



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월05일

(11) 등록번호 10-2777062

(24) 등록일자 2025년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7016208
(22) 출원일자(국제) 2019년11월11일
심사청구일자 2022년11월08일
(85) 번역문제출일자 2021년05월27일
(65) 공개번호 10-2021-0091726
(43) 공개일자 2021년07월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/059677
(87) 국제공개번호 WO 2020/100011
국제공개일자 2020년05월22일
(30) 우선권주장
62/760,995 2018년11월14일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20140171430 A1
J. Med. Chem., 2015, 58(14), pp. 5620-5636.

(73) 특허권자
얀센 파마슈티카 엔브이
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
디프레, 도미니크 폴 미셸
벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30
마차, 키란
벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

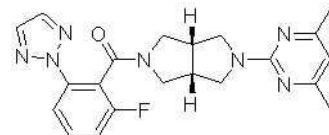
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **오렉신 수용체 조절제로서의 융합 헤테로사이클릭 화합물을 제조하는 개선된 합성 방법**

(57) 요약

상업적 제조에 유용한, (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-



일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 제조 방법이 기재된다. 상기 화합물은 오렉신 수용체 조절제이며, 오렉신 활성화에 의해 매개되는 질환 상태, 장애, 및 병태, 예컨대 불면증 및 우울증의 치료를 위한 약제학적 조성물 및 방법에 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

C07D 413/04 (2013.01)

(72) 발명자

휴이가에르츠, 앤디 조세피나 조아네스

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30

모엔스, 루크 조제프 라파엘

벨기에 2340 비어세 투른호우트세베크 30

가라, 디네쉬

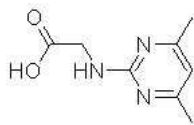
미국 뉴욕주 08869 래리턴 피오박스 300 루트 202

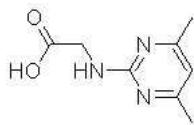
유에스 920

명세서

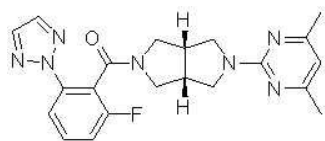
청구범위

청구항 1

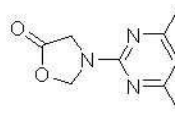


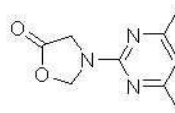
a) (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신 의 옥사졸리딘화 단계를 포함하는,

((((3a*R*,6a*S*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피콜로[3,4-*c*]피콜-2(1*H*)-일)(2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄

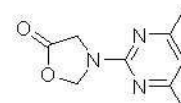


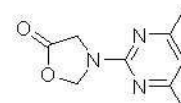
의 제조 방법으로서,

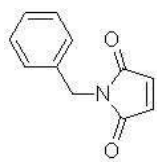


상기 옥사졸리딘화는 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

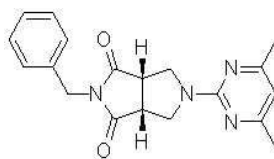


제1항에 있어서, 250℃ 초과 의 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 1-



벤질-1*H*-피콜-2,5-다이온

과 반응시켜 (3a*R*,6a*S*)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하

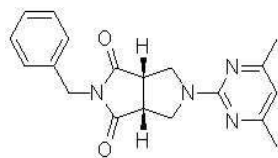


이드로피콜로[3,4-*c*]피콜-1,3(2*H*,3a*H*)-다이온

을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

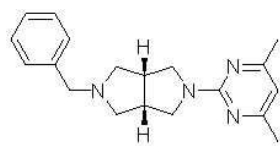
청구항 3

제2항에 있어서, (3a*R*,6a*S*)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피콜로[3,4-*c*]피콜-



1,3(2*H*,3a*H*)-다이온

을 환원시켜 (3a*R*,6a*S*)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥



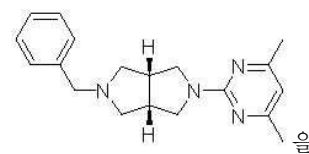
사하이드로피콜로[3,4-*c*]피콜

을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

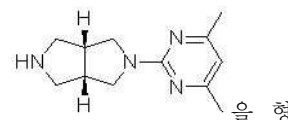
청구항 4

제3항에 있어서, 10%(w/w) Pd/C 및 암모늄 포르메이트에 의해

(3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤

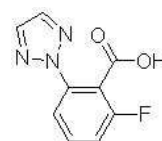


탈보호하여 (3aR,6aS)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.



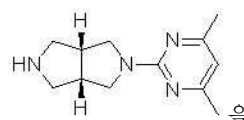
청구항 5

제4항에 있어서, SOCl₂에 의해 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산



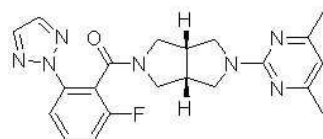
으로 (3aR,6aS)-

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤



아미드화하여

((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-

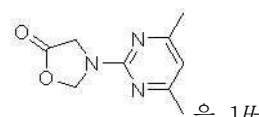


1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

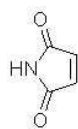
을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

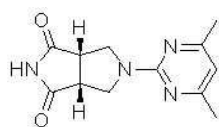
제1항에 있어서, 250℃ 초과 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온



피롤-2,5-다이온과 반응시켜 (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피



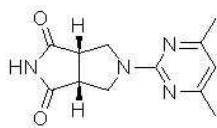
롤-1,3(2H,3aH)-다이온



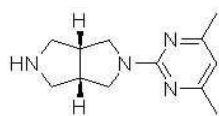
을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이



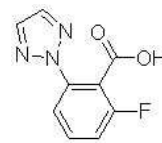
온을 환원시켜 (3aR,6aS)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤



을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

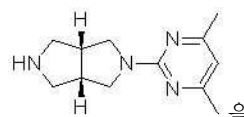
청구항 8

제7항에 있어서, SOCl_2 에 의해 2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산



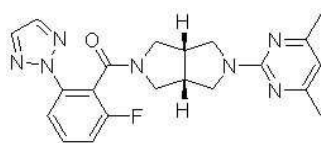
으로 (3*aR*,6*aS*)-

2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤



아미드화하여

((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2-플루오로-6-(2*H*-



1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온이 상기 1-벤질-1*H*-피롤-2,5-다이온과의 반응 전에 단리되지 않는 방법.

청구항 10

제2항에 있어서, 상기 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온이 상기 1-벤질-1*H*-피롤-2,5-다이온과의 반응 전에 단리되는 방법.

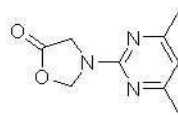
청구항 11

제6항에 있어서, 상기 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온이 상기 1*H*-피롤-2,5-다이온과의 반응 전에 단리되지 않는 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 상기 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온이 상기 1*H*-피롤-2,5-다이온과의 반응 전에 단리되는 방법.

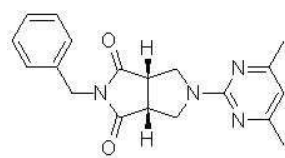
청구항 13



3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 인 화합물.

청구항 14

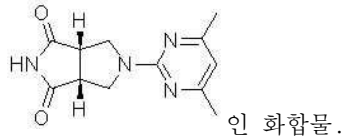
(3*aR*,6*aS*)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-1,3(2*H*,3*aH*)-다이온



인 화합물.

청구항 15

(3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 오렉신 수용체의 조절 및 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환 상태, 장애, 및 병태의 치료에 유용한 화합물인 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논을 제조하는 합성 방법에 관한 것이다.

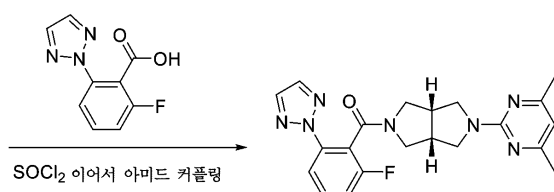
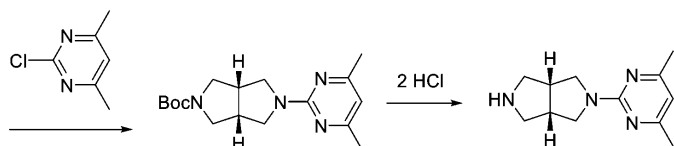
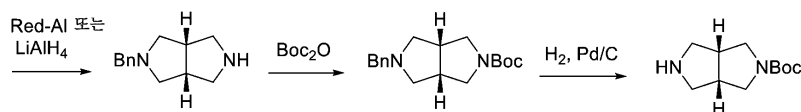
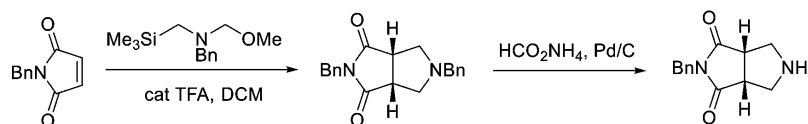
배경 기술

[0002] 오렉신(또는 하이포크레틴) 신호전달은 2개의 수용체 및 2개의 펩티드 작용제에 의해 매개된다. 이하 오렉신으로 지칭되는 2개의 오렉신 펩티드(오렉신 A 및 오렉신 B)는 오렉신-1 수용체 및 오렉신-2 수용체로 명명된 2개의 고친화도 수용체에 결합한다. 오렉신-1 수용체는 오렉신 A에 대하여 선택적인 한편, 오렉신-2 수용체는 유사한 친화도로 둘 모두의 오렉신에 결합한다. 오렉신은 동일한 유전자인 프리프로 오렉신의 절단 산물이다. 프리프로-오렉신을 발현하는 중추신경계 뉴런에서, 오렉신이 생성되는 전구체는 뇌궁주위 핵, 배측(dorsal) 시상하부, 및 외측(lateral) 시상하부에서 발견된다(문헌[C. Peyron et al., *J. Neurosci.*, 1998, 18(23), 9996-10015]). 이들 핵의 오렉신성 세포는 뇌의 많은 영역으로 돌출되어, 앞쪽으로 후각 망울까지, 그리고 뒤쪽으로 척수까지 연장된다(문헌[van den Pol, A.N. et al., *J. Neuroscience.*, 1999, 19(8), 3171-3182]).

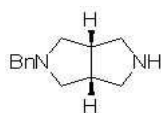
[0003] 본 명세서에서 참고문헌의 인용은 그러한 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 전체적으로 참고로 포함된다.

[0004] 치환된 다이아자-바이사이클릭 화합물은 활성 중추신경계 제제(국제 특허 공개 제W02001081347호, 2001년 11월 1일; 제US2002/0019388호, 2002년 2월 14일), α7 아세틸콜린 수용체 조절제(제US2005/101602호, 2005년 5월 12일; 제US2005/0065178호, 2005년 3월 24일, 및 문헌[Frost et al, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49(26), 7843-7853]), 인지 장애의 치료를 위한(제W02008067121호, 2008년 6월 5일), 그리고 인지 개선을 위한(제W0 2006 124897호, 2006년 11월 23일, 및 제US20060258672호, 2006년 11월 16일) 프롤린 수송체 억제제로서, 암을 포함하는 안드로겐 수용체 관련 병태의 치료를 위한 안드로겐 수용체 리간드(제W02009081197호, 2009년 7월 2일)로서, 그리고 암, 신경퇴행성 질환, 및 자가면역 질환의 치료를 위한 히스톤 데아세틸라제 억제제(제W020060123121호, 2006년 11월 23일)로서 보고되어 있다.

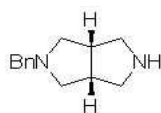
[0005] 개발된 화합물들 중에서, (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논이 오렉신-2 수용체의 억제제로서 작용하며 수면 장애 및 주요 우울증 질환의 치료에 유용한 것으로 확인되었다(제US 8,653,263 B2호). 원래의 합성은, 4개의 보호기 조작 단계를 포함하는, 구매가능한 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온으로부터의 8개 단계의 선형 순서를 가졌다(하기 반응식).



[0006]



[0007]

(3aR,6aS)-2-벤질옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 중간체,  를 제조하기 위한 다른 다단계 노력이 보고되어 있다(문헌[*Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *18*, 592], 및 문헌[*J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5620]). 그러나, (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논의 경제적인 상업 생산을 위해서는 개선된 합성이 필요하였다.

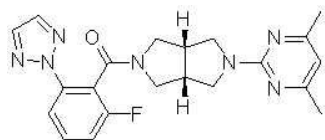
[0008]

제조 비용을 감소시키기 위해 더 적은 보호기 단계 및 더 짧은 전체적 반응 순서를 이용하여 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논을 제조하기 위한 방법을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

발명의 내용

[0009]

본 발명은 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논

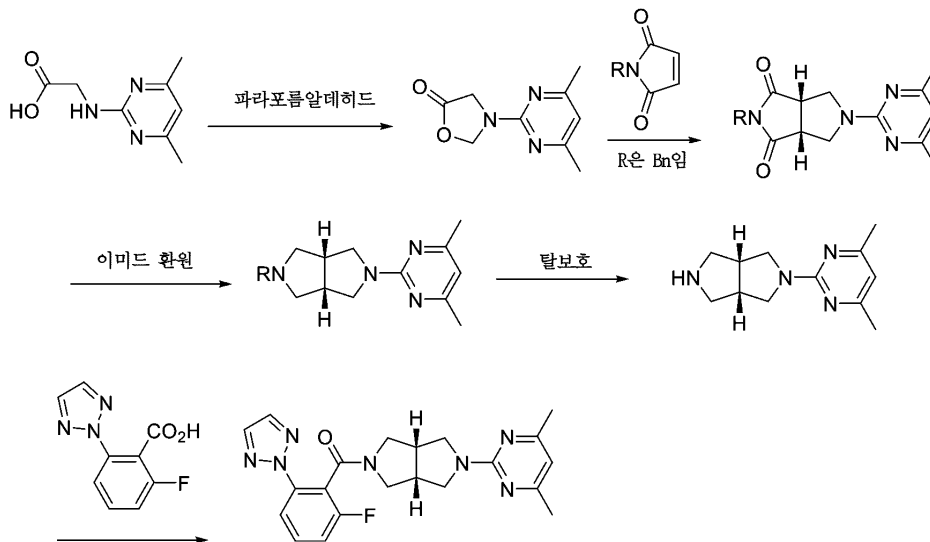


[0010]

의 제조 방법을 포함한다.

[0011]

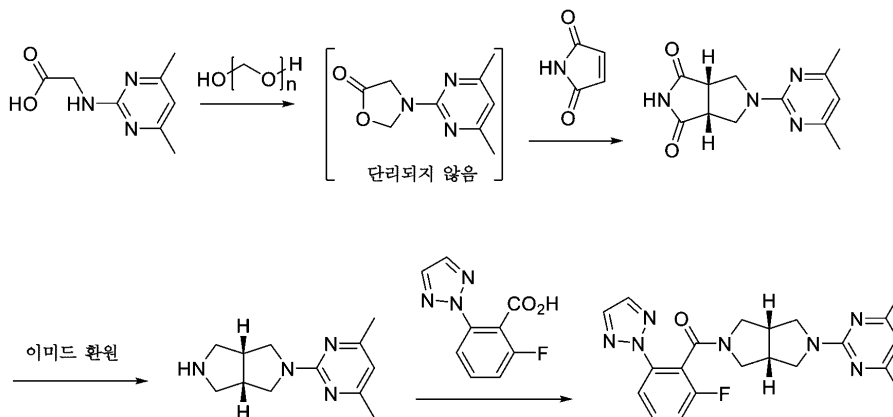
여기서 4,6-다이메틸피리미드-2-일 기의 초기 설치는 3개의 보호기 조작 단계에 대한 필요성을 제거하여, 구매 가능한 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온으로부터의 선형 단계를 4개 단계로 감소시킨다.



[0012]

[0013]

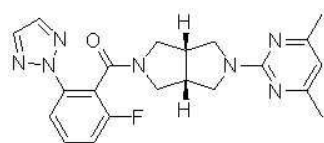
본 발명의 다른 실시 형태에서는, 보호기가 전적으로 제거되고, 구매가능한 1*H*-피롤-2,5-다이온으로부터의 선행 순서는 단 3개의 단계로 감소된다.



[0014]

[0015]

본 발명은 (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은



[0016]

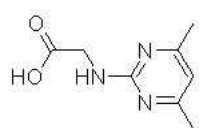
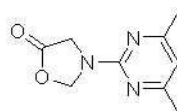
의 제조 방법을 포함하며,

[0017]

상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

[0018]

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신



[0019]

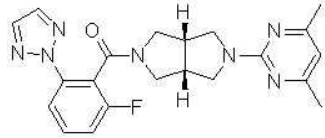
을 옥사졸리딘화하는 단계.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

본 발명은 (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2-플루오로-

6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논



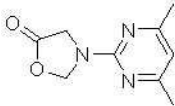
[0021]

의 제조 방법을 포함하며,

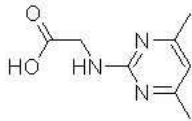
[0022]

상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

[0023]

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

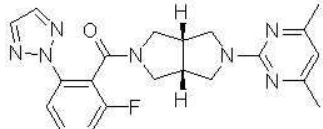
[0024]

 을 옥사졸리딘화하는 단계.

[0025]

본 발명의 다른 실시 형태는 (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논

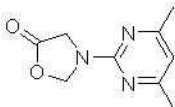
[0026]

 의 제조 방법이며,

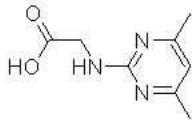
[0027]

상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

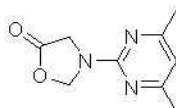
[0028]

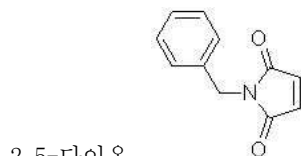
a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

[0029]

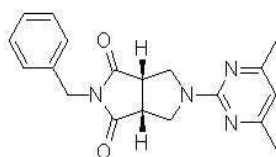
 을 옥사졸리딘화하는 단계;

[0030]

b) 250℃ 초과인 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 1-벤질-1*H*-피롤-



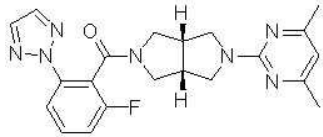
2,5-다이온 과 반응시켜 (3*aR*,6*aS*)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로



[3,4-*c*]피롤-1,3(2*H*,3*aH*)-다이온 을 형성하는 단계.

[0031]

본 발명의 다른 실시 형태는 (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논

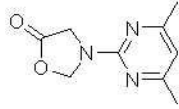


[0032]

의 제조 방법이며,

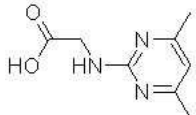
[0033]

상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:



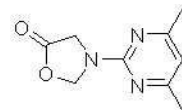
[0034]

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신



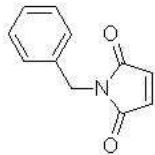
[0035]

을 옥사졸리딘화하는 단계.



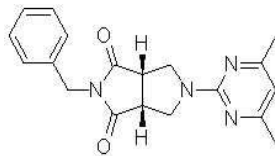
[0036]

b) 250℃ 초과인 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 1-벤질-1H-피롤-



2,5-다이온

과 반응시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로

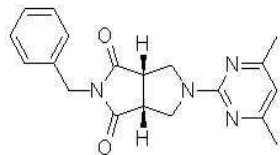


[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

을 형성하는 단계.

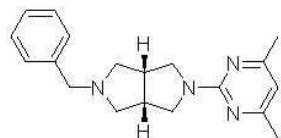
[0037]

c) (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온



을 환원시켜

(3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로

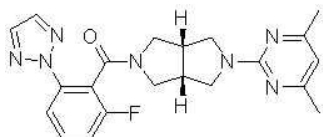


[3,4-c]피롤

을 형성하는 단계.

[0038]

본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

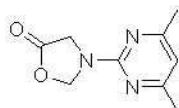


[0039]

의 제조 방법이며,

[0040]

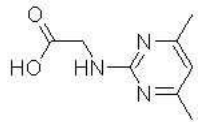
상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:



[0041]

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알

데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

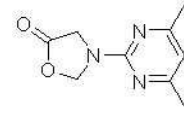


[0042]

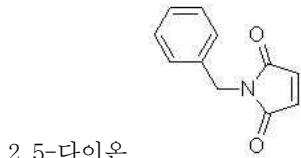
을 옥사졸리딘화하는 단계;

[0043]

b) 250℃ 초과와 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온

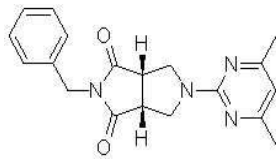


을 1-벤질-1H-피롤-



2,5-다이온

과 반응시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로

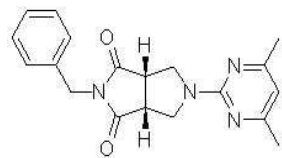


[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

을 형성하는 단계;

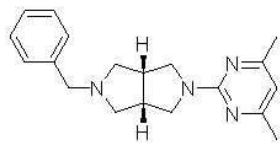
[0044]

c) (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로 [3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온



을 환원시켜

(3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로

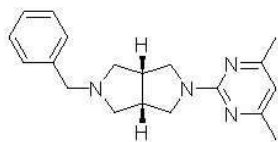


[3,4-c]피롤

을 형성하는 단계;

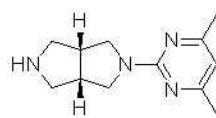
[0045]

d) 10%(w/w) Pd/C 및 암모늄 포르메이트에 의해 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로



피롤로 [3,4-c]피롤

을 탈보호하여 (3aR,6aS)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로

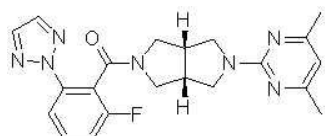


드로피롤로 [3,4-c]피롤

을 형성하는 단계.

[0046]

본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로 [3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은



[0047]

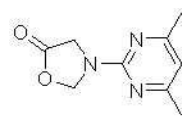
의 제조 방법이며,

[0048]

상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

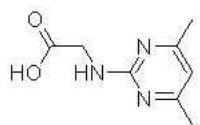
[0049]

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온



을 얻기 위한 포름알데히드 또는 과라포름알

데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

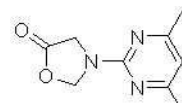


[0050]

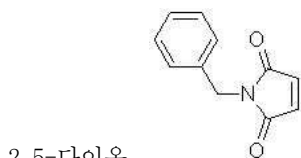
을 옥사졸리딘화하는 단계;

[0051]

b) 250℃ 초과와 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온

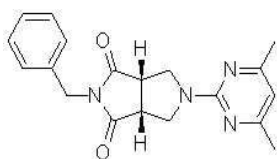


을 1-벤질-1H-피롤-



2,5-다이온

과 반응시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로

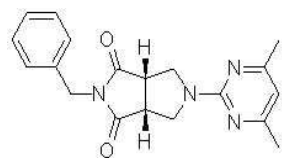


[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

을 형성하는 단계;

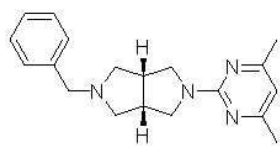
[0052]

c) (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로 [3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온



을 환원시켜

(3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로

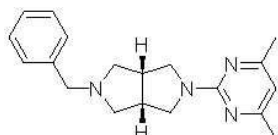


[3,4-c]피롤

을 형성하는 단계;

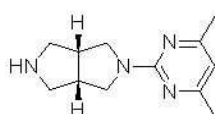
[0053]

d) 10%(w/w) Pd/C 및 암모늄 포르메이트에 의해 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로



피롤로 [3,4-c]피롤

을 탈보호하여 (3aR,6aS)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로

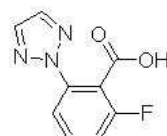


드로피롤로 [3,4-c]피롤

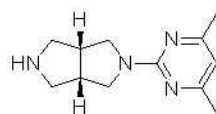
을 형성하는 단계;

[0054]

e) SOCl₂에 의해 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조산



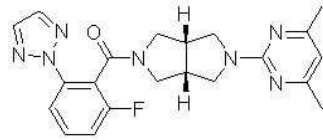
으로 (3aR,6aS)-2-(4,6-



다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로 [3,4-c]피롤

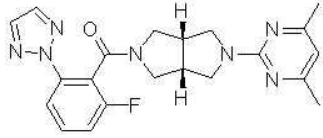
을 아미드화하여 ((3aR,6aS)-5-

(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로 [3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-



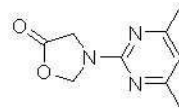
2-일)페닐)메타논 을 형성하는 단계.

[0055] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논

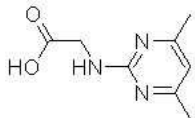


[0056] 의 제조 방법이며,

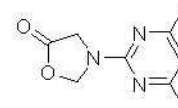
[0057] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:



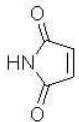
[0058] a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신



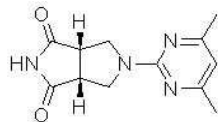
[0059] 을 옥사졸리딘화하는 단계;



[0060] b) 250℃ 초과 의 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 1H-피롤-2,5-다

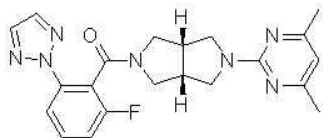


이온 과 반응시켜 (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-



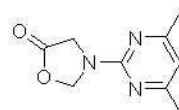
1,3(2H,3aH)-다이온 을 형성하는 단계.

[0061] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논

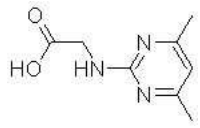


[0062] 의 제조 방법이며,

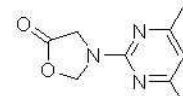
[0063] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:



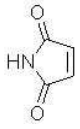
[0064] a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신



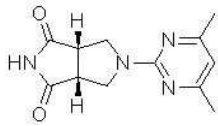
[0065] 을 옥사졸리딘화하는 단계;



[0066] b) 250℃ 초과인 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 1H-피롤-2,5-다

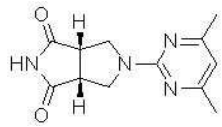


이온 과 반응시켜 (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-

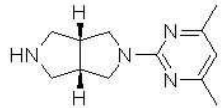


1,3(2H,3aH)-다이온 을 형성하는 단계;

[0067] c) (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

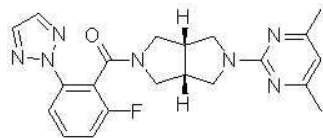


을 환원시켜 (3aR,6aS)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤



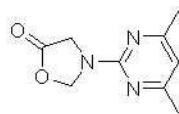
을 형성하는 단계.

[0068] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

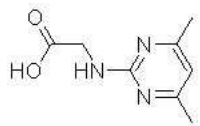


[0069] 의 제조 방법이며,

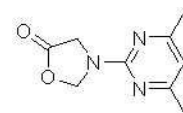
[0070] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:



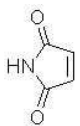
[0071] a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신



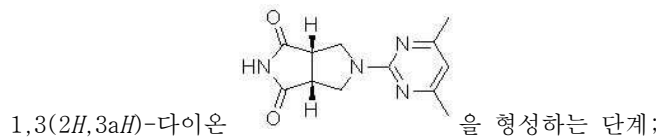
[0072] 을 옥사졸리딘화하는 단계;



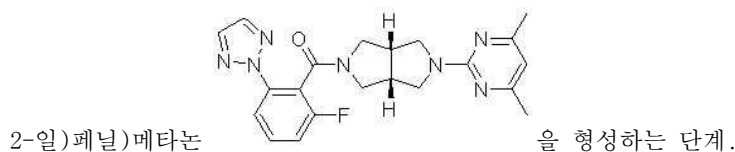
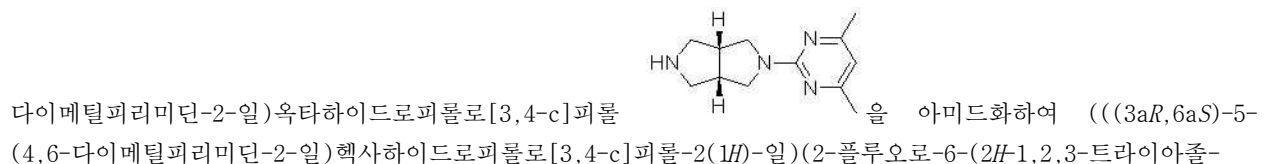
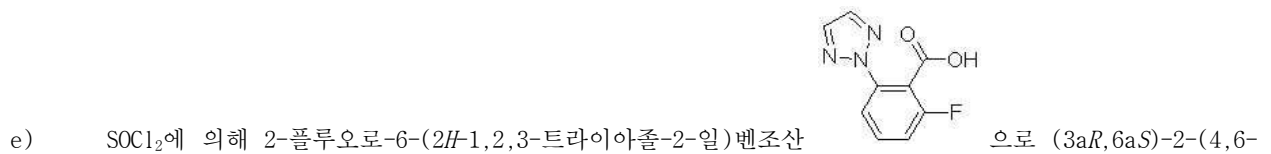
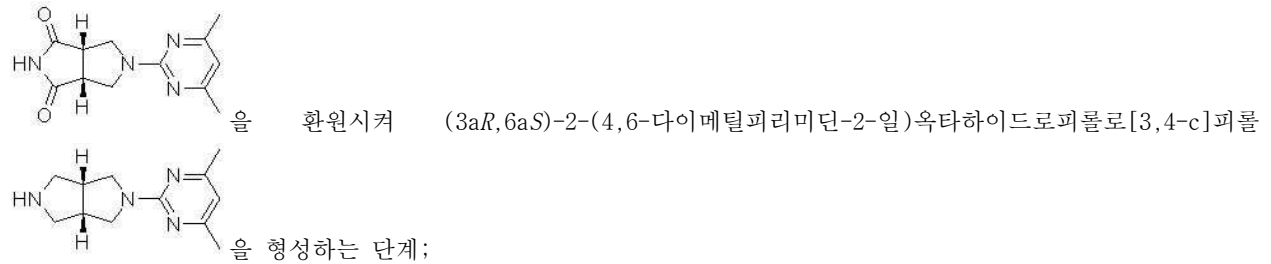
[0073] b) 250℃ 초과인 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 1H-피롤-2,5-다



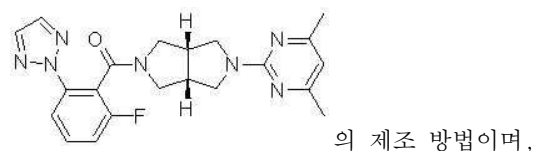
이온 과 반응시켜 (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-



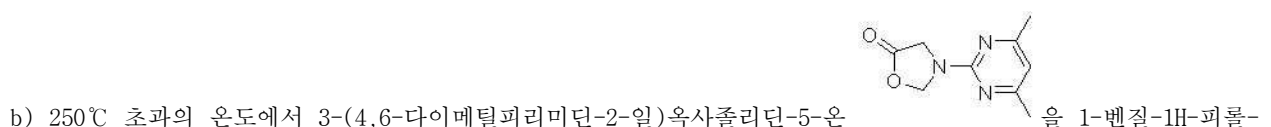
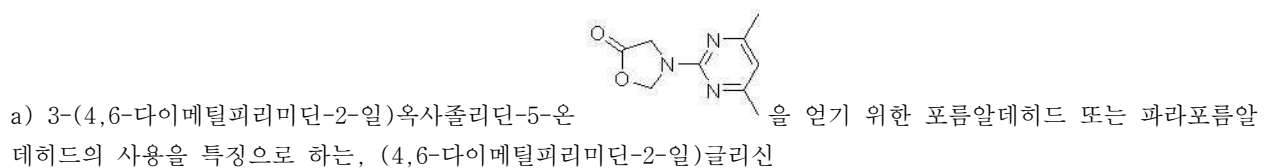
c) (3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-1,3(2*H*,3*aH*)-다이온

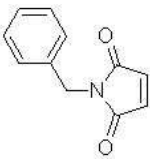


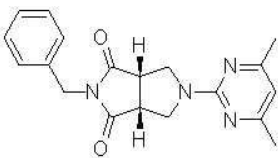
본 발명의 다른 실시 형태는 (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄



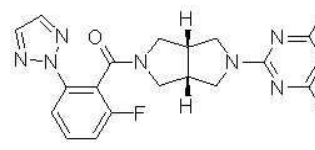
상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:



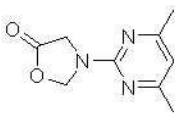
2,5-다이온  과 반응시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로

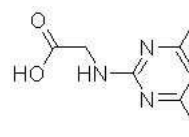
[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온  을 형성하며, 여기서 상기 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온은 상기 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온과의 반응 전에 분리되지 않는 단계.

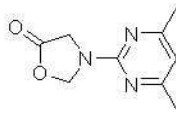
[0082] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

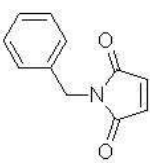
 의 제조 방법이며,

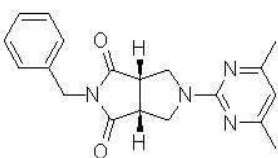
[0084] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

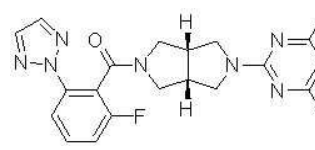
 을 옥사졸리딘화하는 단계;

b) 250℃ 초과의 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 1-벤질-1H-피롤-

2,5-다이온  과 반응시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로

[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온  을 형성하며, 여기서 상기 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온은 상기 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온과의 반응 전에 분리되는 단계.

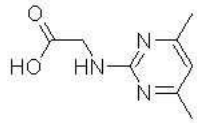
[0088] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

 의 제조 방법이며,

[0090] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

[0091]

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

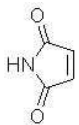


[0092]

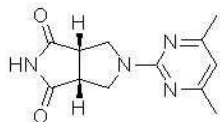
을 옥사졸리딘화하는 단계;

[0093]

b) 250℃ 초과 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 1H-피롤-2,5-다이온



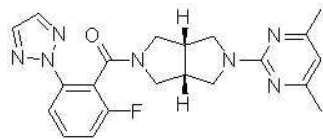
이온과 반응시켜 (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-



1,3(2H,3aH)-다이온을 형성하며, 여기서 상기 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온은 상기 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온과의 반응 전에 단리되지 않는 단계.

[0094]

본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은



[0095]

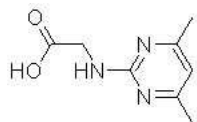
의 제조 방법이며,

[0096]

상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

[0097]

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

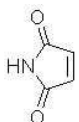


[0098]

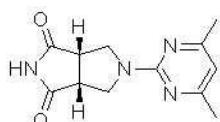
을 옥사졸리딘화하는 단계;

[0099]

b) 250℃ 초과 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 1H-피롤-2,5-다이온



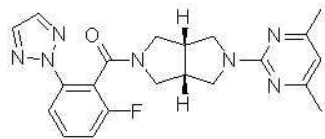
이온과 반응시켜 (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-



1,3(2H,3aH)-다이온을 형성하며, 여기서 상기 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-

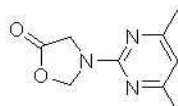
5-온은 상기 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온과의 반응 전에 단리되는 단계.

[0100] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

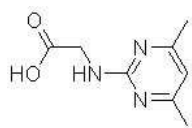


[0101] 의 제조 방법이며,

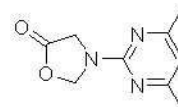
[0102] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:



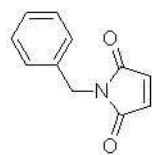
[0103] a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신



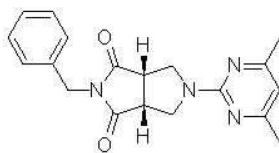
[0104] 을 옥사졸리딘화하는 단계.



[0105] b) 250℃ 초과인 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 을 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온

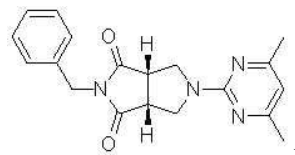


과 반응시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로

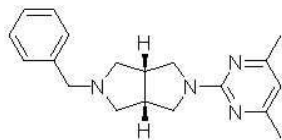


[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온 을 형성하는 단계.

[0106] c) (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

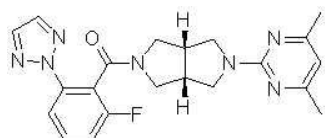


을 환원시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로



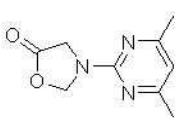
[3,4-c]피롤 을 형성하며, 여기서 상기 환원은 NaBH₄, PMHS, TMDS, Et₃SiH, Red-Al, 및 BH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 시약의 사용을 포함하는 단계.

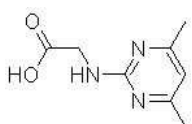
[0107] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

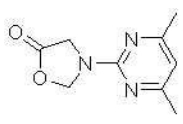


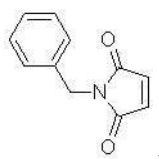
[0108] 의 제조 방법이며,

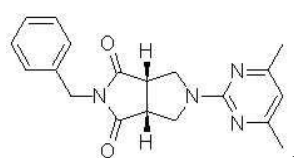
[0109] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

[0110] a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

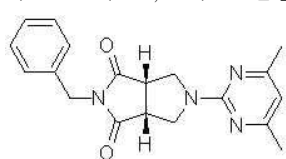
[0111]  을 옥사졸리딘화하는 단계;

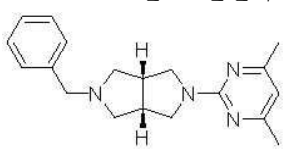
[0112] b) 250℃ 초과와 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온

 과 반응시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로

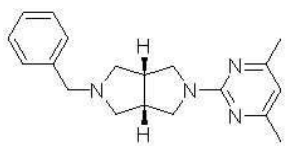
 을 형성하는 단계;

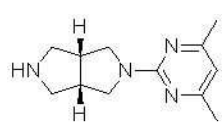
[0113] c) (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로 [3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

 을 환원시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로

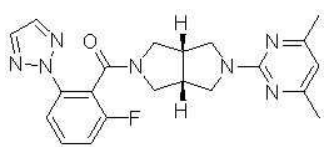
 을 형성하며, 여기서 상기 환원은 NaBH₄, PMHS, TMS, Et₃SiH, Red-Al, 및 BH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 시약의 사용을 포함하는 단계;

[0114] d) 10%(w/w) Pd/C 및 암모늄 포르메이트에 의해 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로

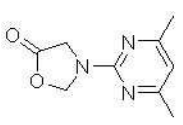
 을 탈보호하여 (3aR,6aS)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로

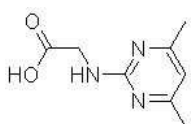
 을 형성하는 단계.

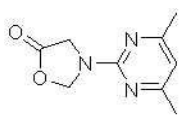
[0115] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로 [3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄은

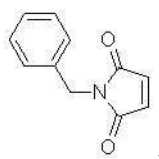
[0116]  의 제조 방법이며,

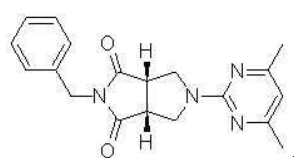
[0117] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

[0118] a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

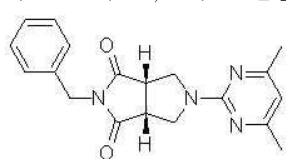
[0119]  을 옥사졸리딘화하는 단계;

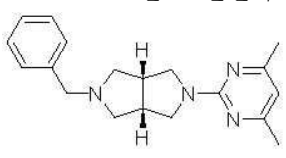
[0120] b) 250℃ 초과 의 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온  을 1-벤질-1H-피롤-2,5-다이온

 과 반응시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로

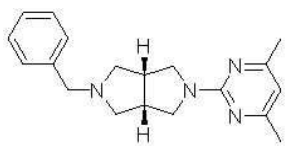
[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온  을 형성하는 단계;

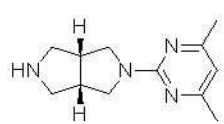
[0121] c) (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

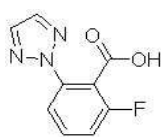
 을 환원시켜 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로

[3,4-c]피롤  을 형성하며, 여기서 상기 환원은 NaBH₄, PMHS, TMS, Et₃SiH, Red-Al, 및 BH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 시약의 사용을 포함하는 단계;

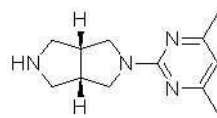
[0122] d) 10%(w/w) Pd/C 및 암모늄 포르메이트에 의해 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로

피롤로[3,4-c]피롤  을 탈보호하여 (3aR,6aS)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로

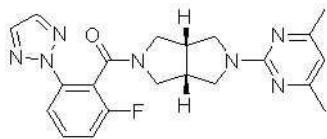
피롤로[3,4-c]피롤  을 형성하는 단계;

[0123] e) SOCl₂에 의해 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산  으로 (3aR,6aS)-2-

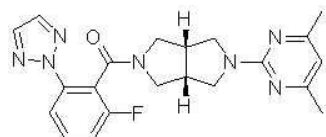
(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 아미드화하여 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논



을 형성하는 단계.



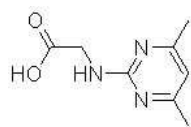
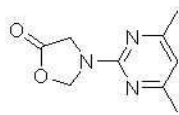
[0124] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논



[0125] 의 제조 방법이며,

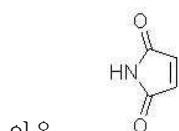
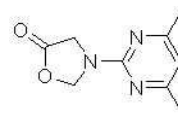
[0126] 상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 얻기 위한 포름알데히드 또는 과라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신

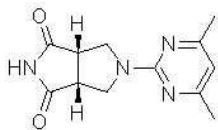


[0128] 을 옥사졸리딘화하는 단계;

b) 250℃ 초과 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 1H-피롤-2,5-다이온

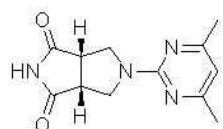


이온 과 반응시켜 (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

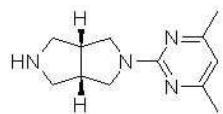


을 형성하는 단계;

[0130] c) (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-다이온

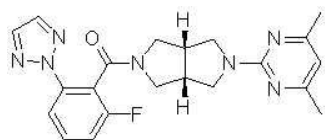


을 환원시켜 (3aR,6aS)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤



을 형성하며, 여기서 상기 환원은 NaBH₄, PMHS, TMS, Et₃SiH, Red-Al, 및 BH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 시약의 사용을 포함하는 단계.

[0131] 본 발명의 다른 실시 형태는 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메타논

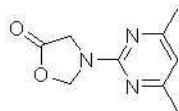


[0132]

의 제조 방법이며,

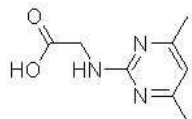
[0133]

상기 방법은 하기 기재된 단계를 포함한다:



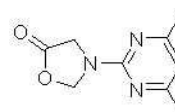
[0134]

a) 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 얻기 위한 포름알데히드 또는 파라포름알데히드의 사용을 특징으로 하는, (4,6-다이메틸피리미딘-2-일)글리신



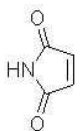
[0135]

을 옥사졸리딘화하는 단계;

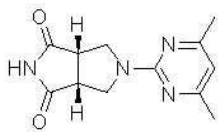


[0136]

b) 250℃ 초과와 온도에서 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온을 1*H*-피롤-2,5-다이온



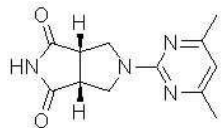
이온과 반응시켜 (3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-



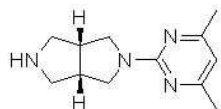
1,3(2*H*,3*aH*)-다이온을 형성하는 단계;

[0137]

c) (3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-1,3(2*H*,3*aH*)-다이온



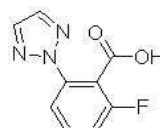
을 환원시켜 (3*aR*,6*aS*)-2-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤



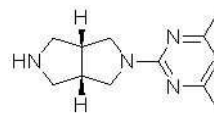
을 형성하며, 여기서 상기 환원은 NaBH₄, PMHS, TMS, Et₃SiH, Red-Al, 및 BH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 시약의 사용을 포함하는 단계.

[0138]

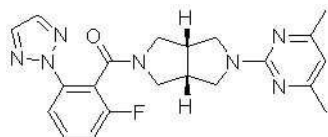
e) SOCl₂에 의해 2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산으로 (3*aR*,6*aS*)-2-

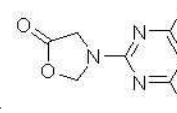


(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥타하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤을 아미드화하여 (((3*aR*,6*aS*)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-



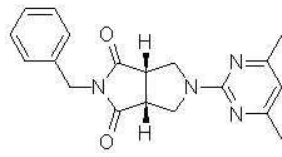
2-일)페닐)메탄을 형성하는 단계.





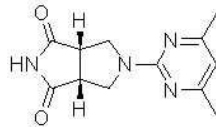
[0139] 본 발명의 다른 실시 형태는 3-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥사졸리딘-5-온 인 화합물이다.

[0140] 본 발명의 다른 실시 형태는 (3aR,6aS)-2-벤질-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤



-1,3(2H,3aH)-다이온 인 화합물이다.

[0141] 본 발명의 다른 실시 형태는 (3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-



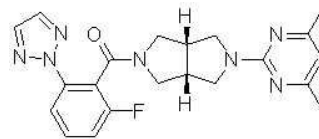
1,3(2H,3aH)-다이온 인 화합물이다.

[0142] 본 발명은 하기 용어 해설 및 최종 실시예를 비롯하여, 하기 설명을 참조함으로써 더욱 충분히 이해될 수 있다. 간략함을 위해, 본 명세서에 인용된 특허를 비롯한 간행물들의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0143] 본 명세서에 사용되는 용어 "~ 포함하여", "함유하는" 및 "포함하는"은 이들의 개방적이고, 비제한적인 의미로 본 명세서에서 사용된다.

[0144] 정의

[0145] 용어 "(((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-



(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄"은 을 의미한다.

[0146] 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 구조식뿐만 아니라, 특정 변형체 또는 형태로 나타낸 구조를 갖는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다.

[0147] 본 명세서에 기재된 화학 반응의 산물은 추가의 시약과 직접 반응시킬 수 있거나, 후속 반응 전에 분리할 수 있다. 용어 "단리된"은 반응 용기 내의 다른 물질로부터 반응 산물을 부분적으로 또는 완전히 분리하는 것을 의미한다. 이들 다른 물질은 용매, 미반응 출발 물질, 반응에 사용되는 시약, 부산물, 불순물, 및 반응에 사용되는 시약의 산물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0148] 용어 "제조"는 화학적 방법에 의한 합성을 의미한다.

[0149] 게다가, 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 또한, 그러한 화합물의 수화물, 용매화물 및 다형체, 및 이들의 혼합물(이러한 형태가 명확히 열거되지 않더라도)을 의미하도록 의도된다.

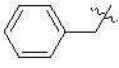
[0150] 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 동위원소로 표지된 형태뿐만 아니라 비표지 형태를 나타내기 위한 것이다. 동위원소로 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환되는 것을 제외하고는, 본 명세서에 주어진 화학식에 의해 나타낸 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O 을 포함한다. 그러한 동위원소로 표지된 화합물은 대사 연구 (바람직하게는 ^{14}C 를 사용함), 반응 속도론 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 를 사용함), 약물 또는 기질의 조직 분포 분석을 비롯한 검출 또는 이미징 기술 [예를 들어, 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)]이나, 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 또한, 중수소(즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소와 같은, 보다 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료상 이점을 제공할 수 있다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물 및 이의 프로드럭은 일반적으로 동위원소로 표지되지 않은 시약을 용이하게 입수할 수 있는 동위원소로 표지된 시약으로 대체하여 후술하는 반응 도식 또는 실시예 및 제법에 개

시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0151] 당업자는 본 발명의 반응에 사용되는 화합물 및 시약이 염으로서 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 본 발명은 본 명세서에 예시된 반응에서 사용되는 임의의 화합물의 모든 염의 사용을 고려한다.

[0152] 염의 예는 황산염, 파이로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 인산염, 일수소 인산염, 이수소 인산염, 메타인산염, 파이로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세트산염, 프로피온산염, 데칸산염, 카프릴산염, 아크릴산염, 포름산염, 아이소부티르산염, 카프로산염, 헵탄산염, 프로피올산염, 옥살산염, 말론산염, 석신산염, 수베르산염, 세바스산염, 푸마르산염, 말레산염, 부틴-1,4-다이오산염, 헥신-1,6-다이오산염, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 다이니트로벤조산염, 하이드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 프탈산염, 설펜산염, 자일렌설펜산염, 페닐아세트산염, 페닐프로피온산염, 페닐부티르산염, 시트르산염, 락트산염, γ -하이드록시부티르산염, 글리콜산염, 타르타르산염, 메탄-설펜산염, 프로판설펜산염, 나프탈렌-1-설펜산염, 나프탈렌-2-설펜산염, 및 만텔산염을 제한 없이 포함한다.

[0153] 본 발명의 반응에 사용되는 화합물 또는 시약이 염기성 질소를 함유하는 경우, 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 유리 염기를 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 설펜산, 질산, 붕산, 인산 등으로 처리하거나, 유기 산, 예컨대 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 락트산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 이세티온산, 석신산, 발레르산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 피라노시딜산(pyranosidyl acid), 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예컨대 만텔산, 시트르산, 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산, 글루타르산, 또는 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 나프토산, 또는 신남산, 설펜산, 예컨대 라우릴설펜산, p-톨루엔설펜산, 메탄설펜산, 에탄설펜산, 산의 임의의 상용성 혼합물, 예컨대 본 명세서에 예로서 주어진 것들, 및 당업계의 통상의 기술 수준을 고려하여, 등가물 또는 허용가능한 대체물로서 간주되는 임의의 다른 산 및 이들의 혼합물로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0154] 당업자는 벤질 보호기 의 제거에 많은 시약이 사용될 수 있으며, 그러한 제거에 사용되는 시약은 다양하면서 당업자에게 공지되어 있음을 인식할 것이다. 본 발명은, 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Green, and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 579-580, 744-747]에 기재된 것들을 포함하는, 벤질 기 제거의 모든 통상적인 수단의 사용을 고려한다.

[0155] 탈보호 시약의 예는 팔라듐 촉매의 존재 하의 암모늄 포르메이트, 팔라듐 촉매의 존재 하의 수소 기체, 포름산, 포름산-트라이에틸아민 혼합물, 소듐 포르메이트, 포타슘 포르메이트, 사이클로헥센, 또는 사이클로헥사다이엔을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0156] 이제, 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 반응들을, 하기 이들의 일반적인 제조를 위한 예시적인 합성 반응식 및 이어지는 구체적인 실시예를 참조하여 기재할 것이다. 당업자는 임의의 적합한 용매 중에 반응이 수행될 수 있음을 인식할 것이다. 당업자는 또한, 구체적으로 제한되는 경우를 제외하고는, 광범위한 온도에서 반응이 수행될 수 있음을 인식할 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 반응은 용매의 융점과 환류 온도 사이에서, 바람직하게는 0°C와 용매의 환류 온도 사이에서 수행될 수 있다. 반응물은 통상 가열 또는 마이크로파 가열을 사용하여 가열될 수 있다. 반응은 또한 용매의 통상적인 환류 온도를 초과하여 밀폐된 압력 용기에서 행해질 수 있다.

[0157] 약어

[0158] 본 명세서에서, 그리고 본 명세서 전체에 걸쳐 하기 약어가 사용될 수 있다.

약어	용어
acac	아세틸아세토네이트
Bn	벤질
BOC	tert-부틸카르바모일
DCM	다이클로로메탄
DMSO	다이메틸설폭사이드
EtOAc 또는 EA	에틸아세테이트
EtOH	에탄올
Et ₃ SiH	트라이에틸실란
HOAc	아세트산
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
KHMDS	포타슘헥사메틸다이실릴아미드
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
MeOH	메탄올
OAc	아세테이트
PMHS	폴리(메틸하이드로실록산)
Red-Al	소듐비스(2-메톡시에톡시)알루미늄하이드라이드
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TEA	트라이에틸아민
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TMDS	1,1,3,3-테트라메틸다이실록산
UPLC	고압 액체 크로마토그래피

[0159]

[0160] 실시예

[0161] 하기 실시예에 기재된 화합물 및 대응하는 분석 데이터를 얻는데 있어서, 달리 지시되지 않는 한, 하기 실험 및 분석 프로토콜을 따랐다.

[0162] 달리 언급되지 않는 한, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온(rt)에서 교반하였다. 혼합물, 용액, 및 추출물을 "농축시키는" 경우에는, 전형적으로 이들을 감압 하에 농축시켰다. 마이크로파 조사 조건 하에서의 반응은 Biotage Initiator 또는 CEM Discover 기기에서 실행하였다.

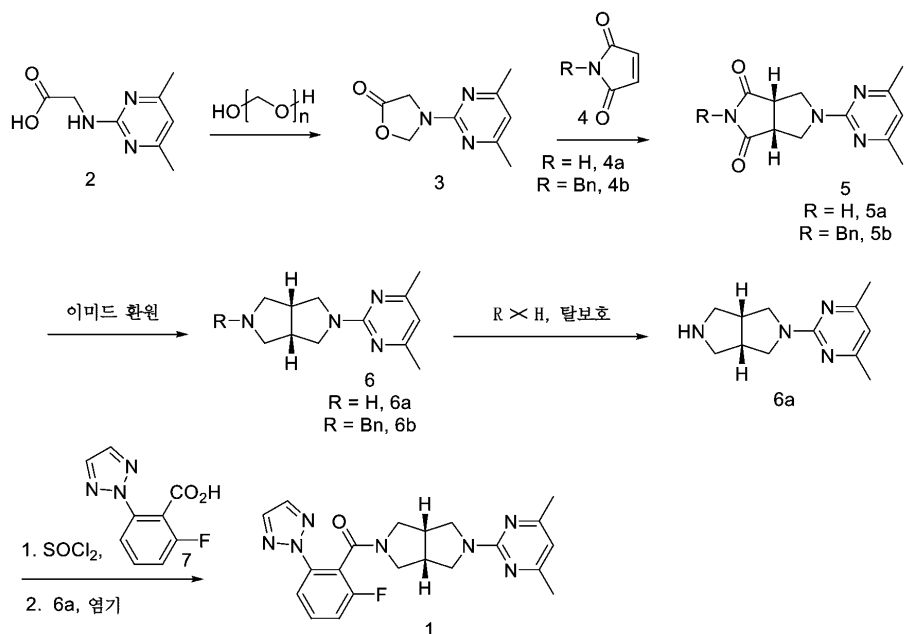
[0163] 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피(FCC)는, 사전패킹된 카트리지를 사용하여 지시된 용매로 용리하는 실리카 겔(SiO₂) 상에서 수행하였다.

[0164] 질량 스펙트럼(MS)은, 달리 지시되지 않는 한 양성 모드에서 전기분무 이온화(ESI)를 사용하는 Bruker QTOF, Waters QTOF Ultima 기기 상에서, 또는 전자 충격(EI)을 사용하는 Waters GC-TOF 상에서 얻었다. 계산된(calcd.) 질량은 정확한 질량에 해당한다.

[0165] 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 Bruker 분광계 상에서 얻었다. 하기 ¹H NMR 데이터의 포맷은: 트라메틸실란 표준으로부터의 ppm 단위의 다운필드 화학적 이동(다중도, Hz 단위의 커플링 상수 J, 적분)이다.

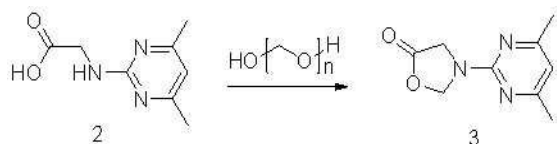
[0166] 화학명은 ChemDraw Ultra 6.0.2(CambridgeSoft Corp., 미국 매사추세츠주 캠브리지 소재) 또는 ACD/Name Version 9(Advanced Chemistry Development, 캐나다 온타리오주 토론토 소재)를 사용하여 생성하였다.

[0167] 일반 반응식



[0168]

[0169] 실시예 1: 화합물 2로부터 화합물 3의 형성



[0170]

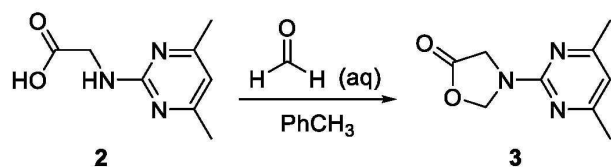
[0171] 실시예 1a: 단리가 있는 파라포름알데히드를 사용하는 톨루엔 중의 회분 모드

[0172]

10 L 자켓 반응기에 화합물 2(496.10 g) 및 톨루엔(7.44 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃로 가열한 후에 파라포름알데히드(1.2 당량, 98.65 g)를 투입하였다. 강한 질소 유동과 함께 교반하면서, FTIR에 의해 전환을 추적하였다. 23 시간 후에 반응을 중지시켰다. 추가의 파라포름알데히드(0.45 당량, 36.99 g)를 투입하였다. FTIR에 따르면 20 시간 후에 반응이 완결되었다. 반응 혼합물을 여과하여 미반응 2 및 잉여분의 파라포름알데히드를 제거하였다. 모액을 증류 건조시켜 화합물 3(528.97 g, 수율: 99%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (C), 167.95 (2 x C), 158.76 (CO), 111.78 (CH), 80.29 (CH₂), 45.01 (CH₂), 24.0 (2 x CH₃). 고해상도 MS (EI, m/z): C₉H₁₁N₃O₂ (M)⁺에 대한 계산치: 193.0851; 실측치: 193.0847. mp.130-135℃ (dec.).

[0173]

실시예 1b: 대안적 합성 - 포름알데히드의 수용액을 이용함

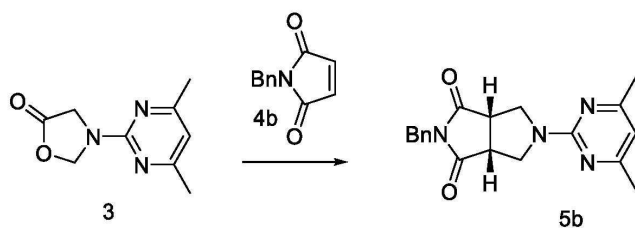


[0174]

[0175]

실온에서 25 mL의 반응기에 화합물 2(500 mg), 톨루엔(5 mL), 및 포름알데히드의 수용액(13.31 mol/L, 4 당량)을 투입하였다. 반응기에 단-스타크(Dean-Stark) 기구를 부착하고 용액을 120℃로 가열하였다. 1 h 후에 반응 혼합물이 불균질한 혼합물로부터 균질한 용액이 되었으며, 그것을 25℃로 냉각시켰다. 반응기의 내용물을 분액 깔때기에 이전하고 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 유기층을 물 및 염수 용액으로 세척한 후에 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 진공 중의 용매의 제거는 산물 3을 80% 수율로 제공하였다.

[0176] 실시예 2: 화합물 3으로부터 화합물 5b(R = Bn)의 형성



[0177]

[0178] 실시예 2a: 다양한 유동 모드 조건 하의 톨루엔 중의 스크리닝

[0179] 톨루엔(4L/몰) 중의 화합물 3 및 화합물 4b(각각 1 당량)의 용액을 주사기 펌프(Isco 250D)에 의해 구축된 유동에 전달하였다.

[0180] 1.7 mm 내경의 코일 내에서 용액을 예열하였으며, 5 분의 체류 시간에 도달하기 위한 길이 및 유속을 갖는 4 mm 내경의 코일 내에서 반응이 일어났다. 반응 온도는 열교환기에 의해 제어되었다. 예열 유닛 및 반응기 코일은 모두 스테인리스강으로 제조되었고, 균일한 반응 온도를 얻기 위해 열교환기 내에 위치되었다. 배압 조절기(Swagelock)를 이용하여 톨루엔의 증기압을 초과하는 10 바로 공정 압력을 조정하였다. 출구에서 반응 혼합물을 스테인리스강 튜브 인 튜브(tube in tube)(1.7 mm의 내경) 내에서 60℃로 냉각시키고 UPLC 분석 전에 대기압으로 감압하였다. 고속 온도 스크리닝(fast temperature screening)은 반응이 200℃ 전에는 일어나지 않으며 250℃ 초과 온도 필요 함을 입증한다(하기 차트 참조). 동역학은 300℃에서 매우 고속이고(2 min 미만) 산물은 5 min 이상 동안 안정하다.

[0181]

[0182] 실시예 2b: 1.5 당량의 화합물 4b를 이용하는 반응 동역학

[0183] 실시예 2a에 기재된 것과 동일한 장치를 사용하는 제2 시리즈의 실험에서는 반응이 275℃에서 약 4 분 내에, 그리고 300℃에서 2 분 미만 내에 완결되는 것으로 나타난다. 이들 조건 하에 화합물 5b는 300℃에서 5 분 이상 동안 안정하다(하기 차트 참조).

[0184]

[0185] 실시예 2c: 단리가 있는 톨루엔 중의 유동 모드

[0186] 톨루엔(4L/몰) 중의 화합물 3(1 몰) 및 화합물 4b(1.5 또는 1.25 당량)의 용액을, 하기 표에 기재된 원하는 온도에서의 원하는 시간에 도달하도록 하는 유동으로 실시예 2a에 기재된 유동 시스템을 통해 펌핑하였다. 냉각 후에, 용액을 수집하고, 0.8 L/몰의 최종 농도까지 감압 하에 부분적으로 증발시키고, 0℃에서 5 시간 동안 결정화하였다. 고체(화합물 5b)를 여과하고, 세척하고, 건조시켰다.

℃	% 원 위치 수율 (5b) 또는 % 미 전환 (3, 4b)		
	3	4b	5b
25	98	2	--
200	97	2	1
250	74	2	21
300	5	--	78
350	5	--	80

온도: 275℃			
min	% 원 위치 수율 (5b) 또는 % 미 전환 (3, 4b)		
	3	4b	5b
0	100	100	0
1	46	50	54
1.5	27	35	66
2	17	28	77
2.5	11	23	83
3	7	19	85
4	3	15	89
5	2	13	90

온도: 300℃			
min	% 원 위치 수율 (5b) 또는 % 미 전환 (3, 4b)		
	3	4b	5b
0	100	100	0
1	4	16	86
1.5	1	11	88
2	1	10	88
2.5	0	9	88
3	0	8	88
3.5	0	8	88
4	0	7	88

온도 (°C)	채류 시간 (min)	당량 4b	% 원위치 수율 5b	% 분리 수율 5b
275	6	1.5	87.1	82.2
300	3.5	1.5	87.9	73.8
275	6	1.25	92.1	80.7
300	3.5	1.25	89.1	78.2

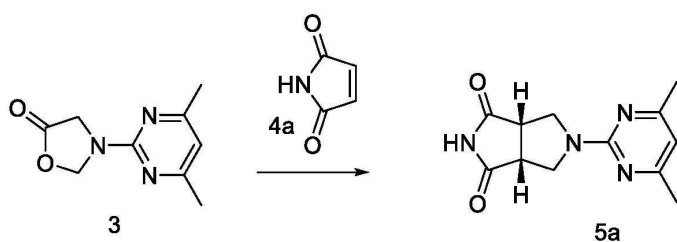
[0187]

[0188]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27–7.29 (m, 2H), 7.22–7.26 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.41–4.44 (m, 2H), 3.56–3.62 (m, 2H), 3.42–3.44 (m, 2H), 2.288 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 178.18 (2 x CO), 167.36 (2 x C), 161.08 (C), 135.58 (C), 128.74 (2 x CH), 128.55 (2 x CH), 127.98 (CH), 110.47 (CH), 48.88 (2 x CH_2), 44.61 (2 x CH), 42.85 (CH_2), 24.08 (2 x CH_3). 고해상도 MS (ES, m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 에 대한 계산치: 337.1665; 실측치: 337.1666. m.p. = 162°C.

[0189]

실시예 3: 화합물 3 및 화합물 4a로부터 화합물 5a의 형성



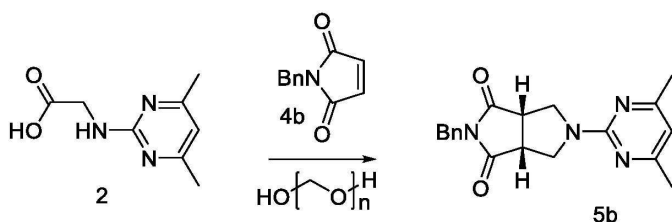
[0190]

[0191]

1.00 g (5.18 mmol)의 화합물 3, 777 mg (7.76 mmol)의 화합물 4a, 및 12 ml의 톨루엔- d_8 을 마이크로파 바이알에 넣었다. 바이알을 밀봉하고 약 1 시간 동안 250°C로 가열한 후에 실온으로 냉각시켰다. 1,3,5-트라이메톡시벤젠을 내부 표준으로 사용하는 반응 혼합물의 NMR 분석은 화합물 5a가 45% 수율로 형성되었음을 나타낸다. 플래시 크로마토그래피에 의해 화합물 5a를 분리하고 고체로서 정제하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ = 6.47 (s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.29 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 4H), 2.29 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, 메탄올- d_4) δ = 182.26 (2 x C), 169.15 (2 x C), 162.62 (C), 111.33 (CH), 50.04 (2 x CH_2), 47.24 (2 x CH), 23.91 (2 x CH_3). 고해상도 MS (ES, m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 에 대한 계산치: 247.1195; 실측치: 247.1189.

[0192]

실시예 4: 화합물 2로부터 화합물 5b의 형성



[0193]

[0194]

실시예 4a: 마이크로파(MW) 바이알 내의 1-포트 반응(one-pot reaction)

[0195]

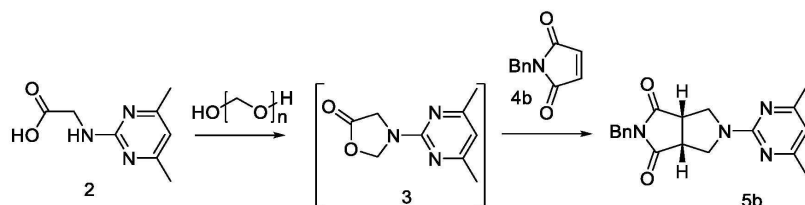
마이크로파 바이알(10 mL)에 화합물 2(250 mg), 화합물 4b, 파라포름알데히드 및 톨루엔- d_8 및 1,4-다이클로로벤젠(51 mg, 0.25 당량)을 첨가하였으며; 화합물 4b, 파라포름알데히드, 및 톨루엔- d_8 의 양은 하기 표에 보고되어 있다. 튜브를 캡으로 밀봉하고, Biotage 마이크로파 오븐에 넣고, 교반하면서 1 h 동안 250°C로 가열하였다. 1 h 후에 반응 바이알을 실온으로 냉각시키고 샘플을 ^1H NMR에 의해 분석하여 원위치 수율을 계산하였다. 하기는 상이한 실험의 결과이다.

샘플 번호	당량 4b	당량 파라포름알데히드	톨루엔 - d ₈ (L / kg)	% 원 위치 수율 5b
1	1	1.5	1.6	8.1
2	1.25	1.5	1.6	8.4
3	1.5	1.5	1.6	9.1
4	1	1.5	1.2	6.9
5	1	1.5	8	5.8
6	1	1.2	1.6	7.1

[0196]

[0197]

실시예 4b: 유동 모드의 1-포트 반응



[0198]

[0199]

톨루엔(4 L/몰) 중의 화합물 **2**(1 몰), 파라포름알데히드(1.3 몰/몰), 및 화합물 **4b**(1.4 몰/몰)의 혼합 현탁액을 주사기 펌프(Isco 250D)에 의해 구축된 유동에 전달하였다.

[0200]

현탁액을 코일(1.7 mm 내경) 내에서 예열하였으며, 원하는 체류 시간 및 유속에 의해 한정된 길이를 갖는 코일(1.7 mm 내경) 내에서 단축 반응(telescoped reaction)이 일어났다. 제1 반응(화합물 **3**의 형성)을 위한 온도는 제1 열교환기에 의해 제어되었고 제2 반응(화합물 **5b**의 형성)을 위한 온도는 제2 열교환기에 의해 제어되었다. 예열 유닛 및 반응기 코일은 모두 스테인리스강으로 제조되었고, 균일한 반응 온도를 얻기 위해 2개의 가열된 구역 내에 위치되었다. 배압 조절기(Swagelock)를 이용하여 톨루엔의 증기압을 초과하는 10 바로 공정 압력을 조정하였다. 출구에서 반응 혼합물을 내경이 1.7 mm인 스테인리스강 튜브 인 튜브 내에서 60℃로 냉각시키고 대기압으로 감압하였다. 산물을 회석하고 UPLC에 의해 분석하였다.

[0201]

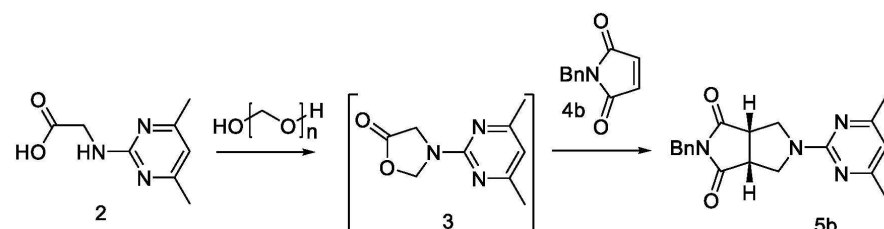
화합물 **2**의 화합물 **5b**로의 전환은 표에 보고되어 있다.

단계 1		단계 2		화합물 2 에 대한 % 수율		
T - °C	min	T - °C	min	화합물 3	화합물 2	화합물 5b
180	8	300	3.4	0	0	54.2
180	6	300	2.6	0.2	0.2	54.9
180	4	300	1.7	1.1	2.9	42.0
160	8	300	3.4	0	0	62.1
160	6	300	2.6	0	0	62.6
160	4	300	1.7	1.1	0.8	53.3
200	4	300	2.6	0.1	0.1	60.8
200	6	300	1.7	1	0.8	50.7

[0202]

[0203]

실시예 4c: 회분-유동 모드의 1-포트 반응



[0204]

[0205]

톨루엔(4 L/몰) 중의 화합물 **2**(1 몰), 파라포름알데히드(1.5 당량), 및 화합물 **4b**(1.4 몰/몰)의 현탁액을 폐쇄된 용기 내에서 85℃(0.5 바 과압)로 가열하고 2 시간 동안 교반하여 **2**의 **3**으로의 완전 전환에 도달하였다(하기 표 참조). 냉각 후에, 생성되는 용액(25℃)을 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이어서, 다음 단계에 사용하였다.

조 건	UPLC (상 대 물 / 원 위 치 Y)	
	화 합 물 3	화 합 물 2
85℃에서 0 min	43 (44)	57 (58.9)
13 min	91.9 (95.2)	5.7 (5.9)
80 min	96.5 (102.2)	1.3 (1.4)
105 min	96.4 (101.4)	1.2 (1.3)
MgSO ₄ 건조된 용액	91.4	1

[0206]

[0207]

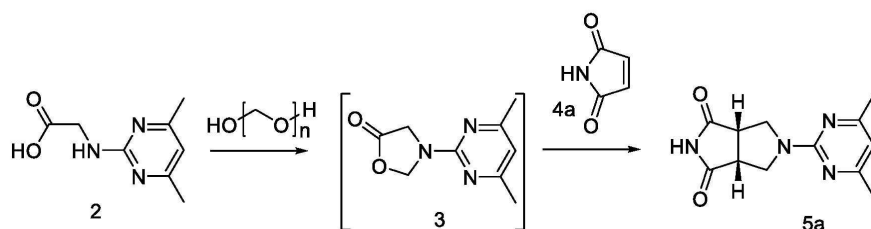
얻어진 화합물 3의 용액을 주사기 펌프(Isco 250D)에 의해 구축된 유동에 전달하였다. 현탁액을 코일(1.7 mm 내경) 내에서 예열하였으며, 3 분의 원하는 체류 시간 및 유속에 의해 한정된 길이를 갖는 코일(1.7 mm 내경) 내에서 반응이 일어났다. 반응 온도는 열교환기에 의해 300℃로 제어되었다. 예열 유닛 및 반응기 코일은 모두 스테인리스강으로 제조되었고, 균일한 반응 온도를 얻기 위해 열교환기 내에 위치되었다. 배압 조절기(Swagelock)를 이용하여 톨루엔의 증기압을 초과하는 10 바로 공정 압력을 조정하였다. 출구에서 반응 혼합물을 스테인리스강 튜브 인 튜브(1.7 mm의 내경) 내에서 60℃로 냉각시키고 대기압으로 감압하였다. 화합물 5b가 66% 수율로 얻어졌다.

[0208]

클로로벤젠 중의 반응에 의해 화합물 5b를 톨루엔 중에서도 유사한 수율로 수득하였다.

[0209]

실시예 5: 화합물 2 및 화합물 4a로부터 화합물 5a의 형성



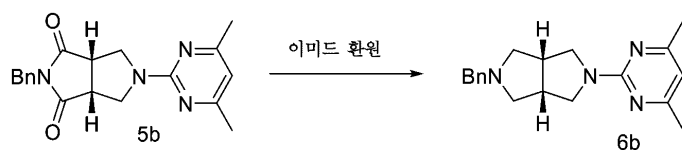
[0210]

[0211]

250 mg(1.38 mmol)의 화합물 2, 62 mg(2.07 mmol)의 파라포름알데히드, 207 mg(2.07 mmol)의 화합물 4a, 및 4 ml의 톨루엔-d₈을 마이크로파 바이알에 넣었다. 바이알을 밀봉하고 약 1 시간 동안 250℃로 가열한 후에 실온으로 냉각시켰다. 1,3,5-트라이메톡시벤젠을 내부 표준으로 사용하는 반응 혼합물의 NMR 분석은 화합물 5a가 28% 수율로 형성되었음을 나타낸다. 플래시 크로마토그래피에 의해 화합물 5a를 분리하고 고체로서 정제하였다.

[0212]

실시예 6: 화합물 5b(R = Bn)로부터 화합물 6b(R = Bn)의 형성



[0213]

[0214]

실시예 6a: NaBH₄ + BF₃-THF를 이용하는 환원

[0215]

1-L 반응기에 화합물 5b(75 g), NaBH₄(19.4 g, 2.25 당량), 및 THF(375 mL)를 투입하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 50℃로 가열하였다. 여기에 BF₃·THF(78.1 mL, 3.1 당량)를 2 h에 걸쳐 첨가하였다(주의: 초기에 매우 발열성이며 첨가가 진행되는 동안 시간 경과에 따라 강도가 감소됨). BF₃·THF의 첨가가 완료된 후, 반응은 1 h 동안 계속되었다. 반응 혼합물에 메탄올(108 mL, 12 당량)을 2.5 h에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 추가로 12 h 동안 교반한 후, 용매(THF 및 트라이메틸 보레이트)를 증류해 내어 부피를 1/3로 감소시키고 물(560 mL)에 이어서 수성 NaOH(47.2 mL, 4 당량, 18.8 M)를 천천히 첨가하여 반응 혼합물의 pH가 약 9.6에 도달하게 하였다. 여기에 MTBE(225 mL)를 첨가하고 상 분리 후에 수성상을 폐기하였다. 일부 MTBE를 증류해 내고(150 mL) 에탄올(203 mL)을 반응기에 투입한 후에 추가로 증류하여 더 많은 MTBE를 제거하였다. 증류 후에, 반응 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 일부 산물로 시딩하고, 결정화가 시작되도록 30 min 동안 대기하였다. 일단 결정화가 시작되었으면, 물(450 mL)을 4 h에 걸쳐 첨가한 후에 반응 혼합물을 10℃로 냉각시켰다. 추가로 6 h 동안 교반한 후에 소결 깔때기를 사용하여 고체를 여과해 내고 습윤 산물을 오븐 내에서 12 h 동안 50℃에서 건조시켰다. 산

물 화합물 **5**(63.3 g, 91% 수율)가 미색 고체로서 얻어졌다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.67 (dd, J =8.1, 11.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.38 (dd, J =3.4, 11.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.60 (dd, J =7.0, 9.3 Hz, 2H), 2.43 (dd, J =3.0, 9.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 166.4, 160.3, 139.1, 128.3, 128.1, 126.7, 108.3, 60.0, 58.8, 52.3, 41.0, 23.7. mp: 80°C. 고해상도 MS (ES, m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4$ ($M + H$) $^+$ 에 대한 계산치: 309.2079; 실측치: 309.2080.

[0216] 실시예 6b: $\text{NaBH}_4 + \text{H}_2\text{SO}_4$ 를 이용하는 환원

[0217] 500-ml 반응기에 화합물 **5b**(30 g), NaBH_4 (14.5 g, 4.2 당량), 및 THF(210 mL)를 투입하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 50°C로 가열하였다. 여기에 H_2SO_4 (10.5 mL, 2.1 당량)를 2 h에 걸쳐 첨가하였다(주의: 초기에 매우 발열성이며 첨가가 진행되는 동안 시간 경과에 따라 강도가 감소됨). H_2SO_4 의 첨가가 완료된 후, 반응은 0.5 h 동안 계속되었다. 반응 혼합물에 메탄올(73 mL, 20 당량)을 2 h에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 추가로 12 h 동안 교반한 후, 용매(THF 및 트라이메틸보레이트)를 증류해 내어 부피를 1/3로 감소시키고 물(120 mL)에 이어서 수성 NaOH(2.4 mL, 0.5 당량, 18.8 M)를 천천히 첨가하여 반응 혼합물의 pH가 약 9.6에 도달하게 하였다. 여기에 MTBE(210 mL)를 첨가하고 상 분리 후에 수성상을 폐기하였다. 일부 MTBE를 증류해 내고(150 mL) 에탄올(69 mL)을 반응기에 투입한 후에 추가로 증류하여 더 많은 MTBE를 제거하였다. 증류 후에, 반응 혼합물을 30°C로 냉각시키고, 일부 산물로 시딩하고, 결정화가 시작되도록 30 min 동안 대기하였다. 일단 결정화가 시작되었으면, 물(207 mL)을 4 h에 걸쳐 첨가한 후에 반응 혼합물을 10°C로 냉각시켰다. 추가로 6 h 동안 교반한 후에 소결 깔때기를 사용하여 고체를 여과해 내고 습윤 산물을 오븐 내에서 12 h 동안 50°C에서 건조시켰다. 산물 화합물 **6b**(23.7 g, 82% 수율)가 미색 고체로서 얻어졌다.

[0218] 실시예 6c: BH_3 -THF를 이용하는 환원

[0219] 100-mL 반응기에 화합물 **5b**(10 g) 및 THF(60 mL)를 투입하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 10°C로 냉각시켰다. 여기에 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (89.2 mL, 3 당량, THF 중의 1 M)를 1 h에 걸쳐 첨가하였다. 그 온도에서 3 일 동안 교반한 후, 메탄올(60 mL)을 2 h에 걸쳐 첨가하고, 이어서 온도를 40°C로 상승시키고 24 h 동안 교반하였다. 진공 중에 모든 용매를 제거하고 미정제 물질을 에틸 아세테이트 및 물에 용해시켰다. 상 분리 후에, 유기층을 진공 중에 농축하여 원하는 산물 **6b**(9 g, 98% 수율)를 수득하였다.

[0220] 실시예 6d: Red-Al을 이용하는 환원

[0221] 25-ml 반응기에 화합물 **5b**(500 mg) 및 톨루엔(4 mL)을 투입하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 60°C로 가열하였다. 다른 반응기 내에서 Red-Al(1.45 mL, 3 당량, 톨루엔 중의 60% 용액) 및 톨루엔(5 mL) 둘 모두를 교반하면서 60°C로 가열하였다. 이어서, 고온의 Red-Al 용액을 상기 고온의 화합물 **5b** 용액에 5 min에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 온도를 100°C로 상승시키고 2 h 동안 교반하였다. 20°C로 냉각시킨 후, NaOH 수용액을 적가하고 2 h 동안 교반하였다. 상 분리 후에 진공 중에 용매를 제거하여 화합물 **6b**(480 mg, 검정에 의해 56.7 질량%, 59% 수율)를 제공하였다.

[0222] 실시예 6e: 실란(표)을 이용하는 환원

[0223] $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3/\text{TMDS}$ 절차를 이용하는 환원:

[0224] 50-ml 반응기에 화합물 **5b**(2 g), 1,1,3,3-테트라메틸다이실록산(TMDS - 6.3 mL, 6 당량), 및 톨루엔(20 mL)을 투입하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 60°C로 가열하였다. 여기에 톨루엔(1 mL) 중의 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (152 mg, 5 mol%)의 용액을 첨가하고 온도를 100°C로 상승시켰다. 1 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고 내용물을 둥근 바닥 플라스크에 이전하였다. 진공 중에 용매를 제거하여 미정제 화합물 **6b**(2.07 g, 88.6% 검정, 95% 수율)를 제공하였다.

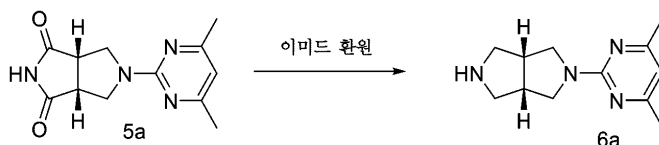
[0225] 실란 스크리닝(촉매/하이드라이드 공급원)을 이용하는 환원:

[0226] 상기 기재된 절차에 따라 다양한 촉매 및 실란 시약을 사용하여 화합물 **5b**(500 mg)를 **6b**로 환원시켰다.

샘플 번호	촉매 (물 %)	실란 (당량)	6b (LC 상대 면적 %)
1	B(C ₆ F ₅) ₃ (1)	TMDS (5)	0
2	B(C ₆ F ₅) ₃ (2)	TMDS (5)	42
3	B(C ₆ F ₅) ₃ (3)	TMDS (5)	89
4	B(C ₆ F ₅) ₃ (4)	TMDS (5)	99
5	B(C ₆ F ₅) ₃ (5)	TMDS (5)	99
6	Fe ₃ (CO) ₁₂ (5)	TMDS (5)	38
7	H ₂ PtCl ₆ (1)	TMDS (5)	25
8	Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O (5)	TMDS (5)	0
9	TBAF (THF 중의 1 M) (5)	TMDS (5)	0
10	Fe(acac) ₃ (5)	TMDS (5)	0
11	Ni(acac) ₂ (5)	TMDS (5)	0
12	Co(acac) ₃ (5)	TMDS (5)	0
13	Mn(acac) ₃ (5)	TMDS (5)	0
14	AlCl ₃ (5)	TMDS (5)	0
15	KHMDS (THF 중의 1 M) (5)	TMDS (5)	0
16	B(C ₆ F ₅) ₃ (5)	PMHS (6)	55
17	Fe ₃ (CO) ₁₂ (5)	PMHS (6)	57
18	H ₂ PtCl ₆ (1)	PMHS (6)	64
19	H ₂ PtCl ₆ (4)	PMHS (6)	76
20	Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O (5)	PMHS (6)	0
21	B(C ₆ F ₅) ₃ (5)	Et ₃ SiH (8)	60

[0227]

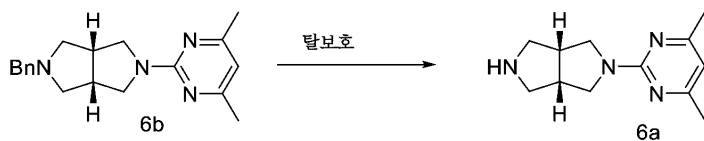
[0228] 실시예 7: R이 H인, 화합물 **5a**로부터 화합물 **6a**의 형성



[0229]

[0230] 10 mL 튜브 반응기에 화합물 **5a**(75 mg) 및 THF(2 mL)를 투입하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 0℃로 냉각시켰다. 여기에 BH₃·THF(0.91 mL, 3 당량, THF 중의 1 M)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 50℃로 천천히 가온하고 그 온도에서 4 h 동안 두었다. 여기에 메탄올(0.3 mL)을 천천히 첨가하고 2 h 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 미정제 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 2-메틸테트라하이드로푸란(3 mL)에 재용해시키고, 50℃로 가열한 후, 수성 H₂SO₄(0.5 mL, 4 당량, 물 중의 2.28 M)를 첨가하였다. 2 h 후에, 수성 NaOH(0.35 mL, 4.5 당량, 물 중의 12.5 질량%)의 첨가에 의해 용액을 중화한 후에 상 분리하고 진공 중에 농축하여 산물 **6a**(60 mg, 80% 검정, 72% 수율)를 제공하였다.

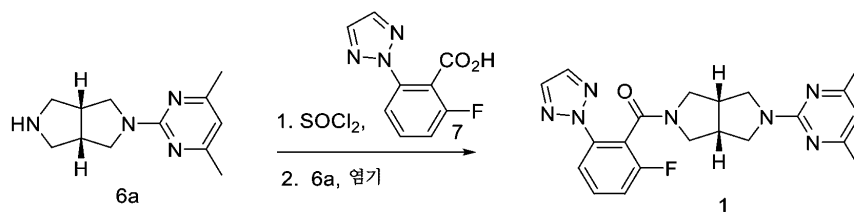
[0231] 실시예 8: 화합물 **6b**로부터 화합물 **6a**의 형성



[0232]

[0233] 406 mL의 메탄올 중의 58 g(188 mmol)의 화합물 **6b**의 용액에 5.8 g의 10 중량% Pd/C(습윤)를 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 60℃로 가열한 후에 174 mL의 메탄올 중의 13 g(206 mmol)의 암모늄 포르메이트의 용액을 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 60℃에서 3 시간 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 촉매를 여과해 내고 여액을 진공 하에 농축하여 40.7 g의 화합물 **6a**를 담황색 고체로서 얻었다. 수율: 97%. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6.35 (s, 1H), 3.68 (dd, J=11.3, 7.9 Hz, 2H), 3.32 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 2H), 2.93 (br dd, J=10.2, 6.0 Hz, 2H), 2.76 (br s, 2H), 2.61 (br d, J=9.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 166.1, 160.2, 107.9, 53.1, 51.6, 42.9, 23.4. 고해상도 MS (ES, m/z): C₁₂H₁₉N₄ (M + H)⁺에 대한 계산치: 219.1610; 실측치: 219.1624. m.p.: 99-100℃.

[0234] 실시예 9: 화합물 **6a** 및 화합물 **7**로부터 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일))(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올(**1**)의 형성



[0235]

[0236]

110 ml의 톨루엔 중의 9.5 g(46 mmol)의 화합물 7의 현탁액에 4.3 ml(60 mmol)의 디오닐 클로라이드를 첨가한 후에 2.5 시간 동안 55℃로 가열하고, 이어서 약 100 ml의 잔류 부피까지 진공 하에 농축하였다(약 20 ml의 용매가 증류됨). 44 ml의 톨루엔 중의 10.2 g(45.7 mmol)의 화합물 6a 및 44 ml의 물 중의 7.26 g(68.5 mmol)의 소듐 카르보네이트의 잘 교반되는 2상 혼합물에 생성되는 중간체 아실 클로라이드의 톨루엔 중의 용액을 첨가하였다. 생성되는 2상 혼합물을 3.5 시간 동안 30℃에서 교반한 후에 70℃로 가열하였다. 수층을 폐기하고, 유기층을 57 ml의 물로 2회 세척하고, 약 64 ml의 잔류 부피까지 진공 하에 농축하였다. 농축된 혼합물을 90℃로 가열하여 용액을 얻은 후에 실온으로 냉각시키고 64 ml의 사이클로헥산을 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 하룻밤 교반하였다. 여과하고, 12 ml의 사이클로헥산 및 11 ml의 물로 세척하고, 진공 하에 건조시킨 후에 18.1 g의 (((3aR,6aS)-5-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄(1)을 고체로서 얻었다. 수율: 97%. ¹H NMR (400 MHz, 피리딘-d₅) δ ppm 2.33 (s, 12 H) 2.81 - 2.97 (m, 4 H) 3.27 (dd, J=10.6, 5.0 Hz, 1 H) 3.33 (dd, J=10.5, 4.7 Hz, 1 H) 3.57 (br t, J=7.1 Hz, 1 H) 3.59 (br t, J=7.0 Hz, 1 H) 3.67 (dd, J=11.7, 4.5 Hz, 1 H) 3.70 - 3.75 (m, 1 H) 3.75 - 3.82 (m, 2 H) 3.82 - 3.98 (m, 7 H) 4.11 (dd, J=12.4, 7.6 Hz, 1 H) 6.29 (s, 1 H) 6.29 (s, 1 H) 7.19 (td, J=8.7, 1.0 Hz, 1 H) 7.26 (td, J=8.6, 0.9 Hz, 1 H) 7.46 (td, J=8.3, 6.2 Hz, 1 H) 7.46 (td, J=8.3, 6.0 Hz, 1 H) 7.90 (dt, J=8.2, 0.8 Hz, 1 H) 7.90 (s, 2 H) 7.98 (dt, J=8.2, 0.8 Hz, 1 H) 8.04 (s, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, 피리딘-d₅) δ ppm 24.47, 24.48, 41.74, 41.82, 42.71, 42.93, 50.76, 50.82, 50.90, 51.03, 51.43, 51.62, 51.87, 52.06, 109.27, 109.44, 115.88 (br d, J=22.4 Hz), 115.89 (br d, J=22.4 Hz), 118.82 (br d, J=3.3 Hz), 118.97 (br d, J=3.3 Hz), 120.48 (d, J=24.9 Hz), 120.55 (d, J=24.6 Hz), 131.53 (br d, J=9.2 Hz), 131.54 (d, J=9.2 Hz), 137.33, 137.47, 138.04 (d, J=7.0 Hz), 138.07 (br d, J=7.0 Hz), 159.71 (d, J=245.8 Hz), 159.81 (d, J=245.4 Hz), 161.53, 161.61, 162.99 (d, J=7.3 Hz), 162.99 (d, J=7.3 Hz), 167.61, 167.63. 고해상도 MS (ES, m/z): C₂₁H₂₃FN₇O (M + H)⁺에 대한 계산치: 408.1943; 실측치: 408.1946.

[0237]

상술한 명세서는 예시를 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구범위 및 그 등가물의 범주 내에 속하는 모든 통상의 변형, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0238]

본 명세서에 인용된 모든 문헌은 참고로 포함된다.