 

[0629] 실시예 88에 기재한 것과 유사한 방식으로 상응하는 방향족 화합물로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, J = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.45 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.45 (ddd, J = 16.5, 15.2, 10.1 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 16.5, 15.5, 4.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.8, -95.27 (d, J = 235.1 Hz), -101.73 (d, J = 235.1 Hz), -179.19. $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.2.

[0630] **실시예 90a 및 90b, 및 실시예 91a 및 91b: (4*S*)-1-[(rel-1*S*,3*S*,4*R*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(rel-1*S*,3*R*)-3-플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**

[0631] 

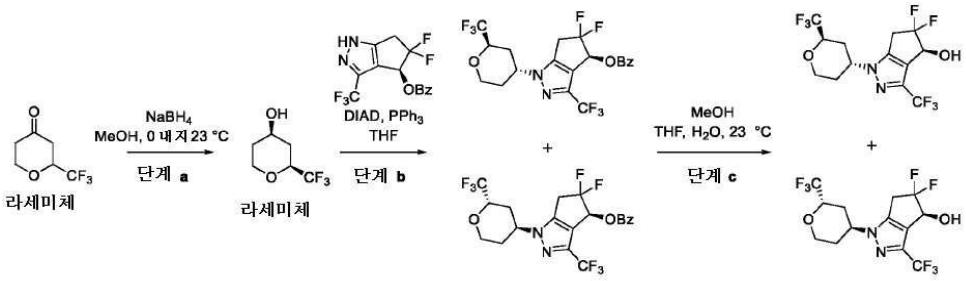
[0632] (4*S*)-1-(3,4-다이플루오로페닐)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 출발 물질을 실시예 114와 유사하게 제조하였다. 이 기질(125㎎, 0.37㎜ol, 1 당량)을 테플론 삽입물이 내장되고 자기 교반기를 구비한 스테인리스강 파르 오토클레이브 내 다이클로로메탄(1.5㎖, 0.25M) 중에 용해시켰다. 실리카겔(165㎎, 180℃에서 오븐내에서 건조)을 첨가한 후에, (CyCAAC)Rh(COD)Cl(4.2㎎, 0.0073㎜ol, 0.02 당량)를 첨가하였다. 오토클레이브에 500psi H_2의 압력을 가하였고, 1100psi H_2로 가압하기 전에 3회 통기시켰다. 반응 혼합물을 대략 300rpm에서 18시간 동안 1100psi H_2하에 교반하였고, 이 시점에서 감압시키고, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시켰다. 여과액을 진공하에 직접 농축시켰고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)를 통해 정제하여 부분입체이성질체 혼합물로서 생성물을 둘 다 별개로 제공하였다.

[0633] 제1 용리 이성질체(2)(실시예 90a/b, DIAST-1): (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(rel-1*S*,3*R*)-3-플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올(4㎎, 0.012㎜ol, 3% 수율, 무색 오일): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, J = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.38 (m, 1H), 4.32 - 3.97 (m, 1H), 3.45 (dddd, J = 17.2, 15.3, 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.32 (td, J = 16.0, 4.7 Hz, 1H), 2.65 - 2.47 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 1.88 (m, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 1H),

1.55 - 1.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.68, -95.29 (d, *J* = 234 Hz), -101.86 (d, *J* = 234 Hz), -171.00 (d, J = 10.5 Hz). $C_{13}H_{14}F_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 329.1, 실측치 329.0.

[0634] 제2 용리 이성질체(2)(실시예 91a/b, DIAST-2): (4*S*)-1-[(rel-1*S*,3*S*,4*R*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올(4㎎, 0.012㎜ol, 3% 수율, 무색 오일): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.12 - 4.90 (m, 2H), 4.79 - 4.41 (m, 1H), 4.28 (br. s, 1H), 3.56 - 3.28 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 3H), 2.21 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.47 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.75, -95.35 (dd, J = 235.1, 20.3 Hz), -101.89 (dd, J = 235.1, 13.0 Hz), -178.12 - -189.21 (m), -199.90 - -207.17 (m). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0635] **실시예 92 및 93: (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(2*R*,4*R*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(2*S*,4*S*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0636]

[0637] **단계 a**: 건조 메탄올(15㎖, 0.4M) 중 2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-온(1.0g, 5.9㎜ol, 1 당량)의 용액을 자기 교반 막대를 구비한 50㎖ 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰고, $NaBH_4$(0.27g, 7.1㎜ol, 1.2 당량)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 초기 케톤의 완전한 사라짐을 나타내면, 반응물을 EtOAc(50㎖)로 희석시키고, 1M 수성 염산(20㎖)으로 조심해서 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×30㎖)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화시켜 2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-올을 단일 *syn*-부분입체이성질체(0.73g, 4.3㎜ol, 72% 수율)로서 수득하였다.

[0638] **단계 b**: THF(1.5㎖, 0.2M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(104.0㎎, 0.31㎜ol, 1 당량), 라세미 *syn*-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-올(64.0㎎, 0.38㎜ol, 1.2 당량)과 PPh_3(100.0㎎, 0.38㎜ol, 1.2 당량)의 혼합물을 자기 교반 막대를 구비한 2 드램 바이알에 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰고 N_2 분위기 하에, DIAD(75㎕, 0.38㎜ol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도로 가온시켰고 밤새 교반하였다. 용액을 감압하에 농축건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 직접 분획화하여 목적하는 결합 생성물(111.0㎎, 0.23㎜ol, 74% 수율)을 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 생성하였다.

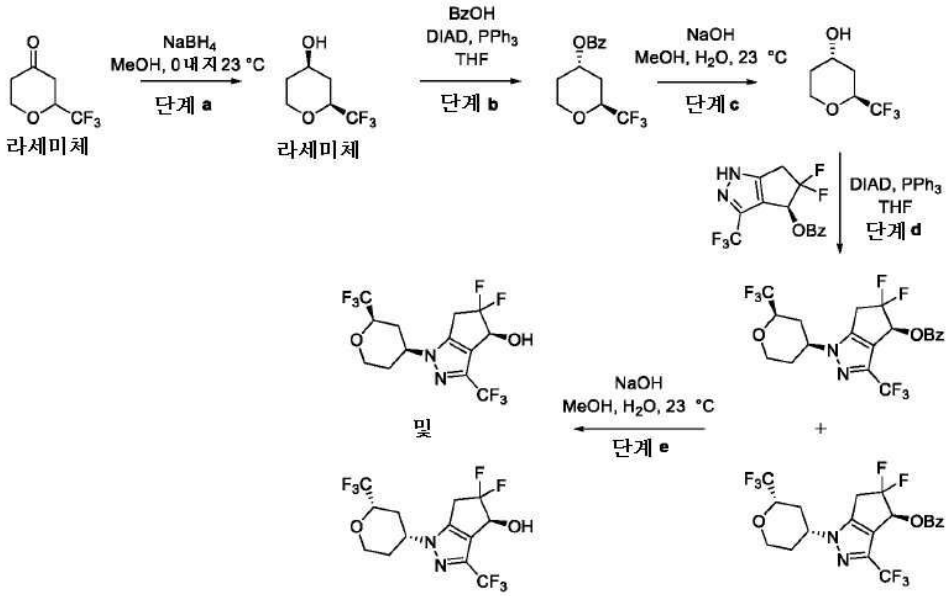
[0639] **단계 c**: MeOH(4.6㎖, 0.05M) 중 단계 b의 에피머 혼합물(111.0㎎, 0.23㎜ol, 1 당량)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(1.2㎖, 1.2㎜ol, 5 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(25.0㎖) 및 aq. 1M NaOH 용액(25.0㎖)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×15.0㎖) 및 염수(15.0㎖)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(2*R*,4*R*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로

메틸)-1-[2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올을 별개로 제공하였다.

[0640] 제1 용리 이성질체(**DIAST-1**, 35㎎, 0.092㎜ol, 40% 수율): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.07 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 1H), 3.43 (ddd, J = 16.5, 15.3, 10.1 Hz, 1H), 3.29 (td, J = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.96 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.75, -77.47, -95.34 (d, J = 234.5 Hz), -101.73 (d, J = 235.1 Hz). $C_{13}H_{12}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 381.1, 실측치 381.1.

[0641] 제2 용리 이성질체(**DIAST-2**, 32㎎, 0.084㎜ol, 37% 수율): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.08 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.45 (m, 2H), 4.19 - 3.86 (m, 2H), 3.54 - 3.21 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.74, -77.52, -95.39 (d, J = 235.0 Hz), -101.66 (d, J = 234.6 Hz). $C_{13}H_{12}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 381.1, 실측치 381.2.

[0642] **실시예 94 및 95: (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(2*R*,4*S*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이클로로메틸)-1-[(2*S*,4*R*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0643]

[0644] **단계 a:** 실시예 92로부터의 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0645] **단계 b:** THF(20.0㎖, 0.2M) 중 라세미 *syn*-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-올(0.67㎎, 3.94㎜ol, 1.0 당량), 벤조산(0.58g, 4.73㎜ol, 1.2 당량)과 PPh_3(1.24g, 4.73㎜ol, 1.2 당량)의 혼합물을 자기 교반 막대를 구비한 100㎖ 둥근- 바닥 플라스크에 넣었다. 혼합물을 0℃로 N_2 분위기 하에 냉각시켰고, DIAD(0.93㎖, 4.73㎜ol, 1.2 당량)를 10분에 걸쳐 적가하여 반응 온도를 +10℃ 미만으로 유지하였다. 얻어진 용액을 주위 온도로 가온시켰고 2시간 동안 교반하였다. 용액을 감압하에 농축건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 직접 분획화하여 목적하는 결합 생성물(1.02g, 0.23㎜ol, 3.72㎜ol, 94% 수율)을 노르스름한 오일로서 생성하였다.

[0646] **단계 c:** MeOH(25.0㎖, 0.15M) 중 단계 b의 벤조에이트(1.02g, 3.72㎜ol, 1 당량)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(18.0㎖, 18.0㎜ol, 5 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응 혼합물을 감압하에 20 mL로 농축시켰고, EtOAc(50㎖)로 희석시

켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×20.0㎖) 및 염수(20.0㎖)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 목적하는 알코올(0.5g, 2.94mmol, 79% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다.

[0647] **단계 d:** THF(3.0㎖, 0.2M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(200.0mg, 0.6mmol, 1 당량), 라세미 항-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-올(100.0mg, 0.72mmol, 1.2 당량)과 PPh_3(190.0mg, 0.72mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 자기교반 막대를 구비한 2 드램 바이알에 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰고 N_2 분위기 하에, DIAD(140㎕, 0.72mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도로 가온시켰고 4시간 동안 교반하였다. 용액을 감압하에 농축건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 직접 분획화하여 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 목적하는 알킬화 생성물(80mg, 0.17mmol, 27% 수율)을 백색 고체로서 생성하였다.

[0648] **단계 e:** MeOH(3.3㎖, 0.05M) 중 단계 d의 에피머 혼합물(80.0mg, 0.17mmol, 1 당량)의 용액에 aq. 1M NaOH 용액(0.8㎖, 1.2mmol, 5 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(20.0㎖) 및 aq. 1M NaOH 용액(20.0㎖)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×10.0㎖) 및 염수(10.0㎖)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(*2R, 4S*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4S)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(*2S, 4R*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 별개로 제공하였다.

[0649] 제1 용리 이성질체(**DIAST-1,** 23mg, 0.060mmol, 36% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 1H), 4.31 (ddd, J = 12.1, 4.9, 1.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.63 (td, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.6, 15.3, 10.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.79, -78.85, -95.34 (d, J = 235.3 Hz), -101.79 (d, J = 235.0 Hz). $C_{13}H_{12}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 381.1, 실측치 381.3

[0650] 제2 용리 이성질체(**DIAST-2**, 25mg, 0.066mmol, 40% 수율): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 1H), 4.30 (ddd, J = 12.1, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 3.87 (ddt, J = 11.8, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 15.9, 10.0 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 16.0, 4.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 1.97 (m, 2H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 381.1, 실측치 381.1.

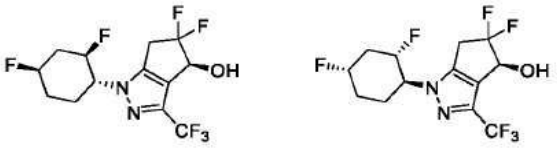
[0651] **실시예 96: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-(4-플루오로사이클로헥실)-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**

[0652] 

[0653] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 *시스*-4-플루오로사이클로헥산-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 3.64 (m, 1H), 3.43 (td, J = 16.0, 10.2 Hz, 1H), 3.30 (td, J = 16.1, 4.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.57 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz,

$CDCl_3$) δ -61.64, -95.36 (d, J = 234.8 Hz), -101.82 (d, J = 235.0 Hz), -174.69. $C_{13}H_{14}F_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 329.1, 실측치 329.1.

[0654] **실시예 97 및 98: (4*S*)-1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



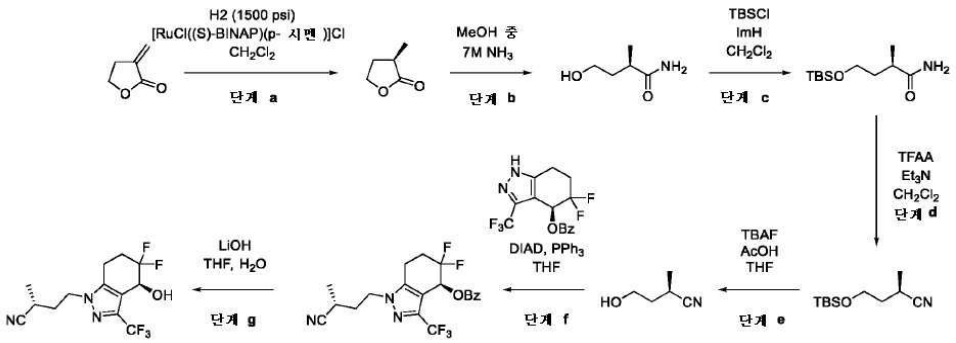
[0655]

[0656] 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 *시스*-4-플루오로사이클로헥산-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배, 30분에 걸쳐 0 내지 30%)에 의해 정제하여 (4*S*)-1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올을 별개로 수득하였다.

[0657] 제1 용리 이성질체(**DIAST-1**): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.05 (dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.46 (m, 2H), 4.06 - 3.84 (m, 1H), 3.45 (td, J = 16.2, 10.2 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 16.7, 15.7, 4.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.65 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.74, -95.22 (d, J = 234.7 Hz), -101.77 (d, J = 234.9 Hz), -176.39, -179.25. $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1

[0658] 제2 용리 이성질체(**DIAST-2**): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.09 (ddd, J = 11.9, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.48 (m, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 3.56 - 3.24 (m, 2H), 2.90 - 2.67 (m, 1H), 2.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 1.97 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 1H). 19F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.76, -95.17 (d, J = 234.1 Hz), -101.92 (d, J = 233.5 Hz), -176.41 (d, J = 4.1 Hz), -179.68 (d, J = 4.0 Hz). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0659] **실시예 99: (2*R*)-4-[(4*S*)-5,5-다이플루오로-4-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-1-일]-2-메틸부탄나이트릴.**



[0660]

[0661] **단계 a:** 다이클로로메탄(20㎖, 5M) 중 α-메틸렌-γ-뷰티로락톤(10.0g, 0.1㏖, 1 당량)과 [RuCl((*S*)-BINAP)(p-시멘)]Cl(0.95g, 1.0㎜㏖, 0.01 당량)의 혼합물을 교반 막대, 용액에 담근 질소 입구 바늘 및 용액 위에 질소 출구 바늘을 구비한 100㎖ 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 질소 기체를 20분 동안 용액을 통해 버블링하였다. 이어서, 얻어진 균질한 혼합물을 스테인리스강 오토클레이브에 옮겼고, 수소 분위기(1500psi) 하에 48시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 일단 수소 기체가 오토클레이브로부터 방출되면, 물질을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2,

CH_2Cl_2/MTBE 구배)에 의해 직접 분획화하여 목적하는 생성물(10.0g, 0.1mol, 100% 수율)을 수득하였다. 단계 f의 피라졸 모이어티와 알코올의 결합 시 부분입체이성질체 혼합물의 ^{1}H NMR 분석에 의해 환원 거울상선택성(80% *ee*)을 결정하였다.

[0662] **단계 b:** 단계 a의 락톤(10.0g, 0.1mol)을 MeOH(100mℓ) 중 7M NH_3와 혼합하고, 주위 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 일단 ^{1}H NMR 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 감압하에 농축시켰고, 잔여 용매 및 암모니아를 다이클로로메탄(2×100mℓ)와의 공동증발에 의해 제거하고, 잔사를 진공하에 건조시켜 목적하는 1차 아마이드(11.8g, 0.1mol, 97% 수율)를 무색 왁스같은 오일로서 수득하였다.

[0663] **단계 c:** 다이클로로메탄(43.0mℓ, 0.2M) 중 단계 b의 1차 아마이드(1.0g, 8.5mmol, 1 당량) 및 이미다졸(17.9mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, TBSCl(1.35g, 9.0mmol, 1.05 당량)을 첨가하였고, 반응을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(50mℓ)으로 희석시키고, 물(2×100mℓ)로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 얻어진 조질의 생성물을 다음 단계를 위해 정제 없이 직접 사용하였다.

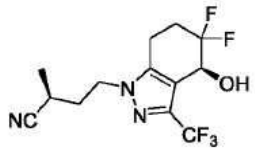
[0664] **단계 d.** 단계 c의 생성물을 다이클로로메탄(43mℓ, 0.2M) 중에 용해시키고 나서, 트라이에틸아민(5.9mℓ, 42.5mmol, 5 당량)을 첨가하였고, 얻어진 용액을 0℃로 냉각시켰다. 트라이플루오로아세트산 무수물(3.5mℓ, 25.5mmol, 3 당량)을 20분의 기간에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 추가 20분 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 다이클로로메탄(40mℓ)으로 희석시키고, aq. 1M HCl(2×70mℓ), 물(70 mℓ) 및 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(2×70mℓ)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 목적하는 나이트릴(1.1g, 5.2mmol, 2단계에 걸쳐 62% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0665] **단계 e.** THF(200mℓ) 중 AcOH(8.7mℓ, 0.152mol, 2.05 당량)의 0℃로 냉각시킨 용액에 THF(147mℓ, 0.147mol, 2.0 당량, 1M 용액) 중 TBAF 용액을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 0℃에서 교반하고, 이어서, 단계 d의 TBS-에터 용액(15.7g, 7.4mmol, 1 당량)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 용액을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(300mℓ)로 희석시키고, 물(2×200mℓ), 수성 포화 $NaHCO_3$(2×150mℓ) 및 염수(200mℓ)로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 액체 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 목적하는 알코올(4.4g, 0.044mol, 60% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0666] **단계 f.** THF(4.5mℓ, 0.2M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(300.0mg, 0.87mmol, 1 당량), 단계 e의 알코올(95.0mg, 0.95mmol, 1.1 당량)과 PPh_3(250.0mg, 0.95mmol, 1.1 당량)의 혼합물을 자기 교반 막대를 구비한 2 드램 바이알에 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰고 N_2 분위기 하에, DIAD(190㎕, 0.95mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도로 가온시켰고 16시간 동안 교반하였다. 용액을 감압하에 농축건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 직접 분획화하여 목적하는 알킬화 생성물(151mg, 0.35mmol, 41% 수율)을 무색 오일로서 생성하였다.

[0667] **단계 g:** THF(2.2mℓ) 및 물(1.2mℓ) 중 단계 f로부터의 생성물(150.0mg, 0.35mmol, 1 당량)의 용액에 수산화리튬일수화물(74mg, 1.8mmol, 5 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 반응물을 EtOAc(20.0mℓ) 및 aq. 1M NaOH 용액(20.0mℓ)으로 희석시켰다. 유기상을 분리시켰고, aq. 1M NaOH 용액(2×10.0mℓ) 및 염수(10.0mℓ)로 다시 세척하여 잔여 벤조산을 제거하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시키고 나서, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(94mg, 0.29mmol, 83% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 - 4.68 (m, 1H), 4.45 - 4.05 (m, 2H), 2.98 (ddd, J = 16.5, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H). $C_{13}H_{14}F_5N_3O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 324.1, 실측치 324.3.

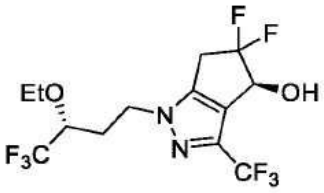
[0668] **실시예 100: (2*S*)-4-[(4*S*)-5,5-다이플루오로-4-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-1-일]-2-메틸부탄나이트릴.**



[0669]

[0670] α-메틸렌-γ-뷰티로락톤의 환원을 위해 [RuCl((R)-BINAP)(p-시멘)]Cl을 사용하여 실시예 99에 기재한 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 2.97 - 2.80 (m, 3H), 2.69 - 2.41 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H). $C_{13}H_{14}F_5N_3O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 324.1, 실측치 324.1.

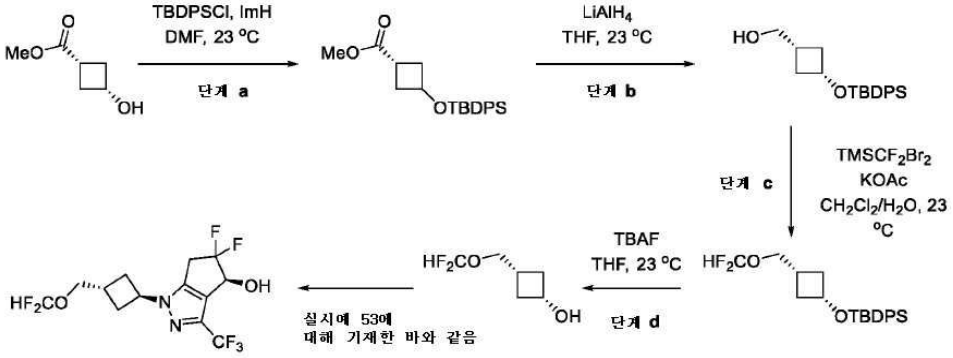
[0671] **실시예 101: (4*S*)-1-[(3*R*)-3-에톡시-4,4,4-트라이플루오로뷰틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0672]

[0673] 실시예 61에 대해 기재한 프로토콜에 따라 단계 d에서 아이오도에탄을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.08 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.67 (dtd, J = 12.8, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 3.57 (dq, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.22 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.27 (dtd, J = 15.2, 7.6, 3.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H). $C_{13}H_{14}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 383.1, 실측치 383.1.

[0674] **실시예 102: (4*S*)-1-[3-(다이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0675]

[0676] **단계 a**: TBDPSCl(12.0㎖, 46.1mmol)을 0℃에서 DMF(38㎖) 중 *시스*-메틸-3-하이드록시사이클로부탄-1-카복실레이트(5.0g, 38.4mmol) 및 이미다졸(6.0g, 88.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 CH_2Cl_2(40.0㎖)로 희석시키고, 물(3×15.0㎖), 포화 수성 $NaHCO_3$ (30.0㎖) 및 염수(30.0㎖)로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 잔사를 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0677] **단계 b**: 단계 a로부터의 생성물(17.0g)을 THF(168㎖) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. $LiAlH_4$(THF 중 2.0M, 18.4㎖, 36.9mmol)를 적가하였고, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰고 물(10㎖)로 반응을 중단시켰다. 1M NaOH(35㎖)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. $MgSO_4$를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이

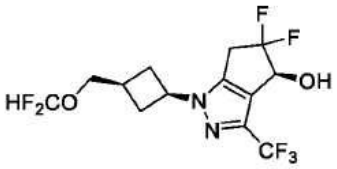
트로 여과시키고 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 잔사를 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0678] **단계 c**: $TMSCF_2Br$ (3.40㎖, 22.0mmol) 및 KOAc(2.16g, 22.0mmol)를 CH_2Cl_2 (2.20㎖) 및 물(2.20㎖) 중 단계 b로부터의 알코올(1.50g)의 용액에 첨가하였다. 반응을 16시간 동안 23℃에서 교반하였다. 이어서, 이를 CH_2Cl_2(5.0㎖)로 희석시키고, 물(2×8㎖)로 세척하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고 나서, 조질의 잔사를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0679] **단계 d**: TBAF(6.20㎖, 6.20mmol, THF 중 1M)를 0℃에서 THF(22.0㎖) 중 단계 c로부터의 생성물의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 혼합물을 Et_20와 물로 나누었다. 유기층을 물(3×30.0㎖)과 염수(30.0㎖)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 정제하여 알코올(0.45g, 2.96mmol, 2단계에 걸쳐 67% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

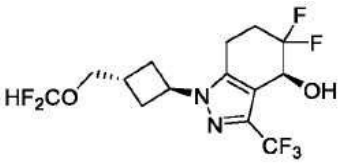
[0680] 실시예 53에 기재한 것과 유사한 방식으로 2회의 추가 단계에서 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 6.24 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.46 (m, 1H), 3.91 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.53 - 3.22 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.55 - 2.30 (m, 4H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 363.1, 실측치 363.1.

[0681] **실시예 103: (4*S*)-1-[3-(다이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**

[0682] 

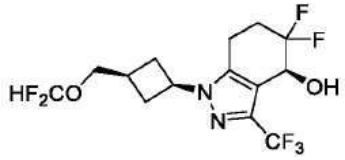
[0683] 실시예 102와 유사한 방식으로 트랜스-메틸 3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 6.24 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.71 - 4.48 (m, 1H), 3.91 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.18 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.28 (m, 4H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 363.1, 실측치 363.1.

[0684] **실시예 104: (4*S*)-1-[3-(다이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-올.**

[0685] 

[0686] 실시예 102와 유사한 방식으로 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1H-사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 6.28 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 4.88 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.70 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.01 - 2.66 (m, 5H), 2.63 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 1H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 377.1, 실측치 377.1.

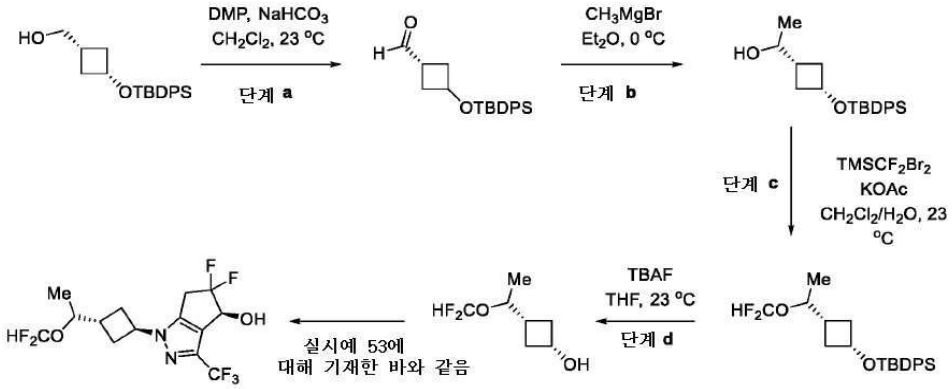
[0687] **실시예 105: (4*S*)-1-[3-(다이플루오로메톡시메틸)사이클로뷰틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-올.**



[0688]

[0689] 실시예 102와 유사한 방식으로 트랜스-메틸 3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트 및 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1H-사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 6.24 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 3.91 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.18 (m, 2H), 2.60 (dddd, J = 11.3, 8.0, 5.3, 2.9 Hz, 2H), 2.44 (dddd, J = 15.5, 13.6, 11.9, 7.5 Hz, 4H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 377.1, 실측치 377.1.

[0690] **실시예 106: (4*S*)-1-[3-[(1*S*)-1-(다이플루오로메톡시)에틸]사이클로뷰틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0691]

[0692] **단계 a**: 실시예 102의 합성으로부터 단계 a 및 b를 사용하여 [3-[tert-뷰틸(다이페닐)실릴]옥시사이클로뷰틸]메탄올을 제조하였다. [3-[tert-뷰틸(다이페닐)실릴]옥시사이클로뷰틸]메탄올(2.0g, 5.87㎜ol)을 CH_2Cl_2 (30.0㎖) 중에 용해시키고, $NaHCO_3$(0.54g, 6.46㎜ol)을 첨가한 후에, DMP(2.80g, 6.46㎜ol)를 첨가하였다. 반응을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(20㎖) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(20㎖)로 반응을 중단시키고, CH_2Cl_2(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 25%)에 의해 정제하여 알코올(1.10g, 3.25㎜ol, 55% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0693] **단계 b**: 메틸마그네슘 브로마이드(0.70㎖, 2.11㎜ol, 다이에틸 에터 중 3. 0M)를 0℃에서 다이에틸 에터(8.10㎖)로부터 단계 a로부터의 알데하이드(0.55g, 1.62㎜ol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. TLC 분석에 의해 완료 시, 수성 포화 NH_4Cl(4.0㎖)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, EtOAc(10.0㎖)로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 유기상을 염수(10.0㎖)로 세척하고 나서, 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 잔사를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

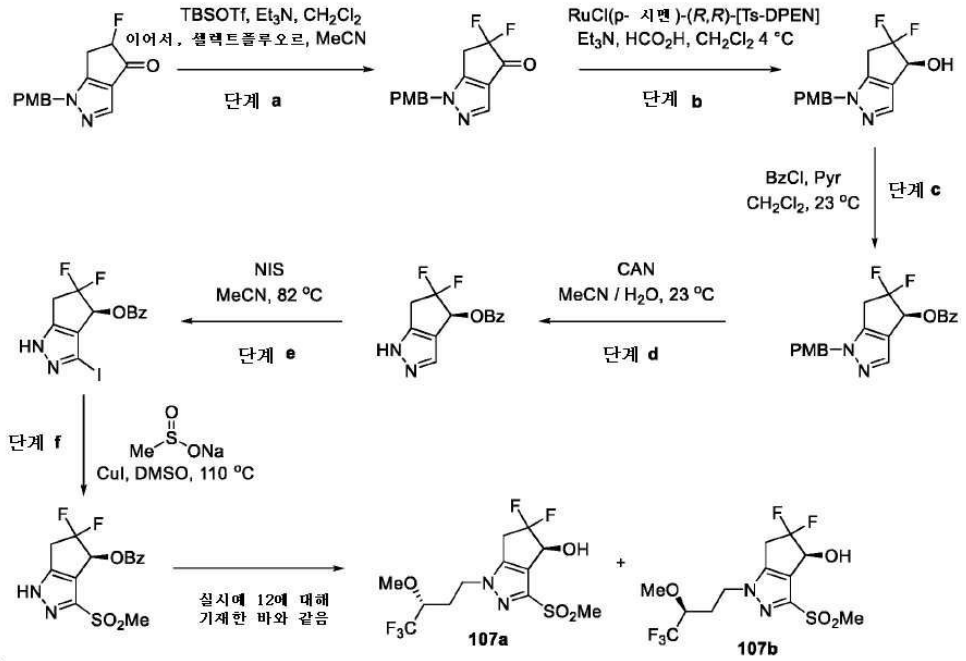
[0694] **단계 c**: $TMSCF_2Br$(1.30㎖, 8.10㎜ol) 및 KOAc(0.80g, 8.10㎜ol)를 CH_2Cl_2(0.80㎖) 및 물(0.80㎖) 중 단계 b로부터의 알코올(0.59g)의 용액에 첨가하였다. 반응을 16시간 동안 23℃에서 교반하였다. 이어서, 이를 CH_2Cl_2(5㎖)로 희석시키고, 물(2×3㎖)로 세척하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 정제하여 에터(0.48g, 1.19㎜ol, 2단계에 걸쳐 74% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0695] **단계 d**: TBAF(1.70㎖, 1.67㎜ol, THF 중 1M)를 0℃에서 THF(6.0㎖) 중 단계 c로부터의 생성물(0.48g, 1.19㎜ol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 시, 혼합물을 Et_2O와 물로 나누

었다. 유기층을 물(3×10.0㎖)과 염수(10.0㎖)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 정제하여 알코올(0.16g, 0.96mmol, 81% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0696] 실시예 53에 기재한 것과 유사한 방식으로 2회의 추가 단계에서 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.31 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 4.68 (tt, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 1H), 3.53 - 3.13 (m, 2H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 377.1, 실측치 377.1.

[0697] **실시예 107a 및 107b: (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-메틸설폰일-1-[(3*R*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-메틸설폰일-1-[(3*S*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올.**



[0698]

[0699] **단계 a:** 다이클로로메탄(117.0㎖), TBSOTf(21.5㎖, 93.3mmol) 중 5-플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-5,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-온(6.07g, 23.3mmol) 및 Et_3N(19.4㎖, 0.14mol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조질의 실릴 엔올 에터를 제공하였다. 이 물질을 아세토나이트릴(117.0㎖) 중에 용해시키고, 셀렉트플루오르(16.5g, 46.6mmol)를 0℃에서 일부분씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(150.0㎖)로 희석시켰고, 물(2×100㎖), 다음에 염수(100 ㎖)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시키고, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 정제하여 상응하는 α,α-다이플루오로케톤 화합물(4.31g, 15.5mmol, 66% 수율)을 제공하였다.

[0700] **단계 b:** 다이클로로메탄(88.0㎖) 중 단계 a로부터의 α,α-다이플루오로케톤(4.86g, 17.5mmol) 용액에 폼산(4.0㎖, 0.105mol) 및 트라이에틸아민(9.70㎖, 69.9mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃로 냉각시키고, RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-TsDPEN](0.45g, 0.67mmol)을 한 번에 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 +4℃에서 밤새 유지하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 사라짐을 나타내면, 혼합물을 다이클로로메탄(30.0㎖)으로 희석시키고, 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액(40.0㎖)으로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켜 조질의 α,α-다이플루오로하이드린을 제공하였다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 70%)에 의해 정제하여 α,α-다이플루오로케톤 화합물(2.73g, 9.74mmol, 55% 수율)을 제공하였다.

[0701] **단계 c:** 단계 b로부터의 알코올(1.53g, 5.46mmol)을 다이클로로메탄(55.0㎖) 중에 용해시키고, 이어서, 0℃에서 피리딘(1.10㎖, 13.7mmol) 및 염화벤조일(1.30㎖, 10.9mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지

가온시키고, 6시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 반응의 완전한 반응을 확인했을 때, 혼합물을 다이클로로메탄(20.0㎖)으로 희석시키고, 물(20㎖), 다음에, 1M HCl(20㎖)로 세척하고, 최종적으로 염수(20㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 40%)에 의해 정제하여 상응하는 벤조일화된 알코올(1.64g, 4.27mmol, 78% 수율)을 제공하였다.

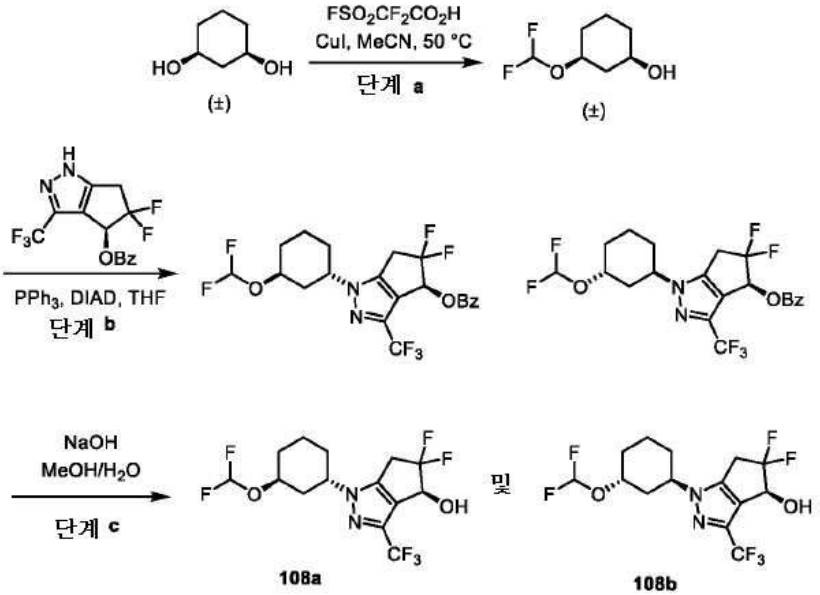
[0702] **단계 d**: 단계 c로부터의 생성물(0.60g, 1.56mmol)을 MeCN(6.40㎖)과 물(1.6㎖)의 혼합물 중에 용해시키고, CAN(3.42g, 6.24mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완전한 PMB 기 제거 시(TLC 조절), 반응물을 EtOAc(10㎖)로 희석시키고, 물(2×10㎖), 수성 포화 $NaHCO_3$(10㎖) 및 염수(10㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 70%)에 의해 정제하여 상응하는 상응하는 테트라하이드로인다졸(0.30g, 1.13mmol, 73% 수율)을 제공하였다.

[0703] **단계 e**: 단계 d로부터의 테트라하이드로인다졸(0.90g, 3.41mmol) 및 N-아이오도석신이미드(2.30g, 10.2mmol)를 DMF(17㎖) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰고, EtOAc(15.0㎖)로 희석시키고, 수성 포화 $Na_2S_2O_3$(10.0㎖), 다음에 물(2×10㎖)로 세척하고, 최종적으로 염수(10㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 80%)에 의해 정제하여 상응하는 아이오도테트라하이드로인다졸(1.10g, 2.82mmol, 83% 수율)을 제공하였다.

[0704] **단계 f**: 단계 e로부터의 아이오도테트라하이드로인다졸(0.50g, 1.28mmol)을 DMSO(5.10㎖)에 용해시켰고, 소듐 메탄설피네이트(0.39g, 3.84mmol) 및 CuI(0.73g, 3.84mmol)를 첨가하였다. LCMS가 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈을 때 반응물을 110℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc(10㎖)로 희석시키고, 수성 포화 NH_4Cl(5㎖)을 첨가하였다. 이를 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산 중 EtOAc, 0 내지 90%)에 의해 정제하여 상응하는 메틸 설폰(0.25g, 0.73mmol, 57% 수율)을 제공하였다.

[0705] 단계 f로부터의 메틸 설폰을 사용하여 실시예 50에 기재한 것과 유사한 방식으로 2회의 추가 단계에서 표제 화합물을 제조하였다. 이를 부분입체이성질체의 혼합물(dr = 1:1)로서 단리시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.22 (중복 ddt, J = 12.2, 3.3, 1.6 Hz, 2H), 4.63 (중복 td, J = 6.6, 6.1, 4.6 Hz, 4H), 3.65 (중복 dddp, J = 12.9, 9.6, 6.4, 3.2 Hz, 2H), 3.57 (중복 s, 6H), 3.48 - 3.29 (m, 4H), 3.27 (중복 s, 6H), 2.88 (중복 ddd, J = 4.5, 3.0, 1.5 Hz, 2H), 2.30 (중복 dddd, J = 20.5, 10.4, 7.4, 3.8 Hz, 2H), 2.23 - 2.09 (중복 m, 2H). $C_{12}H_{15}F_5N_2O_4S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 379.1, 실측치 379.1.

[0706] **실시예 108a 및 108b: (4*S*)-1-[(1*S*,3*S*)-3-(다이플루오로메톡시)사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-[(1*R*,3*R*)-3-(다이플루오로메톡시)사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

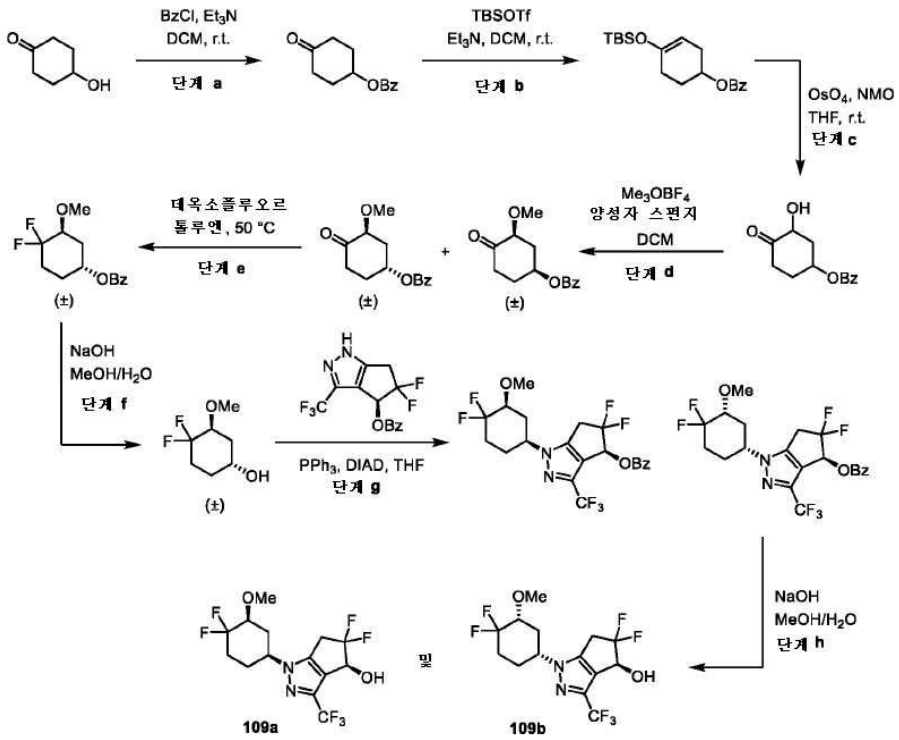


[0707]

[0708] **단계 a**: MeCN(3㎖) 중 *시스*-1,3-사이클로헥산다이올(359㎎, 3.0㎜ol, 1.0 당량), CuI(114㎎, 0.60㎜ol, 0.20 당량)의 현탁액에 50℃에서 10분에 걸쳐 MeCN(2㎖) 중 용액 2,2-다이플루오로-2-(플루오로설폰일)아세트산(0.641g, 0.38㎖, 3.6㎜ol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 다시 50분 동안 가열하고, 이어서, 다시 1시간 동안 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액의 느린 첨가에 의해 반응을 조심해서 중단시키고, 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리시킨 후에, 수층을 EtOAc로 2회 이상 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 0 내지 60% EtOAc의 구배를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-3-(다이플루오로메톡시)사이클로헥산올(120㎎, 1.0㎜ol, 34% 수율)을 제공하였다.

[0709] **단계 b 및 c**: 실시예 53과 유사한 방식으로 단계 a로부터의 시스-3-(다이플루오로메톡시)사이클로헥산올, 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 6.27 (t, *J* = 74.8 Hz, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.61 (tt, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 0.3H), 4.49 - 4.32 (m, 0.7H), 3.56 - 3.13 (m, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.07 (m, 3H), 2.00 - 1.73 (m, 4H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 377.1, 실측치 377.1.

[0710] **실시예 109a 및 109b: (4*S*)-1-[(1*S*,3*S*)-4,4-다이플루오로-3-메톡시사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-[(1*R*,3*R*)-4,4-다이플루오로-3-메톡시사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0711]

[0712] **단계 a:** DCM(150㎖) 중 4-하이드록시사이클로헥산온(5.00g, 43.8mmol, 1.0 당량) 및 트라이에틸아민(6.65g, 9.2㎖, 65.7mmol, 1.5 당량)의 용액에 염화벤조일(6.78g, 5.6㎖, 48.2mmol, 1.1 당량)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액의 느린 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 혼합물을 DCM으로 희석시켰다. 층을 분리시킨 후에, 수층을 DCM으로 2회 이상 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 0 내지 20% EtOAc의 구배를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤조에이트 생성물(5.23g, 24.0mmol, 55% 수율)을 제공하였다.

[0713] **단계 b:** DCM(90㎖) 중 벤조에이트 단계 a로부터의 생성물(4.00g, 18.3mmol, 1.0 당량) 및 트라이에틸아민(5.46g, 7.5㎖, 54.0mmol, 3.0 당량)의 용액에 *tert*-뷰틸다이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(5.81g, 5.1㎖, 22.0mmol, 1.2 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반을 유지한 후에 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 중단시켰다. 혼합물을 DCM으로 희석시켰다. 층을 분리시킨 후에, 수층을 DCM으로 1회 이상 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 0 내지 10% EtOAc의 구배를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 실릴 엔올 에터 생성물(6.01g, 18.0mmol, 99% 수율)을 제공하였다.

[0714] **단계 c:** THF(300㎖) 중 단계 b로부터의 실릴 엔올 에터 생성물(6.01g, 18.0mmol, 1.0 당량) 및 N-메틸몰폴린 N-옥사이드(3.48g, 29.7mmol, 1.65 당량)의 용액에 실온에서 OsO_4(H_2O 중 대략 0.08M, 3.3㎖, 0.27mmol, 1.5mol%)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 반응을 중단시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리시킨 후에, 수층을 EtOAc로 2회 이상 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 0 내지 50% EtOAc의 구배를 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 하이드록시 케톤 생성물(2.85g, 12.2mmol, 68% 수율)을 시스 이성질체와 트랜스 이성질체의 혼합물로 1:1 비로 제공하였다.

[0715] **단계 d:** DCM(37㎖) 중 단계 c로부터의 하이드록시 케톤 생성물(1.70g, 7.3mmol, 1.0 당량) 및 "양성자 스펀지" 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌(2.81g, 13.1mmol, 1.8 당량)의 용액에 트라이메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(1.73g, 11.7mmol, 1.6 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 녹색을 띤 회색 현탁액의 반응을 H_2O로 중단시켰고, DCM으로 희석시켰다. 층을 분리시킨 후에, 수층을 DCM으로 1회 이상 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 0 내지 20% EtOAc의 구배를 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸화된 생성물의 트랜스-이성질체(1.12g,

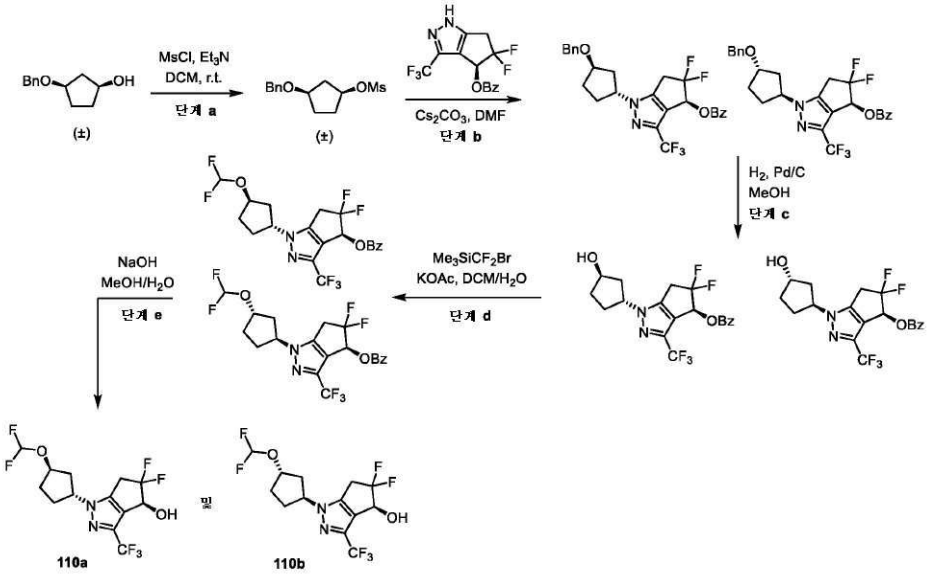
4.5mmol, 62% 수율)와 메틸화된 생성물의 시스-이성질체(330mg, 1.3mmol, 18% 수율)를 제공하였다.

[0716] **단계 e:** 톨루엔(0.34mℓ) 중 단계 d로부터의 트랜스 메틸화된 생성물(45.2mg, 0.182mmol, 1.0 당량)의 용액에 실온에서 데옥소플루오르(톨루엔 중 2.7M, 0.34mℓ, 0.91mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 50℃에서 2시간 동안 가열한 후에 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 중단시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리시킨 후에, 수층을 EtOAc로 2회 이상 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 0 내지 15% EtOAc의 구배를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 다이플루오로사이클로헥산 생성물(35.8mg, 0.132mmol, 73% 수율)을 제공하였다.

[0717] **단계 f:** 메탄올(0.5mℓ) 중 단계 e로부터의 다이플루오로사이클로헥산 생성물(35.8mg, 0.132mmol)의 용액에 실온에서 1M NaOH 수용액(1.0mℓ)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 EtOAc 및 H_2O로 희석시켰다. 층을 분리시킨 후에, 수층을 EtOAc로 2회 이상 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 트랜스-4,4-다이플루오로-3-메톡시사이클로헥산올의 조질의 물질(23.0mg)을 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 적용하였다.

[0718] **단계 g 및 h:** 표제 화합물을 혼합물로서 단리시켰고, 실시예 53과 유사한 방식으로 트랜스-4,4-다이플루오로-3-메톡시사이클로헥산올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 5.05 (dd, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.34 (td, *J* = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 2H), 2.33 (dddt, *J* = 14.3, 10.8, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.21 - 1.97 (m, 3H), 1.83 (dtt, *J* = 32.2, 13.8, 3.8 Hz, 1H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 377.1, 실측치 377.1.

[0719] **실시예 110a 및 110b: (4*S*)-1-[(1*R*,3*R*)-3-(다이플루오로메톡시)사이클로펜틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-[(1*S*,3*S*)-3-(다이플루오로메톡시)사이클로펜틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0720]

[0721] **단계 a:** 메실레이트 중간체를 실시예 5에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 시스-3-(벤질옥시)사이클로펜탄올로부터 제조하였다.

[0722] **단계 b:** 사이클로펜탄 중간체를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

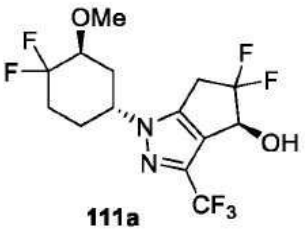
[0723] **단계 c:** 메탄올(2.8mℓ) 중 단계 **b**로부터의 생성물(144mg, 0.28mmol)의 용액에 Pd/C(10 wt% Pd, 36mg)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 H_2로 퍼지하였고, 이어서, H_2 풍선을 이용하여 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰고, 이어서, 진공하에 농축시켰다. 조질의 물질을 다음 단계에 직접 적용하였다.

[0724] **단계 d:** DCM/H_2O(1:1 v/v, 1mℓ) 중 단계 c로부터의 조질의 생성물(128mg, 0.31mmol, 1.0 당량) 및 아세트산칼륨

(245mg, 2.5mmol, 8.0 당량)의 용액에 실온에서 (브로모다이플루오로메틸)트라이메틸실란(508mg, 0.39mℓ, 2.5mmol, 8.0 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가 10mℓ의 DCM을 첨가하였고, 유기층을 분리시키고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 0 내지 20% EtOAc의 구배를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 다이플루오로메틸화된 생성물(121mg, 0.26mmol, 84% 수율)을 제공하였다.

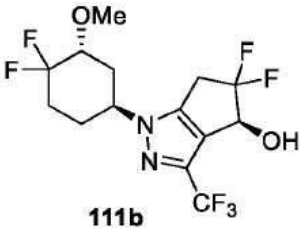
[0725] **단계 e:** 탈보호 단계를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 수행하여, 표제 화합물(83.0mg)을 사이클로펜탄에 대한 트랜스이성질체의 1:1 혼합물로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 6.21 (t, *J* = 74.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.91 (tdd, *J* = 5.3, 3.0, 1.7 Hz, 1H), 4.72 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.20 (m, 2H), 2.53 - 2.23 (m, 5H), 2.15 - 1.91 (m, 2H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 363.1, 실측치 363.1.

[0726] **실시예 111a 및 111b: (4*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-4,4-다이플루오로-3-메톡시사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-[(1*S*,3*R*)-4,4-다이플루오로-3-메톡시사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



111a

및

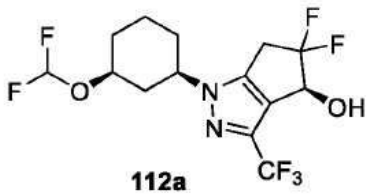


111b

[0727]

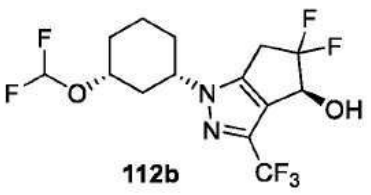
[0728] 표제 화합물을 혼합물로서 단리시켰고, 실시예 109과 유사한 방식으로 시스-4,4-다이플루오로-3-메톡시사이클로헥산올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일]벤조에이트로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 5.05 (dd, *J* = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.37 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.19 (m, 5H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 2H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 377.1, 실측치 377.1.

[0729] **실시예 112a 및 112b: (4*S*)-1-[(1*R*,3*S*)-3-(다이플루오로메톡시)사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-(다이플루오로메톡시)사이클로헥실]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



112a

및

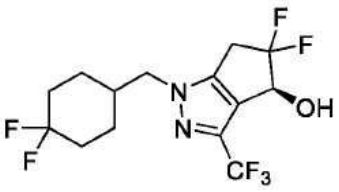


112b

[0730]

[0731] 표제 화합물을 혼합물로서 단리시켰고, 실시예 108과 유사한 방식으로 트랜스-1,3-사이클로헥산다이올로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 6.24 (t, *J* = 74.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 2H), 3.54 - 3.26 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 2H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 377.1, 실측치 377.1.

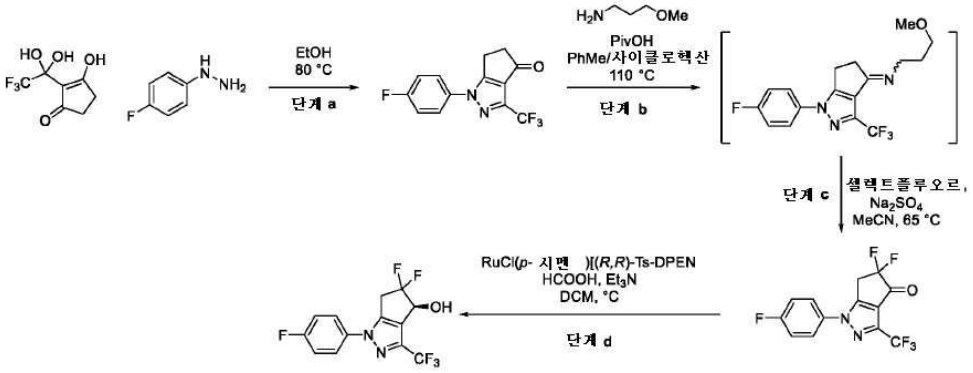
[0732] **실시예 113: (4*S*)-1-[(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*, 4*H*, 5*H*, 6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0733]

[0734] 실시예 53와 유사한 방식으로 4,4-다이플루오로사이클로헥산메탄올 및 [(*4S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 5.08 (dd, *J* = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.38 (ddd, *J* = 16.5, 15.3, 10.1 Hz, 1H), 3.25 (td, *J* = 16.0, 4.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 4H), 1.42 - 1.30 (m, 2H). $C_{14}H_{15}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 361.1, 실측치 361.1.

[0735] **실시예 114: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0736]

[0737] **단계 a**: 실시예 53, 단계 b와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다.

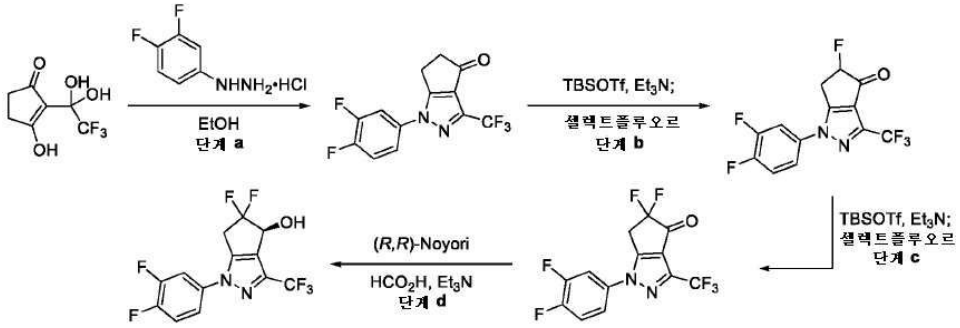
[0738] **단계 b:** 출발 케톤(380㎎, 1.34㎜ol), 3-메톡시프로필아민(0.410㎖, 4.02㎜ol, 3.0 eq.) 및 피발산(11㎎, 8㏖%)을 톨루엔/사이클로헥산의 1:1 혼합물 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 딘-스타크 콘덴서(Dean-Stark condenser)를 이용하여 밤새 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 조질의 물질을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0739] **단계 c:** 단계 b로부터의 조질의 물질을 아세토나이트릴(13㎖, 0.1M) 중에 용해시키고, Na_2SO_4(381㎎, 2.68㎜ol, 2 eq) 및 셀렉트플루오르(1.42g, 4.02㎜ol, 3 eq)를 첨가하고 나서, 혼합물을 65℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 1N 수성 HCl EtOAc로 반응을 중단시키고 나서 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산 구배 사용)를 사용하여 정제하여 다이플루오로케톤 중간체(247㎎, 0.772㎜ol, 58%)를 얻었다.

[0740] **단계 d:** 실시예 1, 단계 f와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다.

[0741] ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.49 (ddd, J = 16.8, 15.5, 4.4 Hz, 1H), 2.46 (app d, J = 2.5 Hz, 1H). $C_{13}H_9F_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 323.1, 실측치 323.1.

[0742] **실시예 115: 1-(3,4-다이플루오로페닐)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-온.**



[0743]

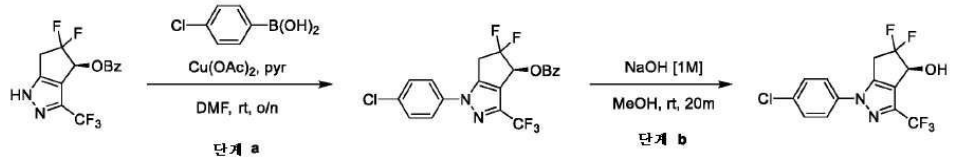
[0744] **단계 a:** (3,4-다이플루오로페닐)하이드라진 하이드로클로라이드(500㎎, 2.77㎜ol, 1 당량) 및 3-하이드록시-2-(2,2,2-트라이플루오로-1,1-다이하이드록시에틸)사이클로펜트-2-엔-1-온(587㎎, 2.77㎜ol, 1 당량)을 에탄올(8.3㎖) 중에 용해시키고, 용액을 환류로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(100% CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 생성물(430㎎, 51%)을 고체로서 수득하였다.

[0745] **단계 b:** 단계 a로부터의 케톤(430㎎, 1.42㎜ol, 1 당량)을 CH_2Cl_2 (3.6㎖) 중에 용해시키고, 트라이에틸아민(0.59㎖, 4.27㎜ol, 3 당량)을 첨가한 후에, TBSOTf(0.65㎖, 2.85㎜ol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였고, 용매를 질소의 부드러운 스트림 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 MeCN(5.7㎖) 중에 현탁시키고, 셀렉트플루오르®(629㎎, 1.78㎜ol, 1.25 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였고, 반응을 1M HCl로 중단하고 나서, EtOAc로 추출하였고, 염수로 세척하고, 건조시키고 나서, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(50 내지 100% CH_2Cl_2/헥산)에 의한 정제로 생성물(398㎎, 87%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0746] **단계 c:** 단계 b로부터의 케톤(160㎎, 0.5㎜ol, 1 당량)을 단계 b와 유사한 방식으로 생성물로 전환시켜 생성물(138㎎, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0747] **단계 d:** 단계 c로부터의 케톤(135㎎, 0.4㎜ol, 1 당량)을 CH_2Cl_2 중에 용해시켰다. 폼산(0.045㎖, 1.2㎜ol, 3 당량), 트라이에틸아민(0.11㎖, 0.8㎜ol, 2 당량) 및 RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-TsDPEN]을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였고, 농축시킨 후에, 플래시 크로마토그래피(50 내지 100% CH_2Cl_2/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물(136㎎, 100%)을 백색 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 7.61 (ddd, J = 10.6, 6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.43 (dddd, J = 9.1, 4.0, 2.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.34 (td, J = 9.2, 8.0 Hz, 1 H), 3.33 - 3.25 (m, 2 H), 3.25 - 3.14 (m, 2 H). 19F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -62.4, -132.6, -136.2. $C_{13}H_7F_7N_2O$에 대한 ESI MS [M+H]+, 계산치 341.1, 실측치 341.1.

[0748] **실시예 116: (4*S*)-1-(4-클로로페닐)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



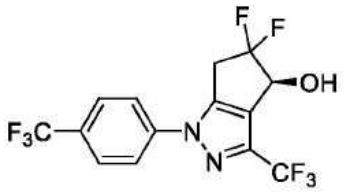
[0749]

[0750] **단계 a:** 실온에서 DMF(1.0㎖) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(66㎎, 0.20㎜ol, 1.0 eq)에 (4-클로로페닐)보론산(62㎎, 0.40㎜ol, 2.0 eq), $Cu(OAc)_2$(55㎎, 0.30㎜ol, 1.5 eq) 및 피리딘(32㎕, 0.40㎜ol, 2.0 eq)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 공기 하에 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응물을 DCM으로 희석시키고, 주사기 필터를 통해 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 4g 칼럼, 0 내지 40% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 [(4*S*)-1-(4-클로로페닐)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(26㎎, 30%)를 제공하였다.

[0751] **단계 b:** 실온에서 MeOH(2.25㎖) 중 단계 a의 생성물(26㎎, 0.059㎜ol, 1.0 eq)에 1M NaOH(0.75㎖, 0.75㎜ol, 13

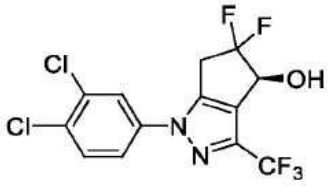
eq)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 완료 시, 반응을 포화 NH_4Cl로 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO(ELS), Redisep 4g 칼럼, 0 내지 80% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 (4*S*)-1-(4-클로로페닐)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올(17mg, 88%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.40 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H). $C_{13}H_9ClF_5N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 339.0, 실측치 339.0.

[0752] **실시예 117: (4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

[0753] 

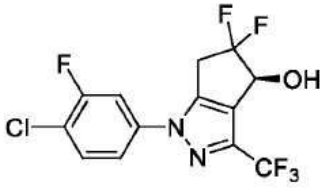
[0754] 실시예 116에 기재한 것과 유사한 방식으로 [4-(트라이플루오로메틸)페닐]보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 7.84 - 7.64 (m, 4H), 5.16 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.49 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H). $C_{13}H_9F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 373.1, 실측치 373.1.

[0755] **실시예 118: (4*S*)-1-(3,4-다이클로로페닐)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

[0756] 

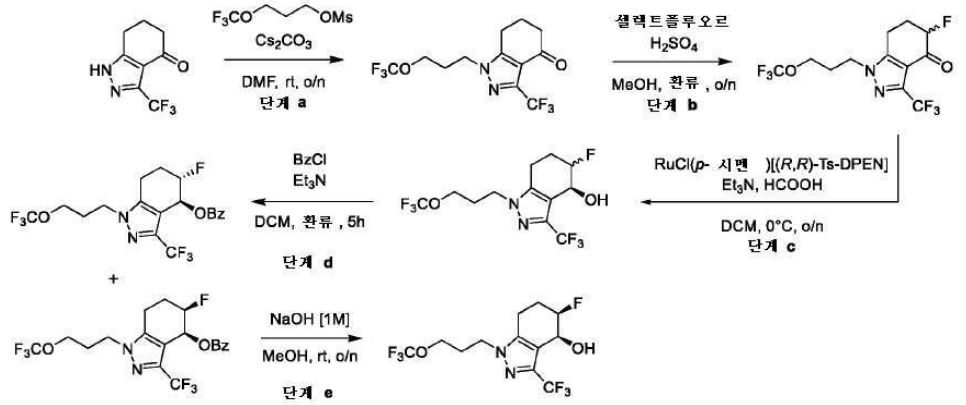
[0757] 실시예 116에 기재한 것과 유사한 방식으로 (3,4-다이클로로페닐)보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.39 (m, 2H), 2.53 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 1H). $C_{13}H_8Cl_2F_5N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 373.0, 실측치 373.0.

[0758] **실시예 119: (4*S*)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

[0759] 

[0760] 실시예 116에 기재한 것과 유사한 방식으로 (4-클로로-3-플루오로페닐)보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 7.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.45 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 1H). $C_{13}H_8ClF_6N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 357.0, 실측치 357.0.

[0761] **실시예 120: (4*S*,5*R*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올.**

[0762] 

[0763] (3-(트라이플루오로메톡시)프로필 메탄설포네이트)를 실시예 5에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0764] **단계 a:** 실온에서 DMF(0.25M, 10㎖) 중 3-(트라이플루오로메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-온(510㎎, 2.50㎜ol, 1.0 eq)에 Cs_2CO_3(1.22g, 3.75㎜ol, 1.5 eq)을 첨가한 후에 3-(트라이플루오로메톡시)프로필 메탄설포네이트(666㎎, 3.00㎜ol, 1.2 eq)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응을 포화 NH_4Cl로 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물(2×)로 세척하고, 이어서, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 12g 칼럼, 0 내지 100% EA/Hex 구배)을 통해 정제하여 1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5*H*-인다졸-4-온(503㎎, 61%)을 황색 오일로서 제공하였다.

[0765] **단계 b:** MeOH(0.4M, 4㎖) 중 단계 a의 생성물(503㎎, 1.48㎜ol, 1.0 eq)에 실온에서 셀렉트플루오르(578㎎, 1.63㎜ol, 1.1 eq)를 첨가한 후에 진한 H_2SO_4(8㎕, 0.15㎜ol, 0.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 환류로 밤새 가열하였다. 완료 시, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$로 반응을 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물(2×)로 세척하고, 이어서, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켜 5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5*H*-인다졸-4-온(517㎎, 오중선)을 맑은 오일로서 제공하였다.

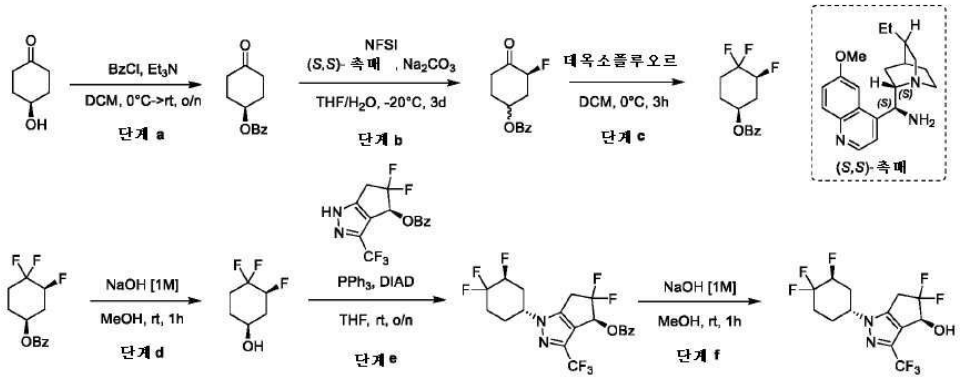
[0766] **단계 c:** DCM(0.1M, 15㎖) 중 단계 b의 생성물(517㎎, 1.48㎜ol, 1.0 eq)에 실온에서 Et_3N(411㎕, 2.97㎜ol, 2.0 eq)을 첨가한 후에 폼산(168㎕, 4.46㎜ol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 대략 10분 동안 탈기시키고, 0℃로 냉각시키고 나서, RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN](47㎎, 0.075㎜ol, 0.05 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 0℃에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 12g 칼럼, 0 내지 80% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 (4*S*,5*R*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올 및 (4*S*,5*S*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올(243㎎, 47%)을 맑은 오일로서 그리고 부분입체이성질체의 분리 가능하지 않은 혼합물(대략 1.7:1 시스:트랜스)로서 제공하였다.

[0767] **단계 d:** 실온에서 DCM(0.1M, 6.7㎖) 중 단계 c의 생성물(233㎎, 0.67㎜ol, 1.0 eq) 및 DMAP(20㎎, 0.17㎜ol, 0.25 eq)에 Et_3N(184㎕, 1.33㎜ol, 2.0 eq) 다음에 염화벤조일(93㎕, 0.80㎜ol, 1.2 eq)을 첨가하였고, 혼합물을 5시간 동안 환류로 가열하였다. 완료 시, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl로 반응을 중단시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 12g 칼럼, 0 내지 60% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 [(4*S*,5*S*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(21㎎, 7%, 제1 용리 이성질체)를 맑은 오일로서 그리고 [(4*S*,5*R*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(41㎎, 14%,

제2 용리 이성질체)를 맑은 오일로서 제공하였다.

[0768] **단계 e:** 실온에서 MeOH(2.25㎖) 중 [(4*S*,5*R*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(41㎎, 0.090㎜ol, 1.0 eq)에 1M NaOH(0.75㎖, 0.75㎜ol, 8.3 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응을 포화 NH_4Cl로 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO(ELS), Redisep 4g 칼럼, 0 내지 80% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 (4*S*,5*R*)-5-플루오로-1-[3-(트라이플루오로메톡시)프로필]-3-(트라이플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-4-올(29㎎, 92%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.01 (dt, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 4.86 (ddt, J = 47.2, 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 5.0, 2.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H). $C_{12}H_{14}F_7N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 351.1, 실측치 351.1.

[0769] **실시예 121: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(1*R*,3*S*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0770]

[0771] **단계 a:** 0℃에서 DCM(0.33M, 300㎖) 중 4-하이드록시사이클로헥산-1-온(11.4g, 100㎜ol, 1.0 eq)에 Et_3N (27.7㎖, 120㎜ol, 1.2 eq)을 첨가한 후에 염화벤조일(14.0㎖, 200㎜ol, 2.0 eq)을 첨가하였고, 혼합물을 실온으로 밤새 가온시켰다. 완료 시, 1M HCl로 반응을 중단시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 220g 칼럼, 0 내지 40% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여(4-옥소사이클로헥실) 벤조에이트(20.0g, 92%)를 노르스름한 고체로서 제공하였다.

[0772] **단계 b:** (*S*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-에틸-1-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]-(6-메톡시퀴놀린-4-일)메타민(1.30g, 4.00㎜ol, 20㏖%)을 THF(40㎖) 중에 용해시키고, 트라이클로로아세트산(688㎎, 4.20㎜ol, 21㏖%)을 첨가한 후에 물(72 ㎕)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 별개의 플라스크에서, NFSI(12.6g, 40.0㎜ol, 2.0 eq)와 Na_2CO_3(3.18g, 30.0㎜ol, 1.5 eq)를 합하고, 질소 하에 두었다. 촉매를 함유하는 용액을 NFSI 및 Na_2CO_3를 함유하는 플라스크에 첨가하고, -20℃로 냉각시켰다. 이어서, (4-옥소사이클로헥실) 벤조에이트(4.36g, 20.0㎜ol, 1.0 eq)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 -20℃에서 질소 하에 3일 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 실리카 패드를 거쳐서 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 40g 칼럼, 0 내지 50% EA/DCM 구배, 다음에 ISCO, Redisep 40g 칼럼, 0 내지 80% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 [(1*S*,3*S*)-3-플루오로-4-옥소사이클로헥실] 벤조에이트 및 [(1*R*,3*S*)-3-플루오로-4-옥소사이클로헥실] 벤조에이트를 백색 고체로서 그리고 부분입체이성질체의 분리 가능하지 않은 혼합물(1.22g, 26%)로 제공하였다.

[0773] **단계 c:** 0℃에서 DCM(0.1M, 50㎖) 중 단계 b의 생성물(1.20g, 5.08㎜ol, 1.0 eq)에 데옥소플루오르(6.59㎖, 17.8㎜ol, 3.5 eq, PhMe 중 2.7M)를 첨가하였고, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 포화 $NaHCO_3$로 반응을 중단시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 24g 칼럼, 0 내지 40% EA/Hex 구배)를 통해

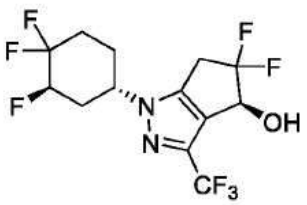
정제하여 [(1*R*,3*S*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥실] 벤조에이트(0.93g, 71%, 제1 용리 이성질체)를 맑은 오일로서 그리고 [(1*S*,3*S*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥실] 벤조에이트(0.15g, 11%, 제2 용리 이성질체)를 맑은 오일로서 제공하였다.

[0774] **단계 d:** 실온에서 MeOH(7.5㎖) 중 [(1*S*,3*S*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥실] 벤조에이트(140㎎, 0.54㎜ol, 1.0 eq)에 1M NaOH(2.5㎖, 총 0.05M)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응을 포화 NH_4Cl로 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 4g 칼럼, 0 내지 80% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 (1*S*,3*S*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥산-1-올(59㎎, 71%)을 제공하였다.

[0775] **단계 e:** 실온에서 THF(4.0㎖) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(85㎎, 0.26㎜ol, 1.0 eq)에 PPh_3(120㎎, 0.46㎜ol, 1.8 eq), (1*S*,3*S*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥산-1-올(59㎎, 0.38㎜ol, 1.5 eq) 및 DIAD (100㎕, 0.51㎜ol, 2.0 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응물을 농축시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO(ELS), Redisep 4g 칼럼, 0 내지 40% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(1*R*,3*S*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(9.0㎎, 8%)를 제공하였다.

[0776] **단계 f:** 실온에서 MeOH(0.75㎖) 중 단계 e의 생성물(9.0㎎, 0.019㎜ol, 1.0 eq)에 1M NaOH(0.25㎖, 총 0.02M)를 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응을 포화 NH_4Cl로 중단시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(ISCO, Redisep 4g 칼럼, 0 내지 60% EA/Hex 구배)를 통해 정제하여 (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(1*R*,3*S*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올(4.6㎎, 66%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.95 - 4.76 (m, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 3.52 - 3.22 (m, 2H), 2.59 - 2.06 (m, 7H). $C_{13}H_{13}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

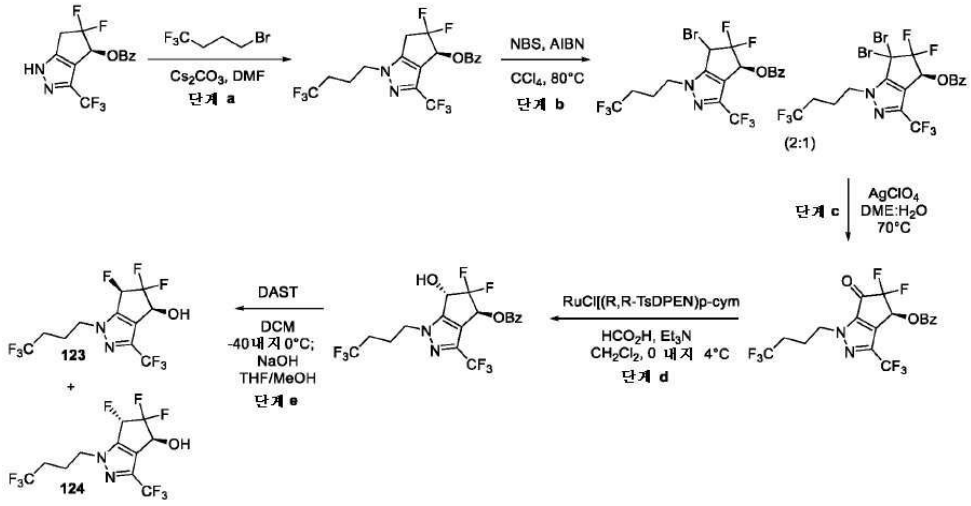
[0777] **실시예 122: (4*S*)-5,5-다이플루오로-1-[(1*S*,3*R*)-3,4,4-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0778]

[0779] 표제 화합물을 실시예 121에 기재한 것과 유사한 방식으로 단계 b에서 (*R*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-에틸-1-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]-(6-메톡시퀴놀린-4-일)메타민으로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.15 - 4.96 (m, 1H), 4.85 (d, J = 47.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 1H), 3.52 - 3.20 (m, 2H), 2.62 - 2.07 (m, 7H). $C_{13}H_{13}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

[0780] **실시예 123 및 124: (4*S*,6*R*)-5,5,6-트라이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*,6*S*)-5,5,6-트라이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0781]

[0782] **단계 a:** 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 표적 화합물을 제조하였다.

[0783] **단계 b:** CCl_4(3.9㎖) 중 단계 a로부터의 생성물(344㎎, 0.78㎜ol)의 용액에 AIBN(13㎎, 0.08㎜ol) 및 NBS(180㎎, 1.01㎜ol)를 첨가하였다. 반응을 80℃까지 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 나누었다. 유기층을 염수로 세척하였고, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 구배 25 내지 100 CH_2Cl_2/헥산)에 의한 정제로 모노- 및 다이-브로민화된 생성물의 2:1 혼합물(263㎎)을 제공하였다.

[0784] **단계 c:** DME/H_2O(10:1, 0.1M) 중 단계 b로부터의 생성물(219㎎, 대략 0.4㎜ol)의 용액에 $AgClO_4$(261㎎, 1.26㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃까지 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 40% EtOAc/헥산) 후에 단리시켰다.

[0785] **단계 d:** 다이클로로메탄(2.8㎖) 중 0℃에서 트라이에틸아민(39㎕, 0.28㎜ol) 및 폼산(16㎕, 0.42㎜ol)의 용액에 단계 c로부터의 생성물 다음에 RuCl(p-시멘)[(R,R)-Ts-DPEN] (4.5㎎, 0.007㎜ol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 내지 8℃에서 밤새 교반하였고, 이어서, CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 목표 분자를 제공하였고, 이를 임의의 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다.

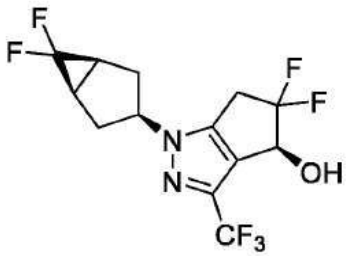
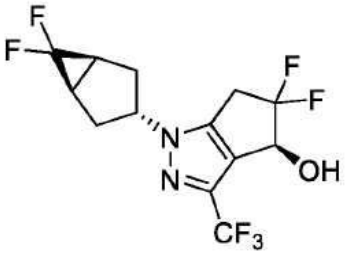
[0786] **단계 e**: -40℃에서 CH_2Cl_2 (0.55㎖) 중 단계 d로부터의 생성물(25㎎, 0.055㎜ol)의 용액에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(22㎕, 0.165㎜ol)를 첨가하였다. 반응을 0℃로 서서히 가온시키고, 추가 30분 동안 교반하였다. 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응을 중단시키고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, MgSO4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH/THF(1:1, 550 ㎕) 중에서 취하였고, 1.0M NaOH(330 ㎕)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였고, 이어서, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 부분입체이성질체 생성물 실시예 123(다량) 및 124(소량)를 C18 (0.1% 폼산과 함께 구배 MeCN/H_2O)에 의해 분리시켰다.

[0787] 실시예 123, 제2 용리 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 5.85 (ddd, *J* = 56.2, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 1H), 4.29 (qt, *J* = 13.8, 6.5 Hz, 2H), 2.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.34 - 2.07 (m, 4H), 1.57 (s, 1H). $C_{11}H_9F_9N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 357.1, 실측치 357.3.

[0788] 실시예 124, 제1 용리 이성질체: ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-*d*) δ 5.58 (dd, *J* = 55.7, 9.3 Hz, 1H), 5.07 (ddd, *J* = 10.1, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 4.31 (ddq, *J* = 20.7, 13.8, 6.6 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.05 (m, 3H). $C_{11}H_9F_9N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 357.1, 실측치 357.3.

[0789] **실시예 125 및 126: (4S)-5,5-다이플루오로-1-[(1*R*,3r,5*S*)-6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-3-**

(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*)-1-{6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일}-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올.

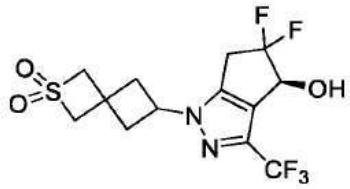
[0790]

[0791] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-올의 반응을 통해 표제 화합물을 제조하였다.

[0792] 제1 용리 부분입체이성질체(**DIAST-1**) ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.15 - 4.90 (m, 1H), 4.19 (dq, *J* = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.17 (m, 2H), 2.71 - 2.43 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.93 (ddd, *J* = 13.6, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 1.38 - 1.16 (m, 2H). $C_{13}H_{11}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 345.2, 실측치 345.1.

[0793] 제2 용리 부분입체이성질체(**DIAST-2**) ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.06 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.48 (pd, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.16 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 1H), 2.48 (ddq, *J* = 13.7, 8.1, 2.0 Hz, 2H), 2.41 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 13.1, 3.8, 1.7 Hz, 2H). $C_{13}H_{11}F_5N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 345.2, 실측치 345.1.

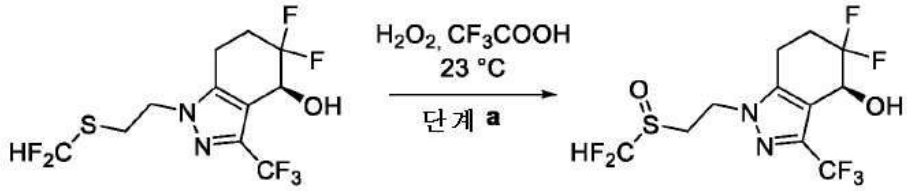
[0794] **실시예 127: (4*S*)-1-(2,2-다이옥소-2λ^6-티아스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0795]

[0796] 실시예 53에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 2,2-다이옥소-2λ^6-티아스피로[3.3]헵탄-6-올 및 [(4*S*,5*R*)-5-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로-펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 6.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 4H), 3.51 (dd, *J* = 16.3, 8.1 Hz, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 4H). $C_{13}H_{14}F_5N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 373.1, 실측치 373.0.

[0797] **실시예 128: (4*S*)-1-[2-(다이플루오로메틸설핀일)에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4H-인다졸-4-올**

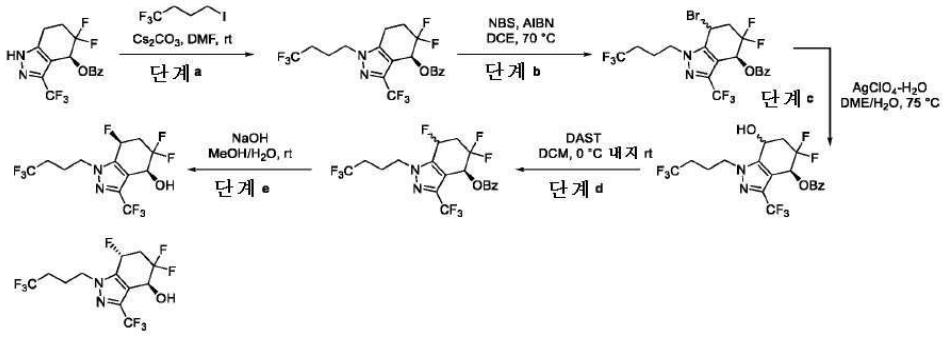


[0798]

[0799] **단계 a**: CF_3COOH(0.17㎖, 0.67M) 중 (4*S*)-1-[2-(다이플루오로메틸설판일)에틸]-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루

오로메틸)-6,7-다이하이드로-4H-인다졸-4-올(40mg, 0.11mmol, 1.0 당량)의 용액에 실온에서 H_2O_2(20㎕, 0.11mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 물(1㎖)로 희석시켰을 때 2시간 동안 교반하였고 고체 $NaHCO_3$을 이용해서 pH=7로 반응을 중단시켰다. 생성물을 EtOAc(2×2㎖)로 추출하였고, 합한 유기층을 물(4㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 증발 건조시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 70%)에 의해 정제하여 설폭사이드(30mg, 0.082mmol, 72% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 6.22 (td, J = 54.5, 4.9 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 7.4, 5.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.30 (m, 2H), 3.12 - 2.75 (m, 3H), 2.53 (dddt, J = 27.8, 13.8, 10.0, 7.1 Hz, 1H), 2.29 (qd, J = 14.0, 11.6, 5.0 Hz, 1H). $C_{11}H_{11}F_7N_2O_2S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 369.0, 실측치 369.0.

[0800] **실시예 129 및 130: (4*S*,7*S*)-5,5,7-트라이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-올 및 (4*S*,7*R*)-5,5,7-트라이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-올**

[0801] 

[0802] **단계 a**: DMF(4.7㎖, 0.2M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-4-일] 벤조에이트(322mg, 0.93mmol, 1.0 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(606mg, 1.86mmol, 2.0 당량) 및 1,1,1-트라이플루오로-4-아이오도부탄(0.14㎖, 1.12mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서, 16시간 동안 교반하였고, 이 시점에서 포화 수성 NH_4Cl(30㎖)로 반응을 중단시키고 나서, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 생성물(295mg, 70% 수율)을 제공하였다.

[0803] **단계 b**: DCE (6㎖, 0.1M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-일] 벤조에이트(269mg, 0.56mmol, 1.0 당량)의 용액에 NBS(110mg, 0.62mmol, 1.05 당량) 및 AIBN (대략 1mg, 대략 0.006mmol, 대략 0.01 당량)을 첨가하였다. 반응물을 70℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 실온으로 냉각시키고 나서, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(30㎖)로 반응을 중단시키고, DCM(2×30㎖)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 45% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 부분입체이성질체의 1:1 혼합물(169mg, 53% 수율, 89% brsm)로서 제공하였다.

[0804] **단계 c**: 10:1 DME/H_2O(3.1㎖, 0.1M) 중 [(4*S*)-7-브로모-5,5-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-일] 벤조에이트(165mg, 0.31mmol, 1.0 당량)의 용액에 $AgClO_4$-H_2O(210mg, 0.93mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 75℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 실온으로 냉각시키고, 물(20㎖)로 반응을 중단시키고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 추가 정제 없이 직접 단계 d로 이동시켰다.

[0805] **단계 d**: DCM(3.2㎖, 0.1M) 중 [(4*S*)-5,5-다이플루오로-7-하이드록시-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-일] 벤조에이트(150mg, 0.32mmol, 1.0 당량)의 용액을 0℃로 냉각시켰고, DAST(210㎕, 1.59mmol, 5.0 당량)를 적가하였다. 빙욕이 끝남에 따라 반응물을 2시간 동안 교반하였고, 이 시점에서 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응을 중단시키고, DCM(2×10㎖)으로 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0

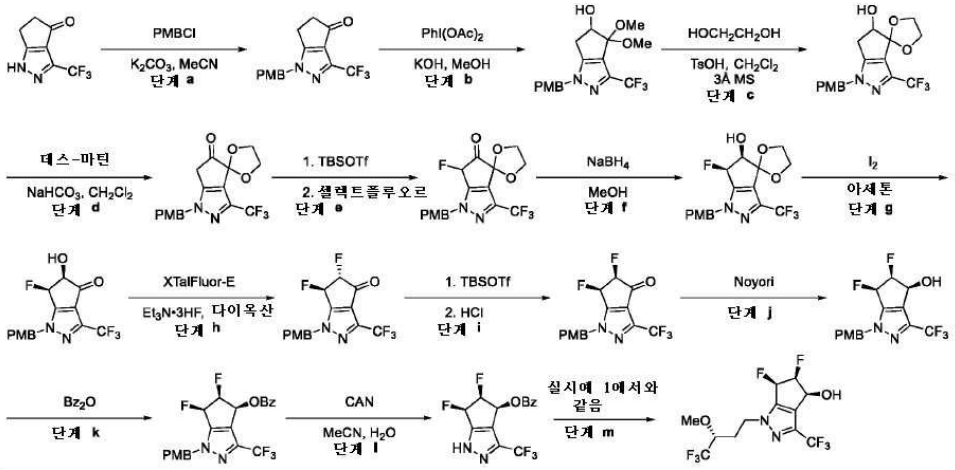
내지 45% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 생성물(105㎎, 69% 수율)을 제공하였다.

[0806] **단계 e**: MeOH(4.5㎖, 0.05M) 중 [(4*S*)-5,5,7-트라이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-일] 벤조에이트(105㎎, 0.22㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 H_2O 중 1.0M NaOH(1.1㎖, 1.1㎜ol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 포화 수성 NH_4Cl(10㎖)로 반응을 중단시키고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 45% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 (4*S*,7*S*)-5,5,7-트라이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-올(실시예 129)와 (4*S*,7*R*)-5,5,7-트라이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4*H*-인다졸-4-올(실시예 130)의 부분입체이성질체적으로 순수한 샘플을 제공하였다.

[0807] 제1 용리 부분입체이성질체(**DIAST-1**, 백색 고체, 35㎎, 43% 수율): ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.75 (dt, J = 53.0, 7.7 Hz, 1H), 4.95 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.21 (m, 2H), 2.94 - 2.73 (m, 2H), 2.61 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 4H). $C_{12}H_{11}F_9N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 371.1, 실측치 371.1.

[0808] 제2 용리 부분입체이성질체(**DIAST-2**, 무색 오일, 25㎎, 31% 수율): ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.78 (ddt, J = 52.1, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 3.01 - 2.60 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 4H). $C_{12}H_{11}F_9N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 371.1, 실측치 371.2.

[0809] **실시예 131: (4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-다이플루오로-1-[(3*R*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0810]

[0811] **단계 a**: 플라스크를 3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-온(38g, 200㎜ol, 1 당량), K_2CO_3(55.3g, 400㎜ol, 2 당량) 및 MeCN(250㎖, 0.8M)으로 채웠다. 4-메톡시벤질 클로라이드(28.5㎖, 210㎜ol, 1.05 당량)를 첨가하였고, 혼합물을 65℃까지 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰고, 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 최소량의 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 격렬하게 교반하면서 헥산을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 여과로 1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-온(43.9g, 71% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[0812] **단계 b**: 단계 a로부터의 생성물(49.6g, 160㎜ol, 1 당량) 및 (다이아세톡시아이오도)벤젠(67g, 208㎜ol, 1.3 당량)을 MeOH(640㎖) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 빙욕/수욕에서 냉각시켰다. 첨가 깔때기를 사용하여 KOH(MeOH 중 3M, 160㎖, 3 당량)의 용액을 적가하였다. LCMS 분석에 의해 케톤의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응 혼합물을 농축시켰다. 조질의 잔사를 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 건조시키고 나서, SiO_2의 짧은 플러그를 통해 여과시키고, 농축시키고, 조질의 잔사를 추가 정제 없이 즉시 사용하였다.

[0813] **단계 c**: 단계 b로부터의 잔사를 CH_2Cl_2(800㎖, 0.2M) 및 에틸렌 글리콜(26.8㎖, 480㎜ol, 3 당량) 중에 용해시켰

고, 3Å 분자체(60그램)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반하였고, TsOH·H_2O(1.52g, 8mmol, 5mol%)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였고, 혼합물을 SiO_2 및 K_2CO_3의 플러그를 통해 여과시키고 나서, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 20% EtOAc/CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 1'-[(4-메톡시페닐)메틸]-3'-(트라이플루오로메틸)스피로[1,3-다이옥솔란-2,4'-5,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸]-5'-올(44.2g, 75% 수율)을 왁스로 제공하였다.

[0814] **단계 d:** CH_2Cl_2(476mℓ, 0.25M) 중 단계 c로부터의 생성물(44.2g, 119mmol, 1 당량) 및 $NaHCO_3$(40.1g, 477mmol, 4 당량)의 현탁액을 빙욕/수욕에서 냉각시켰다. 데스-마틴 페리오디난(55.7g, 131mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. LCMS 분석에 의해 알코올의 완전한 소모를 결정하였을 때, 대략 400mℓ의 절반-포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 잔사를 최소량의 CH_2Cl_2 중에 현탁시키고, 격렬하게 교반하면서 헥산을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 EtOAc 중에 용해시키고 나서, 1M NaOH로 세척하고, 유기층을 분리시키고, 건조시키고 나서, 농축시켜 1'-[(4-메톡시페닐)메틸]-3'-(트라이플루오로메틸)스피로[1,3-다이옥솔란-2,4'-6*H*-사이클로펜타[c]피라졸]-5'-온(36.1g, 82% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0815] **단계 e:** 단계 d로부터의 생성물(36.1g, 98mmol, 1 당량)을 CH_2Cl_2(250mℓ, 0.4M) 중에 용해시키고, 트라이에틸아민(41mℓ, 294mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이어서, TBSOTf(45mℓ, 196mmol, 2 당량)를 첨가하였다. LCMS 분석에 의해 케톤의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응 혼합물을 질소 기체의 약한 스트림하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 무수 MeCN(400mℓ, 0.25M) 중에 현탁시키고, 반응 혼합물을 빙욕/수욕에서 냉각시켰다. 셀렉트플루오르(43.4g, 123mmol, 1.25 당량)를 첨가하였고, 빙욕을 대략 5분 후에 제거하였다. LCMS 분석에 의해 실릴 엔올 에터의 완전한 소모 시, 400mℓ EtOAc 및 400mℓ의 절반 포화된 염수의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 층을 분리시키고, 유기층을 건조시키고 나서, 셀라이트 상에서 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 10% EtOAc/CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 6'-플루오로-1'-[(4-메톡시페닐)메틸]-3'-(트라이플루오로메틸)스피로[1,3-다이옥솔란-2,4'-6*H*-사이클로펜타[c]피라졸]-5'-온(17.1g, 45% 수율)을 오렌지색 왁스로서 제공하였다.

[0816] **단계 f:** 단계 e로부터의 생성물(16.8g, 43.6mmol, 1 당량)을 EtOH 중에 용해시키고, 혼합물을 빙욕/수욕에서 냉각시켰다. $NaBH_4$를 한 번에 첨가하였다. LCMS 분석에 의해 케톤의 완전한 소모를 결정하였을 때, 대략 8mℓ의 포화 수성 NH_4Cl의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 농축시켰다. 조질의 잔사를 EtOAc로 추출하였고, 건조시키고 나서, 농축시켜 시스-6'-플루오로-1'-[(4-메톡시페닐)메틸]-3'-(트라이플루오로메틸)스피로[1,3-다이옥솔란-2,4'-5,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸]-5'-올을 오렌지색 왁스로 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 즉시 사용하였다.

[0817] **단계 g:** 단계 f로부터의 생성물을 아세톤 중에 용해시키고, 고체 I_2(5.5g, 21.8mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. LCMS 분석에 의해 케탈의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응 혼합물을 농축시켰고, EtOAc 중에서 재구성하고, 포화 $Na_2S_2O_3$ 및 $NaHCO_3$의 1:1 혼합물로 세척하고 나서, 건조시키고, 셀라이트 상에서 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 시스-6-플루오로-5-하이드록시-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-온(11.6g, 78% 수율)을 제공하였다.

[0818] **단계 h:** 단계 g로부터의 생성물(11.6g, 33.7mmol, 1 당량)을 다이옥산(340mℓ, 0.1M) 중에 용해시키고, XtalFluor-E(15.4g, 67.4mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 고체의 완전한 용해 시, $Et_3N·3HF$(11mℓ, 67.4mmol, 2 당량)를 첨가하였다. LCMS 분석에 의해 알코올의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$에 붓고 나서, EtOAc로 추출하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고 나서, 건조시키고, 농축하였다. 조질의 잔사를 추가 정제 없이 즉시 사용하였다.

[0819] **단계 i:** 단계 h로부터의 생성물을 CH_2Cl_2(160mℓ, 0.2M) 중에 용해시키고, 2,6-루티딘(29.8mℓ, 259mmol, 8 당량)을 첨가하였다. TBSOTf(28.3mℓ, 130mmol, 4 eq)를 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에서 비활성 분위기 하에 교반하였다. LCMS 분석에 의해 플루오로케톤의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응물을 비활성 분위기 하에 농축시키고, THF(1.0ℓ, 0.033M)에서 즉시 재구성하였다. 1M HCl(250mℓ)을 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. LCMS 분석에 의해 실릴 엔올 에터의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응물을 절반의 용적으로 농축시키고, EtOAc로 희석시키고 나서, 유기층을 분리시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하였고, 합한 유기층을 염수로

세척하였고, 건조시키고 나서, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 트랜스-5,6-다이플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-온(5.90g, 3단계에 걸쳐 51% 수율, 제1 용리 혼합물) 및 시스-5,6-다이플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-온(1.74g, 3단계에 걸쳐 15% 수율, 제2 용리 혼합물)를 제공하였다.

[0820] **단계 j:** CH_2Cl_2(0.1M, 50㎖) 중 시스-5,6-다이플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-온(1.74g, 5.03mmol, 1.0 eq)에 Et_3N(1.39㎖, 10.1mmol, 2.0 eq)을 첨가한 후에 폼산(948㎕, 25.1mmol, 5.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 대략 20분 동안 탈기시키고, 0℃로 냉각시키고 나서, RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN](96mg, 0.15mmol, 0.05 eq)를 첨가하였고, 혼합물을 0℃에서 밤새 교반하였다. LCMS 분석에 의해 케톤의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 (4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-다이플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올(1.04g, 59% 수율, 64% ee)을 제공하였다.

[0821] **단계 k:** 단계 j로부터의 생성물(1.00g, 2.87mmol, 1 당량)을 CH_2Cl_2(30㎖, 0.1M), 및 피리딘(463㎕, 5.75mmol, 2 당량) 중에 용해시키고, 4-피롤리딘일피리딘(0.11g, 0.72mmol, 0.25 당량), 및 벤조산 무수물(779mg, 3.45mmol, 1.2 당량)을 순차적으로 첨가하였다. LCMS 분석에 의해 알코올의 완전한 소모를 결정하였을 때, 1M HCl로 반응을 중단시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$로 세척하고 나서, 건조시키고 나서, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 [(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-다이플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(0.95g, 73% 수율)를 제공하였다.

[0822] **단계 l:** 단계 k로부터의 생성물(0.95g, 2.1mmol, 1 당량)을 3:1 MeCN:H_2O(40㎖, 0.05M)에 용해시키고, CAN(3.46g, 6.31mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. LCMS 분석에 의해 출발 물질의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응물을 EtOAc/H_2O로 희석시키고, 유기층을 분리시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을포화 $NaHCO_3$로 세척하고 나서, 건조시키고, 실리카 상에서 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 [(4*S*,5*S*,6R)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트(0.44g, 63% 수율)를 제공하였다.

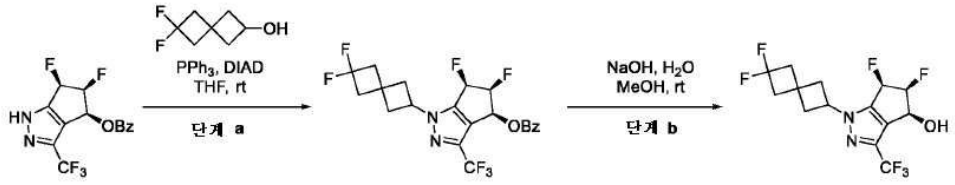
[0823] **단계 m:** 실시예 1에 대해 기재한 것과 유사한 방식으로 단계 l로부터의 생성물 및 [(3*R*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸] 4-메틸벤젠설포네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.88 - 5.62 (m, 1H), 5.32 - 5.07 (m, 2H), 4.54 - 4.29 (m, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 4H), 2.47 - 2.09 (m, 3H). $C_{12}H_{13}F_8N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 369.1, 실측치 369.1.

[0824] **실시예 132: (4*S*,5*S*,6*R*)-1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

[0825] 

[0826] 실시예 131에 대해 기재한 것과 유사한 방식으로 단계 l로부터의 생성물 및 4,4-다이플루오로사이클로헥산-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.77 (dd, J = 57.1, 4.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.05 (m, 2H), 4.48 - 4.32 (m, 1H), 2.48 - 2.10 (m, 7H), 2.03 - 1.81 (m, 1H). $C_{13}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0827] **실시예 133: (4*S*)-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**

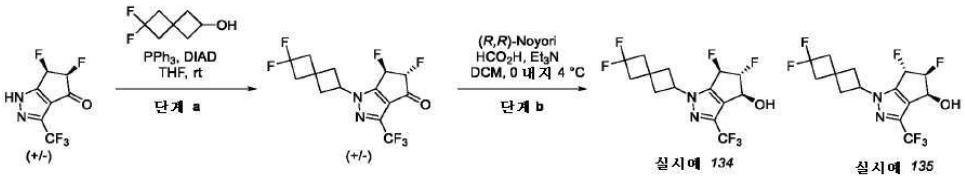


[0828]

[0829] **단계 a**: THF(3.2㎖, 0.2M) 중 2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-올(93㎎, 0.63㎜ol, 2.0 당량)의 용액에 [(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(106㎎, 0.32㎜ol, 1.0 당량), PPh_3(150㎎, 0.57㎜ol, 1.8 당량) 및 DIAD(0.13㎖, 0.63㎜ol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 이 시점에서 진공하에 직접 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 75% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 생성물(39㎎, 26% 수율)을 제공하였다.

[0830] **단계 b**: MeOH(1.7㎖, 0.05M) 중 [(4*S*)-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-일] 벤조에이트(39㎎, 0.08㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 1.0M 수성 NaOH(0.42㎖, 0.42㎜ol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 포화 수성 NH_4Cl(10㎖)로 반응을 중단시키고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 75% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 생성물(14㎎, 47% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.72 (dd, J = 57.1, 4.9 Hz, 1H), 5.27 - 5.07 (m, 2H), 4.80 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 6H), 2.32 (dd, J = 6.6, 2.3 Hz, 1H). $C_{14}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 359.1, 실측치 359.1.

[0831] **실시예 134 및 135: (4*S*,5*R*,6*R*)-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*,5*S*,6*S*)-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0832]

[0833] **단계 a**: THF(3.9㎖, 0.2M) 중 2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-올(114㎎, 0.77㎜ol, 2.0 당량)의 용액에 시스-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-1H-사이클로펜타[c]피라졸-4-온(87㎎, 0.39㎜ol, 1.0 당량), PPh_3(182㎎, 0.69㎜ol, 1.8 당량) 및 DIAD(0.15㎖, 0.77㎜ol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 이 시점에서 진공하에 직접 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 생성물(8㎎, 6% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR 분석은 반응 조건하에서 시스 인접 다이플루오라이드가 상응하는 트랜스 이성질체로 이성질체화되었다는 것을 나타냈다.

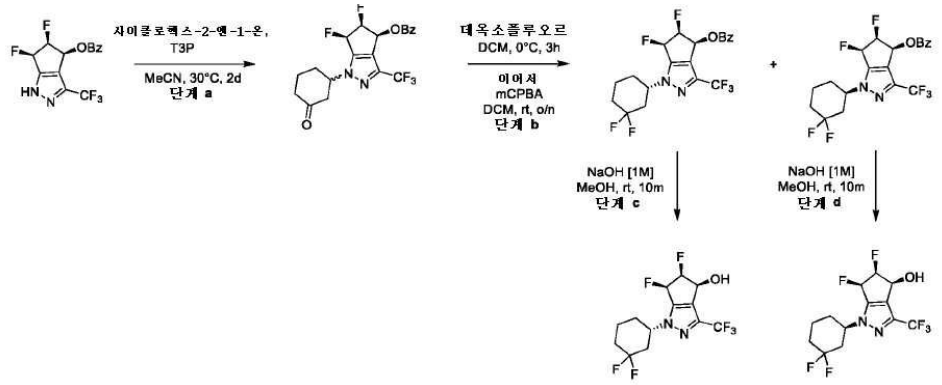
[0834] **단계 b**: 트랜스-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-온(8㎎, 0.02㎜ol, 1.0 당량)을 DCM(0.5㎖, 0.05M) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. HCO_2H(3㎕, 0.07㎜ol, 3.0 당량), Et_3N(6㎕, 0.05㎜ol, 2.0 당량) 및 RuCl(*p*-시멘)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN](대략 1㎎, 0.001㎜ol, 0.05 당량)을 순차적으로 첨가하였고, 반응물을 24시간 동안 4℃에서 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응을 중단시키고, DCM(2×10㎖)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (4*S*,5*R*,6*R*)-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*,5*S*,6*S*)-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올의 순수한 샘플을 제공하였

다.

[0835] 실시예 134, 제1 용리 이성질체: (4*S*,5*R*,6*R*)-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올(2mg, 25% 수율) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 5.72 (ddd, J = 56.0, 15.1, 2.3 Hz, 1H), 5.45 (ddt, J = 48.6, 17.3, 2.3 Hz, 1H), 5.08 (dtd, J = 17.1, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.61 (m, 8H), 2.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H). $C_{14}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 359.1, 실측치 359.1

[0836] 실시예 135, 제2 용리 이성질체: (4*S*,5*S*,6*S*)-1-(2,2-다이플루오로스피로[3.3]헵탄-6-일)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올(2mg, 25% 수율) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 6.08 (ddd, J = 57.5, 11.0, 3.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.24 (m, 2H), 4.76 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 2.86 - 2.61 (m, 8H), 2.37 (dd, J = 4.3, 3.3 Hz, 1H). $C_{14}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 359.1, 실측치 359.1.

[0837] **실시예 136 및 137: (4*S*,5*S*,6*R*)-1-[(1*S*)-3,3-다이플루오로사이클로헥실]-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*,5*S*,6*R*)-1-[(1*R*)-3,3-다이플루오로사이클로헥실]-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올**



[0838]

[0839] **단계 a:** 실시예 131의 단계 1로부터의 생성물(111mg, 0.33mmol, 1 당량)을 MeCN(0.2M, 1.7mℓ) 중에 용해시키고, 사이클로헥스-2-엔-1-온(48㎕, 0.50mmol, 1.5 당량) 및 프로판포스폰산 무수물(318mg, 0.50mmol, 1.5 당량, EtOAc 중 50 wt%)을 순차적으로 첨가하였다. 30℃에서 2일 동안 혼합물을 교반하였을 때, 포화 $NaHCO_3$로 반응을 중단시켰고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, 건조시키고 나서, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 ([(4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-다이플루오로-1-(3-옥소사이클로헥실)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트를 부분입체이성질체의 대략 1:1 혼합물(127mg, 89% 수율)로서 제공하였다.

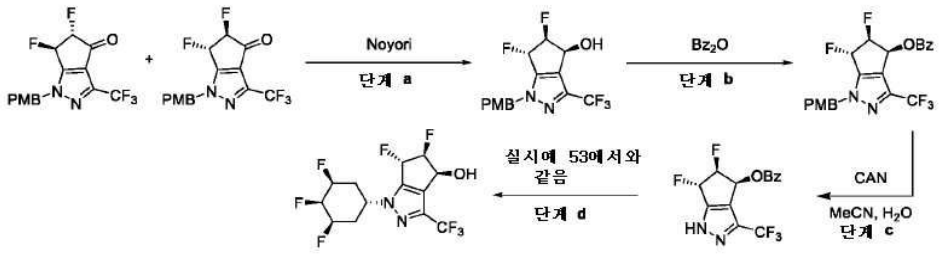
[0840] **단계 b:** 단계 a로부터의 부분입체이성질체 혼합물(127mg, 0.30mmol, 1 당량)을 CH_2Cl_2(0.1M, 3.0mℓ) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 데옥소플루오르(385㎕, 1.04mmol, 3.5 당량, PhMe 중 2.7M)를 첨가하고, 혼합물을 실온까지 3시간에 걸쳐 가온하였다. LCMS 분석에 의해 케톤의 완전한 소모를 결정하였을 때, 포화 $NaHCO_3$로 반응을 중단시키고, 수층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 나서, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 제1 용리 혼합물로서 제1 용리 부분입체이성질체에 분리할 수 없는 비닐 플루오라이드 불순물을 더한 것, 및 제2 용리 혼합물로서 제2 용리 부분입체이성질체에 분리할 수 없는 비닐 플루오라이드 불순물을 더한 것을 제공하였다. 이어서, 분리된 화합물에 이들의 불순물을 더한 것을 각각 별개로 CH_2Cl_2(대략 1mℓ) 중에 용해시켰고, mCPBA(대략 20mg)로 처리하고 나서, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(직접 주사, 0 내지 40% EtOAc/Hex)에 의해 각각 별개로 정제하여 순수한 제1 용리 부분입체이성질체(40mg, 31% 수율) 및 순수한 제2 용리 부분입체이성질체(32mg, 25% 수율)를 제공하였다.

[0841] **단계 c:** 단계 b로부터의 순수한 제1 용리 부분입체이성질체(40mg, 0.089mmol, 1 당량)를 MeOH(대략 3mℓ) 중에 용해시키고, 1M NaOH(대략 1mℓ)를 첨가하였다. 10분 후에 LCMS 분석에 의해 에스터의 완전한 소모를 결정하였을 때, 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, 건조

시키고 나서, 농축시키고, HPLC(20 내지 100% MeCN/H_2O)에 의해 정제하여 **DIAST-1**(7mg, 23% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.70 (dd, J = 57.2, 4.5 Hz, 1H), 5.24 - 4.98 (m, 2H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 2.53 - 1.55 (m, 9H). $C_{13}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0842] **단계 d:** 단계 b로부터의 순수한 제2 용리 부분입체이성질체(32mg, 0.071mmol, 1 당량)를 MeOH(대략 3㎖) 중에 용해시키고, 1M NaOH(대략 1㎖)를 첨가하였다. 10분 후에 LCMS 분석에 의해 에스터의 완전한 소모를 결정하였을 때, 포화 NH_4Cl로 반응을 중단시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, 건조시키고 나서, 농축시키고, HPLC(20 내지 100% MeCN/H_2O)에 의해 정제하여 **DIAST-2**(11mg, 45% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 5.79 (dd, J = 57.2, 4.6 Hz, 1H), 5.33 - 5.10 (m, 2H), 4.60 - 4.43 (m, 1H), 2.73 - 1.64 (m, 9H). $C_{13}H_{14}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0843] **실시예 138: (4*S*,5*S*,6*S*)-5,6-다이플루오로-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

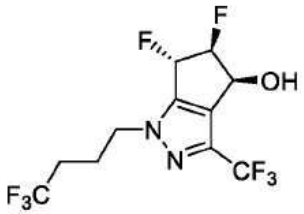


[0844]

[0845] **단계 a 내지 c:** 실시예 131에 기재한 것과 유사한 방식으로 단계 h의 생성물로부터 시작하고 단계 j 내지 l(본 실시예에서 단계 a 내지 c로 도시)를 사용하여 단계 c에서 형성된 화합물을 제조하였다. 단계 a로부터의 원치않는 부분입체이성질체를 버린 후에, 위의 다이어그램에 나타낸 바와 같이 단계 b를 수행하였다.

[0846] **단계 d:** 실시예 53에 기재한 것과 유사한 방식으로 단계 a 내지 c의 생성물 및 (3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥산-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 6.23 - 6.00 (m, 1H), 5.58 - 4.62 (m, 6H), 2.77 - 2.18 (m, 5H). $C_{13}H_{13}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

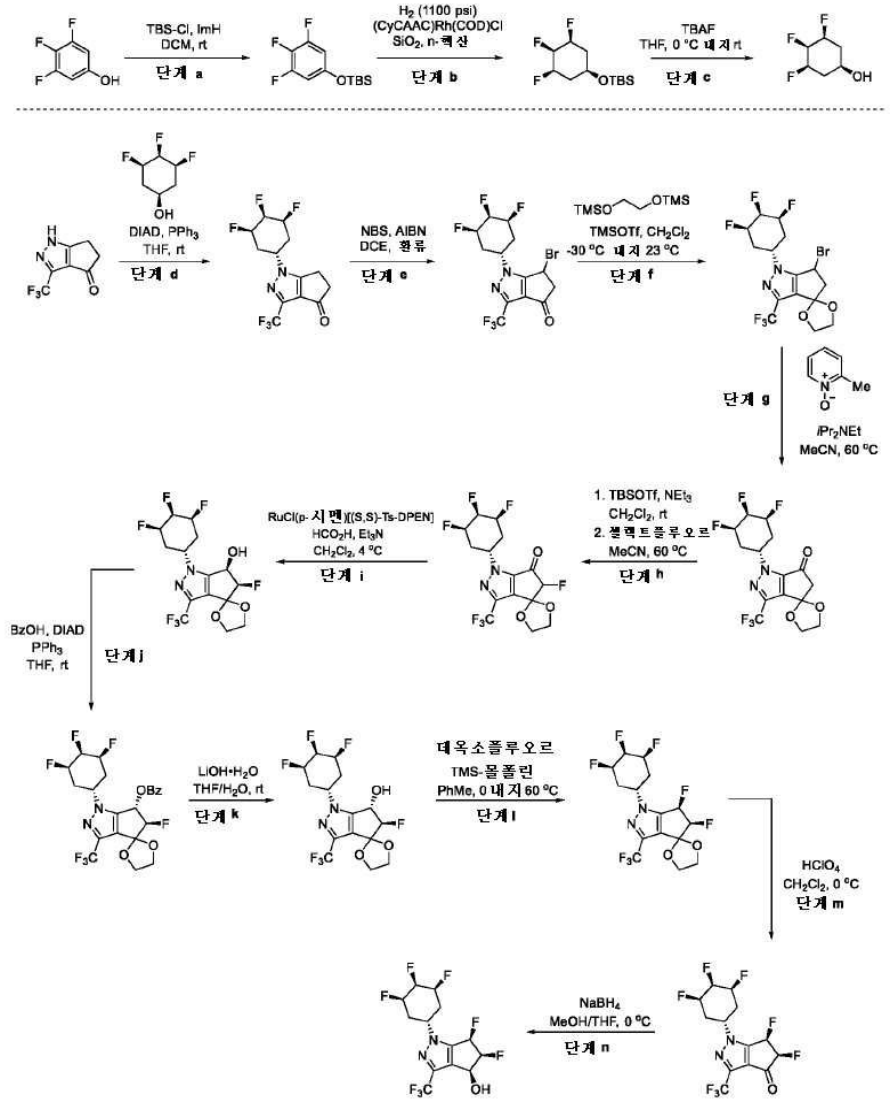
[0847] **실시예 139: (4*S*,5*S*,6*S*)-5,6-다이플루오로-1-(4,4,4-트라이플루오로뷰틸)-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0848]

[0849] 실시예 138에 기재한 것과 유사한 방식으로 단계 a 내지 c의 생성물로 및 1,1,1-트라이플루오로-4-아이오도부탄으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로폼-d) δ 6.23 - 5.93 (m, 1H), 5.49 - 5.22 (m, 2H), 4.40 - 4.17 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 4H). $C_{11}H_{11}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 339.1, 실측치 339.1.

[0850] **실시예 140: (4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-다이플루오로-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0851]

[0852] **단계 a:** DCM(75㎖, 0.5M) 중 3,4,5-트라이플루오로페놀(5.5g, 37.1mmol, 1.0 당량)의 용액에 이미다졸(5.1g, 74.3mmol, 2.0 당량)을 첨가한 후에 TBS-Cl(6.7g, 44.6mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시점에서 물(150㎖)로 반응을 중단시키고 나서, DCM(100㎖)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(100㎖)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 생성물(8.6g, 88% 수율)을 제공하였다.

[0853] **단계 b:** tert-뷰틸-다이메틸-(3,4,5-트라이플루오로페녹시)실란(3.4g, 13.0mmol, 1.0 당량)을 테플론 삽입물이 내장되고 자기 교반기를 구비한 강철 파르 봄베(Parr bomb) 내 n-헥산(26㎖, 0.5M) 중에 용해시켰다. SiO_2(5.8g, 0.45 g/mmol)를 첨가한 다음에 (CyCAAC)Rh(COD)Cl(150mg, 0.25mmol, 0.02 당량)를 첨가하였다. Parr 봄베에 500psi H_2의 압력을 가하였고, 1100psi H_2로 가압하기 전에 3회 통기시켰다. 반응 혼합물을 72시간 동안 대략 300rpm에서 1100psi H_2하에 교반하였고, 이 시점에서 감압시키고 나서, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시켰다. 여과액을 진공하에 직접 농축시켰고, 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 80% DCM/헥산)를 통해 정제하여 생성물(891mg, 26% 수율)을 제공하였다.

[0854] **단계 c:** THF(17㎖, 0.2M) 중 tert-뷰틸-다이메틸-[*시스*-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]옥시실란(890mg, 3.32mmol, 1.0 당량)의 용액을 0℃로 냉각시켰고, TBAF(THF 중 1.0M, 5㎖, 5mmol, 1.5 당량)를 적가하였다. 빙욕이 끝남에 따라 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였고, 포화 수성 NH_4Cl(50㎖)로 반응을 중단시키고, EtOAc(100㎖)로 희석시키고, 분배하였다. 유기물을 물 및 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여

생성물(380㎎, 74% 수율)을 제공하였다.

[0855] **단계 d**: THF(5㎖) 중 단계 c로부터의 3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-1H-사이클로펜타[c]피라졸-4-온(0.28g, 1.45㎜ol, 1.5 당량) 및 rac-(3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥산-1-올(0.15g, 0.97㎜ol, 1.0 eq)의 용액에 PPh_3(0.46g, 1.74㎜ol, 1.2 당량) 및 DIAD(0.34㎖, 1.74㎜ol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 셀라이트 상에서 농축시켰고 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 직접 정제하여 알킬화된 생성물(0.24g, 0.74㎜ol, 75% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0856] **단계 e**: DCE(3.70㎖) 중 단계 d로부터의 생성물(0.24g, 0.74㎜ol, 1.0 당량) 및 NBS(0.20g, 1.11㎜ol, 1.50 당량)의 용액에 AIBN(18㎎, 0.11㎜ol, 0.15 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 진공하에 3회 탈기시키고, N_2로 다시 채웠다. 반응을 4시간 동안 환류하에 가열하였다. 이어서, 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰고, EtOAc(10㎖)로 희석시키고, 수성 포화 $Na_2S_2O_3$(10㎖), 다음에 염수(10㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 40%)에 의해 정제하여 상응하는 브로모테트라하이드로인다졸(0.21g, 0.52㎜ol, 70% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[0857] **단계 f**: CH_2Cl_2 (2.60㎖) 중 단계 e로부터의 생성물(0.21g, 0.52㎜ol, 1.0 당량) 및 1,2-비스(트라이메틸실록시)에탄(0.51㎖, 2.08㎜ol, 4.0 당량)의 용액을 -30℃로 냉각시키고, TMSOTf(47㎕, 0.26㎜ol, 50㏖%)를 첨가하였다. 혼합물을 -30℃에서 1시간 동안, 이어서, 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, 최종적으로 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 수성 $NaHCO_3$(2㎖)로 반응을 중단시키고, CH_2Cl_2(2×5㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 정제하여 상응하는 케탈(0.17g, 0.38㎜ol, 74% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0858] **단계 g**: MeCN(3.50㎖) 중 단계 f로부터의 생성물(0.30g, 0.68㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 2-메틸피리딘 N-옥사이드(0.11g, 1.0㎜ol, 1.50 당량) 및 후니그 염기(0.15㎖, 0.90㎜ol, 1.30 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, EtOAc(5㎖)로 희석시켰다. 혼합물을 1M HCl(7㎖)로, 이어서, 염수(7㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 정제하여 상응하는 케톤(0.24g, 0.62㎜ol, 96% 수율)을 연한 황색 고체로서 제공하였다.

[0859] **단계 h**: CH_2Cl_2(3.20㎖) 중 단계 g로부터의 생성물(0.24, 0.64㎜ol, 1.0 당량) 및 Et_3N(0.70㎖, 5.12㎜ol, 8.0 당량)의 용액에 TBSOTf(0.60㎖, 2.55㎜ol, 8.0 당량)를 실온에서 적가하였다. 얻어진 용액을 16시간 동안 교반하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 CH_2Cl_2로 추출하였고, 이어서, 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 실릴 엔올 에터를 제공하였다. 이어서, 조질의 물질을 MeCN(3.20㎖) 중에 용해시키고, 셀렉트플루오르(0.50g, 1.41㎜ol, 2.2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 실온으로 냉각시키고, CH_2Cl_2(10㎖)로 희석하였다. 혼합물을 물(2×10㎖)로, 이어서, 염수(10㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 40%)에 의해 정제하여 상응하는 α-플루오로케톤(0.18g, 0.45㎜ol, 70% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0860] **단계 i**: CH_2Cl_2(2.20㎖) 중 단계 h로부터의 생성물(0.18g, 0.45㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 HCO_2H(50㎕, 1.34㎜ol, 3.0 당량) 및 Et_3N(0.12㎖, 0.89㎜ol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후에, RuCl(*p*-시멘)[(*S*,*S*)-TsDPEN](6㎎, 8.94㎛ol, 2㏖%)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 냉장고에서 16시간 동안 보관하였다. 반응물을 농축건조시키고 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 직접 정제하여 알코올(0.15g, 0.37㎜ol, 83% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0861] **단계 j**: THF(1.90㎖) 중 단계 i로부터의 생성물(0.15g, 0.37㎜ol, 1.0 당량) 및 벤조산(54㎎, 0.44㎜ol, 1.20 eq)의 용액에 PPh_3(0.12g, 0.44㎜ol, 1.2 당량) 및 DIAD(87㎕, 0.44㎜ol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물

을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 셀라이트 상에서 농축시켰고 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 직접 정제하여 소량의 불순물이 있는 알킬화된 생성물(0.20g)을 황색 고체로서 수득하였다.

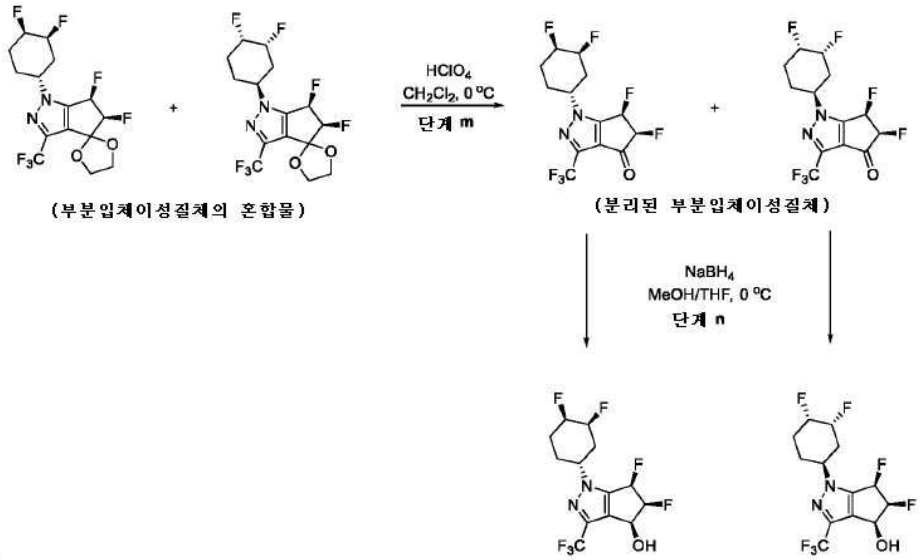
[0862] **단계 k:** 단계 j로부터의 생성물(0.20g, 0.39mmol)을 THF(1.50mℓ) 중에 용해시키고, 물(0.5mℓ) 중 $LiOH \bullet H_2O$(83 mg, 1.96mmol, 5.0 당량)의 용액을 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 격렬하게 교반하였고 TLC 분석에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 시, 반응물을 EtOAc(5mℓ) 및 물(3mℓ)로 희석시켰다. 생성물을 EtOAc(2×5mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1M NaOH(2×10mℓ), 다음에 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 반응물을 농축건조시키고 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 직접 정제하여 알코올(0.14g, 0.35mmol, 2단계에 걸쳐 94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0863] **단계 l:** TMS-몰폴린(0.42mℓ, 2.40mmol, 7.10 당량)을 0℃에서 데옥소-플루오르(PhMe 중 50중량% 용액, 1.0mℓ, 2.33mmol, 7.0 eq)에 첨가하였다. 후속적으로 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 이 시간 동안에 이는 점점 불균질하게 되었고, 백색 침전물이 형성되었다. 1시간 후에, 현탁액을 0℃에서 톨루엔(3.30mℓ) 중 단계 k로부터의 생성물(0.14g, 0.33mmol, 1.0 당량)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 이어서, 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 완료 시, 반응을 포화 $NaHCO_3$(3mℓ)로 중단시키고, EtOAc(5mℓ)로 희석시켰다. 유기층을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×5mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 조질의 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 40%)에 의해 정제하여 다이플루오로피라졸(87mg, 0.21mmol, 64% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0864] **단계 m:** CH_2Cl_2(5mℓ) 중 단계 l로부터의 생성물(87mg, 0.21mmol, 1.0 당량)의 냉각시킨 용액에 0℃에서 $HClO_4$(aq. 70%, 0.5mℓ, 1M)를 첨가하였다. TLC가 완전한 전환을 나타냈을 때 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 $NaHCO_3$(2mℓ)로 조심해서 중화시키고, 생성물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 물질을 다음 단계에서 사용하였다(65mg, 0.18mmol, 85% 수율).

[0865] **단계 n:** 메탄올(0.50mℓ) 및 THF(0.50mℓ) 중 단계 m으로부터의 조질의 물질(65mg, 0.18mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(7mg, 0.28mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(5mℓ)로 희석시켰고, 1M HCl(4mℓ)로 세척하였다. 유기층을 염수(5mℓ)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 0 내지 40% EtOAc)에 의해 정제하여 알코올 생성물(50mg, 0.14mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92 - 5.68 (m, 1H), 5.43 - 4.69 (m, 6H), 2.68 - 2.20 (m, 4H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 364.1.

[0866] **실시예 141 및 142: (4*S*,5*S*,6*R*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*,5*S*,6*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올**



[0867]

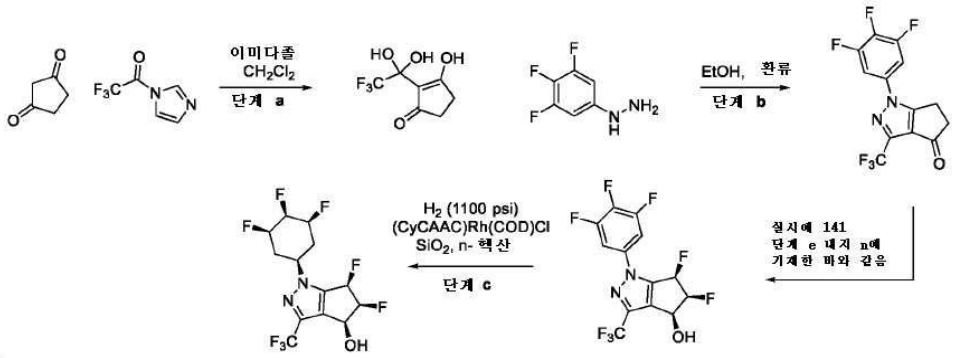
[0868] 실시예 140, 단계 a 내지 l와 유사한 방식으로 단계 a에서 3,4-다이플루오로페놀을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0869] **단계 m**: CH_2Cl_2(1.2㎖) 중 물질의 혼합물(45㎎, 0.12㎜ol, 1.0 당량)의 냉각시킨 용액에 0℃에서 $HClO_4$(aq. 70%, 0.12㎖, 1M)를 첨가하였다. TLC가 완전한 전환을 나타냈을 때 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 $NaHCO_3$(0.3㎖)로 조심해서 중화시키고, 생성물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피(SiO2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의한 정제로 부분입체이성질체를 분리시켰다: 제1 용리 부분입체이성질체(DIAST-1, 13㎎, 0.038㎜ol, 31% 수율) 및 제2 용리 부분입체이성질체(DIAST-2, 18㎎, 0.052㎜ol, 44%)

[0870] **DIAST-1에 대한 단계 n**: 메탄올(0.20㎖) 및 THF(0.20㎖) 중 단계 m에서 처음 용리시킨 생성물(13㎎, 0.038㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(3㎎, 0.076㎜ol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(2㎖)로 희석시켰고, 1M HCl(2㎖)로 세척하였다. 유기층을 염수(2㎖)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 0 내지 40% EtOAc)에 의해 정제하여 알코올 생성물(11㎎, 0.032㎜ol, 84% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.77 (dd, J = 57.2, 4.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.01 (m, 2H), 4.85 - 4.54 (m, 2H), 2.63 - 1.88 (m, 7H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0871] **DIAST-2에 대한 단계 n**: 메탄올(0.26㎖) 및 THF(0.26㎖) 중 단계 m에서 두 번째로 용리시킨 생성물(18㎎, 0.052㎜ol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(4㎎, 0.10㎜ol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(2㎖)로 희석시켰고, 1M HCl(2㎖)로 세척하였다. 유기층을 염수(2㎖)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 0 내지 40% EtOAc)에 의해 정제하여 알코올 생성물(15㎎, 0.043㎜ol, 83% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.94 - 5.64 (m, 1H), 5.40 - 5.00 (m, 3H), 4.91 - 4.55 (m, 2H), 2.70 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.07 (m, 6H). $C_{13}H_{13}F_7N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0872] **실시예 143: (4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-다이플루오로-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



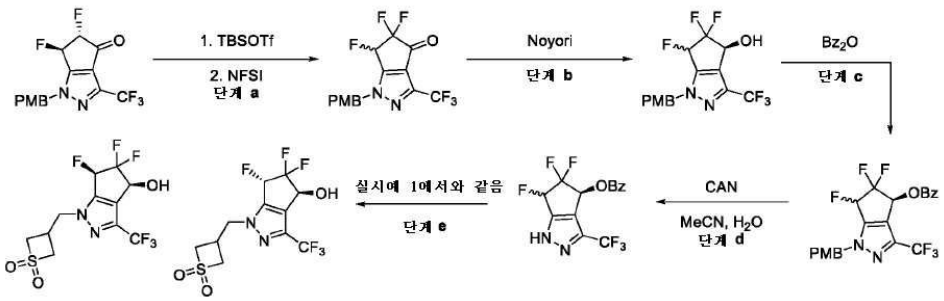
[0873]

[0874] **단계 a:** 3-리터 3-구 둥근 바닥 플라스크에 다이클로로메탄(1.02ℓ)을 첨가한 후에 사이클로펜탄다이온(40.0g, 408mmol)을 첨가하였다. 25℃ 미만의 내부 온도를 유지하면서 첨가 깔때기를 통해 1-(트라이플루오로아세틸)이미다졸(27.8g, 408mmol)을 적가하였다. 4시간을 추가로 교반한 후에, 1.0M HCl(800mℓ)로 반응을 중단시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하였다. 케이크를 흡입 건조시키고, 이어서, 고진공 하에 추가로 건조시켜 생성물을 회백색 고체(66.46g, 77%)로서 제공하였다.

[0875] **단계 b:** 에탄올(51mℓ) 중 단계 a로부터의 생성물(3.3g, 15.4mmol, 1.0 당량)과 (3,4,5-트라이플루오로페닐)하이드라진(2.50g, 15.4mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 환류로 가열하였고, 24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 농축건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 0 내지 100% CH_2Cl_2)에 의한 정제로 목적하는 생성물(0.24g, 0.79mmol, 34% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[0876] **단계 c:** Syn-2,3-다이플루오로 테트라하이드로인다졸(95mg, 0.26mmol, 1.0 당량)을 테플론 삽입물이 내장되고 자기 교반기를 구비한 강철 파르 봄베(Parr bomb) 내 CH_2Cl_2(3.0mℓ) 중에 용해시켰다. SiO_2(0.12g, 0.45 g/mmol)를 첨가한 후에, (CyCAAC)Rh(COD)Cl(7.5mg, 0.013mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. Parr 봄베에 500psi H_2의 압력을 가하였고, 1100psi H_2로 가압하기 전에 3회 통기시켰다. 반응 혼합물을 72시간 동안 대략 300rpm에서 1100psi H_2하에 교반하였고, 이 시점에서 감압시키고 나서, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과시켰다. 여과액을 진공하에 직접 농축시켰고, 조질의 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 70% EtOAc)를 통해 정제하여 생성물(3mg, 0.008mmol, 3% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 (ddd, J = 56.8, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H), 5.10 (td, J = 7.2, 6.6, 3.3 Hz, 2H), 4.73 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (h, J = 7.1, 6.0 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 20.6, 12.8, 9.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 2.27 (dd, J = 6.6, 2.5 Hz, 1H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 364.1.

[0877] **실시예 144 및 145: (4*S*,6*S*)-1-[(1,1-다이옥소티에탄-3-일)메틸]-5,5,6-트라이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*,6*R*)-1-[(1,1-다이옥소티에탄-3-일)메틸]-5,5,6-트라이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올**



[0878]

[0879] **단계 a:** 위의 단계 h로부터의 생성물(5.8g, 16.7mmol, 1 당량)을 CH_2Cl_2(84mℓ, 0.2M)에 용해시키고, 2,6-루티딘(15.4mℓ, 134mmol, 8 당량)을 첨가하였다. 이어서, TBSOTf(15.3mℓ, 67mmol, 4 당량)를 첨가하였다. LCMS 분석에 의해 케톤의 완전한 소모를 결정하였을 때, 반응 혼합물을 빙욕/수욕에서 냉각시켰고, NFSI(10.6g, 33.5mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였고, NFSI의 두 번째 부분(10.6g, 33.5mmol, 2 당량)을 첨가하

였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였고, 절반 포화 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였고, 건조시키고 나서, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(0 내지 100% CH_2Cl_2/헥산)에 의해 정제하여 *rac*-5,5,6-트라이플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(트라이플루오로메틸)-6*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-온(5.5g, 90% 수율)을 제공하였다.

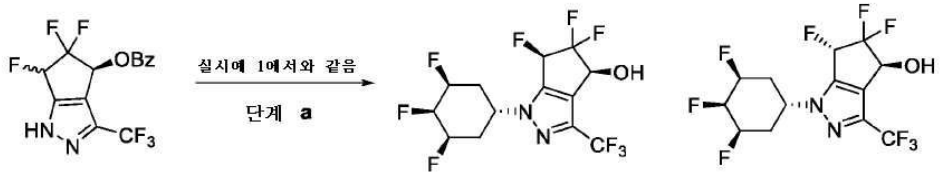
[0880] **단계 b 내지 d**([(4*S*)-5,5,6-트라이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로-1*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-일] 벤조에이트): 실시예 131에 기재한 것과 유사한 방식으로 위의 단계 a의 생성물로부터 시작하고, 실시예 131의 단계 j 내지 l을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0881] **단계 e**: 실시예 1, 단계 i 및 j에 기재한 것과 유사한 방식으로 위의 단계 b 내지 d의 생성물 및 (1,1-다이옥소티에탄-3-일)메틸 메탄설포네이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC(20 내지 100% MeCN/H_2O)를 통해 부분입체이성질체를 분리시켰다.

[0882] 제1 용리 이성질체(DIAST-1): ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 5.82 (dd, J = 55.0, 9.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 1H). $C_{11}H_{11}F_6N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.0, 실측치 365.0.

[0883] 제2 용리 이성질체(DIAST-2): ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 6.15 (ddd, J = 55.5, 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 4.34 - 4.15 (m, 2H), 4.09 - 3.93 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 1H). $C_{11}H_{11}F_6N_2O_3S$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.0, 실측치 365.0.

[0884] **실시예 146 및 147: (4*S*,6*S*)-5,5,6-트라이플루오로-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*,6*R*)-5,5,6-트라이플루오로-1-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥실]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



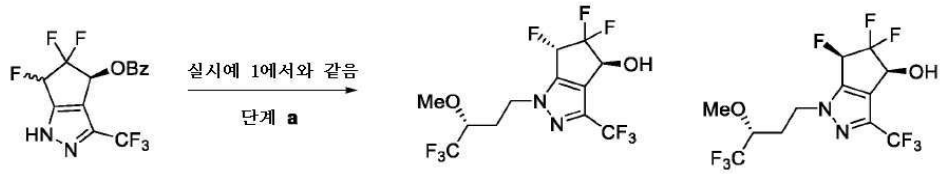
[0885]

[0886] **단계 a**: 실시예 1, 단계 i 및 j에 기재한 것과 유사한 방식으로 실시예 144에 기재한 바와 같은 단계 b 내지 d의 생성물을 사용하고, (1,1-다이옥소티에탄-3-일)메틸 메탄설포네이트 대신에 (3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이플루오로사이클로헥산-1-올을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC(20 내지 100% MeCN/H_2O)를 통해 부분입체이성질체를 분리시켰다.

[0887] 제1 용리 이성질체(DIAST-1): ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 5.86 (dd, J = 54.9, 9.8 Hz, 1H), 5.25 - 4.64 (m, 5H), 2.55 - 2.12 (m, 4H). $C_{13}H_{12}F_9N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 383.1, 실측치 383.1.

[0888] 제2 용리 이성질체(DIAST-2): ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 6.10 (ddd, J = 55.3, 7.3, 2.3 Hz, 1H), 5.26 - 4.66 (m, 5H), 2.54 - 2.09 (m, 4H). $C_{13}H_{12}F_9N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 383.1, 실측치 383.1.

[0889] **실시예 148 및 149: (4*S*,6*S*)-5,5,6-트라이플루오로-1-[(3*R*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*,6*R*)-5,5,6-트라이플루오로-1-[(3*R*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸]-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



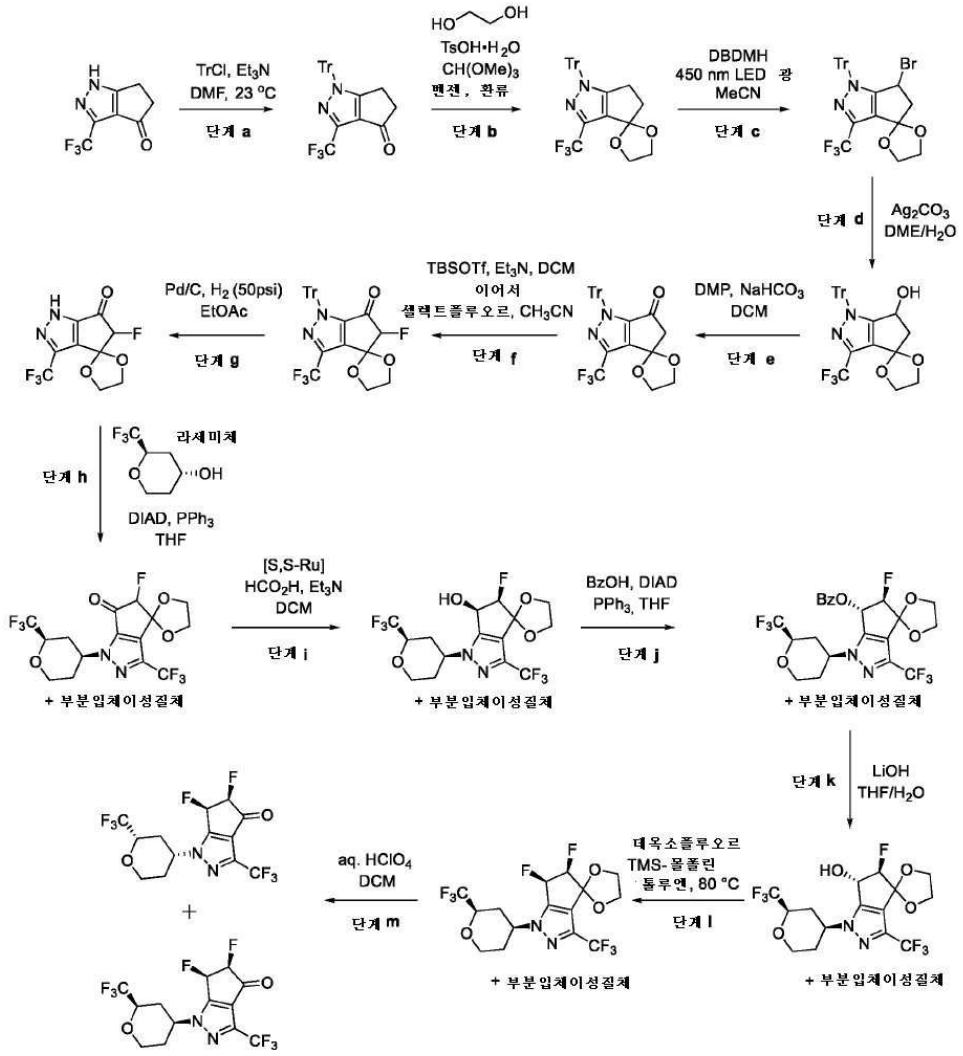
[0890]

[0891] **단계 a:** 실시예 1, 단계 i 및 j에 기재한 것과 유사한 방식으로 실시예 144에 기재한 바와 같은 단계 b 내지 d의 생성물을 사용하고, (1,1-다이옥소티에탄-3-일)메틸 메탄설포네이트 대신에 [(3*R*)-4,4,4-트라이플루오로-3-메톡시뷰틸] 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. HPLC(20 내지 100% MeCN/H_2O)를 통해 부분입체이성질체를 분리시켰다.

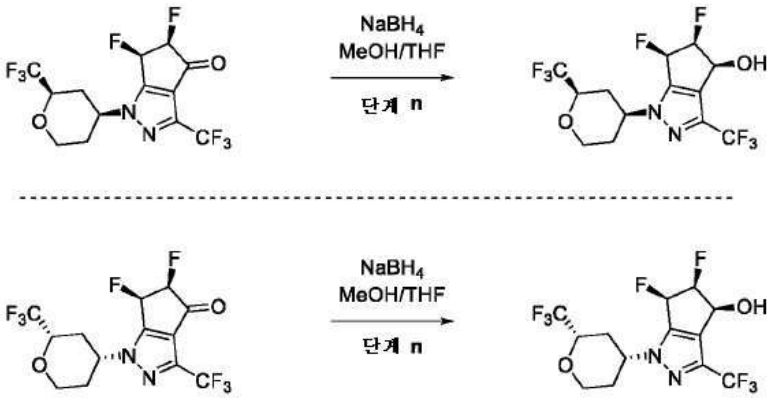
[0892] 제1 용리 이성질체(DIAST-1): ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 5.91 (dd, J = 55.1, 9.7 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.32 (m, 3H), 3.83 - 3.62 (m, 1H), 2.42 - 2.04 (m, 2H). $C_{12}H_{12}F_9N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 387.1, 실측치 387.1.

[0893] 제2 용리 이성질체(DIAST-2): ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 6.13 (ddd, J = 55.5, 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 2.40 - 2.04 (m, 2H). $C_{12}H_{12}F_9N_2O_2$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 387.1, 실측치 387.1.

[0894] **실시예 150 및 151: (4*S*,5*S*,6R)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(2*R*,4*S*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-5,6-다이하이드로-4*H*-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올 및 (4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-1-[(2*S*,4*R*)-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-일]-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**



[0895]



[0896]

[0897] **단계 a:** DMF(177㎖) 중 3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-1H-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-온(34.0g, 0.18㏖)의 용액을 교반 막대 및 건조관을 구비한 단일 목 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 트라이에틸아민(50.0㎖, 0.35㏖)을 반응물에 첨가한 후에, 트리틸 클로라이드(52.0g, 0.19㏖)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 일단 반응 혼합물의 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 확인하면, 반응물을 물(600㎖)에 서서히 부었다. 형성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였고, Et_2O(2×50㎖)로 세척하였다. 침전물을 진공하에 건조시켜 목적하는 생성물(75.0g, 0.17㏖, 96% 수율)을 생성하였다.

[0898] **단계 b:** 단계 a로부터의 케톤(80.2g, 0.18㏖), 에틸렌 글리콜(51.0㎖, 0.92㏖), 트라이메틸 오쏘포르메이트(100.6㎖, 0.92㏖), p-톨루엔설폰산 일수화물(3.5g, 0.02㏖)과 벤젠(920㎖)의 혼합물을 자기 교반 막대 및 건조관과 함께 환류 콘덴서를 구비한 1-목 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 얻어진 혼합물을 75℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(300㎖)로 희석시키고, 수성 포화 $NaHCO_3$(500㎖)로 세척하였다. 유기층을 분리시켰고, 수성상을 추가로 EtOAc(2×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 농축물을 소량의 헥산/MTBE 혼합물(1:1, v/v)과 함께 분쇄하였고, 목적하는 생성물의 제1 분획을 여과에 의해 수집하였다. 여과액을 감압하에 농축건조시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 남아있는 생성물을 단리시켰다. 이러한 분획을 합하여 상응하는 케탈(73.8g, 0.16㏖, 84% 수율)을 얻었다.

[0899] **단계 c.** 다이클로로에탄(520㎖) 중 단계 b로부터의 케탈(49.9g, 0.104㏖) 및 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸하이단토인(33.0g, 0.115㏖)의 용액을 자기 교반 막대를 구비한 1ℓ의 1목 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 얻어진 혼합물을 가시광선원(450㎚)으로 1.5시간 동안 교반하면서 조사하였다. 일단 ^{19}F NMR 분석이 출발 물질의 완전한 소모를 나타내면, 얻어진 현탁액을 다이클로로메탄(200㎖)으로 희석시키고, 수성 포화 $Na_2S_2O_3$(300㎖) 및 $NaHCO_3$(300㎖)의 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰다. 수용액을 다이클로로메탄(2×200㎖)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 다음 단계를 위해 정제 없이 사용하였다.

[0900] **단계 d.** 환류 콘덴서 및 자기 교반 막대를 구비한 1ℓ의 1목 둥근 바닥 플라스크에서 다이메톡시에탄(350㎖) 및 물(170㎖)의 혼합물 중에 단계 c로부터의 조질의 브로마이드를 용해시켰다. 이어서, Ag_2CO_3(43.0g, 0.16㏖)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 환류시켰다. 일단 TLC 분석에 의해 출발 물질의 완전한 소모가 관찰되었다면, 반응물을 실온으로 냉각시켰고, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 물(400㎖) 및 EtOAc(400㎖)로 희석하였다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 추가로 EtOAc(2×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 다음 단계를 위해 정제 없이 사용하였다.

[0901] **단계 e.** 단계 d로부터의 조질의 알코올의 용액을 다이클로로메탄(520㎖) 중에 용해시키고, 자기 교반 막대 및 건조관을 구비한 1ℓ의 1-목 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 얻어진 혼합물을 0℃로 냉각시켰고, 이어서, 중탄산나트륨(44.0g, 0.52㏖)을 첨가한 후에, 데스-마틴 페리오디난(57.3g, 0.135㏖)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 0℃에서 30분 동안 교반하였고, 이어서, 실온으로 가온시키고, 추가 1.5시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이

알코올 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다면, $NaHCO_3$(200㎖) 및 $Na_2S_2O_3$(200㎖)의 포화 수용액의 혼합물에 서서히 부어서 반응 혼합물의 반응을 중단시켰다. 얻어진 2상 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반한 후에, 유기상을 분리시켰고, 수성상을 다이클로로메탄(2×200㎖)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 목적하는 케톤(50.8g, 0.104㏖, 100% 수율)을 제공하였다.

[0902] **단계 f.** 단계 e로부터의 케톤(47.2g, 0.10㏖)을 다이클로로메탄(480㎖) 중에 용해시키고, 트라이에틸아민(107.1㎖, 0.77㏖)을 첨가한 후에, TBSOTf(88.5㎖, 0.39㏖)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 진한 갈색 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소모 반응을 나타냈다면, 혼합물을 수성 1M NaOH 용액(2×500㎖)으로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 감압하에 농축건조시켰다. 잔사를 MTBE(150㎖)와 함께 분쇄하고, TBS 엔올 에터의 침전물을 여과시켰다. 남아있는 생성물을 여과액의 농축 건조 및 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의한 잔사의 분획화에 의해 단리시켰다. 여과 및 칼럼 크로마토그래피에 의해 얻어진 분획을 합쳐서 목적하는 실릴 엔올 에터를 제공하였고, 이를 아세토나이트릴(500㎖) 중에 현탁시키고, 환류 콘덴서 및 자기 교반 막대를 구비한 1ℓ의 1목 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 셀렉트플루오르(53.1g, 0.15㏖)를 첨가하고, 얻어진 현탁액을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 일단 TLC 분석이 실릴 엔올 에터의 완전한 전환을 나타냈다면, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축건조시켰다. 잔사를 EtOAc(350㎖)와 물(350㎖)로 나누었다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 추가로 EtOAc(2×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 물질을 MeOH(100㎖)와 함께 분쇄하였고, 형성된 침전물을 여과시키고, 진공 하에 건조시켜 상응하는 α-플루오로케톤(38.7g, 0.08㏖, 79% 수율)을 제공하였다.

[0903] **단계 g.** EtOAc(530㎖) 중 단계 f로부터의 α-플루오로케톤(38.7g, 0.08㏖)의 용액을 진공 하에 탈기시키고, 질소로 다시 채웠다. 탄소상 팔라듐(3.8g, 10wt% Pd)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기(50psi)하에 72시간 동안 파르 진탕기에서 교반하였다. 물질을 진공하에 탈기시키고, 질소로 다시 채워서 과량의 수소 기체를 제거하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 5'-플루오로-3'-(트라이플루오로메틸)스피로[1,3-다이옥솔란-2,4'-1,5-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸]-6'-온(20.2g, 0.08㏖, 100% 수율)을 제공하였다.

[0904] **단계 h.** 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(0.52㎖, 2.6㎜ol)를 테트라하이드로퓨란(6㎖) 중 단계 g로부터의 α-플루오로케톤(0.47g, 1.8㎜ol), 트랜스-2-(트라이플루오로메틸)옥산-4-올(0.3g, 1.8㎜ol) 및 PPh_3(0.69g, 2.6㎜ol)의 0℃로 용액에 적가하였다. 냉각욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어진 황색 용액을 감압하에 농축건조시키고, 건조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 목적하는 결합 생성물(0.16g, 0.38㎜ol, 22% 수율)을 제공하였다.

[0905] **단계 i.** 단계 h의 생성물(160㎎, 0.38㎜ol)을 CH_2Cl_2(1.9㎖) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 폼산(43㎕, 1.14㎜ol) 및 트라이에틸아민(75㎕, 0.76㎜ol)을 순차적으로 첨가하고, 용액을 질소로 10분 동안 퍼지하였다. RuCl(p-시멘)[(*R,R*)-Ts-DPEN](5.0㎎, 0.008㎜ol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 4℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시(TLC 모니터링), 반응 혼합물을 다이클로로메탄(10㎖)으로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(5㎖) 및 염수(5.0㎖)로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)를 사용하여 분획화하여 목적하는 생성물(100.0㎎, 0.24㎜ol, 63% 수율, 부분입체이성질체의 혼합물)을 생성하였다.

[0906] **단계 j.** 0℃에서 THF(1.2㎖) 중 단계 i로부터의 생성물(100.0㎎, 0.24㎜ol) 및 벤조산(35㎎, 0.29㎜ol)의 용액에 PPh_3(76㎎, 0.29㎜ol) 및 DIAD(57㎕, 0.29㎜ol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석에 의해 완전한 반응이 관찰되었다면, 용액을 농축건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 직접 분획화하여 상응하는 벤조에이트(79㎎, 0.15㎜ol, 62% 수율, 부분입체이성질체의 혼합물)를 수득하였다.

[0907] **단계 k.** 단계 j로부터의 생성물(79㎎, 0.15㎜ol)을 THF(0.8㎖) 중에 용해시키고, 물(0.4㎖) 중 $LiOH \cdot H_2O$(50.0㎎, 1.2㎜ol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 격렬하게 교반하였고 TLC 분석에

의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 시, 반응물을 EtOAc(5㎖) 및 물(3㎖)로 희석시켰다. 생성물을 EtOAc(2×5㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1M NaOH(2×10㎖), 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 농축 시, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 상응하는 알코올(53㎎, 0.13㎜ol, 89% 수율, 부분입체이성질체의 혼합물)을 수득하였다.

[0908] **단계 l.** TMS-몰폴린(0.14㎖, 0.89㎜ol)을 0℃에서 톨루엔(1.0㎖) 중 데옥소-플루오르(0.4g, 0.88㎜ol, PhMe 중 50 wt% 용액)의 용액에 첨가하였다. 후속적으로 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 1시간 동안 교반하고, 이 시간 동안에 이는 점점 불균질하게 되었고, 백색 침전물이 형성되었다. 톨루엔(0.5㎖) 중 단계 k로부터의 알코올의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 완료 시, 반응물을 EtOAc(10㎖)로 희석시켰고, 포화 수성 $NaHCO_3$(5㎖)로 반응을 중단시켰다. 유기층을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×5㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 상응하는 플루오린화된 생성물(47㎎, 0.11㎜ol, 89% 수율, 부분입체이성질체의 혼합물)을 수득하였다.

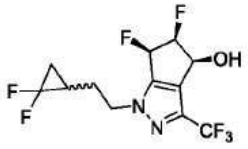
[0909] **단계 m.** 다이클로로메탄(2㎖) 중 단계 l로부터의 생성물의 냉각 용액(47㎎, 0.11㎜ol)에 0℃에서 $HClO_4$(aq. 70%, 0.4㎖)를 첨가하였다. 얻어진 이상 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 일단 TLC 분석이 완전한 전환을 나타냈다면, 반응물을 aq. $NaHCO_3$(2㎖)으로 조심해서 중화시키고, 생성물을 다이클로로메탄(2×10㎖)으로 추출하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의해 분획화하여 상응하는 부분입체이성질체 케톤을 별도로 수득하였다(제1 용리 이성질체(DIAST-1) - 18.0㎎ (0.05㎜ol, 45% 수율), 제2 용리 이성질체(DIAST-2) - 15.0㎎ (0.04㎜ol, 36% 수율).

[0910] **단계 n.** DIAST-1에 대해 프로토콜을 기재한다. DIAST-2의 환원에 대한 동일한 절차를 실행하였다.

[0911] 메탄올(0.50㎖) 및THF(0.50㎖) 중 단계 n으로부터의 케톤의 덜 극성인 부분입체이성질체(18.0㎎, 0.05㎜ol)의 용액에 $NaBH_4$(4.0㎎, 0.1㎜ol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 EtOAc(5㎖)로 희석시키고, 1M HCl(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc 구배)에 의한 정제로 알코올 생성물(15㎎, 0.04㎜ol, 83% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.8 (dd, *J* = 56.9, 4.3 Hz, 1H), 5.3 - 5.1 (m, 2H), 4.5 (dq, *J* = 11.6, 5.9, 4.6 Hz, 1H), 4.3 (dd, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 4.0 - 3.8 (m, 1H), 3.7 (tt, J = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 2.5 - 2.1 (m, 5H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.7, -78.9, -180.7, -199.8.

[0912] 더 극성인 부분입체이성질체(DIAST-2): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.80 (dd, J = 56.8, 4.3 Hz, 1H), 5.33 - 5.07 (m, 2H), 4.65 - 4.48 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.79 (m, 1H), 3.66 (td, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 3H), 2.18 - 1.98 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.7, -78.8, -180.4, -199.7.

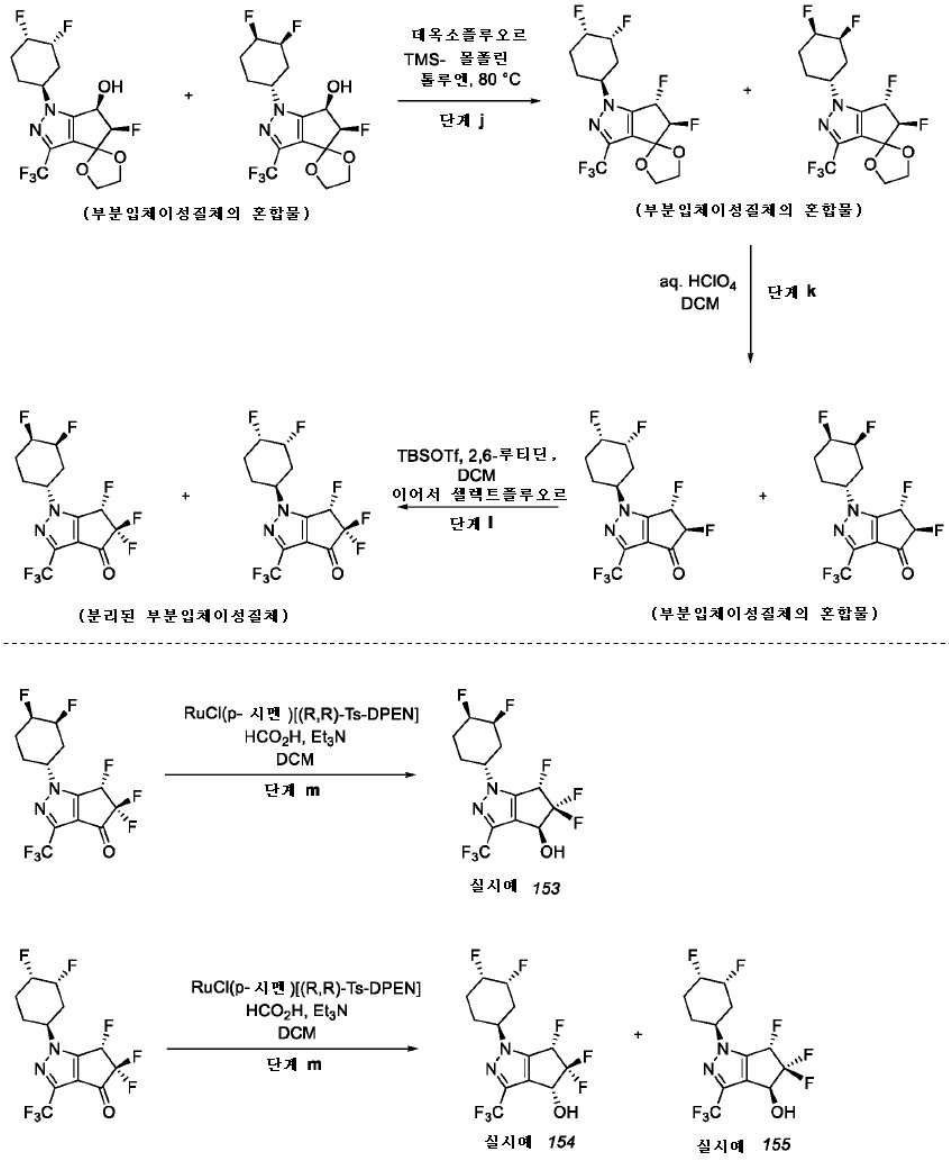
[0913] **실시예 152: (4*S*,5*S*,6*R*)-1-[2-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)에틸]-5,6-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[*c*]피라졸-4-올.**

[0914] 

[0915] 실시예 131에 기재한 것과 유사한 방식으로 단계 g로부터 얻은 중간체 및 라세미체 2-(2,2-다이플루오로사이클

로프로필)에탄올로부터 시작해서 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.74 (dd, J = 57.2, 4.5 Hz, 1H), 5.47 - 4.94 (m, 2H), 4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.22 - 1.88 (m, 2H), 1.58 - 1.29 (m, 2H), 1.02 - 0.69 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 ㎒, $CDCl_3$) δ -61.6, -61.7, -128.8 (d, J = 21.4 Hz), -129.2 (d, J = 21.0 Hz), -144.1, -144.5, -181.5 (d, J = 8.3 Hz), -181.7 (d, J = 8.2 Hz), -199.3 (d, J = 8.3 Hz), -199.5 (d, J = 8.3 Hz).

[0916] **실시예 153, 154 및 155: (4*S*,6*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5,6-트라이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올; (4*R*,6*S*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5,6-트라이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*,6*S*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5,6-트라이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올**



[0917]

[0918] 실시예 140, 단계 a 내지 i와 유사한 방식으로 단계 a에서 3,4-다이플루오로페놀을 사용하여 부분입체이성질체의 출발 혼합물을 제조하였다.

[0919] **단계 j**: TMS-몰폴린(4.30㎖, 23.9㎜ol, 7.10 당량)을 0℃에서 데옥소-플루오르(PhMe 중 50중량% 용액, 10.4㎖, 23.6㎜ol, 7.0 eq)에 첨가하였다. 후속적으로 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 이 시간 동안에 이는 점점 불균질하게 되었고, 백색 침전물이 형성되었다. 1시간 후에, 현탁액을 0℃에서 톨루엔(34㎖) 중 이전의 단계로부터 형성된 물질(1.30g, 3.37㎜ol, 1.0 당량)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고,

이어서, 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 완료 시, 반응을 포화 $NaHCO_3$(30㎖)로 중단시키고, EtOAc(50㎖)로 희석시켰다. 유기층을 분리시켰고, 수층을 EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축건조시켰다. 조질의 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 정제하여 다이플루오로피라졸(1.00g, 2.58mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

[0920] **단계 k**: CH_2Cl_2 (26㎖) 중 단계 j로부터의 생성물(1.00g, 2.58mmol, 1.0 당량)의 냉각시킨 용액에 0℃에서 $HClO_4$(aq. 70%, 2.6㎖, 1M)를 첨가하였다. TLC가 완전한 전환을 나타냈을 때 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 $NaHCO_3$(10㎖)로 조심해서 중화시키고, 생성물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 정제하여 케톤(0.82g, 2.38mmol, 92% 수율)을 수득하였다.

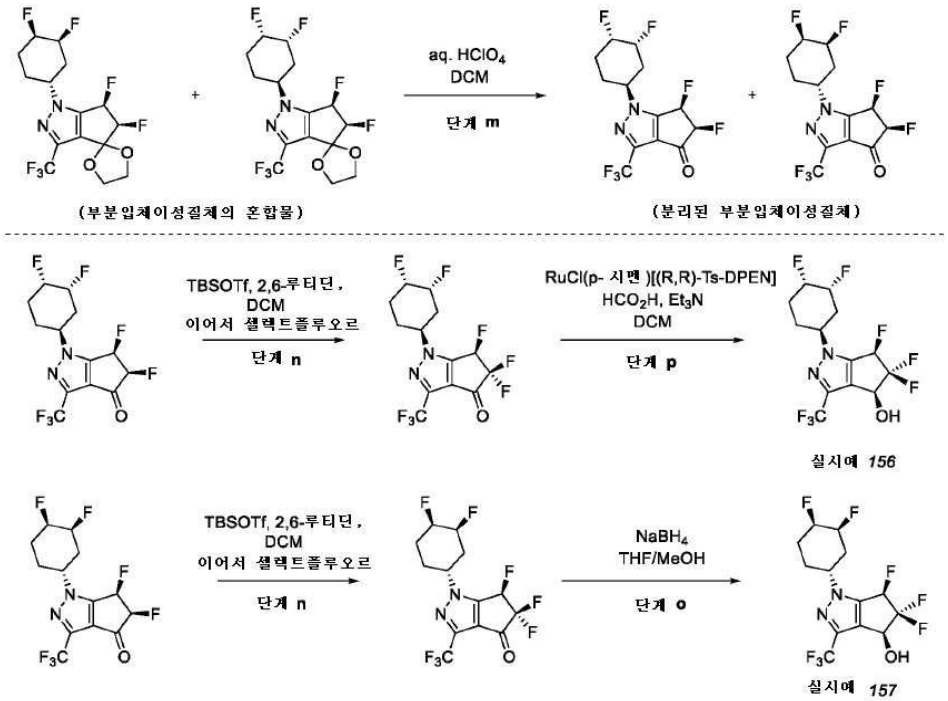
[0921] **단계 l**: CH_2Cl_2 (12㎖) 중 단계 k로부터의 생성물(0.82g, 2.38mmol, 1.0 당량) 및 2,6-루티딘(2.20㎖, 19.04mmol, 8.0 당량)의 용액에 TBSOTf(2.20㎖, 9.52mmol, 4.0 당량)를 실온에서 적가하였다. 얻어진 용액을 16시간 동안 교반하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 1M HCl(15㎖)로 세척하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 실릴 엔올 에터를 제공하였다. 이어서, 조질의 물질을 MeCN(12㎖) 중에 용해시키고, 셀렉트플루오르(1.90g, 5.24mmol, 2.2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 실온으로 냉각시키고, EtOAc(30㎖)로 희석하였다. 혼합물을 물(2×20㎖)로, 이어서, 염수(20㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 CH_2Cl_2, 0 내지 100%)에 의해 정제하였다. 둘째로, 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의한 정제로 부분입체이성질체를 분리시켰다: 제1 용리 부분입체이성질체(DIAST-1, 0.20g, 0.55mmol, 23% 수율) 및 제2 용리 부분입체이성질체(DIAST-2, 0.15g, 0.41mmol, 17%).

[0922] **DIAST-1에 대한 단계 m**: DCM(3.0㎖, 0.2M) 중 단계 l에서 처음 용리시킨 생성물(0.20g, 0.55mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCO_2H (62㎕, 1.65mmol, 3.0 당량) 및 Et_3N(0.15㎖, 1.10mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후에, RuCl(p-시멘)[(R,R)-TsDPEN](7mg, 0.011mmol, 0.02 당량)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 냉장고에서 밤새 유지하였다. 반응을 농축시켰고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, CH_2Cl_2 100%, 이어서, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 25%)에 의해 정제하여 알코올 생성물, 실시예 153 (68mg, 0.19, 34% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.88 (dd, J = 56.1, 7.0 Hz, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 5.27 - 5.03 (m, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 2H), 2.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 1H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

[0923] **DIAST-2에 대한 단계 m**: DCM(2.0㎖, 0.2M) 중 단계 l에서 두 번째로 용리시킨 생성물(0.15g, 0.41mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCO_2H (46㎕, 1.23mmol, 3.0 당량) 및 Et_3N(0.11㎖, 0.82mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후에, RuCl(p-시멘)[(R,R)-TsDPEN](6mg, 0.0082mmol, 0.02 당량)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 냉장고에서 밤새 유지하였다. 반응을 농축시켰고, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 20%)에 의한 조질의 잔사의 정제로 부분입체이성질체를 분리시켰다: 제1 용리 부분입체이성질체(DIAST-3, 13.5mg, 0.037mmol, 9% 수율) 및 제2 용리 부분입체이성질체(DIAST-4, 76mg, 0.21mmol, 51%). DIAST-3(실시예 154): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.60 (dd, J = 55.6, 9.4 Hz, 1H), 5.25 - 4.97 (m, 2H), 4.83 - 4.54 (m, 2H), 2.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.31 - 2.06 (m, 5H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1. DIAST-4 (실시예 155): ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 5.86 (ddd, J = 56.1, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 - 5.02 (m, 1H), 4.83 - 4.55 (m, 2H), 2.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.52 (tp, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 2.31 - 2.05 (m, 5H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

[0924] **실시예 156 및 157: (4*S*,6*R*)-1-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5,6-트라이플루오로-3-(트라이플**

루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올 및 (4*S*,6*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-다이플루오로사이클로헥실]-5,5,6-트라이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-4,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피라졸-4-올



[0925]

[0926] 실시예 140, 단계 a 내지 l와 유사한 방식으로 단계 a에서 3,4-다이플루오로페놀을 사용하여 부분입체이성질체의 출발 혼합물을 제조하였다.

[0927] **단계 m**: CH_2Cl_2(155㎖) 중 물질(6.00g, 15.45mmol, 1.0 당량)의 냉각시킨 용액에 0℃에서 $HClO_4$(aq. 70%, 15.5㎖, 1M)를 첨가하였다. TLC가 완전한 전환을 나타냈을 때 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 $NaHCO_3$(50㎖)로 조심해서 중화시키고, 생성물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의한 정제로 부분입체이성질체를 분리시켰다: 제1 용리 부분입체이성질체(DIAST-1, 1.20g, 3.49mmol, 23% 수율) 및 제2 용리 부분입체이성질체(DIAST-2, 1.50g, 4.36mmol, 28%).

[0928] **DIAST-1에 대한 단계 n**: CH_2Cl_2 (1.50㎖) 중 단계 m에서 처음 용리시킨 생성물(0.10g, 0.29mmol, 1.0 당량) 미 2,6-루티딘(0.27㎖, 2.32mmol, 8.0 당량)의 용액에 TBSOTf(0.27㎖, 1.16mmol, 4.0 당량)를 실온에서 적가하였다. 얻어진 용액을 16시간 동안 교반하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 1M HCl(2㎖)로 세척하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 실릴 엔올 에터를 제공하였다. 이어서, 조질의 물질을 MeCN(1.50㎖) 중에 용해시키고, 셀렉트플루오르(0.23g, 0.64mmol, 2.2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 실온으로 냉각시키고, EtOAc(5㎖)로 희석하였다. 혼합물을 물(2×5㎖)로, 이어서, 염수(5㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 30%)에 의해 정제하였다. 둘째로, 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 CH_2Cl_2, 0 내지 100%)에 의한 정제로 케톤(50mg, 0.14mmol, 46%)을 수득하였다.

[0929] **단계 o**: 메탄올(0.70㎖, 0.20M) 및 THF(0.70 ㎖, 0.20M) 중 DIAST-1에 대한 단계 n으로부터의 생성물(50mg, 0.14mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(10mg, 0.28mmol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(3㎖)로 희석시켰고, 1M HCl(3㎖)로 세척하였다. 유기층을 염수(3㎖)로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 정제하였다. 둘째로, 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 CH_2Cl_2, 0 내지 100%)에 의한 정제로 알코올 생성물, 실시예 156(28mg, 0.077mmol, 56%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.61

(dd, J = 55.6, 9.4 Hz, 1H), 5.27 - 4.99 (m, 2H), 4.84 - 4.55 (m, 2H), 2.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.53 (qq, J = 8.6, 6.0, 4.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.26 (m,12H), 2.26 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 1H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

[0930] **DIAST-2에 대한 단계 n**: CH_2Cl_2 (1.20㎖) 중 단계 m에서 두 번째로 용리시킨 생성물(80mg, 0.23mmol, 1.0 당량) 및 2,6-루티딘(0.21㎖, 1.86mmol, 8.0 당량)의 용액에 TBSOTf(0.21㎖, 0.92mmol, 4.0 당량)를 실온에서 적가하였다. 얻어진 용액을 16시간 동안 교반하였고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시켰고, 수성상을 1M HCl(2㎖)로 세척하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 실릴 엔올 에터를 제공하였다. 이어서, 조질의 물질을 MeCN(1.20㎖) 중에 용해시키고, 셀렉트플루오르(0.18g, 0.51mmol, 2.2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 실온으로 냉각시키고, EtOAc(5㎖)로 희석하였다. 혼합물을 물(2×5㎖)로, 이어서, 염수(5㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시켰고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축건조시켰다. 조질의 생성물을 칼럼(SiO_2, 헥산 중 CH_2Cl_2, 0 내지 100%)에 의해 정제하여 케톤(30mg, 0.083mmol, 36%)을 수득하였다.

[0931] **단계 p**: DCM(0.42㎖, 0.2M) 중 DIAST-2에 대한 단계 n으로부터의 생성물(30mg, 0.083mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCO_2H(9.4㎕, 0.25mmol, 3.0 당량) 및 Et_3N(34㎕, 0.25mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후에, RuCl(p-시멘)[(R,R)-TsDPEN](5mg, 0.008mmol, 0.10 당량)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 냉장고에서 밤새 유지하였다. 반응을 농축시켰고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 EtOAc, 0 내지 60%)에 의해 정제하여 알코올 생성물, 실시예 157(68mg, 0.19, 34% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.60 (dd, J = 55.6, 9.4 Hz, 1H), 5.25 - 4.98 (m, 3H), 4.85 - 4.54 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 2H), 2.35 - 1.98 (m, 6H). $C_{13}H_{12}F_8N_2O$에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산치 365.1, 실측치 365.1.

[0932] **생물학적 실시예**

[0933] **HIF-2α 루시퍼라제 786-0 세포주의 생성:**

[0934] 제조업자의 가이드라인에 따라 Cignal Lenti HIF Luc 리포터 렌티바이러스(CLS-007L, Qiagen)를 이용하여 786-0 세포(ATCC, CRL-1932)를 형질도입함으로써 안정한 세포주를 생성하였다. 간략하게, 0.3×106개의 786-0 세포를 24시간 동안 렌티바이러스를 이용하여 25의 감염다중도(MOI)로 형질도입하였다. 형질도입 후에, 세포에 신선한 RPMI 1640 배지(카탈로그 번호 11875085, Thermo Fisher)로 보충하고, 이를 10% FBS(카탈로그 번호 A3160502, Gibco), 2mM GlutaMAX™(카탈로그 번호 35050-061, Invitrogen) 및 100 단위의 페니실린 및 100㎍의 스트렙토마이신/㎖(카탈로그 번호 15070063, Thermo Fisher)를 다시 24시간 동안 보충하였다. 4㎍/㎖의 퓨로마이신을 함유하는 세포 배지에서 항생제 선택을 수행하였다. 7일의 항생제 선택 후에, 살아있는 세포의 안정한 풀(pool)을 확장시키고, 루시퍼라제 리포터 분석에서 사용하였다.

[0935] **HIF-2α 루시퍼라제 리포터 분석(무혈청):**

[0936] 제1일에, Opti-MEM™(카탈로그 번호 31985088, Thermo Fisher)에서 20㎕의 HIF-Luc-786-0 세포를 384 웰 백색 불투명 플레이트(Corning 3570)의 각 웰에 파종하였고, 37℃ 및 5% CO_2에서 인큐베이션시켰다. Opti-MEM™에서 20 마이크로리터의 2× 시험 화합물을 4시간의 인큐베이션 후에 세포에 첨가하였다. 최종 분석 조건은 1% DMSO에서 웰당 20,000개의 세포를 50μM 내지 0μM 범위의 시험 화합물 농도로 포함하였다. 37℃ 및 5% CO_2에서 20시간 인큐베이션 후에, 제조업자의 권장 절차에 따라 ONE-Glo™ 루시퍼라제 분석 시약(E6110, Promega)을 사용하여 루시퍼라제 활성을 결정하였다. 간략하게, 40㎕의 ONE-Glo™ 루시퍼라제 시약을 각 웰에 첨가하였고, Envision 2102 Multilabel Reader를 사용하여 루시퍼라제 신호를 측정하였다. 각 시험 웰에서 최대 활성 백분율을 DMSO(최대 활성) 및 세포 대조군 웰(기준선 활성)에 기반하여 계산하였다. 시험 화합물의 IC_{50} 값을 표준 4모수 적합 방정식을 사용하여 적합화한 화합물 용량 반응 곡선으로부터 결정하였다.

[0937] **HIF-2α 루시퍼라제 리포터 분석(혈청):**

[0938] 1% 페니실린-스트렙토마이신, 1% GlutaMAX™, 10% FBS-One Shot(GIBCO) 및 4ug/㎖의 퓨로마이신(Invitrogen)으로 보충한 RPMI 1640 (GIBCO) 배지를 사용하여 활성 배양물에서 HRE-루시퍼라제 안정 리포터 786-0 세포주를 유

지하였다. 분석일에, 세포를 StemPro™ Accutase™ 세포 해리 시약(GIBCO)을 사용하여 세포를 채취하고, Opti-MEM™(GIBCO)에서 밀리리터당 1백 5십만개의 세포에서 재현탁시켰다. 20㎕/웰의 재현탁 세포를 384 백색 조직 배양물-처리 마이크로플레이트(Corning)에 제공하였고, 37℃, 5% CO_2에서 3시간 동안 인큐베이션시켰다. 40㎕/웰의 100% 인간 혈청을 함유하는 Greiner 플레이트(Bioreclamation IVT)에 100% DMSO 중 0.8㎕의 화합물을 제공함으로써 화합물을 제조하였다. 3시간 후에, 500 RPM에서 30초 동안 원심분리를 통해 배지를 제거하였고, 인간 혈청에서 희석시킨 30㎕/웰의 화합물을 첨가하였다. 플레이트를 밤새 37℃, 5% CO_2에서 인큐베이션시켰다. 다음 날, ONE-Glo™을 공급사 지침에 따라 제조하였다. 인큐베이터로부터 세포 플레이트를 제거하였고, 500 RPM에서 30초 동안 원심분리를 사용하여 플레이트로부터 인간 혈청을 제거하였다. 인간 혈청의 제거 후에, 40㎕/웰의 실온 Opti-MEM™을 플레이트에 첨가하였고, 실온으로 2시간 동안 평형상태로 만들었다. 40㎕/웰의 ONE-Glo™ 시약을 첨가하였고, 10분 동안 인큐베이션시킨 후에 Envision(PerkinElmer)상의 발광을 판독하였다. 4-모수 로지스틱 방정식을 사용하여 데이터를 분석하여 IC_{50}을 생성하였다.

[0939] **HIF-2α 섬광 근접 측정법(Scintillation Proximity Assay: SPA) 결합 분석:**

[0940] 삼중수소 표지된 화합물 N-(3-클로로페닐)-4-나이트로-2,1,3-벤조옥사다이아졸-5-아민을 American Radiolabeled Chemicals Inc.로부터 얻었고, 구리 킬레이트 PVT SPA 비드를 PerkinElmer (Cat#RPNQ0009)로부터 얻었다. 바이오틴 태그된 HIF-2α 단백질 함유 PAS-B 도메인(240-350)을 제조하였고, 사내에서 정제하였다.

[0941] DMSO 중에서 가용화된 화합물을 HP D300 디스펜서를 사용하여 백색 384-웰 폴리스타이렌 비결합 편평 투명 바닥 플레이트(Greiner Bio-One, Cat# 781903)에 제공하였다. 완충제(25mM Tris-HCl, pH 7.4, 150mM NaCl, 0.15% BSA 및 0.001% Tween 20) 중 10마이크로리터의 바이오틴일화된 HIF-2α 단백질을 화합물 웰에 첨가하였고, 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 10 마이크로리터의 SPA 비드 혼합물을 웰에 첨가하였고, 추가 45분 동안 인큐베이션시킨 후에, 10㎕의 ^{3}H-트레이서 용액과 인큐베이션시켰다. 최종 분석 조건은 50nM HIF-2α 단백질, 25nM의 방사성표지된 트레이서 및 웰당 3㎍의 비드를 2% DMSO 중 화합물과 함께 포함하였다. 발광 검출을 위해 MicroBeta 마이크로플레이트 계수기(PerkinElmer)를 사용하여 플레이트를 판독하였다. 시험 화합물의 IC_{50} 값을 표준 4 모수 적합 방정식을 사용하여 적합화한 화합물 용량 반응 곡선으로부터 결정하였고, 표 2에 보고한다.

[0942] 아래의 표 2에서, 특정 실시예/용리 분획에 대한 절대 입체 화학이 아직 결정된 적이 없을 때, 항목에는 시험 분획(예를 들어, "DIAST-1" 또는 "DIAST-2")뿐만 아니라 관련 실시예 번호를 열거한다. 표 1을 참조하여, "a" 또는 "b"로 끝나는 예시적인 숫자는 1개 초과의 이성질체를 갖는 용리 분획을 지칭한다. 따라서, 이러한 실시예에 대한 시험 용리 분획은 하나 초과의 이성질체를 포함하고, 표 2에 실시예 번호만에 의해 보고한다.

표 2

선택 화합물의 효력
SPA의 경우, Luc 및 혈청 효력: 100nM 미만(+++),
100nM 내지 1μM (++), 1μM 초과(+)

실시예 #	HIF-2α 섬광 근접 측정법 (SPA)	HIF-2α 루시퍼라제 분석 (Luc)	혈청 효력	혈청 이동 (근사치)
1	++	+	+	2
2	++	++	+	13
3	++	++	++	1
4	n.d.	+	-	-
5	++	++	+	18
6	n.d.	+	-	-
7	+++	+++	++	5
8	n.d.	+++	++	4
9	+	+	-	-
10	+	+	-	-
11	n.d.	++	+++	6
12	n.d.	+++	+++	5
13	n.d.	++	++	2
14	n.d.	+++	+++	6
15	n.d.	+++	+++	6
16	++	++	+	22
17	+++	+++	++	5
18	n.d.	++	++	4
19	n.d.	+	-	-
20	+++	+++	++	7

[0943]

실시예 #	**HIF-2α** 섬광 근접 측정법 **(SPA)**	**HIF-2α** 루시퍼라제 분석 **(Luc)**	혈청 효력	혈청 이동 (근사치)
21	++	++	+	3
22	++	++	+	10
23/24 DIAST-1	++	++	+	6
23/24 DIAST-2	++	++	+	10
25	+	+	-	-
26/27 DIAST-1	n.d.	+	-	-
26/27 DIAST-2	n.d.	++	+	10
28	n.d.	+	-	-
29	n.d.	+	-	-
30	n.d.	+++	++	8
31	++	++	+	7
32	++	+++	++	10
33	++	++	+	9
34	n.d.	+	-	-
35	n.d.	+	-	-
36	++	++	-	-
37	+	+	-	-
38	+++	++	++	8
39	++	++	+	>39
40	++	++	+	31

[0944]

실시예 #	HIF-2α 섬광 근접 측정법 (SPA)	HIF-2α 루시퍼라제 분석 (Luc)	혈청 효력	혈청 이동 (근사치)
41	+++	+++	++	12
42	++	++	+	6
43	n.d.	++	+	17
44	++	++	+	6
45	++	+	-	-
46	++	++	++	2
47	+	+	-	-
48	n.d.	+	-	-
49	++	++	+	7
50	+	+	-	-
51	n.d.	++	++	3
52	n.d.	++	+	7
53	n.d.	+++	++	7
54	n.d.	++	+	5
55	n.d.	++	++	1
56	n.d.	++	++	2
57	n.d.	++	++	2
58	+++	+++	++	3
59	n.d.	++	+	7
60	+	+	+	3

[0945]

실시예 #	HIF-2α 섬광 근접 측정법 (SPA)	HIF-2α 루시퍼라제 분석 (Luc)	혈청 효력	혈청 이동 (근사치)
61	n.d.	+++	+++	5
62	n.d.	++	++	2
63	n.d.	++	+	4
64	n.d.	+++	+	12
65	n.d.	++	+	11
66	n.d.	+++	++	6
67	n.d.	++	++	7
68	n.d.	+++	-	-
69	n.d.	+	-	-
70	n.d.	++	++	0
71	n.d.	+++	+	18
72/73 DIAST-1	n.d.	+++	++	8
72/73 DIAST-2	n.d.	+++	++	3
74	n.d.	+++	+	6
75	n.d.	+++	+	5
76	n.d.	++	+	17
77	n.d.	+++	+	10
78	n.d.	+++	+	8
79	n.d.	+++	+	13
80	n.d.	++	+	>41

[0946]

실시예 #	HIF-2α 섬광 근접 측정법 (SPA)	HIF-2α 루시퍼라제 분석 (Luc)	혈청 효력	혈청 이동 (근사치)
81	n.d.	++	+	49
82	n.d.	++	+	23
83	n.d.	++	+	3
84	n.d.	++	+	2
85	n.d.	++	+	6
86	n.d.	++	++	3
87	n.d.	++	+	7
88	n.d.	+++	++	6
89	n.d.	+++	++	7
90 DIAST-1	n.d.	+++	++	6
91 DIAST-2	n.d.	+++	+	9
92/93 DIAST-1	n.d.	+++	-	-
92/93 DIAST-1	n.d.	+++	-	-
94/95 DIAST-1	n.d.	+++	+	17
94/95 DIAST-2	n.d.	+++	+	23
96	n.d.	+++	+	7
97/98 DIAST-1	n.d.	++	+	23
97/98 DIAST-2	n.d.	+++	-	-
99	n.d.	+++	++	3
100	n.d.	++	+	4

[0947]

실시예 #	HIF-2α 섬광 근접 측정법 (SPA)	HIF-2α 루시퍼라제 분석 (Luc)	혈청 효력	혈청 이동 (근사치)
101	n.d.	+++	+	11
102	n.d.	++	+	17
103	n.d.	+	+	7
104	n.d.	++	+	20
105	n.d.	+	-	-
106	n.d.	++	++	1
107	n.d.	+++	-	-
108	n.d.	+++	+	19
109	n.d.	++	++	4
110	n.d.	+++	+	225
111	n.d.	+++	+	9
112	n.d.	+++	+	17
113	n.d.	+++	+	14
114	n.d.	++	+	27
115	n.d.	++	+	45
116	n.d.	+++	+	73
117	n.d.	+++	+	>62
118	n.d.	+++	+	119
119	n.d.	+++	+	73
120	n.d.	+++	++	4

[0948]

실시예 #	HIF-2α 섬광 근접 측정법 (SPA)	HIF-2α 루시퍼라제 분석 (Luc)	혈청 효력	혈청 이동 (근사치)
121	n.d.	+++	+	11
122	n.d.	+++	+	6
123	n.d.	++	+	12
124	n.d.	+++	+	11
125/126 DIAST-1	n.d.	++	+	9
125/126 DIAST-2	n.d.	++	+	5
127	n.d.	+	+	3
128	n.d.	++	+	4
129/130 DIAST-1	n.d.	++	+	18
129/130 DIAST-2	n.d.	++	+	17
131	n.d.	+++	+++	2
132	n.d.	+++	+	8
133	n.d.	+++	++	5
134	n.d.	+++	+	13
135	n.d.	+++	+	12
136/137 DIAST-1	n.d.	+++	+	4
136/137 DIAST-2	n.d.	+++	++	7
138	n.d.	+++	+	9
139	n.d.	+++	+	6
140	n.d.	+++	++	3

[0949]

실시예 #	HIF-2α 섬광 근접 측정법 (SPA)	HIF-2α 루시퍼라제 분석 (Luc)	혈청 효력	혈청 이동 (근사치)
141/142 DIAST-1	n.d.	++	++	4
141/142 DIAST-2	n.d.	++	++	3
143	n.d.	++	+	9
144/145 DIAST-1	n.d.	++	+	3
144/145 DIAST-2	n.d.	++	++	3
146/147 DIAST-1	n.d.	+++	+++	5
146/147 DIAST-2	n.d.	+++	++	8
148/149 DIAST-1	n.d.	+++	+++	9
148/149 DIAST-2	n.d.	+++	++	12
150/151 DIAST-1	n.d.	++	+	5
150/151 DIAST-2	n.d.	+	-	-
152	n.d.	++	++	3
153	n.d.	++	+	18
154	n.d.	+++	++	9
155	n.d.	+	-	-
156	n.d.	+++	++	8
157	n.d.	+++	+++	3

[0950]

[0951] 앞서 언급한 개시내용은 이해의 명확함을 목적으로 예시 및 실시예로 일부 상세하게 기재하였지만, 당업자라면 특정 변화 및 변형이 첨부하는 청구범위의 범주 내에서 실행될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 본 출원과 본 명세서에 제공된 참고문헌 간에 모순이 존재하는 경우에, 본 출원이 우세할 것이다.