



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년10월16일
(11) 등록번호 10-1785257
(24) 등록일자 2017년09월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 487/14 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
 A61K 31/4985 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)
 C07D 498/14 (2006.01) C07D 513/14 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7017105
 (22) 출원일자(국제) 2010년12월01일
 심사청구일자 2015년11월30일
 (85) 번역문제출일자 2012년06월29일
 (65) 공개번호 10-2014-0015151
 (43) 공개일자 2014년02월06일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/058572
 (87) 국제공개번호 WO 2011/068881
 국제공개일자 2011년06월09일
- (30) 우선권주장
 61/265,563 2009년12월01일 미국(US)
 61/364,116 2010년07월14일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020090106604 A*
 WO2007077949 A1*
 WO2010119875 A1*
 WO2007022268 A2*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
애브비 인코포레이티드
 미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 위키건 로드 1
- (72) 발명자
위샤트 네일
 미국 매사추세츠주 01522 제퍼슨 스틸링 로드 406
아르기리아디 마리아 에이.
 미국 매사추세츠주 01778 웨이랜드 메인 스트리트 273
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 4 항

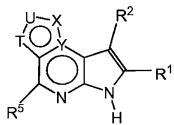
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **신규한 트리사이클릭 화합물**

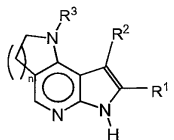
(57) 요약

본 발명은 화학식 I 및 화학식 II의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다. 본 발명의 화합물은 면역학적 및 종양학적 상태를 치료하는 데 유용하다.

화학식 I



화학식 II



상기 화학식 I 및 II에서,

변수들은 본원에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

콜더우드 데이비드 제이.

미국 매사추세츠주 01702 프레이밍햄 맥카시 씨클
4

에릭슨 안나 엠.

미국 매사추세츠주 01545 슈로즈버리 비너스 드라
이브 16

피아멩고 브라이언 에이.

미국 매사추세츠주 01602 우스터 에이피티. 플레즌
트 스트리트 1029

프랭크 크리스틴 이.

미국 매사추세츠주 01609 우스터 과인우드 레인 8

프리드만 마이클

미국 매사추세츠주 02464 뉴턴 메카닉 스트리트 27

조지 돈 엠.

미국 매사추세츠주 01507 찰튼 폰드 레인 9

피드켄 에릭 알.

미국 매사추세츠주 01606 우스터 힐크로프트 애비
뉴 105

조셉슨 네이슨 에스.

미국 매사추세츠주 02118 보스톤 #4 웨스트 스포
링필드 217

리 비친 씨.

미국 매사추세츠주 01722 사우스버리 조슬린 레인
14

모리코 마이클 제이.

미국 매사추세츠주 01701 프레이밍햄 #2510 우스
터 로드 1296

스튜어트 켄트 디.

미국 일리노이주 60031 거니 킹스 웨이 엔. 4715

보스 제프리 더블류.

미국 매사추세츠주 01520 홀덴 슈루즈버리 스트리
트 257

월리스 그리어 에이.

미국 매사추세츠주 01564 스티어링 체이스 힐 로드
204

왕 루

미국 매사추세츠주 01532 노스버러 스트래턴 웨이
14

울러 케빈 알.

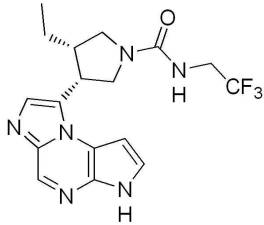
미국 일리노이주 60002 아니토크 조이 코트 1072

명세서

청구범위

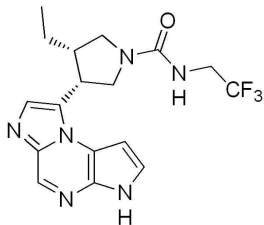
청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 화합물.



청구항 2

하기 화학식으로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.



청구항 3

제1항의 화합물 또는 제2항의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는, 류머티스성 관절염 (RA), 소아기 류머티스성 관절염 (JRA), 크론병, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염 관련 폐질환 및 궤양성 대장염으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는, 비정상 또는 탈조절된 키나제 활성화와 관련된 질환 또는 장애를 치료, 경감 또는 예방하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 메토티렉세이트인 제2 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 관련 출원의 교차 참조
- [0002] 본원은 전문이 2009년 12월 1일자로 출원된 미국 가출원 제61/265,563호, 및 2010년 7월 14일자로 출원된 미국 가출원 제61/364,116호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원문헌들의 내용은 본원에 참조로 인용된다.
- [0003] 발명의 배경
- [0004] 본 발명은 신규한 부류의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 비정상적 또는 탈조절된 키나제 활성화와 관련된 질환 또는 장애, 특히 Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, KDR, Flt-3, CDK2, CDK4, TANK, Trk, FAK, Abl, Bcr-Abl, cMet, b-RAF, FGFR3, c-kit, PDGF-R, Syk, BTK, CSF1R, PKC 키나제 또는 오로라(Aurora) 키나제의 비정상적 활성화를 포함하는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0005] 단백질 키나제는 매우 다양한 세포 과정을 조절하고 세포상 기능을 유지하는데 있어 중추적인 역할을 하는 단백질의 광범위한 부류를 나타낸다. 이들 키나제의 부분적이고 비제한적인 목록은 비수용체 티로신 키나제, 예를 들면 야누스(Janus) 키나제 부류(Jak1, Jak2, Jak3 및 Tyk2); 융합 키나제, 예를 들면 BCR-Abl, 국소 부착 키나제(FAK), Fes, Lck 및 Syk; 수용체 티로신 키나제, 예를 들면 혈소판-유도된 성장 인자 수용체 키나제(PDGF-R), 줄기 세포 인자의 수용체 키나제, c-kit, 간세포 성장 인자 수용체, c-Met, 및 섬유아세포 성장 인자 수용체, FGFR3; 및 세린/트레오닌 키나제, 예를 들면 b-RAF, 미토겐-활성화된 단백질 키나제(예: MKK6) 및 SAPK2 β 를 포함한다. 비정상 키나제 활성화는 양성 및 악성 증식성 장애 뿐만 아니라 면역 및 신경계의 부적절한 활성화

로부터 야기되는 질환을 포함하는 다수의 질환 상태에서 관찰되어 왔다. 본 발명의 신규한 화합물은 하나 이상의 단백질 키나제의 활성을 억제하며, 따라서 키나제-매개된 질환의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

발명의 내용

[0006]

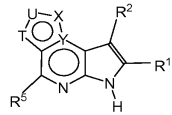
발명의 개요

[0007]

제1 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다.

[0008]

화학식 I



[0009]

상기 화학식 I에서,

[0011]

T는 N이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

[0012]

T는 CR⁶이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

[0013]

T는 N이고, U는 CR⁴이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

[0014]

T는 CR⁶이고, U는 CR⁴이고, X는 CR³이고, Y는 N이거나;

[0015]

T는 CR⁶이고, U는 N이고, X는 NR³이고, Y는 C이거나;

[0016]

T는 O이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이거나;

[0017]

T는 NR⁶이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이거나;

[0018]

T는 CR⁶이고, U는 CR⁴이고, X는 NR³이고, Y는 C이거나;

[0019]

T는 S이고, U는 N이고, X는 CR³이고, Y는 C이거나;

[0020]

T는 N이고, U는 CR⁴이고, X는 NR³이고, Y는 C이거나;

[0021]

T는 N이고, U는 N이고, X는 NR³이고, Y는 C이고;

[0022]

R¹, R² 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂-R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 상기 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 연결된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록 환을 형성할 수 있고;

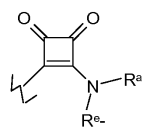
[0023]

R³은 수소, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿지된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

[0024] R³은 -A-D-E-G이고, 여기서,
 [0025] A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^{e-}, -N(R^a)C(O)-R^{e-}, -O-R^{e-}, -N(R^a)-R^{e-}, -S-R^{e-}, -S(O)₂-R^{e-}, -S(O)R^{e-}, -C(O-R^a)(R^b)-R^{e-}, -S(O)₂N(R^a)-R^{e-}, -N(R^a)S(O)₂-R^{e-} 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^{e-}이고;

[0026] D는 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0027] E는 결합, -R^{e-}, -R^{e-}-C(=NCN)-R^{e-}, -R^{e-}-C(O)-R^{e-}, -R^{e-}-C(O)C(O)-R^{e-}, -R^{e-}-C(O)O-R^{e-}, -R^{e-}-C(O)C(O)N(R^a)-R^{e-}, -R^{e-}-N(R^a)-C(O)C(O)-R^{e-}, -R^{e-}-O-R^{e-}, -R^{e-}-S(O)₂-R^{e-}, -R^{e-}-S(O)-R^{e-}, -R^{e-}-S-R^{e-}, -R^{e-}-N(R^a)-R^{e-}, =N-R^{e-}, -R^{e-}-N(R^a)C(O)-R^{e-}, -R^{e-}C(O)N(R^a)R^{e-}, -R^{e-}-OC(O)N(R^a)-R^{e-}, -R^{e-}-N(R^a)C(O)OR^{e-}, -R^{e-}-OC(O)-R^{e-}, -R^{e-}-OC(O)-O-R^{e-}, -R^{e-}-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^{e-}, -R^{e-}-N(R^a)S(O)₂-R^{e-}, -R^{e-}-S(O)₂N(R^a)-R^{e-} 또는 -R^{e-}-N(R^a)S(O)₂N(R^a)-R^{e-}이거나;



[0028] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 원자 또는 질소 원자에 연결되고;

[0029] G는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -OC(O)N(R^a), -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 상기 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 연결된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록 환을 형성할 수 있고;

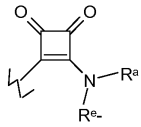
[0030] R⁴ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 중수소, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, CN, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 브릿지된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 그룹, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 -J-L-M-Q이고; 여기서,

[0031] J는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^{e-}, -N(R^a)C(O)-R^{e-}, -O-R^{e-}, -N(R^a)-R^{e-}, -S-R^{e-}, -S(O)₂-R^{e-}, -S(O)R^{e-}, -C(O-R^a)(R^b)-R^{e-}, -S(O)₂N(R^a)-R^{e-}, -N(R^a)S(O)₂-R^{e-} 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^{e-}이고;

[0032] L은 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된

(C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0033] M은 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e-, 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;



[0034] M은 이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 원자 또는 질소 원자에 연결되고;

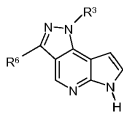
[0035] Q는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 상기 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 연결된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록 환을 형성할 수 있고;

[0036] R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소, 중수소, CN, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬-O-(C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

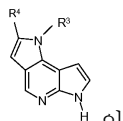
[0037] R^e는 각각의 경우에 독립적으로, 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이지만;

[0038] 단, T가 N이고, U가 CR⁴이고, X가 NR³이고, Y가 C인 경우, R⁴는 OH가 아니고;

[0039] T가 N이고, U가 CR⁴이고, X가 NR³이고, Y가 C인 경우, R¹은 H이고;



[0040] 상기 화합물이 인 경우, R³은 상기 정의된 바와 같고, R⁶은 질소 또는 산소 원자에 의해 피라졸 환에 연결되지 않고;



[0041] 상기 화합물이 이고, R³이 H, CH₃ 또는 -C(O)OH인 경우, R⁴는 H, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH-임의로 치환된

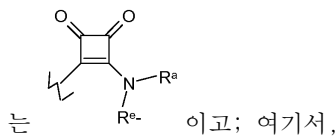
페닐, -NHC(O)-임의로 치환된 페닐 또는 -S(O)₂-페닐이 아니다.

[0042] 제2 양태에서, 본 발명은, R³이 -A-D-E-G이고, A가 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌인, 제1 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0043] 제3 양태에서, 본 발명은, R³이 -A-D-E-G이고, D가 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)브릿지된 헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0044] 제4 양태에서, 본 발명은, D가 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일, 임의로 치환된 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 임의로 치환된 2,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 임의로 치환된 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤, 임의로 치환된 옥타하이드로피롤로[3,2-b]피리딘, 임의로 치환된 1,4-디아제판, 임의로 치환된 쿠반, 임의로 치환된 1,4-디옥산-스피로[4.4]노난, 임의로 치환된 2,5-디아자스피로[3.5]노난, 임의로 치환된 피페리딘, 임의로 치환된 피페라진, 임의로 치환된 피롤리딘, 임의로 치환된 테트라하이드로푸란 또는 임의로 치환된 테트라하이드로피란인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0045] 제5 양태에서, 본 발명은, R³이 -A-D-E-G이고, E가 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, =N-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)O-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂N(R^a)-R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-OC(O)-R^e 또는



[0046] R^a가 각각의 경우에 독립적으로 수소, CN, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬이고;

[0047] R^e가 각각의 경우에 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0048] 제6 양태에서, 본 발명은, R³이 -A-D-E-G이고, G가 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -S(O)₂R^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -CF₃, -S(O)₂N(R^a)(R^b), 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 -(C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 상기 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 연결된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록 환을 형성할 수 있고;

[0049] R^a는 독립적으로 수소, CN, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0050] 제7 양태에서, 본 발명은, G가 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -S(O)₂R^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -CF₃, -S(O)₂N(R^a)(R^b), 임의로 치환된 -(C₁-C₄)알킬, 임의로 치환된 -(C₃-C₆)사이클로알킬, 임의로 치환된 아제과닐, 임의로 치환된 아제티디닐, 임의로 치환된 벤조[d]이속사졸릴, 임의로 치환된 4,5-디하이드로

이속사졸릴, 임의로 치환된 이소티아졸리디닐, 임의로 치환된 이소티아졸릴, 임의로 치환된 이속사졸릴, 임의로 치환된 모르폴리닐, 임의로 치환된 옥사디아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 임의로 치환된 옥세타닐, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 피페라지닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 피라지닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리다지닐, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 임의로 치환된 테트라하이드로피라닐, 임의로 치환된 테트라하이드로티오피라닐, 임의로 치환된 티에닐, 임의로 치환된 티오모르폴리닐, 임의로 치환된 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 임의로 치환된 티아졸릴 또는 임의로 치환된 트리아졸릴인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0051] 제8 양태에서, 본 발명은, R³이 수소, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0052] 제9 양태에서, 본 발명은, R⁶이 -J-L-M-Q이고, J가 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0053] 제10 양태에서, 본 발명은, R⁶이 -J-L-M-Q이고, L이 결합 또는 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

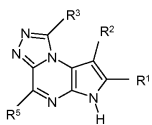
[0054] 제11 양태에서, 본 발명은, R⁶이 -J-L-M-Q이고, M이 결합, -R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)N(R^a)R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-이고; 여기서, 모든 경우에, M은 L 중의 탄소 원자 또는 질소 원자에 연결된, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0055] 제12 양태에서, 본 발명은, R⁶이 -J-L-M-Q이고, Q가 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 상기 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 연결된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록 환을 형성할 수 있고;

[0056] R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴인, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0057] 제13 양태에서, 본 발명은, T가 N이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 N이고, 화학식 Ia의 화합물을 형성하는, 상기 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

[0058] 화학식 Ia



[0059] 제14 양태에서, 본 발명은 제13 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은,

[0061] N-(1-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로부틸)사이클로프로판설폰아미드;

- [0062] N-(1-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로부틸)-2-시아노아세트아미드;
- [0063] (S)-1-((1-(사이클로프로필설포닐)피롤리딘-3-일)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0064] N-((1S,3R,4R)-4-에틸-3-플루오로-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설포나미드;
- [0065] N-((1R,3S,4S)-4-에틸-3-플루오로-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설포나미드;
- [0066] N-((1R,3R,4S)-4-에틸-3-플루오로-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설포나미드;
- [0067] N-((1S,3S,4R)-4-에틸-3-플루오로-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설포나미드;
- [0068] (1S,3R)-1-[3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-이소티아졸리딘-2-일-1,1-디옥사이드]사이클로헥탄;
- [0069] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-N-메틸사이클로프로판설포나미드;
- [0070] 1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로헥틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0071] (S)-5-(3-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴;
- [0072] N-(사이클로프로필메틸)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설포나미드;
- [0073] N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-2-(4-시아노페닐)아세트아미드;
- [0074] N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판카복사미드;
- [0075] N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-2-사이클로프로필아세트아미드;
- [0076] N-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-4-시아노벤즈아미드;
- [0077] N,N-디에틸-1-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)메탄설포나미드;
- [0078] 1-((1S,2S,4R)-4-((아제티딘-1-일설포닐)메틸)-2-에틸사이클로헥틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0079] 1-((1R,2R,4S)-4-((아제티딘-1-일설포닐)메틸)-2-에틸사이클로헥틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0080] 1-((1R,2S,4R)-4-((아제티딘-1-일설포닐)메틸)-2-에틸사이클로헥틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0081] 1-((1S,2R,4S)-4-((아제티딘-1-일설포닐)메틸)-2-에틸사이클로헥틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0082] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(7-메틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설포나미드;
- [0083] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-N-(2-하이드록시에틸)사이클로프로판설포나미드;
- [0084] 5-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0085] N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)-4-메틸아닐린;

- [0086] 1-((1R,3S)-3-(1H-피롤-1-일)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0087] 1-((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1H-피롤-3-카보니트릴;
- [0088] N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린;
- [0089] N-((1-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로부틸)메틸)-2-시아노아세트아미드;
- [0090] N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-플루오로아닐린;
- [0091] N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-클로로아닐린;
- [0092] N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,4-디클로로아닐린;
- [0093] N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-메톡시아닐린;
- [0094] N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)아닐린;
- [0095] 3-((3R,4R)-4-메틸-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판나트릴;
- [0096] 1-메틸-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-설피나미드;
- [0097] 3-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)벤조니트릴;
- [0098] N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린;
- [0099] 4-((1S,2R,4S)-4-(벤질옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0100] 4-((1R,2S,4R)-4-(벤질옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0101] 5-메틸-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)이속사졸-4-설피나미드;
- [0102] N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로부탄설피나미드;
- [0103] 6-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)니코티노니트릴;
- [0104] N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피롤리딘-1-카복스아미드;
- [0105] 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴;
- [0106] 4-((1S,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴;
- [0107] 4-메틸-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린;
- [0108] 4-클로로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린;
- [0109] 3-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)벤조니트릴;
- [0110] 4-플루오로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린;
- [0111] N-((1S,3S,4R)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린;

- [0112] N-((1R,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린;
- [0113] 5-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0114] 6-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴;
- [0115] 6-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)니코티노니트릴;
- [0116] 6-((1S,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)니코티노니트릴;
- [0117] 1-((1S,2S,4R)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0118] 1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0119] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0120] 5-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0121] 6-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴;
- [0122] 2-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)티아졸-5-카보니트릴;
- [0123] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설폰아미드;
- [0124] N-((1R,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0125] N-((1S,3S,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0126] 3-시아노-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설폰아미드;
- [0127] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설폰아미드;
- [0128] 5-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴;
- [0129] 5-((1S,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴;
- [0130] 6-((1S,3S,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)니코티노니트릴;
- [0131] 6-((1R,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)니코티노니트릴;
- [0132] 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)티아졸-5-카보니트릴;
- [0133] 5-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴;

- [0134] 5-((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴;
- [0135] N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피롤리딘-1-설피온아미드;
- [0136] 5-(((1S,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0137] (S)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-설피온아미드;
- [0138] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,3-디플루오로피롤리딘-1-설피온아미드;
- [0139] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-설피온아미드;
- [0140] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-메틸사이클로프로판-1-설피온아미드;
- [0141] N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸사이클로프로판-1-설피온아미드;
- [0142] N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아제티딘-1-설피온아미드;
- [0143] 6-(((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)니코티노니트릴;
- [0144] N-((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로펜탄설피온아미드;
- [0145] 5-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메톡시)피라진-2-카복시아미드;
- [0146] ((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄올;
- [0147] ((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄올;
- [0148] 5-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메톡시)피라진-2-카보니트릴;
- [0149] 5-(((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메톡시)피라진-2-카보니트릴;
- [0150] N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설피온아미드;
- [0151] N-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린;
- [0152] 1-((1S,2R,4R)-2-에틸-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0153] 1-((1R,2S,4S)-2-에틸-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0154] 5-((1R,3S,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴;
- [0155] 5-((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴;

- [0156] N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2,2,2-트리플루오로에탄설폰아미드;
- [0157] N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-메틸피페라진-1-설폰아미드;
- [0158] 4-((1S, 3S, 4R)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴;
- [0159] 4-((1R, 3R, 4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴;
- [0160] 3-(((1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)메틸)벤조니트릴;
- [0161] 3-(((1S, 3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)메틸)벤조니트릴;
- [0162] 4-(((1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)메틸)벤조니트릴;
- [0163] 4-(((1S, 3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)메틸)벤조니트릴;
- [0164] 1-에틸-N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설폰아미드;
- [0165] N-(((1R, 3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0166] N-(((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0167] 4-((1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-2-플루오로벤조니트릴;
- [0168] 4-((1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-3-플루오로벤조니트릴;
- [0169] 3-(((1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴;
- [0170] N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-모르폴리노에탄설폰아미드;
- [0171] 1-부틸-N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설폰아미드;
- [0172] 2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설폰아미드;
- [0173] 2-(((1S, 3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸아미노)이소니코티노니트릴;
- [0174] N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드;
- [0175] N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에탄설폰아미드;
- [0176] 2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설폰아미드;

- [0177] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)에탄설폰아미드;
- [0178] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에탄설폰아미드;
- [0179] (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀;
- [0180] 1-((1S,2R,4R)-2-에틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0181] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(8-요오도-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0182] (1S,3R,4S)-N-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일설폰닐)에틸)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민;
- [0183] N-시아노-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0184] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0185] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(8-메틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-N-(하이드록시메틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0186] N-((1S,3S,4R)-3-(8-시아노-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0187] 1-((1S,2R,4S)-4-(사이클로프로필메톡시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0188] 1-((1S,2R,4S)-4-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0189] 1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸설폰닐)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0190] 1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0191] 1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0192] 1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0193] 1-((1S,2R,4R)-4-(사이클로프로필메톡시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0194] 1-((1S,2R,4R)-2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0195] 2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설폰아미드;
- [0196] 1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0197] 1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0198] 1-((1S,2R,4R)-2-에틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;

- [0199] 1-((1S, 2R, 4S)-2-에틸-4-(2-메톡시에톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0200] 1-((1R, 2R, 4S)-2-에틸-4-(2-메톡시에톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0201] 1-((1S, 2R, 4R)-2-에틸-4-이소프로폭시사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0202] N-((3R, 5R)-1-에틸-5-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0203] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온;
- [0204] 1-((7S, 8R)-8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0205] (1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)사이클로펜탄아민;
- [0206] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온 0-사이클로프로필메틸 옥심;
- [0207] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온 0-2-(메틸설포닐)에틸 옥심;
- [0208] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온 0-사이클로부틸메틸 옥심;
- [0209] 1-((1S, 2R, 4R)-4-(4,4-디메틸사이클로헥실옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0210] N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메톡시에탄설폰아미드;
- [0211] N-((3R, 5R)-1-아세틸-5-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0212] 1-((3S, 4R)-1-(사이클로프로필메틸설포닐)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0213] 2-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트산;
- [0214] N-사이클로프로필-2-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드;
- [0215] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온 0-테트라하이드로-2H-피란-4-일 옥심;
- [0216] 1-((1S, 2R, 4S)-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0217] 1-((1S, 2R, 4S)-4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진;
- [0218] 디메틸-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0219] {3-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸아미노]-옥세탄-3-일}-아세토니트릴;
- [0220] 사이클로프로판설폰산 시아노메틸-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0221] 1-[(3R, 4S)-4-에틸-1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-피롤리딘-3-일]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0222] 사이클로프로판설폰산 [(3R, 5R)-1-(2,2-디플루오로-에틸)-5-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진

-1-일)-피롤리딘-3-일]-아미드;

- [0223] 1-[(3R,4S)-4-에틸-1-(3,3,3-트리플루오로-프로판-1-설포닐)-피롤리딘-3-일]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0224] 3-[(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸옥시]-프로피오나이트릴;
- [0225] 1-[(3R,4S)-4-에틸-1-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-피롤리딘-3-일]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0226] 2-사이클로프로필-1-[(3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-에탄온;
- [0227] 1-[(3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-2-(테트라하이드로-피란-4-일)-에탄온;
- [0228] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드;
- [0229] 사이클로프로판설포산 [(3R,5R)-1-에틸-5-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-3-일]-메틸-아미드;
- [0230] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미드;
- [0231] 3,3-디플루오로-사이클로부탄설포산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0232] 사이클로프로판설포산 [(1S,4S)-3,3-디메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0233] 사이클로프로판설포산 [(1R,4R)-3,3-디메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0234] 1-[(1S,2R,4R)-4-(4,4-디플루오로-사이클로헥실옥시)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0235] 1-[(1R,2R,4R)-4-(4,4-디플루오로-사이클로헥실옥시)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0236] 6-[(3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-니코티노니트릴;
- [0237] 1-[(3R,4S)-1-(3,3-디플루오로-사이클로부탄설포닐)-4-에틸-피롤리딘-3-일]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0238] [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-비스-(4,4,4-트리플루오로-부틸)-아민;
- [0239] 1-[(1S,2R,4R)-2-에틸-4-(4-트리플루오로메틸-사이클로헥실옥시)-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0240] 4-[(3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일메틸]-벤조니트릴;
- [0241] 3-[(3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-3-옥소-프로피오나이트릴;
- [0242] 1-[(1S,2R,4R)-2-에틸-4-(4-트리플루오로메틸-사이클로헥실옥시)-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0243] 1-[(1R,2R,4R)-2-에틸-4-(4-트리플루오로메틸-사이클로헥실옥시)-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리

아졸로[4,3-a]피라진-1-일;

- [0244] 1-[(1R,2R,4R)-2-에틸-4-(4-트리플루오로메틸-사이클로헥실옥시)-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0245] {3-[(3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-옥세탄-3-일}-아세트아미드;
- [0246] 3-[(1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸옥시]-프로피오나이트릴;
- [0247] 3-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸옥시]-프로피오나이트릴;
- [0248] 사이클로프로판설폰산(2-시아노-에틸)-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0249] 4-[(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸옥시]-사이클로헥산카보나이트릴;
- [0250] 4-[(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸옥시]-사이클로헥산카보나이트릴;
- [0251] 1-((3R,4S)-1-사이클로프로판설폰닐-4-에틸-피롤리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0252] N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-N-(4,4,4-트리플루오로-부틸)-아세트아미드;
- [0253] 사이클로프로필-카밤산(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0254] 3,3-디플루오로-아제티딘-1-카복실산(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0255] 시아노메틸-카밤산(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0256] N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-N-(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아세트아미드;
- [0257] 3-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-1,1-디메틸-우레아;
- [0258] 디메틸-카밤산(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0259] (1S,3R,4S)-3-에틸-1-(모르폴린-4-설폰닐메틸)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜타놀;
- [0260] (1R,3R,4R)-3-에틸-1-(모르폴린-4-설폰닐메틸)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜타놀;
- [0261] (1S,3R,4R)-3-에틸-1-(모르폴린-4-설폰닐메틸)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜타놀;
- [0262] N-사이클로프로필메틸-N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아세트아미드;
- [0263] 1-[(1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-2-메틸-프롭판-2-올;
- [0264] 1-[(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-2-메틸-프로

판-2-올;

- [0265] 1-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-2-메틸-프로판-2-올;
- [0266] 1-[(1R, 2R, 4S)-4-(3-사이클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0267] 1-[(1S, 2R, 4S)-4-(3-사이클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0268] 1-[(1S, 2R, 4R)-4-(3-사이클로프로필-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0269] 1-[(1S, 2R, 4R)-2-에틸-4-(5-메틸-이속사졸-3-일메톡시)-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0270] 옥세탄-3-일-카밤산(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0271] 사이클로부틸-카밤산(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0272] 사이클로프로판설폰산 [(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0273] {3-[(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸아미노]-옥세탄-3-일}-아세토니트릴;
- [0274] [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-카밤산 이소프로필 에스테르;
- [0275] [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-옥세탄-3-일-아민;
- [0276] 1-((3R, 4S)-1-벤질-4-이소프로필-피롤리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0277] 3-플루오로-프로판-1-설폰산 [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0278] [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-(3-메틸-옥세탄-3-일)-아민;
- [0279] 1-[(1S, 2R, 4R)-2-에틸-4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0280] 카바모일메틸-카밤산(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0281] 4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0282] (2,2,2-트리플루오로-에틸)-카밤산(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0283] 사이클로프로필메틸-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-옥세탄-3-일-아민;
- [0284] 펜탄-2-설폰산 [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0285] 3-페닐-프로판-1-설폰산 [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;

- [0286] 4,4,4-트리플루오로-부탄-1-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0287] 2-에틸-사이클로프로판설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0288] 2-메틸-프로판-1-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0289] 2-페닐-에탄설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0290] C-사이클로헥실-N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-메탄설펜아미드;
- [0291] 부탄-1-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0292] 프로판-2-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0293] N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-C-페닐-메탄설펜아미드;
- [0294] 프로판-1-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0295] 3-메틸-부탄-1-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0296] N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-C,C-디플루오로-메탄설펜아미드;
- [0297] 4-시아노-부탄-1-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0298] 2-에톡시-에탄설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0299] N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-C-(테트라하이드로-푸란-2-일)-메탄설펜아미드;
- [0300] 테트라하이드로-피란-4-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0301] 3-시아노-프로판-1-설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0302] N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-C-(5-메틸-이속사졸-3-일)-메탄설펜아미드;
- [0303] N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-C-(테트라하이드로-피란-2-일)-메탄설펜아미드;
- [0304] 2-피리딘-2-일-에탄설펜산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0305] C-(2,2-디클로로-사이클로프로필)-N-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-메탄설펜아미드;
- [0306] (3S,4R)-3-이소프로필-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산 사이클로부틸아미드;

- [0307] (1S,3R,4S)-3-에틸-1-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜타놀;
- [0308] 카본산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-[6-(톨루엔-4-설포닐)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일]-사이클로펜틸 에스테르 4-니트로-페닐 에스테르;
- [0309] 사이클로부틸-카복산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0310] 4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0311] 3-(사이클로프로필메틸-아미노)-4-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸아미노]-사이클로부트-3-엔-1,2-디온;
- [0312] 3-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸아미노]-4-(옥세탄-3-일아미노)-사이클로부트-3-엔-1,2-디온;
- [0313] 3-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸아미노]-4-(3,3,3-트리플루오로-프로필아미노)-사이클로부트-3-엔-1,2-디온;
- [0314] [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-메틸-옥세탄-3-일-아민;
- [0315] [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-(3-메틸-옥세탄-3-일메틸)-아민;
- [0316] 3-사이클로프로필아미노-4-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸아미노]-사이클로부트-3-엔-1,2-디온;
- [0317] 시아노메틸-카복산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0318] 사이클로프로필-카복산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0319] (2,2,2-트리플루오로-에틸)-카복산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0320] 3,3-디플루오로-아제티딘-1-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0321] 4-시아노-피페리딘-1-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0322] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(1-시아노-사이클로프로필)-아미드;
- [0323] (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(1-시아노-사이클로프로필)-아미드;
- [0324] (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산 사이클로부틸아미드;
- [0325] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산 사이클로부틸아미드;
- [0326] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(3-메틸-이소티아졸-5-일)-아미드;
- [0327] (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(3-메틸-이소티아졸-5-일)-아미드;
- [0328] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산 시아노메틸-

아미드;

- [0329] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산 시아노메틸-아미드;
- [0330] (2-사이클로프로필-에틸)-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-옥세탄-3-일-아민;
- [0331] 사이클로프로필메틸-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-[3-메틸-옥세탄-3-일]-아민;
- [0332] (3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(옥사졸-4-일 메틸)-아미드;
- [0333] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(옥사졸-4-일 메틸)-아미드;
- [0334] (3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드;
- [0335] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드;
- [0336] (2-사이클로프로필-에틸)-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-[3-메틸-옥세탄-3-일]-아민;
- [0337] 3-시아노-아제티딘-1-카복실산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0338] 벤질-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0339] 옥세탄-3-일-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0340] (1-시아노-사이클로프로필)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0341] (3-메틸-옥세탄-3-일)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0342] (R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-카복실산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0343] (S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-카복실산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0344] 4-플루오로-피페리딘-1-카복실산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0345] (2,2-디플루오로-에틸)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0346] (3,3-디플루오로-아제티딘-1-일)-[(3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-메탄온;
- [0347] 1-[(1S, 2R, 4R)-2-에틸-4-(피라졸-1-일옥시)-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0348] (3,3-디플루오로-아제티딘-1-일)-[(3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-메탄온;
- [0349] {2-[(3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-4,5-디하이드

로-옥사졸-4-일}-메탄올;

- [0350] (3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산 옥세탄-3-일 아미드;
- [0351] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산 옥세탄-3-일 아미드;
- [0352] 3-플루오로-아제티딘-1-카복실산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0353] (1-메틸-사이클로부틸)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0354] (1-하이드록시-사이클로프로필메틸)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0355] 메틸-옥세탄-3-일-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0356] (3-메틸-옥세탄-3-일메틸)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0357] 페닐-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0358] [(3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-((R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올;
- [0359] [(3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-((R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올;
- [0360] (1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜탄카보니트릴;
- [0361] [(3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-((S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올;
- [0362] [(3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-일]-((S)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올;
- [0363] 3급-부틸-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0364] (2,2-디메틸-프로필)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0365] (2-메톡시-에틸)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0366] (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0367] (2-디메틸아미노-에틸)-메틸-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0368] (3-디메틸아미노-프로필)-메틸-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0369] 벤질-이소프로필-카밤산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0370] (R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-카복실산(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;

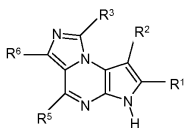
- [0371] 4-메틸-피페라진-1-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0372] 4-아세틸-피페라진-1-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0373] 4-(2-플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0374] 피리딘-2-일메틸-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0375] 피리딘-3-일메틸-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0376] 피리딘-4-일메틸-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0377] 이소부틸-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0378] [(S)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0379] [(R)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0380] (2-시아노-에틸)-사이클로프로필-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0381] 디이소부틸-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0382] 아제티딘-1-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0383] (2-메톡시-에틸)-메틸-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0384] 모르폴린-4-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0385] 티오모르폴린-4-카복실산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0386] (2-디메틸아미노-에틸)-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0387] (3-디메틸아미노-프로필)-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0388] (2-피롤리딘-1-일-에틸)-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0389] (3-피롤리딘-1-일-프로필)-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0390] (2-피페리딘-1-일-에틸)-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0391] (3-피페리딘-1-일-프로필)-카밤산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;

- [0392] (2-모르폴린-4-일-에틸)-카바산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0393] (3-모르폴린-4-일-프로필)-카바산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- [0394] 1-[(1S,2R,4S)-4-(2,2-디플루오로-에톡시)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0395] 1-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸옥시]-2-메틸-프로판-2-올;
- [0396] (2-사이클로프로필-에틸)-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-2,2,2-트리플루오로-에틸)-아민;
- [0397] 사이클로프로필메틸-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-2,2,2-트리플루오로-에틸)-아민;
- [0398] 사이클로프로필메틸-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-2,2,2-트리플루오로-에틸)-아민;
- [0399] 1-((7S,8R)-8-에틸-1,4-디옥사-스피로[4.4]논-7-일)-6-(톨루엔-4-설폰닐)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0400] 1-[(1R,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-2-메틸-프로판-2-올;
- [0401] 아세트산(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸 에스테르;
- [0402] (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산 사이클로프로필메틸-아미드;
- [0403] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산 사이클로프로필메틸-아미드;
- [0404] (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(2-사이클로프로필-에틸)-아미드;
- [0405] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-카복실산(2-사이클로프로필-에틸)-아미드;
- [0406] (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산 옥세탄-3-일아미드;
- [0407] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산 옥세탄-3-일아미드;
- [0408] [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-옥세탄-3-일-(4,4,4-트리플루오로-부틸)-아민;
- [0409] (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜탄설폰산 사이클로프로필아미드;
- [0410] 2-[(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-에탄올;
- [0411] 2-[(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-에탄올;
- [0412] (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산 사이클로부틸아미드;
- [0413] (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산 사이클로부틸아미드;

- [0414] 1-[(1S, 2R, 4S)-2-에틸-4-(3-메톡시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0415] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산 아마이드;
- [0416] (3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산 아마이드;
- [0417] 4-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-부티로니트릴;
- [0418] 4-[(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-부티로니트릴;
- [0419] [(1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아세트오니트릴;
- [0420] [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-아세트오니트릴;
- [0421] [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-5-메틸-이속사졸-3-일메틸)-옥세탄-3-일-아민;
- [0422] {5-[(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸메틸]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}-메탄올;
- [0423] 1-[(1S, 2R, 4S)-4-(3-사이클로프로필-피라졸-1-일)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0424] 1-[(1S, 2R, 4S)-4-(5-사이클로프로필-피라졸-1-일)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0425] (3S, 4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드;
- [0426] (3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-피롤리딘-1-설폰산(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드;
- [0427] 1-[(1S, 2R, 4S)-4-(3-사이클로프로필-[1,2,4]트리아졸-1-일)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일;
- [0428] 1-[(1S, 2R, 4S)-4-(5-사이클로프로필-[1,2,4]트리아졸-1-일)-2-에틸-사이클로펜틸]-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일; 또는
- [0429] [(1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸]-옥세탄-3-일-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-아민이다.

[0430] 제15 양태에서, 본 발명은, T가 CR⁶이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 N이고, 화학식 Ib의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0431] 화학식 Ib



[0432] 제16 양태에서, 본 발명은 제15 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은,

[0434] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(2,4-디플루오로페닐)메탄올;

[0435] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올;

[0436] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피리딘-3-일)메탄올;

[0437] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(3-(트리플루오로메틸)페닐)메

탄은;

- [0438] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피라진-2-일)메탄은;
- [0439] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피리미딘-5-일)메탄은;
- [0440] 1-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-사이클로프로필에탄은;
- [0441] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(페닐)메탄은;
- [0442] 1-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-사이클로부틸에탄은;
- [0443] 1-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-사이클로부틸프로판-1-온;
- [0444] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(1H-피라졸-4-일)메탄은;
- [0445] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(1H-피라졸-3-일)메탄은;
- [0446] 1-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0447] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(3-하이드록시프로필)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0448] 1-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카보닐트릴;
- [0449] 3-((3S,4S)-4-에틸-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;
- [0450] 3-((3R,4R)-4-에틸-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;
- [0451] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(하이드록시메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0452] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(2-하이드록시에틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0453] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄은;
- [0454] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피리딘-4-일)메탄은;
- [0455] 1-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(3-메틸이속사졸-5-일)에탄은;
- [0456] 1-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)에탄은;
- [0457] 6-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)피리다진-3-카보닐트릴;
- [0458] 5-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)피라진-2-카보닐트릴;
- [0459] 2-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)티아졸-5-카보닐트릴;
- [0460] 6-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)니코티노닐트릴;
- [0461] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피롤리딘-1-일)메탄은;
- [0462] 1-((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카보닐)아세트딘-3-카보닐트릴;
- [0463] (시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-N,N,4-트리메틸피페리딘-1-카복사미드;
- [0464] 1-((시스)-1-(사이클로프로필설폰닐)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0465] (시스)-N-(시아노메틸)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복사미드;
- [0466] ((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(이속사졸-5-일)메탄은;
- [0467] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3,3,3-트리플루오로프로판

-1-온;

- [0468] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-하이드록시-3-메틸부탄-1-온;
- [0469] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄온;
- [0470] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온;
- [0471] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)펜트-4-인-1-온;
- [0472] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(4-클로로페닐)에탄온;
- [0473] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(3-클로로페닐)에탄온;
- [0474] 4-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카보닐)벤조니트릴;
- [0475] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-(3-클로로이속사졸-5-일)프로판-1-온;
- [0476] 3-(2-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)벤조니트릴;
- [0477] 4-(2-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)벤조니트릴;
- [0478] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(1H-피롤-2-일)에탄온;
- [0479] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(피라진-2-일)에탄온;
- [0480] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄온;
- [0481] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(피리미딘-2-일)에탄온;
- [0482] 5-((1S,3S,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0483] N-(4-(3-알릴-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0484] N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0485] N-(4-(3-프로필-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0486] 2-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)티아졸-5-카보니트릴;
- [0487] N-(4-(3-(2,3-디하이드록시프로필)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0488] 1-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카보닐)피롤리딘-3-카보니트릴;
- [0489] (3R,4R)-N-(4-(시아노메틸)페닐)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복사미드;
- [0490] ((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(모르폴리노)메탄온;
- [0491] ((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(4-메틸피페라진-1-일)메탄온;
- [0492] ((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온;
- [0493] (3R,4R)-N-(2,4-디플루오로페닐)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복사미드;

- [0494] (3R, 4R)-N-(3-시아노페닐)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복스아미드;
- [0495] (R)-1-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카보닐)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0496] (S)-1-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카보닐)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0497] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(R)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0498] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0499] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄온;
- [0500] 2-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)벤조[d]옥사졸;
- [0501] N-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(3-(2-(메틸설포닐)에틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥센틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0502] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(아제티딘-1-일)메탄온;
- [0503] (3R, 4R)-N-(4-시아노페닐)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복스아미드;
- [0504] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0505] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0506] 1-((3R, 4R)-4-메틸-1-(피롤리딘-1-일설포닐)피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0507] (R)-N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0508] (S)-N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0509] 3-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;
- [0510] 3-((3S, 4S)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;
- [0511] N-(3-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)아세트아미드;
- [0512] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(테트라하이드로푸란-2-일)메탄온;
- [0513] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄온;
- [0514] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(3-메톡시사이클로헥실)메탄온;
- [0515] 1-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-하이드록시프로판-1-온;
- [0516] 1-((3R, 4R)-1-벤질-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0517] 1-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온;
- [0518] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(테트라하이드로-2H-피란-

4-일)메탄온;

- [0519] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄온;
- [0520] 4-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;
- [0521] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(테트라하이드로-2H-피란-2-일)메탄온;
- [0522] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0523] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(3-메틸피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0524] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(3-플루오로아제티딘-1-일)메탄온;
- [0525] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0526] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0527] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(R)-모르폴린-3-일)메탄온;
- [0528] 1-((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-(메틸설포닐)프로판-1-온;
- [0529] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(1,4-디옥산-2-일)메탄온;
- [0530] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(테트라하이드로티오펜-3-일-1,1-디옥사이드)메탄온;
- [0531] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄온;
- [0532] N-((1S, 3R, 4S)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)아닐린;
- [0533] N-((1R, 3S, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)아닐린;
- [0534] 3-브로모-1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0535] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄온;
- [0536] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0537] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메탄온;
- [0538] (R)-1-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카보닐)아제티딘-3-카보니트릴;
- [0539] (3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸-N-(피리미딘-2-일)피페리딘-1-카복스아미드;
- [0540] (3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸-N-(피리딘-2-일)피페리딘-1-카복스아미드;
- [0541] (3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸-N-(피리미딘-4-일)피페리딘-1-카복스아미드;
- [0542] (3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸-N-(피라진-2-일)피페리딘-1-카복스아미드;
- [0543] 1-사이클로헥실-3-페닐-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0544] N-((3S, 5R)-1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-5-메틸피롤리딘-3-일)사이클로프로판설포나미드;
- [0545] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(1-메틸피롤리딘-3-일)메탄온;

- [0546] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(1-메틸피페리딘-4-일)메탄온;
- [0547] (3R, 4R)-페닐 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트;
- [0548] ((R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)((R)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0549] (R)-1-(1-(피롤리딘-1-일설포닐)피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0550] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0551] 3-(1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)프로판산;
- [0552] (S)-1-((R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카보닐)피롤리딘-3-카보니트릴;
- [0553] (R)-사이클로헥틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트;
- [0554] (E)-N-(((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피롤리딘-1-일)메틸렌)시안아미드;
- [0555] 4-((1R, 3R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸아미노)벤조니트릴;
- [0556] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄온;
- [0557] 5-((1S, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0558] N-((1S, 3S, 4R)-3-(3-브로모-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-에틸사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0559] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(4,4-디플루오로사이클로헥실)메탄온;
- [0560] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0561] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메탄온;
- [0562] (R)-1-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-4-카보니트릴;
- [0563] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(티오모르폴리노-1,1-디옥사이드)메탄온;
- [0564] ((3R, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(아제판-1-일)메탄온;
- [0565] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(4,4-디메틸피페리딘-1-일)메탄온;
- [0566] (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(4-클로로피페리딘-1-일)메탄온;
- [0567] 5-(((1S, 3R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸)메틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0568] 5-(((1S, 3S)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸)메틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0569] 1-((R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-3-카보니트릴;
- [0570] N-((3S, 5R)-5-에틸-1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0571] 1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0572] N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0573] (E)-3-(1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)아크릴산;
- [0574] N-((1S, 3S, 4R)-3-(3-클로로-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-에틸사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0575] 4-(((시스)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로부톡시)메틸)벤조니트릴;
- [0576] 5-((3S, 5R)-5-에틸-1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일아미노)피라진-2-카보니트

릴;

- [0577] N-((3S, 5R)-5-에틸-1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0578] 4-((1R, 3R, 4S)-3-에틸-4-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴;
- [0579] N-((1S, 3S, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)-1-메틸사이클로프로판-1-설폰아미드;
- [0580] 1-((1S, 4S)-5-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0581] N-((1S, 3S, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설폰아미드;
- [0582] N-((1S, 3S, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0583] N-((1S, 3S, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3-디플루오로피롤리딘-1-설폰아미드;
- [0584] (S)-N-((1S, 3S, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-설폰아미드;
- [0585] N-(((1S, 3S)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0586] N-(((1S, 3R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0587] N-(((1S, 3S)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0588] N-((1S, 3S, 4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)-1-에틸사이클로프로판-1-설폰아미드;
- [0589] 1-((3aR, 6aS)-5-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0590] 1-(6-플루오로-4-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)-1,4-디아제판-1-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0591] 4-([4-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)쿠바닐]메톡시)벤조니트릴;
- [0592] N-((3R, 4S)-4-메틸-1-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-아민;
- [0593] 1-(2-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)-2,5-디아자스피로[3.5]노난-5-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0594] 1-((3aS, 7aR)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0595] 1-(7-메틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)-1,4-디아제판-1-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0596] 1-(5-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)-2,5-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0597] N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0598] 1-((1R, 5S)-2-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)-2,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;
- [0599] 1-사이클로헥실-3-(4-(메틸설폰닐)페닐)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진;

- [0600] N-(4-(1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)페닐)메탄설폰아미드;
 - [0601] N-((1S,3S,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로헥틸)-3-클로로벤젠설폰아미드;
 - [0602] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3R,4R)-3-에틸-4-(3-트리플루오로메틸-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센-1-일)-사이클로헥틸]-아미드;
 - [0603] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-트리플루오로메틸-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센-1-일)-사이클로헥틸]-아미드;
 - [0604] 1-((1S,2R,4S)-4-사이클로프로판설폰닐아미노-2-에틸-사이클로헥틸)-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센-3-카복실산;
 - [0605] 1-((1R,2R,4S)-4-사이클로프로판설폰닐아미노-2-에틸-사이클로헥틸)-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센-3-카복실산;
 - [0606] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-트리플루오로메틸-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센-1-일)-사이클로헥틸]-아미드;
 - [0607] 1-[(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(3-트리플루오로메틸-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센-1-일)-사이클로헥틸]-2-메틸-프로판-2-올;
 - [0608] 사이클로프로판설폰산 {(1S,3R,4S)-3-에틸-4-[3-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센-1-일]-사이클로헥틸}-아미드;
 - [0609] [(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(3-트리플루오로메틸-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센-1-일)-사이클로헥틸]-아세트산 에틸 에스테르 또는
 - [0610] 1-[(1S,2R,4R)-2-에틸-4-(3-메톡시메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)-사이클로헥틸]-3-트리플루오로메틸-6H-2,5,6,8b-테트라아자-as-인다센이다.
 - [0611] 제17 양태에서, 본 발명은, T가 N이고, U가 CR⁴이고, X가 CR³이고, Y가 N이고, 화학식 Ic의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.
 - [0612] 화학식 Ic
-
- [0613]
 - [0614] 제18 양태에서, 본 발명은 제17 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은,
 - [0615] 3-((3S,4S)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;
 - [0616] 5-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴;
 - [0617] (S)-1-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카보니트릴;
 - [0618] N-((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드;
 - [0619] N-((1R,3S,4S)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드;
 - [0620] (S)-6-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)니코티노니트릴;
 - [0621] (R)-6-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)니코티노니트릴;
 - [0622] (S)-2-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카보니트릴;
 - [0623] (R)-2-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카보니트릴;

- [0624] (R)-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄온;
- [0625] (S)-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄온;
- [0626] 5-((1R,3S,4S)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0627] 5-((1S,3R,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0628] 5-((1R,3R,4S)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0629] 5-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴;
- [0630] N-(4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0631] (R)-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄온;
- [0632] (R)-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0633] (R)-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메탄온;
- [0634] N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0635] N-((1R,3R,4S)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0636] N-((1R,3S,4S)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0637] N-((1S,3R,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0638] ((R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)((R)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메탄온;
- [0639] N-((3S,5R)-5-에틸-1-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드;
- [0640] 1-사이클로헥실-1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘;
- [0641] N-((3S,5R)-5-에틸-1-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0642] 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민;
- [0643] N-((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0644] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드;
- [0645] N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0646] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;
- [0647] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설폰아미드;
- [0648] 3-클로로-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)-4-플루오로벤

젠설포아미드;

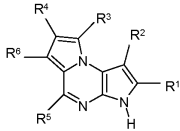
- [0649] N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설포아미드;
- [0650] N-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포아미드;
- [0651] N-(((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포아미드;
- [0652] N-(((1S,3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포아미드;
- [0653] N-(((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포아미드;
- [0654] N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)모르폴린-4-설포아미드;
- [0655] 3,3,3-트리플루오로-프로판-1-설포산 [(2S,4S,5R)-4-메틸-5-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-테트라하이드로-푸란-2-일메틸]-아미드;
- [0656] 3,3,3-트리플루오로-프로판-1-설포산 [(2R,4R,5S)-4-메틸-5-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-테트라하이드로-푸란-2-일메틸]-아미드;
- [0657] 3,3,3-트리플루오로-프로판-1-설포산 메틸-[(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0658] 아제티딘-1-설포산 [(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0659] {3-[(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸아미노]-옥세탄-3-일}-아세토니트릴;
- [0660] 3,3-디플루오로-사이클로부탄설포산 [(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0661] 8-[(1S,2R,4S)-2-메틸-4-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-사이클로펜틸]-3H-3,4,6,8a-테트라아자-as-인다센;
- [0662] 8-[(1R,2R)-2-메틸-4-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-사이클로펜틸]-3H-3,4,6,8a-테트라아자-as-인다센;
- [0663] 3-플루오로-아제티딘-1-설포산 [(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0664] 3-플루오로-프로판-1-설포산 [(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0665] 사이클로프로판설포산 [(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(7-메틸-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0666] 사이클로프로판설포산 [(1R,3S,4R)-3-메틸-4-(7-메틸-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-아미드;
- [0667] 2-시아노-N-[(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-아세트아미드;
- [0668] 8-[(1S,2R,4R)-2-메틸-4-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-사이클로펜틸]-3H-3,4,6,8a-테트라아자-as-인다센;
- [0669] (2-사이클로프로필-에틸)-[(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-옥세탄-3-일-아민;
- [0670] 사이클로프로필메틸-[(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-사이클로펜틸]-옥세탄-3-일-아민;

[0671] (3R,4S)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-피롤리딘-1-카복실산(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드; 또는

[0672] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-피롤리딘-1-카복실산(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드이다.

[0673] 제19 양태에 있어서, 본 발명은, T가 CR⁶이고, U가 CR⁴이고, X가 CR³이고, Y가 N이고, 화학식 Id의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0674] 화학식 Id

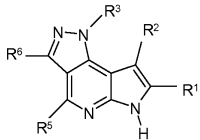


[0675]

[0676] 제20 양태에서, 본 발명은, 제19 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은 N-(4-(3H-디피롤로[1,2-a:2',3'-e]피라진-8-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드이다.

[0677] 제21 양태에서, 본 발명은, T가 CR⁶이고, U가 N이고, X가 NR³이고, Y가 C이고, 화학식 Ie의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0678] 화학식 Ie



[0679]

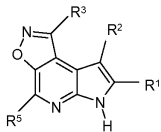
[0680] 제22 양태에서, 본 발명은 제21 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은,

[0681] (R)-1-(3-(피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카보니트릴; 또는

[0682] (S)-1-(3-(피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카보니트릴이다.

[0683] 제23 양태에서, 본 발명은, T가 O이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 C이고, 화학식 If의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

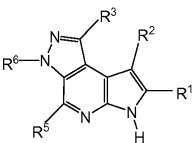
[0684] 화학식 If



[0685]

[0686] 제24 양태에서, 본 발명은, T가 NR⁶이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 C이고, 화학식 Ig의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0687] 화학식 Ig



[0688]

[0689] 제25 양태에서, 본 발명은 제24 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은,

[0690] 1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘;

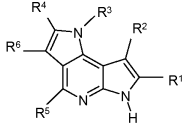
[0691] 1-((1S,2S,4R)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘;

또는

[0692] N-(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드이다.

[0693] 제26 양태에서, 본 발명은, T가 CR⁶이고, U가 CR⁴이고, X가 NR³이고, Y가 C이고, 화학식 Ih의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0694] 화학식 Ih



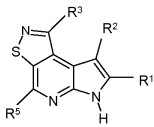
[0695] 제27 양태에서, 본 발명은 제26 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은,
 [0696] 1-사이클로헥실-1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘;

[0697] 1-사이클로헥실-2-메틸-1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘; 또는
 [0698] 1-사이클로헥실-2-(트리플루오로메틸)-1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘이다.

[0699] 1-사이클로헥실-2-(트리플루오로메틸)-1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘이다.

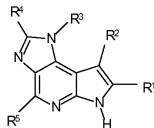
[0700] 제28 양태에서, 본 발명은, T가 S이고, U가 N이고, X가 CR³이고, Y가 C이고, 화학식 Ii의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0701] 화학식 Ii



[0702] 제29 양태에서, 본 발명은, T가 N이고, U가 CR⁴이고, X가 NR³이고, Y가 C이고, 화학식 Ij의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0704] 화학식 Ij



[0705] 제30 양태에서, 본 발명은 제29 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은,
 [0706] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;

[0707] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;

[0708] N-((1S,3S,4R)-3-(2-사이클로프로필이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;

[0709] N-((1S,3S,4R)-3-(2-사이클로프로필이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;

[0710] N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(2-메틸이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드;

[0711] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(2-트리플루오로메틸-이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-사이클로펜틸]-아미드;

[0712] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2-트리플루오로메틸-이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-사이클로펜틸]-아미드;

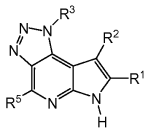
[0713] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3S,4R)-3-(2-디플루오로메틸-이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-4-에틸-사이클로펜틸]-아미드;

[0714] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2-메틸-이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-사이클로펜틸]-아미드;

[0715] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3S,4R)-3-(2-아미노-이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-4-에틸-사이클로펜틸]-아미드이다.

[0716] 제31 양태에서, 본 발명은, T가 N이고, U가 N이고, X가 NR³이고, Y가 C이고, 화학식 Ik의 화합물을 형성하는, 제1 내지 제12 양태에 따른 화합물을 제공한다.

[0717] 화학식 Ik

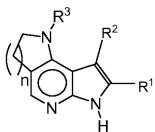


[0718]

[0719] 제32 양태에서, 본 발명은 제31 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은 사이클로프로판설폰산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-사이클로펜틸]-아미드이다.

[0720] 제33 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 생물학적 활성 대사 산물, 입체이성체 및 이성체를 제공한다.

[0721] 화학식 II



[0722]

[0723] 상기 화학식 II에서,

[0724] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)(R^b), -C(O)R^a, -C(OH)R^aR^b, -N(R^a)S(O)₂-R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -CF₃, -OCF₃, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 상기 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 연결된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록 환을 형성할 수 있고;

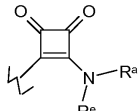
[0725] R³은 수소, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬, 임의로 치환된 브릿지된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알케닐, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴이거나;

[0726] R³은 -A-D-E-G이고, 여기서,

[0727] A는 결합, -C(O)-, 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)알키닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₆)헤테로사이클릴렌, -C(O)N(R^a)-R^e-, -N(R^a)C(O)-R^e-, -O-R^e-, -N(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S(O)₂-R^e-, -S(O)R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e-, -S(O)₂N(R^a)-R^e-, -N(R^a)S(O)₂-R^e 또는 -N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-이고;

[0728] D는 임의로 치환된 (C₁-C₈)알킬렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₂)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₅-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알케닐렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌, 임의로 치환된 브릿지된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌 또는 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴렌이고;

[0729] E는 결합, -R^e-, -R^e-C(=NCN)-R^e-, -R^e-C(O)-R^e-, -R^e-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-C(O)O-R^e-, -R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N(R^a)-R^e-, =N-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)-R^e-, -R^eC(O)N(R^a)R^e-, -R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-, -R^e-OC(O)-R^e-, -R^e-OC(O)-O-R^e-, -R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-, -R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e-, -R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e- 또는 -R^e-N(R^a)S(O)₂N(R^a)-R^e-이거나;



[0730] E는 이고; 여기서, 모든 경우에, E는 D 중의 탄소 원자 또는 질소 원자에 연결되고;

[0731] G는 수소, 중수소, -N(R^a)(R^b), 할로젠, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -NO₂, -C(O)OR^a, -CN, -C(O)N(R^a)(R^b), -N(R^a)C(O)R^b, -N(R^a)C(O)OR^b, -OC(O)N(R^a), -N(R^a)C(O)N(R^b)₂, -C(O-R^a)(R^b)₂, -C(O)R^a, -CF₃, -OCF₃, -N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂N(R^a)(R^b), -S(O)₂N(R^a)C(O)R^b, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, 임의로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐, 임의로 치환된 -(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₆-C₁₀)아릴이고; 여기서, -N(R^a)(R^b)를 함유하는 잔기에서, 상기 질소, R^a 및 R^b는, -N(R^a)(R^b)가 질소를 통해 연결된 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴을 나타내도록 환을 형성할 수 있고;

[0732] R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소, 중수소, CN, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬-O-(C₁-C₁₀)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₃-C₁₀)사이클로알킬, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₆-C₁₀)아릴, 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로아릴 또는 임의로 치환된 -(C₁-C₆)알킬렌-(C₁-C₁₀)헤테로사이클릴이고;

[0733] R^e는 각각의 경우에 독립적으로 결합, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)알킬렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알케닐렌, 임의로 치환된 (C₂-C₁₀)알키닐렌, 임의로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬렌-O-(C₁-C₁₀)알킬렌 그룹, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀)사이클로알킬렌, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)아릴렌, 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로아릴렌 또는 임의로 치환된 (C₁-C₁₀)헤테로사이클릴렌이다.

[0734] 제34 양태에서, 본 발명은 제33 양태에 따른 화합물을 제공하며, 상기 화합물은,

[0735] 1-사이클로헥실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘;

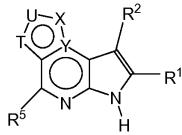
[0736] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3,6,7,8-테트라하이드로-3,4,9-트리아자-사이클로펜타[a]나프탈렌-9-일)-사이클로펜틸]-아미드; 또는

[0737] 사이클로프로판설폰산 [(1S,3S,4R)-3-(3,6-디하이드로-2H-디피롤로[2,3-b;2',3'-d]피리딘-1-일)-4-에틸-사이클로펜틸]-아미드이다.

[0738] 제35 양태에서, 본 발명은 상기 양태들 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제, 및 사이토킨 억제성 소염 약물, 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자의 항체 또는 길항제, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23,

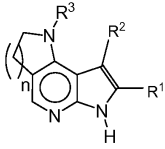
인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF, PDGF, CTLA 또는 CD154를 포함하는 이들의 리간드, HUMIRA™, REMICADE™, SIMPONI™(콜리무맙), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, ENBREL™, 레너셉트, TNF α 전환 효소 억제제, IL-1 억제제, 인터류킨 11, IL-18 길항제, IL-12 길항제, IL-12 항체, 가용성 IL-12 수용체, IL-12 결합 단백질, 비고갈성 항-CD4 억제제 FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAID, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보체 억제제, 아드레날린성 제제, IL-1β 전환 효소 억제제, T-세포 신호전달 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 6-머캅토프린, 유도체 p75TNFRIgG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, 셀레콕시브, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 로페콕시브, 인플릭시맙, 나프록센, 발데콕시브, 설파살라진, 멜록시감, 아세테이트, 금 나트륨 티오말레이트, 아스피린, 트리암시놀론 아세트나이드, 프로폭시펜 넵실레이트/아팜, 플레이트, 나부메톤, 디클로페낙, 피록시감, 에토돌락, 디클로페낙 나트륨, 옥사프로진, 옥시코돈 HCl, 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 펜타닐, 아나킨라, 트라마돌 HCl, 살살레이트, 설린당, 시아노코발라민 /fa/피리독신, 아세타미노펜, 알렌드로네이트 나트륨, 모르핀 설페이트, 리도카인 하이드로클로라이드, 인도메타신, 글루코사민 설프/콘드로이틴, 아미트립틸린 HCl, 설파디아진, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 울로파타딘 HCl 미소프로스톨, 나프록센 나트륨, 오메프라졸, 사이클로포스파미드, 리툽시맙, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, 항-IL-12, 항-IL15, VX-740, 로플루밀라스트, IC-485, CDC-801, S1P1 작용제, FTY720, PKC 계열 억제제, 루복시스타우린, AEB-071, 메소프람, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 코르티코스테로이드, 부테노사이드, 텍사메타손, 설파살라진, 5-아미노살리실산, 울살라진, IL-1β 전환 효소 억제제, IL-1ra, T 세포 신호화 억제제, 티로신 키나제 억제제, 6-머캅토프린, IL-11, 메살라민, 프레드니손, 아자티오프린, 머캅토프린, 인플릭시맙, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 디페녹실레이트/아트륨 설페이트, 로페라미드 하이드로클로라이드, 오메프라졸, 플레이트, 시프로플록사신/텍스트로스-물, 하이드로코돈, 비타르트레이트/아팜, 테트라사이클린 하이드로클로라이드, 플루오시노나이드, 메트로니다졸, 티메로살/붕산, 콜레스티라민/수크로스, 시프로플록사신 하이드로클로라이드, 히오시아민 설페이트, 메페리딘 하이드로클로라이드, 미다졸람 하이드로클로라이드, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 프로메타진 하이드로클로라이드, 인산나트륨, 설파메톡사졸/트리메토프림, 폴리카보필, 프로폭시펜 넵실레이트, 하이드로코르티손, 멀티비타민, 발살라지드 이나트륨, 코데인 포스페이트/아팜, 콜레세멜람 HCl, 시아노코발라민, 엽산, 레보플록사신, 나탈리주맙, 인터페론-감마, 메틸프레드니솔론, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 메토티렉세이트, 4-아미노피리딘, 티자니딘, 인터페론-β 1a, 아보넥스 (AVONEX®), 인터페론-β 1b, 베타세론(BETASERON®), 인터페론 α-n3, 인터페론-α, 인터페론 β 1A-IF, 페그인 인터페론 α 2b, 코폴리머 1, 코팍손(COPAXONE®), 고압 산소, 정맥내 면역글로불린, 클라드리빈, 사이클로스포린, FK506, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAID, 코르티코스테로이드, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보체 억제제, 아드레날린성 제제, 항염증성 사이토킨, 인터페론-β, IFNβ 1a, IFNβ 1b, 코팍손, 코르티코스테로이드, 카스파제 억제제, 카스파제-1의 억제제, CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체, 알렘투주맙, 드로나비놀, 다클리주맙, 미토크산트론, 살리프로텐 하이드로클로라이드, 팜프리딘, 글라티라머 아세테이트, 나탈리주맙, 신나비돌, α-이뮤노킨 NNS03, ABR-215062, AnergiX.MS, 케모킨 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린, CPI-1189, 리포솜 캡슐화 미토크산트론, THC.CBD, 칸나비노이드 작용제, MBP-8298, 메소프람, MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스, 피르페니돈 알로트랩 1258 (RDP-1258), sTNFR1, 탈람파넬, 테리플루노미드, TGF-β2, 티플리모티드, VLA-4 길항제, 인터페론 감마 길항제, IL-4 작용제, 디클로페낙, 미소프로스톨, 나프록센, 멜록시감, 인도메타신, 디클로페낙, 메토티렉세이트, 아자티오프린, 미노사이클린, 프레드니손, 에타네르셉트, 로페콕시브, 설파살라진, 나프록센, 레플루노미드, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 프레드니손, 설린당, 증강된 베타메타손 디프로프, 인플릭시맙, 메토티렉세이트, 플레이트, 트리암시놀론 아세트나이드, 디클로페낙, 디메틸설프사이드, 피록시감, 디클로페낙 나트륨, 케토프로펜, 멜록시감, 메틸프레드니솔론, 나부메톤, 톨메틴 나트륨, 칼시포트리엔, 사이클로스포린, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 플루오시노나이드, 글루코사민 설프레이트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜, 리세드로네이트 나트륨, 설파디아진, 티오구아닌, 발데콕시브, 알레콕시브, 및 에팔리주맙, 디클로페낙, 나프록센, 이부프로펜, 피록시감, 인도메타신, COX2 억제제, 로페콕시브, 발데콕시브, 하이드록시클로로퀸, 스테로이드, 프레드니솔론, 부테노사이드, 텍사메타손, 세포독성제, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 마이코페놀레이트 모페틸, PDE4의 억제제, 푸린 합성 억제제, 설파살라진, 5-아미노살리실산, 울살라진, 이뮤란(Imuran®), CTLA-4-IgG, 항-B7 부류 항체, 항-PD-1 부류 항체, 항-사이토킨 항체, 포노톨리주맙, 항-IFNγ 항체, 항-수용체 수용체 항체, 항-IL-6 수용체 항체, B-세포 표면 분자에 대한 항체, LJP 394, 리툽시맙, 항-CD20 항체 및 림포스타트-B로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0739] 화학식 I



[0740]

[0741] 화학식 II



[0742]

[0743] 본 발명의 상세한 설명

[0744] 단백질 키나제는 종양유전자, 성장 인자 수용체, 신호 전달 중간체, 아폽토시스 관련 키나제 및 사이클린 의존성 키나제를 포함하는 광범위하고 다양한 500개 이상의 효소들의 부류이다. 이들은 포스페이트 그룹을 특정 티로신, 세린 또는 트레오닌 아미노산 잔기로 이동시키는 것을 담당하고 있으며, 이들의 기질 특이성의 결과로서 티로신 키나제 및 세린/트레오닌 키나제로 광범위하게 분류된다.

[0745] Jak 부류 키나제(Jak1, Jak2, Jak3 및 Tyk2)는 막 결합된 사이토킨 수용체와 관련된 세포질 티로신 키나제이다. 이들의 수용체에 대한 사이토킨 결합은 상호인산화 및 자가인산화 과정을 통해 Jak 키나제 활성화를 개시한다. 활성화된 Jak 키나제는 사이토킨 수용체 상의 잔기를 인산화하여 SH2 도메인 함유 단백질, 예를 들면, 전사 신호 변환 활성화체(STAT: Signal Transduction Activators of Transcript) 인자 및 기타 신호 변환 조절자, 예를 들면 사이토킨 신호전달 억제자(SOCS) 단백질 및 SH2 도메인-함유 이노시톨 5'-포스파타제(SHIP)에 대한 포스포티로신 결합 부위를 생성한다. 이 과정을 통한 STAT 인자의 활성화는 이들의 이량체화, 핵 전좌 및 새로운 mRNA 전사를 유도하여, 면역세포 증식 및 생존 인자 뿐만 아니라 추가의 사이토킨, 케모킨 및 세포 트래피킹 (cellular trafficking) 촉진 분자의 발현을 야기한다(참조예: Journal of Immunology, 2007, 178, p. 2623). Jak 키나제는 다수의 상이한 사이토킨 부류에 대한 신호를 변환시키며, 따라서 다음의 예들을 비제한적으로 포함하는 광범위하게 상이한 병인을 갖는 질환에서 잠재적으로 역할을 한다. Jak1 및 Jak3은 둘 다 이른바 공통 감마 채 사이토킨(IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 및 IL21)의 신호전달을 조절하며, 따라서 Jak1 또는 Jak3의 동시 억제제는 IL2, IL7 및 IL15 신호전달의 차단을 통해 Th1 매개된 질환, 예를 들면 류머티스성 관절염에 영향을 미칠 것으로 예측할 수 있다. 한편, IL2 신호전달은 최근에 T-조절 세포의 발달 및 항상성에 필수적인 것으로 나타났다(참조: Malek TR et al., Immunity, 2002, 17(2), p.167-78). 따라서, 유전자 데이터를 근거로, IL2 신호전달 단독의 차단은 자가면역을 유도할 것으로 예측된다(참조: Yamanouchi J et al., Nat Genet., 2007, 39(3), p.329-37, 및 Willerford DM et al., Immunity, 1995, 3(4), p.521-30). IL4 및 IL9 신호전달 차단을 통해 Th2 매개된 질환, 예를 들면 천식 또는 아토피성 피부염에 영향을 미친다. Jak1 및 Tyk2는 IL13의 신호전달을 매개한다(참조예: Int. Immunity, 2000, 12, p. 1499). 따라서, 이들의 차단 또한 천식에서 치료 효과를 가질 것으로 예측할 수 있다. 이들 2개의 키나제는 또한 I형 인터페론 신호전달을 매개하는 것으로 사료되며; 따라서 이들의 차단은 전신성 홍반성 루푸스(SLE)의 중증도를 감소시킬 것으로 예측할 수 있다. Tyk2 및 Jak2는 IL12 및 IL23의 신호전달을 조절한다. 실제로, 단일클론 항체를 사용한 이들 사이토킨의 차단은 건선을 치료하는 데 효과적이다. 따라서, 이들 키나제의 억제제를 사용한 이들 경로의 차단 또한 건선에 효과적일 것으로 예측할 수 있다. 요약하면, 본 발명은 류머티스성 관절염(RA), 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 다발성 경화증(MS), 크론병, 건선 및 천식을 비제한적으로 포함하는 자가면역 질환의 진행에서 중요한 것으로 사료되는 몇몇 메커니즘에 있어 중추적인 Jak 부류 키나제 활성을 억제, 통제 및/또는 조절하는 소분자 화합물을 기술한다.

[0746] Jak1 단독을 통한 몇몇 병리학적으로 중요한 사이토킨 신호(참조: Guschin D, et al., EMBO J. 1995 Apr 3;14(7):1421-9; Parganas E, et al., Cell. 1998 May 1;93(3):385-95; Rodig S.J., et al., Cell. 1998 May 1; 93(3):373-83). 이들 중 하나인 IL-6을 IL6R 중성화 항체를 사용하여 차단시키는 것은 사람 류머티스성 관절염 환자에게서 질환 스코어를 상당히 개선시키는 것으로 나타났다(참조: Nishimoto N. et al., Ann Rheum Dis., 2007, 66(9), p.1162-7). 유사하게, 또한 Jak1 단독에 의해 매개되는 GCSF 신호전달을 중성화 단일클론 항체 또는 표적 유전자 결실을 사용하여 차단시키는 것은 실험적 관절염으로부터 마우스를 보호한다(참조: Lawlor K.E. et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A., 2004, 101(31), p.11398-403). 따라서, Jak1과 같은 키나

제의 신호 변환을 억제, 통제 및/또는 조절하는 소분자 화합물의 식별은 자가면역 질환 또는 비정상적인 Jak1 기능과 관련된 기타 질환을 예방하거나 치료하기 위한 바람직한 수단이다.

- [0747] Jak2는 또한 매우 다양한 사람 암, 예를 들면, 전립선암, 대장암, 난소암 및 유방암, 흑색종, 백혈병 및 기타 조혈성 악성종양에서 활성화된다. 또한, Jak2 유전자의 체세포 점 돌연변이는 전형적 골수증식성 장애(MPD) 및 드물게는 기타 골수성 장애와 관련성이 높은 것으로 확인되었다. Jak2 활성화의 구조적 활성화는 또한 조혈성 악성종양에서의 염색체 전좌에 의해 유발된다. 또한, Jak/STAT 경로의 억제, 및 특히 Jak2 활성화의 억제는 대체로 STAT의 인산화의 억제에 기인하는 항증식 효과 및 아폽토시스 촉진 효과를 유발하는 것으로 나타났다. 추가로, Jak2 활성화의 약리학적 조절 또는 억제는 세포 배양액 및 생체내 사람 종양 이종 이식에서 STAT 인산화를 감소시킴으로써 종양 성장을 효과적으로 차단하고 아폽토시스를 유도할 수 있다. 따라서, 키나제, 특히 Jak2의 신호 변환을 억제, 통제 및/또는 조절하는 소분자 화합물의 식별은 암과 관련된 질환 및 상태를 치료하거나 예방하기 위한 수단으로서 바람직하다.
- [0748] Jak 키나제는 또한 억제가 바람직하지 않을 수 있는 필수적인 생리학적 과정을 조절하는 신호를 전송한다. 예를 들면, Jak2는 에리트로포이에틴(Epo) 및 과립구/단핵구-집락 자극 인자(GM-CSF)의 신호전달을 조절한다. 이들 신호전달 경로에서의 유전적, 선천적 또는 후천적 결함을 갖는 개체는 잠재적으로 생명을 위협하는 합병증, 예를 들면, 빈혈 및 호중구 기능부전이 발병할 수 있다. 따라서, 본 발명의 하나의 비제한적 측면은, Jak2의 억제를 선택적으로 회피한 결과로써 유리한 안전성 프로파일을 가질 수 있는 화합물을 식별하는 방법에 관한 것이기도 하다.
- [0749] 단백질 키나제 C 부류는 12개의 관련된 동종효소들을 포함하는 세린/트레오닌 키나제의 그룹이다. 이의 구성원들은 상이한 유전자에 의해 암호화되며, 이들의 활성화 요건에 따라 하위 분류된다. 전형적 효소(cPKC)는 활성화를 위해 디아실글리세롤(DAG), 포스파티딜세린(PS) 및 칼슘을 필요로 한다. 신규한 PKC(nPKC)는 DAG 및 PS를 필요로 하지만 칼슘에는 비의존적이다. 비정형 PKC(aPKC)는 칼슘 또는 DAG를 필요로 하지 않는다.
- [0750] PKC세타는 nPKC 하위-부류의 구성원이다(참조: Baier, G., et al., J. Biol. Chem., 1993, 268, 4997). 이는 주로 T 세포 및 골격근에서 발견되는 제한된 발현 패턴을 가지며(참조: Mischak, H. et al., FEBS Lett., 1993, 326, p. 51), 일부 발현이 비만 세포(참조: Liu, Y. et al., J. Leukoc. Biol., 2001, 69, p. 831) 및 내피 세포(참조: Mattila, P. et al., Life Sci., 1994, 55, p. 1253)에서 보고되었다.
- [0751] T 세포가 활성화될 때, 초분자 활성화 복합체(SMAC: supramolecular activation complex)가 T 세포와 항원 제시 세포(APC) 사이의 접촉 부위에서 형성된다. PKC세타는 SMAC에 편재된 것으로 밝혀진 유일한 PKC 동종형이며(참조: Monks, C. et al., Nature, 1997, 385, 83), 이것은 이를 T 세포 활성화 과정을 매개하는 기타 신호전달 효소와 근접하게 위치시킨다.
- [0752] 또 다른 연구(참조: Baier-Bitterlich, G. et al., Mol. Cell. Biol., 1996, 16, 842)에서, IL-2 유전자의 활성화에 중요한 전사 인자인 AP-1의 활성화에서 PKC세타의 역할이 확인되었다. 자극되지 않은 T 세포에서, 구조적 활성 PKC세타는 AP-1 활성을 자극시킨 반면, 우세한 음성 PKC세타를 갖는 세포에서, AP-1 활성은 PMA에 의한 활성화시 유도되지 않았다.
- [0753] 기타 연구는 PKC세타가, I κ B 키나제 베타의 활성화를 통해, T-세포 수용체/CD28 공동-자극에 의해 유도된 NF- κ B의 활성화를 매개한다는 것을 밝혀냈다(참조: N. Coudronniere et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, p. 3394; 및 Lin, X. et al., Mol. Cell. Biol., 2000, 20, p. 2933).
- [0754] T 세포 수용체(TCR)/CD28 자극에 반응하여, PKC세타 톨아웃 마우스로부터의 말초 T 세포의 증식은 야생형 마우스로부터의 T 세포와 비교하여 크게 감소되었다. 또한, 상기 T 세포로부터 방출된 IL-2의 양 또한 크게 감소되었다(참조: Sun, Z. et al., Nature, 2000, 404, p. 402). PKC세타-결손 마우스는 Th2-의존성 쥐과 천식 모델에서 손상된 폐 염증 및 기도 과민반응(AHR)을 나타내며, 바이러스 제거 및 Th1-의존성 세포독성 T 세포 기능에서 결함을 갖지 않는다는 것도 밝혀졌다(참조: Berg-Brown, N.N. et al., J. Exp. Med., 2004, 199, p. 743; Marsland, B.J. et al., J. Exp. Med., 2004, 200, p. 181). 손상된 Th2 세포 반응은 IL-4 및 면역글로불린 E(IgE)의 감소된 수준을 유도하여, AHR 및 염증성 병인을 초래한다. 달리, 상기 PKC세타 톨아웃 마우스는 정상적이고 번식능력이 있는 것으로 나타났다.
- [0755] PKC세타가 비만 세포의 IgE 수용체(Fc ϵ RI)-매개된 반응에 참여한다는 증거가 또한 존재한다(참조: Liu, Y. et al., J. Leukoc. Biol., 2001, 69, p. 831). 사람-배양된 비만 세포(HCMC)에서, PKC 키나제 활성이 Fc ϵ RI 가교-결합 이후에 막에 신속하게 편재된다는 것이 입증되었다(참조: Kimata, M. et al., Biochem. Biophys. Res.

Commun., 1999, 257(3), p. 895). 야생형 및 PKC세타-결핍 마우스로부터 유도된 골수 비만 세포(BMMC)의 시험관내 활성을 시험하는 최근의 연구는, FcεRI 가교 결합시, PKC세타-결핍 마우스로부터의 BMMC가 야생형 마우스로부터의 BMMC와 비교하여 IL-6, 종양 괴사 인자-α(TNF α) 및 IL-13의 수준을 감소시킨다는 것을 밝혀냈는데, 이는 PKC세타가 T 세포 활성화 이외에도 비만 세포 사이토킨 생성에서 잠재적인 역할을 한다는 것을 제안한다 (참조: Ciarletta, A.B. et al., poster presentation at the 2005 American Thoracic Society International Conference).

- [0756] 상기 인용된 연구 및 기타 연구는 T 세포 활성화 및 비만 세포(MC) 신호전달에서의 PKC세타의 중요한 역할을 확인시켜 준다. 따라서, PKC세타의 억제제는 면역학적 장애, 및 T 세포 및 MC 신호전달의 부적절한 활성화에 의해 매개되는 기타 질환을 치료하는 데 있어서 치료학적으로 유익할 것이다.
- [0757] 다수의 키나제는, 수용체 또는 비-수용체 티로신 키나제이든지 S/T 키나제이든지, 면역조절, 염증, 또는 암과 같은 증식성 장애를 포함한 다수의 병원성 상태에 연관된 세포 신호전달 경로에 연관된 것으로 밝혀졌다.
- [0758] 다수의 자가면역 질환 및 만성 염증과 관련된 질환 뿐만 아니라 급성 반응은 하나 이상의 사이토킨의 과도하거나 조절되지 않은 생성 또는 활성화에 결부된다.
- [0759] 본 발명의 화합물은 또한 심혈관 장애, 예를 들면, 급성 심근 경색, 급성 관상동맥 증후군, 만성 심부전, 심근 경색, 죽상동맥경화증, 바이러스성 심근염, 심장 동종이식 거부 및 패혈증-관련 심장 기능부전의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 중추신경계 장애, 예를 들면, 수막구균성 수막염, 알츠하이머병 및 파킨슨병의 치료에도 유용하다.
- [0760] 본 발명의 화합물은 또한 안구 상태, 암, 고형 종양, 육종, 섬유육종, 골종, 흑색종, 망막아세포종, 황문근육종, 교아종, 신경모세포종, 기형암종, 과민성 반응, 과운동성 장애, 과민성 폐렴, 고혈압, 저운동성 장애, 대동맥 및 말초 동맥류, 시상하부-뇌하수체-부신 축 평가, 대동맥 박리, 동맥성 고혈압, 동맥경화증, 동정맥류, 운동실조, 척수손괴 변성증, 연쇄구균성 근염, 소녀의 구조적 병변, 아급성 경화성 범뇌염, 실신, 심혈관계 매독, 전신 아나팔락시스, 전신 염증성 반응 증후군, 전신 발병 소아기 류머티스성 관절염, T-세포 또는 FAB ALL, 모세혈관확장, 폐쇄혈관 혈관염, 이식, 외상/출혈, III형 과민성 반응, IV형 과민성, 불안정성 협심증, 요독증, 요로성 패혈증, 두드러기, 판막 심장병, 정맥류성 정맥, 혈관염, 정맥 질환, 정맥 혈전증, 심실 세동, 바이러스 및 진균 감염, 바이러스 뇌염/무균성 뇌수막염, 바이러스-관련 혈액암식 증후군, 베르니케-코르샤코프 증후군, 윌슨병, 임의의 장기 또는 조직의 이종이식 거부, 심장 이식 거부, 혈액소 침착증, 혈액투석, 용혈 요독 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증, 출혈, 특발성 폐 섬유증, 항체 매개된 세포독성, 무력증, 유아성 척수성 근육 위축, 대동맥 염증, 인플루엔자 A, 이온화 방사선 노출, 홍채모양체염/포도막염/시신경염, 연소성 척수성 근육 위축, 림프종, 골수종, 백혈병, 악성 복수, 조혈성 암, 당뇨병성 상태, 예를 들면, 인슐린-의존성 진성 당뇨병 녹내장, 당뇨병성 망막증 또는 미세혈관병증, 겸상 적혈구 빈혈증, 만성 염증, 사구체신염, 이식 거부, 라임병, 폰 히펠 린다우 질환(von Hippel Lindau disease), 유전포창, 파제트병, 섬유증, 유육종증, 간경변, 갑상선염, 과점도 증후군, 오슬러-웨버-렌두병(Osler-Weber-Rendu disease), 만성 폐색성 폐 질환, 천식 또는 화상 후 부종, 외상, 방사선, 뇌졸중, 저산소증, 허혈, 난소 과자극 증후군, 관류후 증후군, 펌프후 증후군, 후-MI 심장절개 증후군, 전자간증, 기능성 자궁출혈, 자궁내막증, 폐 고혈압, 유아 혈관종, 또는 단순 포진, 대상 포진, 사람 면역결핍 바이러스, 파라포스바이러스, 윈충 또는 톡소플라즈마증에 의한 감염, 진행성 핵상 마비, 원발성 폐 고혈압, 방사선 요법, 레이노 현상, 레이노병, 레프섬 병, 규칙적인 좁은 QRS 빈맥, 심혈관성 고혈압, 제한성 심장근육병증, 육종, 노인 무도병, 루이소체 유형 노인성 치매, 쇼크, 피부 동종이식, 피부 변화 증후군, 안 또는 황반 부종, 안 신생혈관 질환, 공막염, 방사상 각막절개, 포도막염, 유리체염, 근시, 유두 소와, 만성 망막 박리, 레이저 치료후 합병증, 결막염, 스타르가르트병(Stargardt's disease), 일스 병(Eales disease), 망막증, 황반 변성, 재협착증, 허혈/재관류 손상, 허혈성 뇌졸중, 혈관 폐쇄, 경동맥 폐쇄 질환, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 당뇨병, 진성 당뇨병, 인슐린 의존성 진성 당뇨병, 알레르기 질환, 피부염 경화증, 이식편 대 숙주 질환, 장기 이식 거부(골수 및 고형 장기 거부 반응을 비제한적으로 포함함), 장기 이식 관련 급성 또는 만성 면역 질환, 유육종증, 파종성 혈관내 응고, 가와사키병, 신장 증후군, 만성 피로 증후군, 베게너 육아종증, 헤노흐-쇤라인 자반증(Henoch-Schoenlein purpura), 신장의 미세 혈관염, 만성 활동성 간염, 패혈성 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 패혈증 증후군, 악액질, 감염성 질환, 기생충 질환, 후천성 면역결핍 증후군, 급성 횡단성 척추염, 헌팅톤 무도병, 뇌졸중, 원발성 담즙성 간경변, 용혈성 빈혈, 악성종양, 에디슨 병, 특발성 에디슨 병, 산발성 다선성 결핍 I형 및 다선성 결핍 II형, 슈미트 증후군, 성인 (급성) 호흡 곤란 증후군, 탈모증, 원형 탈모증, 혈청반응 음성 관절증, 관절증, 라이터병, 건선성 관절증, 궤양성 대장염 관절증, 장병증성 활막염, 클라미디아, 에르시니아 및 살모넬라 관련 관절증, 동맥경화성 질환/동맥경화증, 아토피성

알레르기, 자가면역 기포성 질환, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 유사천포창, 선형 IgA 질환, 자가면역성 용혈성 빈혈, 콕스 양성 용혈성 빈혈, 후천성 악성 빈혈, 소아 악성 빈혈, 말초 혈관 장애, 복막염, 악성 빈혈, 근육통성 뇌염/로얄 프리병(Royal Free Disease), 만성 점막 피부 칸디다증, 거대세포 동맥염, 원발성 경화성 간염, 잠복성 자가면역성 간염, 후천성 면역결핍 질환 증후군, 후천성 면역결핍 관련 질환, A형 간염, B형 간염, C형 간염, His 속 부정맥, HIV 감염/HIV 신경병증, 공통 가변성 면역결핍(공통 가변성 저감마글로불린혈증), 확장성 심근병증, 여성 불임증, 난소 부전, 조기 난소 부전, 섬유상 폐질환, 만성 상처 치유, 잠재성 섬유화 폐포염, 염증후 간질성 폐질환, 간질성 폐렴, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 간질성 폐 질환 관련 결합 조직 질환, 혼합 결합 조직 질환, 관련 폐 질환, 간질성 폐 질환 관련 전신 경화증, 간질성 폐 질환 관련 류머티스성 관절염, 폐 질환 관련 전신성 홍반성 루푸스, 폐 질환 관련 피부근염/다발성근염, 폐 질환 관련 쇼그렌 병, 강직성 척추염 관련 폐 질환, 혈관염 미만성 폐 질환, 폐 질환 관련 헤모시테린증, 약물-유도된 간질성 폐 질환, 방사선 섬유증, 폐색성 세기관지염, 만성 호산구성 폐렴, 림프구성 침윤성 폐 질환, 전염후 간질성 폐 질환, 통풍성 관절염, 자가면역성 간염, 1형 자가면역성 간염(전형적 자가면역성 또는 루푸스양 간염), 2형 자가면역성 간염(항-LKM 항체 간염), 자가면역성 매개 저혈당증, 흑색 가지세포증을 갖는 B형 인슐린 내성, 부갑상선 기능 저하증, 기관 이식 관련 급성 면역 질환, 기관 이식 관련 만성 면역 질환, 골관절염, 원발성 경화성 담관염, 건선 1형, 건선 2형, 특발성 백혈구 감소증, 자가면역성 호중구 감소증, 신장 질환 NOS, 사구체신염, 신장의 미세혈관염, 라임병, 판상 홍반성 루푸스, 특발성 남성 불임 또는 NOS, 정자 자가면역, 다발성 경화증(모든 아형들), 교감성 안염, 결합 조직 질환에 속발된 폐 고혈압, 급성 및 만성 통증(상이한 형태의 통증), 굿패스처 증후군, 결절성 다발성 동맥염의 폐 발현, 급성 류머티스 열, 류머티스성 척추염, 스틸병, 전신 경화증, 쇼그렌 증후군, 다카야스 병/동맥염, 자가면역성 혈소판 감소증, 독성, 이식, 및 부적절한 혈관화와 관련된 질환, 예를 들면, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 노인성 황반 변성에 기인하는 맥락막 신생혈관, 및 인간의 유아 혈관종의 치료에 유용하다. 또한, 이러한 화합물은, 예를 들면, 홍반 부종, 대뇌 부종, 급성 폐 손상, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 증식성 장애, 예를 들면, 재협착증, 섬유성 장애, 예를 들면, 간 경변증 및 죽상동맥경화증, 혈관 간 세포 증식성 장애, 예를 들면, 당뇨병성 신증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병증 증후군 및 사구체신병증, 심근 혈관신생, 관상동맥 및 대뇌 부혈혈로, 허혈성 사지 혈관신생, 허혈/재관류 손상, 위궤양 헬리코박터 관련 질환, 바이러스-유도된 혈관신생 장애, 자간전증, 불규칙과다월경, 고양이 발톱병, 피부홍조, 신생혈관 녹내장 및 망막증, 예를 들면, 당뇨병성 망막증과 관련된 망막증, 미숙아 망막증 또는 노인성 황반 변성을 포함하는 복수, 일출 및 삼출과 같은 장애의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 이들 화합물은 과증식성 장애, 예를 들면, 갑상선 증식증(특히, 그레이브병), 및 낭종(예: 다낭성 난소 증후군의 난소 기질 특성의 과잉 발달(스타인-레벤탈 증후군) 및 다낭성 신장 질환)에 대한 활성제로서 사용될 수 있는데, 이는 이러한 질환들이 성장 및/또는 전이를 위해 혈관 세포의 증식을 필요로 하기 때문이다.

[0761] 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나 추가의 제제(예를 들면, 치료제)와 병용하여 사용될 수 있고, 상기 추가의 제제는 이의 의도된 목적을 위해 숙련가에 의해 선택된다. 예를 들면, 상기 추가의 제제는 본 발명의 화합물로 치료되는 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 것으로 당업계에서 인지된 치료제일 수 있다. 상기 추가의 제제는 또한 치료학적 조성물에 유리한 속성을 부여하는 제제, 예를 들면, 조성물의 점도에 영향을 미치는 제제일 수 있다.

[0762] 추가로, 본 발명에 포함되는 병용물은 이들의 의도된 목적에 유용한 병용물인 것으로 이해되어야 한다. 후술되는 제제는 예시를 위한 것이며, 제한하고자 하는 의도가 아니다. 본 발명의 일부인 병용물은 본 발명의 화합물 및 하기 목록으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 제제일 수 있다. 상기 병용물은 또한, 형성된 조성물이 이의 의도된 기능을 수행할 수 있도록 한다면, 하나 이상의 추가의 제제, 예를 들면 2가지 또는 3가지의 추가의 제제를 포함할 수 있다.

[0763] 바람직한 병용물은 이부프로펜과 같은 약물을 포함하는 NSAIDS라고도 일컬어지는 비스테로이드성 소염 약물(들)이다. 기타 바람직한 병용물은 프레드니솔론을 포함하는 코르티코스테로이드이며; 본 발명의 화합물과 병용하여 환자를 치료할 경우 필요한 스테로이드 용량을 절감시킴으로써, 스테로이드 사용의 익히 공지된 부작용이 감소되거나 심지어 제거될 수 있다. 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 류머티스성 관절염 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 사이토킨 억제성 소염 약물(들)(CSAID); 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자에 대한 항체 또는 길항제, 예를 들면, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, 인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF, 및 PDGF. 본 발명의 화합물은 세포 표면 분자에 대한 항체, 예를 들면, CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86(B7.2), CD90, CTLA 또는 CD154(gp39 또는 CD40L)를 포함하는 이들의 리간드와 병용될 수 있

다.

[0764] 치료제의 바람직한 병용물은 자가면역 및 후속의 염증성 캐스케이드에서의 상이한 지점에서 간섭할 수 있으며; 바람직한 예로는 키메라 형태, 사람화되거나 사람 TNF 항체와 같은 TNF 길항제, D2E7(미국 특허 제6,090,382호, HUMIRA™), CA2(REMICADE™), SIMPONI™(골리무맴), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, 및 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 이의 유도체, (p75TNFR1gG (ENBREL™) 또는 p55TNFR1gG(레너셉트), 및 또한 TNF α 전환 효소 (TACE) 억제제가 포함되고; 유사하게 IL-1 억제제(인터류킨-1-전환 효소 억제제, IL-1RA 등)가 동일한 이유로 효과적일 수 있다. 기타 바람직한 병용물은 인터류킨 11을 포함한다. 또 다른 바람직한 병용물은 IL-18 기능과 평행하게, 이에 좌우되어 또는 이와 협력하여 작용할 수 있는 자가면역 반응의 기타 중요한 참가자이고; IL-12 항체 또는 가용성 IL-12 수용체를 포함하는 IL-12 길항제 또는 IL-12 결합 단백질이 특히 바람직하다. IL-12 및 IL-18은 중첩성이지만 뚜렷한 기능을 갖고, 둘 다에 대한 길항제의 병용물이 가장 효과적일 수 있다. 또 다른 바람직한 병용물은 비고갈성 항-CD4 억제제이다. 또 다른 바람직한 병용물은 항체, 가용성 수용체 또는 길항성 리간드를 포함하는 공동-자극 경로 CD80 (B7.1) 또는 CD86 (B7.2)의 길항제를 포함한다.

[0765] 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 또한 제제, 예를 들면, 메토티렉세이트, 6-머캅토프린, 아자티오프린 설파살라진, 메살라진, 올살라진 클로로퀴닌/하이드록시클로로퀸, 펜실아민, 오로티오말레이트(근육내 및 경구), 아자티오프린, 코치신, 코르티코스테로이드(경구, 흡입 및 국소 주사), 베타-2 아드레날린수용체 작용제(살부타몰, 테르부탈린, 살메테랄), 크산틴(테오필린, 아미노필린), 크로모글리케이트, 네도크로밀, 케토티펜, 이프라트로피움 및 옥시트로피움, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAID, 예를 들면, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보체 억제제, 아드레날린성 제제, 전염증성 사이토킨, 예를 들면, TNF α 또는 IL-1에 의한 신호전달을 간섭하는 제제(예: NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1β 전환 효소 억제제, T-세포 신호화 억제제, 예를 들면, 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 6-머캅토프린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 가용성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예: 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체 및 유도체 p75TNFR1gG(Enbrel™) 및 p55TNFR1gG(레너셉트), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), 항염증성 사이토킨(예: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β), 셀레콕시브, 엽산, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 로페콕시브, 에타네르셉트, 인플릭시맵, 나프록센, 발데콕시브, 설파살라진, 메틸프레드니솔론, 멜록시감, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 금 나트륨 티오말레이트, 아스피린, 트리암시놀론 아세트나이드, 프로폭시펜 넵실레이트/아팜, 플레이트, 나부메톤, 디클로페낙, 피록시감, 에토돌락, 디클로페낙 나트륨, 옥사프로진, 옥시코돈 HCl, 하이드로코돈 비타르테이트/아팜, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 펜타닐, 아나킨라, 트라마돌 HCl, 살살레이트, 설린닥, 시아노코발라민/fa/피리독신, 아세타미노펜, 알렌드로네이트 나트륨, 프레드니솔론, 모르핀 설페이트, 리도카인 하이드로클로라이드, 인도메타신, 글루코사민 설프/콘드로이틴, 아미트립틸린 HCl, 설파디아진, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 울로파타딘 HCl 미소프로스톨, 나프록센 나트륨, 오메프라졸, 사이클로포스파미드, 리툭시맵, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, 항-IL-12, 항-IL 15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, 로플루밀라스트, IC-485, CDC-801, S1P1 작용제(예: FTY720), PKC 계열 억제제(예: 루복시스타우린 또는 AEB-071) 및 메소프람과 병용될 수 있다. 바람직한 병용물은 메토티렉세이트 또는 레플루노미드를 포함하며, 중등도 또는 중증의 류머티스성 관절염의 경우, 사이클로스포린 및 상기된 바와 같은 항-TNF 항체를 포함한다.

[0766] 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 염증성 장 질환 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 부데노사이드; 상피세포 성장 인자; 코르티코스테로이드; 사이클로스포린, 설파살라진; 아미노살리실레이트; 6-머캅토프린; 아자티오프린; 메트로니다졸; 리폭시게나제 억제제; 메살라민; 올살라진; 발살라지드; 항산화제; 트롬복산 억제제; IL-1 수용체 길항제; 항-IL-1β 모노클로날 항체; 항-IL-6 모노클로날 항체; 성장 인자; 엘라스타제 억제제; 피리디닐-이미다졸 화합물; 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자에 대한 항체 또는 길항제, 예를 들면, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF; 세포 표면 분자, 예를 들면, CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 또는 이들의 리간드; 메토티렉세이트; 사이클로스포린; FK506; 라파마이신; 마이코페놀레이트 모페틸; 레플루노미드; NSAID, 예를 들면, 이부프로펜; 코르티코스테로이드, 예를 들면, 프레드니솔론; 포스포디에스테라제 억제제; 아데노신 작용제; 항혈전 제제; 보체 억제제; 아드레날린성 제제; 전염증성 사이토킨, 예를 들면, TNF α 또는 IL-1에 의한 신호전달을 간섭하는 제제(예: NIK, IKK 또는 MAP 키나제 억제제); IL-1β 전환 효소 억제제; TNF α 전환 효소 억제제; T-세포 신호전달 억제제, 예를 들면, 키나제 억제제; 메탈로프로테이나제 억제제; 설파살라진; 아자티오프린; 6-머캅토프린; 안지오텐신 전환 효소 억제제; 가용성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예: 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 항염증성 사이토킨(예: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGF β). 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 크론병 치료제의 바람직

한 예는 다음을 포함한다: TNF 길항제, 예를 들면, 항-TNF 항체, D2E7(미국 특허 제6,090,382호, HUMIRA™), CA2(REMICADE™), CDP 571, TNFR-Ig 구성체(p75TNFRIGG(ENBREL™) 및 p55TNFRIGG(LENERCEPT™) 억제제 및 PDE4 억제제. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 코르티코스테로이드, 예를 들면, 부데노사이드 및 벡사메타손; 설파살라진, 5-아미노살리실산; 올살라진; 및 전염증성 사이토킨(예: IL-1)의 합성 또는 작용을 간섭하는 제제, 예를 들면, IL-1β 전환 효소 억제제 및 IL-1ra; T 세포 신호전달 억제제, 예를 들면, 티로신 키나제 억제제; 6-머캅토프린; IL-11; 메살라민; 프레드니손; 아자티오프린; 머캅토프린; 인플릭시맵; 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트; 디페녹실레이트/아트룹 설페이트; 로페라미드 하이드로클로라이드; 메토티렉세이트; 오메프라졸; 폴레이트; 시프로플록사신/벡스트로스-물; 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜; 테트라사이클린 하이드로클로라이드; 플루오시노나이드; 메트로니다졸; 티메로살/붕산; 콜레스티라민/수크로스; 시프로플록사신 하이드로클로라이드; 히오시아민 설페이트; 메페리딘 하이드로클로라이드; 미다졸람 하이드로클로라이드; 옥시코돈 HCl/아세타미노펜; 프로메타진 하이드로클로라이드; 인산나트륨; 설파메톡사졸/트리메토프림; 셀레콕시브; 폴리카보필; 프로폭시펜 냅실레이트; 하이드로코르티손; 멀티비타민; 발살라지드 이나트륨; 코데인 포스페이트/아팜; 콜레세벨람 HCl; 시아노코발라민; 엽산; 레보플록사신; 메틸프레드니솔론; 나탈리주맵 및 인터페론-감마와 병용될 수 있다.

[0767] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 다발성 경화증 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 코르티코스테로이드; 프레드니솔론; 메틸프레드니솔론; 아자티오프린; 사이클로포스파미드; 사이클로스포린; 메토티렉세이트; 4-아미노피리딘; 티자니딘; 인터페론-β 1a(AVONEX®; Biogen); 인터페론-β 1b(BETASERON®; Chiron/Berlex); 인터페론 α-n3(Interferon Sciences/Fujimoto), 인터페론-α (Alfa Wassermann/J&J), 인터페론 β 1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics), 페그인터페론 α 2b(Enzon/Schering-Plough), 코폴리머 1(Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 고압 산소; 정맥내 면역글로불린; 클라드리빈; 기타 사람 사이토킨 또는 성장 인자 및 이들의 수용체에 대한 항체 또는 길항제, 예를 들면, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 세포 표면 분자, 예를 들면, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 또는 이들의 리간드에 대한 항체와 병용될 수 있다. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 또한 제제, 예를 들면, 메토티렉세이트, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, S1P1 작용제, NSAID, 예를 들면, 이부프로펜, 코르티코스테로이드(예: 프레드니솔론), 포스포디에스테라제 억제제, 아데노신 작용제, 항혈전 제제, 보체 억제제, 아드레날린성 제제, 전염증성 사이토킨, 예를 들면, TNF α 또는 IL-1에 의한 신호전달을 간섭하는 제제(예: NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1β 전환 효소 억제제, TACE 억제제, T-세포 신호전달 억제제, 예를 들면, 키나제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 설파살라진, 아자티오프린, 6-머캅토프린, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 가용성 사이토킨 수용체 및 이의 유도체(예: 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 항염증성 사이토킨(예: IL-4, IL-10, IL-13 및 TGFβ)과 병용될 수 있다.

[0768] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 다발성 경화증 치료제의 바람직한 예는 인터페론-β, 예를 들면, IFNβ 1a 및 IFNβ 1b; 코팍손, 코르티코스테로이드, 카스파제 억제제, 예를 들면, 카스파제-1의 억제제, IL-1 억제제, TNF 억제제, CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체를 포함한다.

[0769] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 또한 제제, 예를 들면, 알렘투주맵, 드로나비롤, 다클리주맵, 미토크산트론, 살리프로텐 하이드로클로라이드, 팜프리딘, 글라티라머 아세테이트, 나탈리주맵, 신나비롤, α-이뮤노킨 NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, 케모킨 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린, CPI-1189, LEM(리포솜 캡슐화 미토크산트론), THC.CBD(칸나비노이드 작용제), MBP-8298, 메소프람(PDE4 억제제), MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스, 피르페니돈 알로트랩 1258(RDP-1258), sTNF-R1, 탈람파넬, 테리플루노미드, TGF-베타2, 티플리모티드, VLA-4 길항제(예를 들면, TR-14035, VLA4 울트라할러, 안테그란-ELAN/Biogen), 인터페론 γ 길항제 및 IL-4 작용제와 병용될 수 있다.

[0770] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 강직성 척추염 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 이부프로펜, 디클로페낙, 미소프로스톨, 나프록센, 멜록시캄, 인도메타신, 디클로페낙, 셀레콕시브, 로페콕시브, 설파살라진, 메토티렉세이트, 아자티오프린, 미노사이클린, 프레드니손, 및 항-TNF 항체, D2E7(미국 특허 제6,090,382호; HUMIRA™), CA2(REMICADE™), CDP 571, TNFR-Ig 구성체(p75TNFRIGG(ENBREL™) 및 p55TNFRIGG(LENERCEPT™).

[0771] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 천식 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 알부테롤, 살메테롤/플루티카손, 몬테루카스트 나트륨, 플루티카손 프로피오네이트, 부테소니드, 프레드니손, 살메테

를 지나포에이트, 레발부테롤 HCl, 알부테롤 설페이트/이프라트로피움, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 이프라트로피움 브로마이드, 아지트로마이신, 피르부테롤 아세테이트, 프레드니솔론, 무수 테오필린, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 클라리트로마이신, 자피르루카스트, 포모데롤 푸마레이트, 인플루엔자 바이러스 백신, 아목시실린 삼수화물, 플루니솔리드, 알레르기 주사, 크로몰린 나트륨, 펙소페나딘 하이드로클로라이드, 플루니솔리드/멘톨, 아목시실린/클라불라네이트, 레보플록사신, 흡입기 보조 장치, 구아이페네신, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 목시플록사신 HCl, 독시사이클린 하이클레이트, 구아이페네신/d-메토르판, p-에페드린/cod/클로르페니르, 가티플록사신, 세티리진 하이드로클로라이드, 모메타손 푸로에이트, 살메테롤 지나포에이트, 벤조나테이트, 세팔렉신, pe/하이드로코돈/클로르페니르, 세티리진 HCl/슈도에페드, 페닐에프린/cod/프로메타진, 코데인/프로메타진, 세프프로질, 텍사메타손, 구아이페네신/슈도에페드린, 클로르페니라민/하이드로코돈, 네도크로밀 나트륨, 테르부탈린 설페이트, 에피네프린, 메틸프레드니솔론, 항-IL-13 항체, 및 메타프로테레놀 설페이트.

[0772] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 COPD 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 알부테롤 설페이트/이프라트로피움, 이프라트로피움 브로마이드, 살메테롤/플루티카손, 알부테롤, 살메테롤 지나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 프레드니손, 무수 테오필린, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 몬테루카스트 나트륨, 부테소나이드, 포모데롤 푸마레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 레보플록사신, 구아이페네신, 아지트로마이신, 베클로메타손 디프로피오네이트, 레발부테롤 HCl, 플루니솔리드, 세프트리악손 나트륨, 아목시실린 삼수화물, 가티플록사신, 자피르루카스트, 아목시실린/클라불라네이트, 플루니솔리드/멘톨, 클로르페니라민/하이드로코돈, 메타프로테레놀 설페이트, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, p-에페드린/cod/클로르페니르, 피르부테롤 아세테이트, p-에페드린/로라타딘, 테르부탈린 설페이트, 티오토로피움 브로마이드, (R,R)-포르모테롤, TgAAT, 실로밀라스트 및 로플루밀라스트.

[0773] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 HCV 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 인터페론-알파-2a, 인터페론-알파-2β, 인터페론-알파 con1, 인터페론-알파-n1, 폐길화 인터페론-알파-2a, 폐길화 인터페론-알파-2β, 리바비린, 페그인터페론 알파-2b + 리바비린, 우르소데옥시콜산, 글리시르히즈산, 티말파신, 맥스아민, VX-497 및 다음 표적물: HCV 폴리머라제, HCV 프로테아제, HCV 헬리카제, 및 HCV IRES(내부 리보솜 진입 위치)를 사용하는 중재로 HCV를 치료하는데 사용되는 임의의 화합물.

[0774] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 특발성 폐 섬유증 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 프레드니손, 아자티오프린, 알부테롤, 콜치신, 알부테롤 설페이트, 디곡신, 감마 인터페론, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 로라제팜, 푸로세마이드, 리시노프릴, 니트로글리세린, 스피로노락톤, 사이클로포스파미드, 이프라트로피움 브로마이드, 악티노마이신 d, 알테플라제, 플루티카손 프로피오네이트, 레보플록사신, 메타프로테레놀 설페이트, 모르핀 설페이트, 옥시코돈 HCl, 염화칼륨, 트리암시놀론 아세토나이드, 무수 타크롤리무스, 칼슘, 인터페론-알파, 메토크세이트, 마이코페놀레이트 모페틸 및 인터페론-감마-1β.

[0775] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 심근경색 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아스피린, 니트로글리세린, 메토프롤롤 타르트레이트, 에녹사파린 나트륨, 헤파린 나트륨, 클로피도그렐 비설페이트, 카르베딜롤, 아테놀롤, 모르핀 설페이트, 메토프롤롤 석시네이트, 와파린 나트륨, 리시노프릴, 이소소르비드 모노니트레이트, 디곡신, 푸로세마이드, 심바스타틴, 라미프릴, 테넥테플라제, 에날라프릴 말레에이트, 토르세마이드, 레타바제, 로사르탄 칼륨, 퀴나프릴 하이드로클로라이드/탄산마그네슘, 부메타니드, 알테플라제, 에날라프릴라트, 아미오다론 하이드로클로라이드, 티로피반 HCl m-수화물, 딜티아젬 하이드로클로라이드, 캠프토프릴, 이르베사르탄, 발사르탄, 프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 포시노프릴 나트륨, 리도카인 하이드로클로라이드, 엡티피바티드, 세파졸린 나트륨, 아트로핀 설페이트, 아미노카프로산, 스피로노락톤, 인터페론, 소탈롤 하이드로클로라이드, 염화칼륨, 도쿠세이트 나트륨, 도부타민 HCl, 알프라졸람, 프라바스타틴 나트륨, 아토르바스타틴 칼슘, 미다졸람 하이드로클로라이드, 메페리딘 하이드로클로라이드, 이소소르비드 디니트레이트, 에피네프린, 도파민 하이드로클로라이드, 비발리루딘, 로수바스타틴, 에제티미베/심바스타틴, 아바시미베 및 카리포르리드.

[0776] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 건선 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 칼시포트리엔, 클로베타솔 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 타자로텐, 메토크세이트, 플루오시노나이드, 증강된 베타메타손 디프로프, 플루오시놀론 아세토나이드, 악시트레틴, 타르 샴푸, 베타메타손 발레레이트, 모메타손 푸로에이트, 케토코나졸, 프라모신/플루오시놀론, 하이드로코르티손 발레레이트, 플루란드레놀리드, 우레아, 베타메타손, 클로베타솔 프로피오네이트/에몰, 플루티카손 프로피오네이트, 아지트로마이신, 하이드로코르티손, 모이스처라이징 포몰라, 엽산, 테소나이드, 피메크롤리무스, 콜 타르, 디플

로라손 디아세테이트, 에타네르셉트 폴레이트, 락트산, 메톡살렌, hc/비스무트 subgal/znox/resor, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 씰스크린, 할시노나이드, 살리실산, 안트랄린, 클로코르톨론 피발레이트, 석탄 추출물, 콜 타르/살리실산, 콜 타르/살리실산/황, 데스옥시메타손, 디아제팜, 에몰리언트, 플루오시노나이드/에몰리언트, 광유/피마자 유/na lact, 광유/땅콩유, 석유/이소프로필 미리스테이트, 소랄렌, 살리실산, 비누/트리브롬살란, 티메로살/붕산, 셀레콕시브, 인플릭시맵, 사이클로스포린, 알레파셉트, 에팔리주맵, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, PUVA, UVB, 설파살라진, ABT-874 및 우스테키나맵.

[0777] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 건성성 관절염 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 메토티렉세이트, 에타네르셉트, 로페콕시브, 셀레콕시브, 엽산, 설파살라진, 나프록센, 레플루노미드, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 프레드니손, 설린다, 증강된 베타메타손 디프로프, 인플릭시맵, 메토티렉세이트, 폴레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 디클로페낙, 디메틸설펍사이드, 피록시캅, 디클로페낙 나트륨, 케토프로펜, 멜록시캅, 메틸프레드니솔론, 나부메톤, 톨메틴 나트륨, 칼시포트리엔, 사이클로스포린, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 플루오시노나이드, 글루코사민 설페이트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜, 이부프로펜, 리세드로네이트 나트륨, 설파디아진, 티오구아닌, 발데콕시브, 알레파셉트, D2E7(미국 특허 제6,090,382호, HUMIRA™) 및 에팔리주맵.

[0778] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 재협착증 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 시롤리무스, 파클리탁셀, 에베롤리무스, 타크롤리무스, ABT-578 및 아세타미노펜.

[0779] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 좌골 신경통 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 하이드로코돈 비타르트레이트/아팜, 로페콕시브, 사이클로벤자프린 HCl, 메틸프레드니솔론, 나프록센, 이부프로펜, 옥시코돈 HCl/아세타미노펜, 셀레콕시브, 발데콕시브, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 코데인 포스페이트/아팜, 트라마돌 hcl/아세타미노펜, 메탁살론, 멜록시캅, 메토카바몰, 리도카인 하이드로클로라이드, 디클로페낙 나트륨, 가바펜틴, 텍사메타손, 카리소프로돌, 케톨락 트로메타민, 인도메타신, 아세타미노펜, 디아제팜, 나부메톤, 옥시코돈 HCl, 티자니딘 HCl, 디클로페낙 나트륨/미소프로스톨, 프로폭시펜 n-pap, asa/옥시코돈 ter, 이부프로펜/하이드로코돈 bit, 트라마돌 HCl, 에토돌락, 프로폭시펜 HCl, 아미트립틸린 HCl, 카리소프로돌/코데인 phos/asa, 모르핀 설페이트, 멀티비타민, 나프록센 나트륨, 오르페나드린 시트레이트 및 테마제팜.

[0780] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 병용될 수 있는 SLE(루푸스) 치료제의 바람직한 예는 다음을 포함한다: NSAIDS, 예를 들면, 디클로페낙, 나프록센, 이부프로펜, 피록시캅, 인도메타신; COX2 억제제, 예를 들면, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브; 항-말라리아제, 예를 들면, 하이드록시클로로퀸; 스테로이드, 예를 들면, 프레드니손, 프레드니솔론, 부데노사이드, 텍사메타손; 세포독성제, 예를 들면, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 마이코페놀레이트 모페틸, 메토티렉세이트; PDE4 억제제 또는 푸린 합성 억제제, 예를 들면, Cellcept®. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 또한 제제, 예를 들면, 설파살라진, 5-아미노살리실산, 올살라진, Imuran® 및 전염증성 사이토킨, 예를 들면, IL-1의 합성, 생산 또는 작용을 간섭하는 제제, 예를 들면, IL-1β 전환 효소 억제제 및 IL-1ra와 같은 카스파제 억제제와 병용될 수 있다. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 또한 T 세포 신호화 억제제, 예를 들면, 티로신 키나제 억제제; 또는 T 세포 활성화 분자를 표적화하는 분자, 예를 들면, CTLA-4-IgG 또는 항-B7 부류 항체, 항-PD-1 부류 항체와 함께 사용될 수 있다. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 IL-11 또는 항-사이토킨 항체, 예를 들면, 포노틀리주맵(항-IFNγ 항체) 또는 항-수용체 수용체 항체, 예를 들면, 항-IL-6 수용체 항체 및 B-세포 표면 분자에 대한 항체와 병용될 수 있다. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 또한 LJP 394(아베티무스), B-세포를 고갈시키거나 불활성화시키는 제제, 예를 들면, 리톡시맵(항-CD20 항체), 림포스타트-B(항-B1yS 항체), TNF 길항제, 예를 들면, 항-TNF 항체, D2E7(미국 특허 제 6,090,382호; HUMIRA™), CA2(REMICADE™), CDP 571, TNFR-Ig 구성체(p75TNFRIGG(ENBREL™) 및 p55TNFRIGG(LENERCEPT™)와 함께 사용될 수 있다.

[0781] 본 발명에서, 하기 정의가 적용가능하다:

[0782] "치료학적 유효량"은 상기 상태의 진행을 전체적으로 또는 부분적으로 억제하거나 상기 상태의 하나 이상의 징후를 적어도 부분적으로 완화시키는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 둘 이상의 상기 화합물들의 병용물의 양이다. 치료학적 유효량은 또한 예방학적으로 유효한 양일 수도 있다. 치료학적으로 유효한 양은 환자의 사이즈 및 성별, 치료하고자 하는 상태, 상기 상태의 중증도 및 추구하는 결과에 좌우된다. 소정 환자의 경우, 치료학적 유효량은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법으로 측정될 수 있다.

[0783] "약제학적으로 허용되는 염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하고, 무기 산, 예를 들면 엽산, 브

롬화수소산, 황산, 질산 및 인산, 또는 유기 산, 예를 들면 설폰산, 카복실산, 유기 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 벤조산, 살리실산, 락트산, 타르타르산(예: (+) 또는 (-)-타르타르산 또는 이들의 혼합물), 아미노산(예: (+) 또는 (-)-아미노산 또는 이들의 혼합물) 등과의 반응으로 취득되는 염을 의미한다. 이들 염은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[0784] 산성 치환체를 갖는 화학식 I 또는 화학식 II의 특정 화합물은 약제학적으로 허용되는 염기와의 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 이러한 염의 예로는 나트륨 염, 칼륨 염, 리신 염 및 아르기닌 염이 포함된다. 이러한 염은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[0785] 화학식 I 또는 화학식 II의 특정 화합물 및 이들의 염은 하나 이상의 결정 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 각각의 결정 형태 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0786] 화학식 I 또는 화학식 II의 특정 화합물 및 이들의 염은 또한 용매화물의 형태, 예를 들면 수화물로 존재할 수 있으며, 본 발명은 각각 용매화물 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0787] 화학식 I 또는 화학식 II의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 상이한 광학적 활성 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물이 하나의 키랄 중심을 함유하는 경우, 상기 화합물은 2가지의 거울상이성체 형태로 존재하며, 본 발명은 2가지의 거울상이성체 및 거울상이성체의 혼합물, 예를 들면, 라세미체 혼합물을 포함한다. 거울상이성체는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 분할될 수 있는데, 예를 들면 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성체성 염을 형성하거나; 예를 들면 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피로 분리될 수 있는 부분입체이성체성 유도체 또는 착물을 형성하거나; 하나의 거울상이성체를 거울상이성체-특이적 시약과 선택적으로 반응(예를 들면, 효소적 에스테르화)시키거나; 키랄 환경에서, 예를 들면 키랄 지지체(예를 들면, 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카) 상에서 또는 키랄 용매의 존재 하에 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피시킴으로써 분할될 수 있다. 목적하는 거울상이성체가 상술된 분리 공정 중 하나에 의해 또 다른 화학 물질로 전환되는 경우, 목적하는 거울상이성체 형태를 유리시키기 위해 추가의 단계가 필요하다는 것을 이해할 것이다. 달리, 특정 거울상이성체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해 합성될 수 있거나, 하나의 거울상이성체를 비대칭 변형에 의해 또 다른 거울상이성체로 전환시킴으로써 합성될 수 있다.

[0788] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 경우, 이는 부분입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성체성 화합물은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들면, 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리될 수 있으며, 개별 거울상이성체는 상기된 바와 같이 분리될 수 있다. 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 각각의 부분입체이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0789] 화학식 I 또는 화학식 II의 특정 화합물은 상이한 호변이성체 형태로 또는 상이한 기하이성체로서 존재할 수 있으며, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 각각의 호변이성체 및/또는 기하이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0790] 화학식 I 또는 화학식 II의 특정 화합물은 분리될 수 있는 상이한 안정한 구조적 형태로서 존재할 수 있다. 비대칭 단일 결합 주위의 제한된 회전, 예를 들면 입체 장애 또는 환 변형에 기인하는 비틀림 비대칭은 상이한 이형태체(conformer)의 분리를 허용할 수 있다. 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 각각의 구조적 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0791] 화학식 I 또는 화학식 II의 특정 화합물은 쯔비터이온 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 각각의 쯔비터이온 형태 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0792] 본원에서 사용된 용어 "프로드럭"은 일부 생리 화학적 과정에 의해 생체내에서 모 약물로 전환되는 제제를 의미한다(예를 들면, 프로드럭은 생리학적 pH로 될 때에 목적하는 약물 형태로 전환된다). 프로드럭은 흔히 유용한데, 그 이유는, 몇몇 상황에서, 이들이 모 약물보다 투여하기가 더 용이할 수 있기 때문이다. 이들은 예를 들면 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있는 반면에 모 약물은 그렇지 않다. 상기 프로드럭은 또한 모 약물에 비해 약리학적 조성물에서 향상된 용해도를 가질 수 있다. 프로드럭의 비제한적 예는, 수용해도가 유리하지 않은 세포막을 통한 수송을 촉진시키기 위해 에스테르("프로드럭")로서 투여되지만, 이후에 수용해도가 유리한 세포 내부에서는 카복실산으로 대사적 가수분해되는 본 발명의 화합물일 것이다.

[0793] 프로드럭은 다수의 유용한 특성을 가질 수 있다. 예를 들면, 프로드럭은 최종 약물보다 수용해성이 더 높을 수 있으며, 이에 의해 약물의 정맥내 투여를 촉진시킬 수 있다. 프로드럭은 또한 최종 약물보다 높은 수준의 경구 생체이용률을 가질 수 있다. 투여 후, 프로드럭은 효소적으로 또는 화학적으로 개열되어 최종 약물을 혈액 또

는 조직에 전달한다.

[0794] 예시적 프로드럭은 개열시 상응하는 유리 산을 방출하며, 본 발명의 화합물의 이러한 가수분해가능한 에스테르-형성 잔기는 카복실산 치환체를 비제한적으로 포함하고, 여기서 유리 수소는 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₁₂)알카노일옥시메틸, (C₄-C₉)1-(알카노일옥시)에틸, 5개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐옥시메틸, 4개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 5개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 3개 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 4개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬(예: β-디메틸아미노에틸), 카바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-디(C₁-C₂)-알킬카바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C₂-C₃)알킬에 의해 대체된다.

[0795] 기타 예시적 프로드럭은 화학식 I 또는 화학식 II의 알코올을 방출하며, 여기서 하이드록실 치환체의 유리 수소(예를 들면, R 그룹은 하이드록실을 함유한다)는 (C₁-C₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₁₂)알콕시카보닐옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카보닐아미노-메틸, 석시노일, (C₁-C₆)알카노일, α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴알킬 및 α-아미노아실 또는 α-아미노아실-α-아미노아실로 대체되며, 여기서 상기 α-아미노아실 잔기는 독립적으로, 단백질에서 발견되는 임의의 천연 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈의 하이드록실이 탈착되어 생성된 라디칼)이다.

[0796] 본원에서 사용된 용어 "브릿지된 (C₅-C₁₂) 사이클로알킬 그룹"은 2개 또는 3개의 C₃-C₁₀ 사이클로알킬 환을 갖는 포화되거나 불포화된 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 브릿지된 탄화수소 그룹을 의미한다. 브릿지되지 않은 사이클로알킬은 제외된다. 브릿지된 사이클릭 탄화수소는, 예를 들면, 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[4.3.1]데실, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 보르닐, 보르네닐, 노르보르닐, 노르보르네닐, 6,6-디메틸바이사이클로 [3.1.1]헵틸, 트리사이클로부틸 및 아다만틸을 포함할 수 있다.

[0797] 본원에서 사용된 용어 "브릿지된 (C₂-C₁₀)헤테로사이클릭"은 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 아자-브릿지된 탄화수소 그룹을 의미하며, 아자노르보르닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴누클리디닐, 트로파닐, 아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 아자바이사이클로[3.2.2]노나닐, 아자바이사이클로[3.3.0]노나닐 및 아자바이사이클로 [3.3.1]노나닐을 포함할 수 있다.

[0798] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클릭", "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클릭렌"은, 완전히 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위(의심을 피하기 위해, 불포화도는 방향족 환 시스템을 유도하지 않는다)를 함유할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 및 스피로사이클릭 환을 비제한적으로 포함하는 비방향족 환 시스템을 포함하며, 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자를 적어도 하나 포함하는 5개 내지 12개의 원자를 갖는다. 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하는 예시 목적으로, 헤테로사이클릭 환의 예는 다음과 같다: 아제피닐, 아제티디닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 모르폴린, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클루디닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로인돌릴, 티오모르폴리닐 및 트로파닐.

[0799] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로아릴렌"은 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환을 비제한적으로 포함하는 방향족 환 시스템을 포함하며, 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자를 적어도 하나 포함하는 5개 내지 12개의 원자를 갖는다. 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하는 예시 목적으로, 아자인돌릴, 벤조(b)티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤족사디아졸릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피롤로[2,3-d]피리미디닐, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 테트라졸릴, 티아디아졸릴 또는 티에닐이 포함된다.

[0800] 본원에서 사용된 "헤테로사이클로알킬" 그룹은 1개 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖는 지방족 그룹에 의해 화합물

에 연결된 헤테로사이클릭 그룹이다. 예를 들면, 헤테로사이클로알킬 그룹은 모르폴리노메틸 그룹이다.

[0801] 본원에서 사용된 "알킬", "알킬렌", 또는 "(C₁-C₈)"과 같은 표기는 완전히 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 포함한다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 헥실 및 이의 이성체가 있다. 본원에서 사용된 "알케닐", "알케닐렌", "알킬닐렌" 및 "알킬닐"은 C₂-C₈을 의미하며, 하나 이상의 불포화 단위, 알케닐의 경우 하나 이상의 이중 결합 및 알킬닐의 경우 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 포함한다.

[0802] 본원에서 사용된 "방향족" 그룹(또는 "아릴" 또는 "아릴렌" 그룹)은 방향족 카보사이클릭 환 시스템(예: 페닐) 및 융합된 폴리사이클릭 방향족 환 시스템(예: 나프틸, 비페닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸)을 포함한다.

[0803] 본원에서 사용된 "사이클로알킬" 또는 "사이클로알킬렌"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 결합을 갖지만 방향족 그룹에 해당하지는 않는 C₃-C₁₂ 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭(예: 바이사이클릭, 트리사이클릭, 스피로사이클릭 등) 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실 및 사이클로헥세닐이 있다.

[0804] 본원에서 사용된 다수의 잔기 또는 치환체는 "치환된" 또는 "임의로 치환된" 것으로 언급된다. 잔기가 이들 용어 중 하나에 의해 변형되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 이는 치환에 이용가능한 것으로 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 상기 잔기의 임의의 부분이 치환될 수 있음을 의미하며, 이는 하나 이상의 치환체를 포함하고, 하나 이상의 치환체의 경우, 각 치환체는 독립적으로 선택된다. 치환을 위한 이러한 수단은 당해 기술 분야에 익히 공지되어 있고/있거나 본 명세서에 의해 교시된다. 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하는 예시 목적으로, 치환체인 그룹의 일부 예는 (C₁-C₈)알킬 그룹, (C₂-C₈)알케닐 그룹, (C₂-C₈)알킬닐 그룹, (C₃-C₁₀)사이클로알킬 그룹, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), 할로젠화된 (C₁-C₈)알킬 그룹(예를 들면, 비제한적으로 -CF₃), -O-(C₁-C₈)알킬 그룹, -OH, -S-(C₁-C₈)알킬 그룹, -SH, -NH(C₁-C₈)알킬 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)₂ 그룹, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₈)알킬 그룹, -C(O)N((C₁-C₈)알킬)₂, -NHC(O)H, -NHC(O)(C₁-C₈)알킬 그룹, -NHC(O)(C₃-C₈)사이클로알킬 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)H, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)(C₁-C₈)알킬 그룹, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₈)알킬 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)NH₂ 그룹, -NHC(O)N((C₁-C₈)알킬)₂ 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)N((C₁-C₈)알킬)₂ 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)C(O)NH((C₁-C₈)알킬), -C(O)H, -C(O)(C₁-C₈)알킬 그룹, -CN, -NO₂, -S(O)(C₁-C₈)알킬 그룹, -S(O)₂(C₁-C₈)알킬 그룹, -S(O)₂N((C₁-C₈)알킬)₂ 그룹, -S(O)₂NH(C₁-C₈)알킬 그룹, -S(O)₂NH(C₃-C₈)사이클로알킬 그룹, -S(O)₂NH₂ 그룹, -NHS(O)₂(C₁-C₈)알킬 그룹, -N((C₁-C₈)알킬)S(O)₂(C₁-C₈)알킬 그룹, -(C₁-C₈)알킬-O-(C₁-C₈)알킬 그룹, -O-(C₁-C₈)알킬-O-(C₁-C₈)알킬 그룹, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₈)알킬 그룹, NHOH, NHO(C₁-C₈)알킬 그룹, -O-할로젠화된 (C₁-C₈)알킬 그룹(예를 들면, 비제한적으로 -OCF₃), -S(O)₂-할로젠화된 (C₁-C₈)알킬 그룹(예를 들면, 비제한적으로 -S(O)₂CF₃), -S-할로젠화된 (C₁-C₈)알킬 그룹(예를 들면, 비제한적으로 -SCF₃), -(C₁-C₆)헤테로사이클(예를 들면, 비제한적으로 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 피란 또는 모르폴린), -(C₁-C₆)헤테로아릴(예를 들면, 비제한적으로 테트라졸, 이미다졸, 푸란, 피라진 또는 피라졸), -페닐, -NHC(O)O-(C₁-C₆)알킬 그룹, -N((C₁-C₆)알킬)C(O)O-(C₁-C₆)알킬 그룹, -C(=NH)-(C₁-C₆)알킬 그룹, -C(=NOH)-(C₁-C₆)알킬 그룹 또는 -C(=N-O-(C₁-C₆)알킬)-(C₁-C₆)알킬 그룹이다.

[0805] 화학식 I에서 "○"는 방향족 환을 나타낸다.

[0806] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 사람 환자에게 단독으로 투여될 수 있거나, 이들을 본원에 기술된 질환 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 용량으로 생물학적으로 적합한 담체 또는 부형제(들)와 혼합한 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 이들 화합물의 혼합물은 또한 상기 환자에게 단순 혼합물로서 또는 적합한 제형화 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 치료학적 유효 용량은 본원에 기술된 질환 또는 상태의 예방 또는 약화를 유도하기에 충분한 화합물 또는 화합물들의 양을 의미한다. 본원 화합물의 제형화 및 투여 기술은 당해 기술 분야의 숙련자에게 익히 공지된 참조문헌, 예를 들면, 문헌[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 최종판]에서 찾을 수 있다.

[0807] 적합한 투여 경로는, 예를 들면, 경구, 점안, 직장, 경점막, 국소 또는 장내 투여; 근육내, 피하, 골수내 주사

뿐만 아니라 척수강내, 직접 심실내, 정맥내, 복강내, 비내 또는 안내 주사를 포함한 비경구 전달을 포함할 수 있다.

- [0808] 달리, 당해 화합물을 전신 방식보다는 오히려 국소적으로 투여할 수도 있는데, 예를 들면, 화합물을 흔히 데포 또는 서방출 제형으로 부종 부위에 직접 주사하여 투여할 수 있다.
- [0809] 또한, 당해 약물을 표적화 약물 전달 시스템으로 투여할 수도 있는데, 예를 들면, 내피 세포-특이적 항체로 피복된 리포솜으로 투여할 수 있다.
- [0810] 본 발명의 약제학적 조성물은 자체 공지된 방식, 예를 들면, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 미분, 유화, 캡슐화, 포집(entrapping) 또는 동결건조 공정을 사용함으로써 제조될 수 있다.
- [0811] 따라서, 본 발명에 따른 용도를 위한 약제학적 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제가 되도록 가공하는 것을 촉진시키는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다.
- [0812] 주사를 위해, 본 발명의 제제는 수용액, 바람직하게는 생리학적으로 상용가능한 완충제, 예를 들면, 헵크 용액, 링거 용액 또는 생리학적 염수 완충제 중에서 제형화될 수 있다. 경점막 투여를 위해, 침투시키고자 하는 장벽에 적절한 침투물이 제형에 사용된다. 이러한 침투물은 일반적으로 당해 기술 분야에 공지되어 있다.
- [0813] 경구 투여를 위해, 당해 화합물은 활성 화합물을 당해 기술 분야에 익히 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물을 치료 환자가 경구 섭취하기 위한 정제, 환제, 당의정, 캡슐제, 액제, 겔제, 시럽제, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화되도록 할 수 있다. 경구용 약제학적 제제는, 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 수득된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 상기 과립의 혼합물을, 경우에 따라, 적합한 보조제를 첨가한 후 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 얻을 수 있다. 적합한 부형제는, 특히 충전제, 예를 들면, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함한 당류; 셀룰로스 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 경우에 따라, 붕해제, 예를 들면, 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨을 첨가할 수 있다.
- [0814] 당의정 코어에는 적합한 피복물이 제공된다. 이 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 이는 임의로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 배합물을 확인하기 위해 정제 또는 당의정 피복물에 첨가될 수 있다.
- [0815] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제로는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐제 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐제가 포함된다. 상기 푸쉬-핏 캡슐제는 활성 성분을 충전제, 예를 들면, 락토스, 결합제, 예를 들면, 전분 및/또는 윤활제, 예를 들면, 활석 또는 스테아르산마그네슘 및 임의로 안정제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐제의 경우, 활성 화합물을 적합한 액체, 예를 들면, 지방 오일, 액체 과라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 또한, 안정제가 첨가될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 용량으로 존재해야 한다.
- [0816] 협착 투여를 위해, 당해 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지 형태를 취할 수 있다.
- [0817] 흡입 투여를 위해, 본 발명에 따른 용도를 위한 화합물은 적합한 분사제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여 압축 펌프 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 제제 형태로 편리하게 전달된다. 압축된 에어로졸의 경우, 용량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 측정될 수 있다. 상기 화합물의 분말 혼합물 및 적합한 분말 기체(base), 예를 들면, 락토스 또는 전분을 함유하는, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한, 예를 들면 젤라틴의 캡슐제 및 카트리지가 제형화될 수 있다.
- [0818] 상기 화합물은 주사, 예를 들면, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 용량 형태, 예를 들면, 앰플 또는 다용량 용기로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 이러한 형태를 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유화액으로서 취할 수 있거나, 현탁제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 함유할 수 있다.
- [0819] 비경구 투여를 위한 약제학적 제형으로는 수용성 형태의 활성 화합물 수용액제가 포함된다. 추가로, 활성 화합

물의 현탁액제가 적합한 유성 주사 현탁액제로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클로는 지방 오일, 예를 들면, 호마유 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜이 포함된다. 수성 주사 현탁액은 상기 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 상기 현탁액은 또한 적합한 안정제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 매우 농축된 용액의 제조를 허용하는 제제를 함유할 수 있다.

- [0820] 달리, 상기 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균성 발열원 제거수로 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.
- [0821] 상기 화합물은 또한, 예를 들면, 좌제 또는, 예를 들면 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상의 좌제 기제를 함유하는 정제 관장제와 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0822] 상술된 제형 이외에도, 상기 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 지속형 제형은 이식(예: 피하 또는 근육내 또는 근육내 주사)에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 상기 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 재료(예를 들면, 허용가능한 오일 중의 유화액제로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 제형화될 수 있거나, 예를 들면 난용성 염과 같은 난용성 유도체로서 제형화될 수 있다.
- [0823] 본 발명의 소수성 화합물을 위한 약제학적 담체의 예는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수-혼화성 유기 중합체 및 수성 상을 포함하는 공용매 시스템이다. 상기 공용매 시스템은 VPD 공용매 시스템일 수 있다. VPD는 무수 에탄올 중에서 용적을 구성하는 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80, 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액이다. 상기 VPD 공용매 시스템(VPD:5W)은 수용액 중의 5% 텍스트로스로 1:1 희석된 VPD로 이루어진다. 이 공용매 시스템은 소수성 화합물을 충분히 용해시키고, 그 자체는 전신 투여시 낮은 독성을 생성한다. 자연적으로, 공용매 시스템의 비율은 이의 용해도 및 독성 특성을 파괴하지 않으면서 상당히 가변적일 수 있다. 또한, 상기 공용매 성분의 본질은 가변적일 수 있으며: 예를 들면, 기타 저독성의 비극성 계면활성제가 폴리소르베이트 80 대신 사용될 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 가변적일 수 있으며; 기타 생체적합성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있고; 기타 당류 또는 폴리사카라이드가 텍스트로스 대신 사용될 수 있다.
- [0824] 달리, 소수성 약제학적 화합물을 위한 기타 전달 시스템이 사용될 수도 있다. 리포솜 및 유화액제는 소수성 약물을 위한 전달 비히클 또는 담체의 익히 공지된 예이다. 디메틸설폭사이드와 같은 특정 유기 용매가 또한 일반적으로 큰 독성에도 불구하고 사용될 수 있다. 추가로, 상기 화합물은 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 서방출 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. 각종 서방출 재료가 확립되었으며, 당해 기술 분야의 숙련자에게 익히 공지되어 있다. 서방출 캡슐제는 이들의 화학적 특성에 따라 화합물을 수시간 내지 최대 수일에 걸쳐 방출할 수 있다. 상기 치료제의 화학적 특성 및 생리학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략이 사용될 수 있다.
- [0825] 상기 약제학적 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜이 비제한적으로 포함된다.
- [0826] 본 발명의 화합물 다수는 약제학적으로 상용가능한 짝이온과의 염으로서 제공될 수 있다. 약제학적으로 상용가능한 염은 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 석신산 등을 비제한적으로 포함하는 다수의 산과 함께 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태에 비해 수성 또는 기타 양성자성 용매에서 용해성이 더 큰 경향이 있다.
- [0827] 본 발명에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 활성 성분이 이의 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유되는 조성물을 포함한다. 더욱 구체적으로, 치료학적 유효량은 치료되는 대상에게 존재하는 증상의 발병을 예방하거나 완화시키기에 효과적인 양을 의미한다. 상기 유효량의 측정은 당해 기술 분야의 숙련가의 능력내에서 충분하다.
- [0828] 본 발명의 방법에 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료학적 유효 용량은 세포 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 예를 들면, 세포 검정에서 측정된 바와 같은 IC₅₀(즉, 주어진 단백질 키나제 활성의 절반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 농도 범위를 달성하기 위한 용량을 세포 및 동물 모델에서 제형화할 수 있다. 몇몇 경우, 3 내지 5% 혈청 알부민의 존재하에 IC₅₀을 측정하는 것이 적합한데, 그 이유는 이러한 측정이 화합물에 대한 혈장 단백질의 결합 효과에 근접하기 때문이다. 이러한 정보를 사용하여 사람에게 유용

한 용량을 보다 정확하게 측정할 수 있다. 추가로, 전신 투여에 가장 바람직한 화합물은 혈장에서 안전하게 달성될 수 있는 수준에서 온전한 세포에서의 단백질 키나제 신호전달을 효과적으로 억제한다.

[0829] 치료학적 유효 용량은 환자에서 증상의 경감을 유도하는 화합물의 양을 의미한다. 이러한 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들면 최대 허용 용량(MTD) 및 ED₅₀(50% 최대 반응을 위한 유효 용량)을 측정하기 위해, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 공정에 의해 측정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, 이는 MTD와 ED₅₀ 간의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 이러한 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 사람에게 사용하기 위한 소정 용량을 제형화하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 독성을 거의 또는 전혀 갖지 않으면서 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 존재한다. 상기 용량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라질 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 용량은 환자의 상태를 고려하여 의사 개인이 선택할 수 있다 (참조예: Fingl et al., 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1). 발증의 치료에서, MTD에 근접하는 급성 볼루스 또는 주입 투여가 신속한 반응을 수득하기 위해 요구될 수 있다.

[0830] 투여량 및 투여 간격은 키나제 조절 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 성분의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조절될 수 있다. 상기 MEC는 각각의 화합물에 대해 가변적이지만, 시험관내 데이터, 예를 들면, 본원에서 기술된 검정을 사용하여 단백질 키나제의 50 내지 90% 억제를 달성하는데 필요한 농도로부터 추정될 수 있다. 상기 MEC를 달성하는 데 필요한 투여량은 개별적 특성 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, HPLC 검정 또는 생검을 사용하여 혈장 농도를 측정할 수 있다.

[0831] 투여 간격은 또한 상기 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 화합물은 목적하는 증상의 경감이 달성될 때까지의 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안 MEC 이상으로 혈장 수준을 유지시키는 용법을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 효과적인 국소 농도는 혈장 농도에 관련되지 않을 수 있다.

[0832] 투여되는 조성물의 양은 치료하고자 하는 대상자, 상기 대상자의 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 처방 전문의의 판단에 좌우될 것이 당연하다.

[0833] 상기 조성물은, 경우에 따라, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 용량 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배 장치에 제공될 수 있다. 상기 팩은, 예를 들면, 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들면, 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 상기 팩 또는 분배 장치에는 투여에 대한 설명서가 첨부될 수 있다. 상용가능한 약제학적 담체 중에 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 또한 제조되고, 적합한 용기에 넣어지고, 지시된 상태의 치료용으로 표지될 수 있다.

[0834] 일부 제형에서는, 본 발명의 화합물을, 예를 들면 유체 에너지 밀링에 의해 수득된 바와 같은 매우 작은 크기의 입자 형태로 사용하는 것이 유익할 수 있다.

[0835] 약제학적 조성물의 제조에서의 본 발명의 화합물의 사용은 하기 설명에 의해 예시된다. 이 설명에서, 용어 "활성 화합물"은 본 발명의 임의의 화합물을 의미하지만, 특히 하기 실시예 중 하나의 최종 생성물인 임의의 화합물을 의미한다.

[0836] a) 캡슐제

[0837] 캡슐제의 제조에서, 활성 화합물 10중량부 및 락토스 240중량부를 탈응집시키고 블렌딩할 수 있다. 상기 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킬 수 있고, 각각의 캡슐은 활성 화합물의 단위 용량 또는 단위 용량의 일부를 함유한다.

[0838] b) 정제

[0839] 정제는, 예를 들면 하기 성분들로부터 제조될 수 있다.

[0840] 중량부

[0841] 활성 화합물 10

[0842] 락토스 190

[0843] 옥수수 전분 22

- [0844] 폴리비닐피롤리돈 10
- [0845] 스테아르산마그네슘 3
- [0846] 상기 활성 화합물, 락토스 및 전분의 일부를 탈응집시키고 블렌딩할 수 있고, 수득된 혼합물을 에탄올 중의 폴리비닐피롤리돈의 용액과 함께 과립화할 수 있다. 상기 건조 과립을 스테아르산마그네슘 및 나머지의 전분과 블렌딩할 수 있다. 이어서, 상기 혼합물을 타정기로 압축시켜 각각의 활성 화합물의 단위 용량 또는 단위 용량의 일부를 함유하는 정제를 수득한다.
- [0847] c) 장용 피복 정제
- [0848] 정제는 상기 (b)에서 기술된 방법으로 제조될 수 있다. 상기 정제는 에탄올:디클로로메탄(1:1) 중의 20% 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 3% 디에틸 프탈레이트의 용액을 사용하여 통상의 방식으로 장용 피복될 수 있다.
- [0849] d) 좌제
- [0850] 좌제의 제조에서, 예를 들면, 활성 화합물 100중량부를 트리글리세라이드 좌제 기제 1300중량부에 도입할 수 있고, 상기 혼합물을 각각 치료학적 유효량의 활성 성분을 함유하는 좌제로 형성할 수 있다.
- [0851] 본 발명의 조성물에서, 상기 활성 화합물은, 경우에 따라, 기타 상용가능한 약리학적 활성 성분과 관련될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 본원에서 기술된 질환 또는 상태를 치료하는 것으로 공지된 또 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들면, VEGF 및 안지오프이에틴의 생성을 억제하거나 예방하거나, VEGF 또는 안지오프이에틴에 대한 세포내 반응을 약화시키거나, 세포내 신호 전달을 차단하거나, 혈관 과투과를 억제하거나, 염증을 감소시키거나, 부종 또는 혈관 신생을 억제하거나 예방하는 하나 이상의 추가의 억제학적 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 상기 추가의 억제학적 제제를 투여하기 전 또는 후에 투여되거나 상기 제제와 동시에 투여될 수 있으며, 어떠한 투여 경로도 적합하다. 상기 추가의 억제학적 제제로는 항-부종성 스테로이드, NSAIDS, ras 억제제, 항-TNF 제제, 항-IL1 제제, 항-히스타민제, PAF-길항제, COX-1 억제제, COX-2 억제제, NO 신타제 억제제, Akt/PTB 억제제, IGF-1R 억제제, PKC 억제제, PI3 키나제 억제제, 칼시네우린 억제제 및 면역억제제가 비제한적으로 포함된다. 본 발명의 화합물 및 상기 추가의 억제학적 제제는 상가적으로 또는 상승적으로 작용한다. 따라서, 혈관신생, 혈관 과투과를 억제하고/하거나 부종의 형성을 억제하는 물질들의 이러한 병용물의 투여는 물질을 단독으로 투여하는 것보다 과증식성 장애, 혈관신생, 혈관 과침투 또는 부종의 해로운 효과를 크게 경감시킬 수 있다. 악성 장애의 치료에서, 항증식성 또는 세포독성 화학요법 또는 방사선과의 병용이 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0852] 본 발명은 또한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 약물로서의 용도를 포함한다.
- [0853] 본 발명의 추가의 측면은 혈관 과침투, 혈관신생 의존성 장애, 증식성 질환 및/또는 포유동물, 특히 사람의 면역계 장애를 치료하기 위한 약물의 제조에서 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.
- [0854] 본 발명은 또한 혈관 과침투, 부적절한 혈관신생, 증식성 질환 및/또는 면역계 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물(특히, 사람)에게 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는, 혈관 과침투, 부적절한 혈관신생, 증식성 질환 및/또는 면역계 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0855] 약어
- [0856] aa 아미노산
- [0857] Ac₂O 아세트산 무수물
- [0858] AcOH 빙냉 아세트산
- [0859] ATP 아데노신 트리포스페이트
- [0860] b.p. 비등점
- [0861] BArF 테트라키스-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]보레이트
- [0862] Bn 벤질

[0863]	Boc	3급-부톡시카보닐
[0864]	BOP-C1	비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드
[0865]	BSA	소 혈청 알부민
[0866]	BuOH	부탄올
[0867]	CAN	세륨 암모늄 니트레이트
[0868]	Cbz	카복시벤질
[0869]	CDI	1,1'-카보닐디이미다졸
[0870]	COD	1,5-사이클로옥타디엔
[0871]	concd	농축된
[0872]	CT	전산화 단층 촬영기
[0873]	cym	p-시멘(4-이소프로필톨루엔)
[0874]	CyPFt-Bu	1-디사이클로헥실포스피노-2-디-3급-부틸포스피노에틸페로센
[0875]	d	이중선
[0876]	DAST	디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드
[0877]	dba	디벤질리덴아세톤
[0878]	DBU	1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔
[0879]	DCC	디사이클로헥실카보디이미드
[0880]	DCE	디클로로에탄
[0881]	DCM	디클로로메탄(메틸렌 클로라이드)
[0882]	dd	이중선의 이중선
[0883]	DEAD	디에틸 아조디카복실레이트
[0884]	DIBAL-H	디이소부틸알루미늄 하이드라이드
[0885]	DIAD	디이소프로필 아조디카복실레이트
[0886]	DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
[0887]	DMA	디메틸아세트아미드
[0888]	DMAP	N,N-디메틸아미노피리딘
[0889]	DME	1,2-디메톡시에탄
[0890]	DMEM	둘베코 개질된 이글 배지
[0891]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0892]	DMS	디메틸설파이드
[0893]	DMSO	디메틸 설펍사이드
[0894]	DNP-HSA	디니트로페닐-사람 혈청 알부민
[0895]	DPPA	디페닐 포스포라지 데이트
[0896]	dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[0897]	dr	부분입체이성체 비
[0898]	DTT	디티오프레이틀

[0899]	EDC · HCl	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드
[0900]	EDTA	에틸렌 디아민 테트라아세트산
[0901]	EGTA	에틸렌 글리콜 테트라아세트산
[0902]	equiv	당량(들)
[0903]	er	거울상이성체 비
[0904]	Et ₂ NH	디에틸아민
[0905]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0906]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0907]	EtOH	에탄올
[0908]	FBS	소 태아 혈청
[0909]	FLAG	DYKDDDDK 펩타이드 서열
[0910]	g	그램(들)
[0911]	GST	글루타티온 S-트랜스퍼라제
[0912]	h	시간(들)
[0913]	H ₂ SO ₄	황산
[0914]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0915]	HEPES	N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설포산
[0916]	HOBt	하이드록시벤조트리아졸
[0917]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0918]	Hz	헤르츠
[0919]	IBCF	이소부틸클로로포르메이트
[0920]	i . d .	피내
[0921]	IFA	불완전 프룬츠 애쥬번트
[0922]	IPA	이소프로필 알코올
[0923]	KHMDS	칼륨 헥사메틸디실라잔
[0924]	LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
[0925]	LC	액체 크로마토그래피
[0926]	LDA	리튬 디소프로필아미드
[0927]	LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0928]	LiBH ₄	리튬 보로하이드라이드
[0929]	LiOH	리튬 하이드록사이드
[0930]	m	다중선
[0931]	M	몰
[0932]	m-CPBA	메타-클로로퍼벤조산
[0933]	MeCN	아세토니트릴

[0934]	MeOH	메틸 알코올
[0935]	min	분(들)
[0936]	mL	밀리리터(들)
[0937]	mmHg	수은 밀리리터
[0938]	mmol	밀리몰
[0939]	MOPS	3-(N-모르폴리노)-2-하이드록시프로판설폰산
[0940]	MOPSO	3-(N-모르폴리노)-프로판설폰산
[0941]	MS	질량 분석법
[0942]	MTBE	메틸 3급-부틸 에테르
[0943]	n-	노르말(비분지형)
[0944]	n-BuLi	n-부틸 리튬
[0945]	N	노르말
[0946]	NaHMDS	나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드
[0947]	NaOAc	나트륨 아세테이트
[0948]	Na(OAc) ₃ BH	나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드
[0949]	NaOt-Bu	나트륨 3급-부톡사이드
[0950]	NBS	N-브로모석신이미드
[0951]	NCS	N-클로로석신이미드
[0952]	ND	측정되지 않음
[0953]	NH ₄ OAc	암모늄 아세테이트
[0954]	NIS	N-요오도석신이미드
[0955]	NMM	N-메틸모르폴린
[0956]	NMP	N-메틸피롤리디논
[0957]	NMR	핵 자기 공명
[0958]	OD	광학 밀도
[0959]	or	광학 회전
[0960]	OVA	오발부민
[0961]	p-	파라
[0962]	PBS	인산염 완충된 식염수
[0963]	PFPAA	2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판산 무수물
[0964]	pH	$-\log[H^+]$
[0965]	PMB	p-메톡시벤질
[0966]	pNAG	니트로페닐-N-아세틸-β-D-글루코사미니드
[0967]	P(n-Bu) ₃	트리-n-부틸 포스핀
[0968]	POCl ₃	옥시염화인

[0969]	PPh ₃	트리페닐포스핀
[0970]	ppm	백만분율
[0971]	PrOH	프로판올
[0972]	psi	제곱 인치 당 파운드
[0973]	rcf	상대 원심력
[0974]	RP-HPLC	역상 고압 액체 크로마토그래피
[0975]	R _t	채류 시간
[0976]	rt	실온
[0977]	s	단일선
[0978]	SEM	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸
[0979]	SEM-C1	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
[0980]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0981]	SLM	분당 표준 리터
[0982]	t	삼중선
[0983]	t-	3급
[0984]	TBDMS	3급-부틸디메틸실릴
[0985]	TBDMSC1	3급-부틸디메틸실릴 클로라이드
[0986]	TBAB	테트라-n-부틸암모늄 브로마이드
[0987]	TBAF	테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
[0988]	TBAI	테트라-n-부틸암모늄 요오다이드
[0989]	TEA	트리에틸아민
[0990]	tert-	3급
[0991]	TFA	트리플루오로아세트산
[0992]	TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
[0993]	THF	테트라하이드로푸란
[0994]	TIPS	트라이소프로필실릴
[0995]	TLC	박층 크로마토그래피
[0996]	TMA	트리메틸 알루미늄
[0997]	TMAD	N,N,N',N'-테트라메틸아조디카본아미드 또는 1,1'-아조비스(N,N-디메틸포름아미드) 또는 디아미드 [Sigma [®]]
[0998]	TMOF	트리메틸 오르토포르메이트
[0999]	TMS	트리메틸실릴
[1000]	TPP	2,4,6-트리프로필-[1,3,5,2,4,6]트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥사이드
[1001]	TsCl	파라-톨루엔설포닐 클로라이드
[1002]	TsOH	파라-톨루엔설포닉산

- [1003] USP 미국 약전
- [1004] UV 자외선
- [1005] wt% 중량%
- [1006] w/v 중량/용적
- [1007] 검정
- [1008] 시분할 형광 공명 에너지 전이(trFRET)에 의해 측정된 시험관내 Jak1 키나제 활성
- [1009] Jak1 효소(aa 845-1142; SF9 세포에서 GST 융합체로서 발현되며 글루타티온 친화도 크로마토그래피에 의해 정제됨; 4nM), 펩타이드 기질(비오틴-TYR2, 서열: 비오틴-(Ahx)-AEEYFFLFA-아미드; 2 μM), MOPSO pH 6.5(50mM), MgCl₂(10mM), MnCl₂(2mM), DTT(2.5mM), BSA(0.01% w/v), Na₃VO₄(0.1mM) 및 ATP(0.001mM)를 함유하는 검정 웰에 다양한 농도의 억제제를 첨가하였다. 실온에서 약 60분 동안 배양한 후, 반응물을 EDTA(최종 농도: 100mM)를 첨가하여 켄칭시키고, 표출 시약(최종 근사 농사: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% Tween-20, 0.24M KF, 80ng/mL PT66K(유로폼 표지된 항-포스포티로신 항체 cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) 및 3.12 μg/mL SAXL(피코링크(Phycolink) 스트렙타비딘-알로피코시아닌 수용체, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA)을 첨가하여 전개시켰다. 전개된 반응물을 약 4°C에서 약 14시간 동안 또는 실온에서 약 60분 동안 암실에서 배양한 다음, 시분할 형광 검출기(Rubystar, BMG)를 통해 665nm의 여기 및 발광 파장에 대해 337nm 레이저를 사용하여 관독하였다. 선형 검정 범위 내에서, 665nm에서 관찰된 신호는 인산화 생성물에 직접 관련되며, IC₅₀ 값을 산출하는 데 사용된다.
- [1010] 시분할 형광 공명 에너지 전이(trFRET)에 의해 측정된 시험관내 Jak3 키나제 활성
- [1011] Jak3 효소(aa 811-1103; SF9 세포에서 GST 융합체로서 발현되며 글루타티온 친화도 크로마토그래피에 의해 정제됨; 3nM), 펩타이드 기질(비오틴-TYR2, 서열: 비오틴-(Ahx)-AEEYFFLFA-아미드; 2 μM), MOPSO pH 6.5(50mM), MgCl₂(10mM), MnCl₂(2mM), DTT(2.5mM), BSA(0.01% w/v), Na₃VO₄(0.1mM) 및 ATP(0.001mM)를 함유하는 검정 웰에 다양한 농도의 억제제를 첨가하였다. 실온에서 약 60분 동안 배양한 후, 반응물을 EDTA(최종 농도: 100mM)를 첨가하여 켄칭시키고, 표출 시약(최종 근사 농사: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% Tween-20, 0.24M KF, 80ng/mL PT66K(유로폼 표지된 항-포스포티로신 항체 cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) 및 0.8 μg/mL SAXL(피코링크 스트렙타비딘-알로피코시아닌 수용체, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA)을 첨가하여 전개시켰다. 전개된 반응물을 약 4°C에서 약 14시간 동안 또는 실온에서 약 60분 동안 암실에서 배양한 다음, 시분할 형광 검출기(Rubystar, BMG)를 통해 665nm의 여기 및 발광 파장에 대해 337nm 레이저를 사용하여 관독하였다. 선형 검정 범위 내에서, 665nm에서 관찰된 신호는 인산화 생성물에 직접 관련되며, IC₅₀ 값을 산출하는 데 사용된다.
- [1012] 시분할 형광 공명 에너지 전이(trFRET)에 의해 측정된 시험관내 Syk 키나제 활성
- [1013] 0.3nM Syk 촉매성 도메인(aa356-635, 애보트 바이오리서치 센터(Abbott Bioreseach Center)에서 인-하우스 정제됨)을, 반응 완충액: 50mM MOPSO pH 6.5, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 2.5mM DTT, 0.01% BSA, 0.1mM Na₃VO₄ 및 0.001mM ATP 중의 다양한 농도의 억제제에서 0.1 μM 펩타이드 기질(비오틴-TYR1, 서열: 비오틴-(Ahx)-GAEEIYAFFA-COOH)과 혼합하였다. 실온에서 약 60분 동안 배양한 후, 반응물을 EDTA(최종 농도: 100mM)를 첨가하여 켄칭시키고, 표출 시약(최종 근사 농사: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% Tween-20, 0.24M KF, 90ng/mL PT66K(유로폼 표지된 항-포스포티로신 항체 cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) 및 0.6 μg/mL SAXL(피코링크 스트렙타비딘-알로피코시아닌 수용체, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA)을 첨가하여 전개시켰다. 전개된 반응물을 약 4°C에서 약 14시간 동안 또는 실온에서 약 60분 동안 암실에서 배양한 다음, 시분할 형광 검출기(Rubystar, BMG)를 통해 665nm의 여기 및 발광 파장에 대해 337nm 레이저를 사용하여 관독하였다. 선형 검정 범위 내에서, 665nm에서 관찰된 신호는 인산화 생성물에 직접 관련되며, IC₅₀ 값을 산출하는 데 사용된다.
- [1014] 시분할 형광 공명 에너지 전이(trFRET)에 의해 측정된 기타 시험관내 키나제 활성
- [1015] 기타 키나제 검정은 유사한 프로토콜을 사용하여 수행되었다. 추가의 정제된 효소 Tyk2(N-말단 히스티딘-태그 및 C-말단 FLAG 태그를 갖는 aa 880-1185; 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피에 의해 인-하우스 정제됨), RET(N-말단 히스티딘-태그를 갖는 aa 711-1072; 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피에 의해 정제됨), Syk(C-말단 히스티딘-태그를 갖는 aa 356-635; 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피에 의해 정제됨) 및

KDR(N-말단 히스티딘-태그를 갖는 aa 792-1354; 고정화 금속 이온 친화도 및 이온 교환 크로마토그래피에 의해 인-하우스 정제됨)을 SF9 세포에서 발현시키고, 오로라 1/B(N-말단 히스티딘-태그를 갖고 고정화 금속 이온 친화도 크로마토그래피에 의해 정제된 aa1-344)를 *이. 콜라이(E. coli)*에서 발현시켰다. 사용된 기타 효소는 상업적 공급원으로부터 시판된다. 효소를 상이한 반응 완충제(표 A 참조) 중의 다양한 농도의 억제제에서 비오틴화 기질과 혼합하였다. 실온에서 약 60분 동안 배양한 후, 반응물을 EDTA를 첨가하여 쉐칭시키고, 표출 시약(최종 근사 농도: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% Tween-20, 0.24M KF, 가변량의 공여체 유로폼 표지된 항체 및 수용체 스트렙타비딘 표지된 알로피코시아닌(SAXL))을 첨가하여 전개시켰다. 전개된 반응물을 약 4°C에서 약 14시간 동안 또는 실온에서 약 60분 동안 암실에서 배양한 다음, 상술된 바와 같이 시분할 형광 검출기(Rubystar, BMG Labtech)로 판독하였다.

[1016] 표 A

[1017] 각종 효소에 대한 특정 조건(40 µL 효소 반응물 당)이 아래에 기술된다:

효소	구성체	기질	검정 완충액	효소 농도 (ng/웰)	기질 농도	ATP 농도 (mM)	DMSO 농도 (%)	반응 시간 (분)	검출 조건
Jak1	aa 845-1142	비오틴-TYR2	MOPSO	5	2 µM	0.001	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.39 µg/웰 SAXL
Jak2	Millipore cat# 14-640	비오틴-TYR1	MOPSO	2.5	2 µM	0.001	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 µg/웰 SAXL
Jak3	aa 811-1103	비오틴-TYR2	MOPSO	4.5	2 µM	0.001	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 µg/웰 SAXL
Tyk2	aa880-1185	비오틴-TYR1	MOPSO	9	2 µM	0.001	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 µg/웰 SAXL

[1018]

효소	구성체	기질	검정 완충액	효소 농도 (ng/웰)	기질 농도	ATP 농도 (mM)	DMSO 농도 (%)	반응 시간 (분)	검출 조건
오로라 1/B	aa1-344	KinEAS E S2	MOPS	20	0.5 μM	0.1	5	60	15 ng/웰 Eu-STK- Ab, 0.34 μg/웰 SAXL
KDR	aa789-1354	비오틴- TYR2	HEPES	10	2 μM	0.1	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 μg/웰 SAXL
JNK1	Millipore cat# 14-327	비오틴- ATF2- pep	MOPS	10	1 μM	0.01	5	60	2.58 ng/웰 항-pATF2- Eu, 0.6 μg/웰 SAXL
JNK2	Millipore cat# 14-329	비오틴- ATF2- pep	MOPS	5	0.5 μM	0.01	5	60	2.58 ng/웰 항-pATF2- Eu, 0.6 μg/웰 SAXL
RET	aa711-1072	비오틴- 폴리 GluTyr	HEPES	4	10 ng/웰	0.01	5	60	8 ng/웰 PT66K, 0.078 μg/웰 SAXL

[1019]

효소	구성체	기질	검정 완충액	효소 농도 (ng/웰)	기질 농도	ATP 농도 (mM)	DMSO 농도 (%)	반응 시간 (분)	검출 조건
P70 S6 키나제	Millipore cat # 14- 486	KinEAS E S3	MOPS	0.5	0.25 μM	0.01	5	60	15 ng/웰 Eu-STK- Ab, 0.34 μg/웰 SAXL
PKN2	Invitrogen cat # PV3879	KinEAS E S3	MOPS	0.7	0.5 μM	0.001	5	60	15 ng/웰 Eu-STK- Ab, 0.34 μg/웰 SAXL
Syk	aa356-635	비오틴- TYR1	MOPSO	0.4	0.1 μM	0.001	5	60	6.8 ng/웰 PT66K, 0.045 μg/웰 SAXL
CDK2/ 사이클 린 A	Millipore cat # 14- 448	비오틴- MBP	MOPS	50	2 μM	0.1	5	60	15 ng/웰 항-pMBP- Eu; 0.34 μg/웰 SAXL

[1020]

[1021] 반응 완충액:

[1022]

MOPSO 완충액은 50mM MOPSO pH 6.5, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 2.5mM DTT, 0.01% BSA 및 0.1mM Na₃VO₄를 함유한다.

[1023]

HEPES 완충액은 50mM HEPES pH 7.1, 2.5mM DTT, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 0.01% BSA 및 0.1mM Na₃VO₄를 함유한다.

[1024]

MOPS 완충액은 20mM MOPS pH 7.2, 10mM MgCl₂, 5mM EGTA, 5mM 베타-포스포글리세롤, 1mM Na₃VO₄, 0.01% Triton-X-100 및 1mM DTT를 함유한다.

[1025] 기질:

[1026]

비오틴-ATF2-펩타이드 서열: 비오틴-(Ahx)-AGAGDQTPTRFLKRPR-아미드

[1027]

비오틴-TYR1-펩타이드 서열: 비오틴-(Ahx)-GAEELIYAAFFA-COOH

[1028]

비오틴-TYR2-펩타이드 서열: 비오틴-(Ahx)-AEEYFFLFA-아미드

[1029]

비오틴-MBP-펩타이드 서열: 비오틴-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPPSQGKGAEGQR-아미드

[1030]

비오틴-폴리GluTyr 펩타이드는 시스바이오(Cisbio)(cat #61GTOBLA, Bedford, MA)로부터 구입하였다.

[1031]

KinEASE S2 및 S3 펩타이드는 시스바이오(cat #62STOPEB, Bedford, MA)로부터 구입하였다.

[1032]

검출 시약:

- [1033] 항-pATF2-Eu는 시스바이오(Bedford, MA)에 의해 맞춤 표지되었다.
- [1034] 항-pMBP-Eu는 시스바이오(Bedford, MA)에 의해 맞춤 표지되었다.
- [1035] PT66K는 시스바이오(cat #61T66KLB, Bedford, MA)로부터 구입하였다.
- [1036] SAXL은 프로자임(Prozyme)(cat #PJ25S, San Leandro, CA)으로부터 구입하였다.
- [1037] 사람 T-블라스트 IL-2 pSTAT5 세포 검정
- [1038] 재료:
- [1039] 피토헤마글루티닌 T-블라스트는 바이올로지칼 스페셜티 코포레이션(Biological Specialty Corporation; Colmar, PA 18915)사로부터 구입한 류코팩(Leukopack)으로부터 제조되었으며, 검정 전에 5% DMSO/배지에서 동결 보존되었다.
- [1040] 본 검정을 위해, 세포를 다음의 조성을 갖는 검정 배지에서 해동시켰다: 2mM L-글루타민(Gibco 25030-081), 10mM HEPES(Gibco 15630-080), 100 μ g/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122) 및 10% 열 불활성화 FBS(Gibco 10438026)를 갖는 RPMI 1640 배지(Gibco 11875093). 본 검정에 사용된 기타 재료: DMSO(Sigma D2650), 96-웰 희석 플레이트(폴리프로필렌)(Corning 3365), 96-웰 검정 플레이트(화이트, 1/2 면적, 96웰)(Corning 3642), D-PBS(Gibco 14040133), IL-2(R&D 202-IL-10(10 μ g)), 알파스크린(Alphascreen) pSTAT5 키트(Perkin Elmer TGRS5S10K) 및 알파스크린 단백질 A 키트(Perkin Elmer 6760617M).
- [1041] 방법:
- [1042] 검정 전에, T-블라스트를 해동시키고 IL-2의 부재하에 약 24시간 동안 배양한다. 시험 화합물 또는 대조물을 용해시키고, 100% DMSO로 계열 희석한다. 이후, DMSO 스톱을 세포 배양 배지 중에서 1:50으로 희석하여 4x 화합물 스톱(2% DMSO를 함유함)을 생성한다. 코닝 화이트 96웰, 1/2 면적 플레이트를 사용하여, 세포를 10 μ l 배지 중에 2x10⁵/10 μ l/웰로 분주한 후에 4x 시험 화합물 5 μ l를 2회씩 첨가한다. 세포를 화합물과 함께 약 37 $^{\circ}$ C에서 약 0.5시간 동안 배양한다. 이어서, IL-2 스톱 5 μ l를 20ng/mL 최종 농도로 첨가한다. IL-2는, 제조업자에 의해 특정된 바와 같이, 약 -20 $^{\circ}$ C에서 분취량으로 4 μ g/mL 스톱 용액으로서 저장되며, 사용 직전에 검정 배지에 의해 1:50으로 희석된다(80ng/mL까지). 플레이트(들)의 측면을 조심스럽게 수차례 가볍게 두드려 웰의 내용물을 혼합한 다음, 약 37 $^{\circ}$ C에서 약 15분 동안 배양한다. 5x 알파스크린 용해 완충액 5 μ l를 첨가하고 오비탈 진탕기에서 실온에서 약 10분 동안 진탕시켜 검정을 종결시킨다. 알파스크린 수용체 비드 혼합물을 퍼킨 엘머 프로토콜에 따라 재구성한다. 재구성된 알파스크린 수용체 비드 혼합물 30 μ l/웰을 첨가하고, 호일로 덮은 다음, 오비탈 진탕기에서 하이(high)에서 약 2분, 로우(low)에서 약 2시간 동안 진탕시킨다. 공여체 비드 혼합물을 다음의 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜에 따라 재구성한다; 12 μ l/웰을 첨가하고, 호일로 덮은 다음, 하이에서는 약 2분, 로우에서는 약 2시간 동안 진탕시킨다. 플레이트를 퍼킨 엘머의 알파스크린 프로토콜 지침을 따르는 엔비전(EnVision) 판독기에서 판독한다.
- [1043] TF-1 IL-6 pSTAT3 세포 검정
- [1044] 재료:
- [1045] TF-1 세포(ATCC #CRL-2003). 배양 배지: 2mM L-글루타민(Gibco 25030-081), 10mM HEPES(Gibco 15630-080), 100 μ g/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122), 1.5g/L 중탄산나트륨(Gibco 25080-094), 1mM 피루브산나트륨(Gibco 11360-070), 10% 열 불활성화 FBS(Gibco 10437-028) 및 2ng/mL GM-CSF(R&D 215-GM-010)를 갖는 DMEM 배지(Gibco 11960-044). 본 검정에 사용된 기타 재료: DMSO(Sigma D2650), 96-웰 희석 플레이트(폴리프로필렌)(Corning 3365), 96-웰 검정 플레이트(화이트, 1/2 면적, 96웰)(Corning 3642), D-PBS(Gibco 14040133), IL-6(R&D 206-IL/CF-050(50 μ g)), 알파스크린 pSTAT3 키트(Perkin Elmer TGRS3S10K) 및 알파스크린 단백질 A 키트(Perkin Elmer 6760617M).
- [1046] 방법:
- [1047] 검정 전에, 세포를 약 18시간 동안 GM-CSF의 부재하에 배양 배지 중에서 배양한다. 시험 화합물 또는 대조물을 용해시키고, 100% DMSO로 계열 희석한다. 이후, DMSO 스톱을 세포 배양 배지 중에서 1:50으로 희석하여 4x 화합물 스톱(2% DMSO를 함유함)을 생성한다. 코닝 화이트 96웰, 1/2 면적 플레이트를 사용하여, 세포를 10 μ l 배지 중에서 2x10⁷/10 μ l/웰로 평방배양한 후에 4x 시험 화합물 스톱 5 μ l를 2회씩 첨가한다. 세포를 화합물과 함께

약 37°C에서 약 0.5시간 동안 배양한 다음, 400ng/mL IL-6 5 μ l를 첨가한다. IL-6은 약 -20°C에서 내독소 무함유 D-PBS(0.1% BSA)를 사용하여 10 μ g/mL 분취량으로 저장된다. 검정 전에, IL-6을 배양 배지 중에서 400ng/mL로 희석시키고, 5 μ l/웰의 배지가 첨가된 음성 대조 웰을 제외한 모든 웰에 적용한다(5 μ l/웰). 플레이트의 측면을 조심스럽게 수차례 가볍게 두드려 웰의 내용물을 혼합한다. 플레이트를 약 37°C에서 약 30분 동안 배양하였다. 모든 웰에 5X 알파스크린 세포 용해 완충액 5 μ l를 첨가하여 세포를 용해시키고, 실온에서 약 10분 동안 진탕시킨 다음 검정한다. 달리, 검정 플레이트를 약 -80°C에서 동결시키고, 이후 실온에서 해동시킬 수도 있다. pSTAT3 슈어파이어(SureFire) 검정 키트(Perkin Elmer #TGRS3S10K)를 사용하여 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜 지침에 따라 수용체 비드 혼합물을 재구성한다. 이어서, 웰당 30 μ l를 첨가하고, 플레이트를 호일로 덮고, 오비탈 진탕기에서 실온에서 하이에서 약 2분, 로우에서 약 2시간 동안 진탕시킨다. 공여체 비드 혼합물을 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜 지침에 따라 재구성한다. 웰당 12 μ l를 첨가한 다음, 호일로 덮고, 오비탈 진탕기에서 약 37°C에서 하이에서 약 2분, 로우에서 약 2시간 동안 진탕시킨다. 플레이트를 실온에서 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜 지침에 따라 엔비전 판독기에서 판독한다.

[1048] UT7/EPO pSTAT5 세포 검정

[1049] 재료:

[1050] UT7/EPO 세포를 에리트르포이에틴(EPO)과 함께 통과시키고, 주당 2회 분리하고, 새로운 배양 배지를 해동시키고, 분리 시간에 첨가한다. 배양 배지: 2mM L-글루타민(Gibco 25030-081), 10mM HEPES(Gibco 15630-080), 100U/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122), 10% 열 불활성화 FBS(Gibco 10437-028), EPO(5 μ l/mL = 배지 1mL 당 7 μ g/mL 스톡 7.1 μ l)를 갖는 DMEM 배지(Gibco 11960-044). 검정 배지: DMEM, 2mM L-글루타민, 5% FBS, 10mM HEPES. 본 검정에 사용된 기타 재료: DMSO(Sigma D2650), 96-웰 희석 플레이트(폴리프로필렌)(Corning 3365), 96-웰 검정 플레이트(화이트, 1/2 면적, 96웰)(Corning 3642), D-PBS(Gibco 14040133), IL-2(R&D 202-IL-10(10 μ g)), 알파스크린 pSTAT5 키트(Perkin Elmer TGRS5S10K) 및 알파스크린 단백질 A 키트(Perkin Elmer 6760617M).

[1051] 방법:

[1052] 검정을 수행하기 전에 세포를 EPO의 부재하에 약 16시간 동안 배양한다. 시험 화합물 또는 대조물을 용해시키고, 100% DMSO로 계열 희석한다. 이후, DMSO 스톡을 세포 배양 배지 중에서 1:50으로 희석하여 4x 화합물 스톡(2% DMSO를 함유함)을 생성한다. 코닝 화이트 96웰, 1/2 면적 플레이트를 사용하여, 세포를 10 μ l 배지 중에 2x10⁵/10 μ l/웰로 분주한 후에 4x 시험 화합물 스톡 5 μ l를 2회씩 첨가한다. 세포를 화합물과 함께 약 37°C에서 약 0.5시간 동안 배양한다. 배양 후, EPO 5 μ l를 첨가하여 최종 농도 1nM EPO를 획득한다. 플레이트의 측면을 조심스럽게 수차례 가볍게 두드려 웰의 내용물을 혼합한 다음, 약 37°C에서 약 20분 동안 배양한다. 5x 알파스크린 용해 완충액 5 μ l를 첨가한 다음, 오비탈 진탕기에서 실온에서 약 10분 동안 진탕시킨다. 수용체 비드 혼합물 30 μ l/웰을 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜에 따라 재구성한 후에 첨가하고, 호일로 덮은 다음, 오비탈 진탕기에서 하이에서 약 2분, 로우에서 약 2시간 동안 진탕시킨다. 공여체 비드를 퍼킨 엘머 알파스크린 프로토콜 지침에 따라 재구성한 후에 12 μ l/웰을 첨가하고, 호일로 덮은 다음, 오비탈 진탕기에서 하이에서 약 2분, 로우에서 약 2시간 동안 진탕시킨다. 플레이트를 퍼킨 엘머의 알파스크린 프로토콜 지침에 따르는 엔비전 판독기에서 판독한다.

[1053] RBL-2H3 세포의 항원-유도된 탈과립화:

[1054] RBL-2H3 세포를 약 37°C 및 5% CO₂에서 T75 플라스크에서 유지시키고, 3-4일마다 통과시킨다. 세포를 수확하기 위해, PBS 20mL를 사용하여 플라스크를 한번 세정한 다음, 트립신-EDTA 3mL를 첨가하고, 약 37°C에서 약 2분 동안 배양한다. 세포를 배지 20mL와 함께 관으로 옮기고, 실온에서 약 5분 동안 1000RPM에서 하향 회전시키고, 1 x 10⁶세포/mL로 재현탁시킨다. 세포를 DNP-특이적 마우스 IgE를 첨가하여 최종 농도 0.1 μ g/mL로 감작시킨다. 세포 50 μ l를 96 웰 평저 플레이트의 각 웰에 첨가하고(50 x 10³세포/웰), 5% CO₂ 중에 약 37°C에서 밤새 배양한다. 다음 날, 화합물을 100% DMSO에서 10mM로 제조한다. 이어서, 각각의 화합물을 100% DMSO에서 1:4로 6회 계열 희석시킨다. 이어서, 각 화합물 희석물을 티로드 완충액(Tyrode's buffer)으로 1:20에 이어 1:25의 두 희석물로 희석시킨다. 배지를 세포 플레이트로부터 흡인시키고, 상기 세포를 티로드 완충액(약 37°C로 예비 승온됨) 100 μ l로 2회 세정한다. 티로드 완충액으로 희석된 화합물 50 μ l를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 5% CO₂ 중에 약 37°C에서 약 15분 동안 배양한다. 이어서, 티로드 완충액 중의 0.2 μ g/mL DNP-HSA 50 μ l를 각 웰에 첨가하

고, 플레이트를 5% CO₂ 중에 약 37°C에서 약 30분 동안 배양한다. 배양 혼합물 중의 각종 성분의 최종 농도는 0.002-10 μM 화합물, 0.1% DMSO 및 0.1 μg/mL DNP-HSA이다. 하나의 대조물로서, 티로드 완충액 중의 0.2% DMSO(화합물 무함유)를 웰 세트에 첨가하여 최대 자극된 방출을 측정한다. 제2 대조물로서, DNP-HSA 부재하의 티로드 완충액을 화합물 없이 0.2% DMSO를 함유하는 웰 세트에 첨가하여 자극되지 않은 방출을 측정한다. 각각의 조건(화합물 및 대조물)은 3중으로 웰에 설정된다. 30분 배양을 마쳤을 때, 상등액 50 μl를 새로운 96 웰 플레이트로 옮긴다. 세포 플레이트에 잔류하는 상등액을 흡인시키고, 티로드 완충액 중의 0.1% Triton X-100 50 μl로 대체하여 세포를 용해시킨다. 이어서, 새롭게 제조된 1.8mM 4-니트로페닐 N-아세틸-β-D-글루코사미나이드(pNAG) 50 μl를 상등액 및 세포 용해물의 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 5% CO₂ 중에 약 37°C에서 약 60분 동안 배양한다. 7.5mg/mL 중탄산나트륨 100 μl를 각 웰에 첨가하여 반응을 중지시킨다. 이어서, 상기 플레이트를 몰레큘러 디바이시스 스펙트라맥스(Molecular Devices SpectraMax) 250 플레이트 판독기에서 405nm에서 판독한다.

- [1055] 결과의 산출
- [1056] 1) 상등액 또는 용해물을 함유하는 각 웰에 대한 OD₄₀₅ 판독치로부터, 티로드 완충액 및 pNAG(상등액 또는 용해물 무함유)를 함유하는 웰로부터 수득된 플레이트 배경 OD₄₀₅를 뺀다.
- [1057] 2) 각 웰에 대한 방출을 해당 웰에 대한 총 방출의 백분율로서 표시하는데, 상기 총 방출은 상등액 중의 방출 + 세포 용해물 중의 방출의 2배이다. 이러한 산출은 각 웰의 가변적인 세포 수를 보정한다.
- [1058] 3) 최대 반응은 DNS-HSA를 함유하지만 화합물을 함유하지 않는 웰의 평균 반응이다.
- [1059] 4) 최소 반응은 DNP-HSA 및 화합물을 함유하지 않는 웰의 평균 반응이다.
- [1060] 5) 각각의 화합물 웰에서의 반응은 최대 반응의 백분율(% 대조물로서 표시됨)로서 산출되는데, 상기 최대 반응은 100%이고, 상기 최소 반응은 0%이다.
- [1061] 6) 각각의 화합물에 대해 용량 반응 곡선을 생성하고, 프리즘 그래프패드(Prism GraphPad) 소프트웨어 및 비선형 최소 제곱 회귀 분석을 사용하여 상기 곡선의 IC₅₀을 산출한다.
- [1062] 화합물에 의한 JAK 억제제의 급성 생체내 측정은 다음을 사용하여 측정한다:
- [1063] 루이스 래트에서 콘카나발린 A(Con A)-유도된 사이토킨 생성
- [1064] 시험 화합물을 불활성 비히클(예를 들면, 비제한적으로, 물 중의 0.5% 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(Sigma, cat # H3785)/0.02% Tween 80(Sigma, cat # 4780)) 중에서 0.01-100mg/kg 범위의 용량을 달성하기 위한 목적 농도로 제형화한다. 6주령 수컷 루이스 래트(125g-150g)(Charles River Laboratories)에게 상기 화합물을 0시간째에(0분) 경구 투여한다. 약 30분 후, 상기 래트에게 PBS(Invitrogen, cat # 14190)에 용해된 10mg/kg 콘카나발린 A(Con A, AmershamBioscience, cat #17-0450-01)를 정맥내(i.v.) 주사한다. 약 4시간 후, 상기 래트를 심장 출혈시키고, 이들의 혈장을 IL-2(ELISA 키트: R&D Systems cat #R2000) 및 IFN-γ(ELISA 키트: R&D Systems cat #RIF00)의 수준에 대해 분석한다.
- [1065] 화합물의 Fcγ 수용체 신호전달 억제제의 급성 생체내 측정은 다음을 사용하여 측정된다:
- [1066] 역 수동 아르투스 모델(Reverse Passive Arthus Model)
- [1067] 0일째에, OVA를 PBS 중에 17.5mg/mL의 농도로 구성하였다(용액이 형성될 때까지 부드럽게 흔들어서 구성함). 이어서, 2% 에반스 블루 용액(Evans Blue solution)(Sigma Aldrich, cat# E2129)을 최종 농도 8.75mg/mL OVA 및 1% 에반스 블루 염료를 위해 2배 용적으로 첨가하였다. 항-OVA 항체(Abazyme), 스톡 농도 10mg/mL를 해동시키고, 400 μg/100 μl 용액을 PBS로 제조하였다. 화합물은, 비히클, 0.5% HPMC를 0.02% Tween 80과 함께 첨가하고 약 15초 동안 와동시킨 후에, 화합물의 덩어리 없이 미립자 현탁액이 존재할 때까지 28,000rpm에서 최소 약 2분 동안 균질화하여 구성하였다. 래트를 칭량하고, 약력학적 연구에 기초하는 소정의 t-max에서 화합물을 투여하였다. 이어서, 동물을 5% 이소플루오란 및 산소 혼합물로 전신 마취시키고, 면도한다. 1/2mL 인슐린 시린지를 사용하여, 2개의 부위에 피내 주사하였는데, 하나의 부위에는 400 μg/100 μl의 항-OVA 항체 100 μl를, 또 다른 부위에는 멸균성 PBS 100 μl를 주사하였다. 이어서, 각 위치를 후속의 외식편을 위해 영구 마커로 원을 그렸다. 피내 주사 직후에 동물에 1/2mL 인슐린 시린지를 사용하여 OVA(10mg/kg)/에반스 블루 혼합물 200 μl를 정맥내 주사하였다. 주사 후 약 4시간에, 동물을 안락사시키고, 심장 천공을 통해 출혈시키고, 혈액을 혈장 분리

관을 사용하여 수집하였다. 혈액 시료를 원심분리할 때까지 얼음 위에 저장하였다(수집한 지 약 2시간 이내). 각각의 주사 부위를 1회용 생검 펀치(Acuderm Acu-Punch Disposable 12mm)로 제거하고, 4개의 단편으로 절단하고, 예비 표지된 2mL 에펜도르프 튜브에 위치시킨다. DMF 1mL를 각각의 생검 튜브에 가하고, 약 50°C에서 약 24시간 동안 히트 블럭(heat block)에 위치시킨다. 배양 후 약 24시간에, 각각의 시료 100 μ l를 96 웰 평저 플레이트에 가하였다. 상기 시료를 소프트맥스(Softmax) 소프트웨어를 사용하여 플레이트 판독기로 620nm에서 판독하여, 에반스 블루 염료의 수준을 측정하였다. 각각의 개별 동물에 대한 항-OVA 주사 부위의 OD로부터 PBS 주사 부위로부터의 OD를 빼서 배경을 제거하였다. 혈장 시료를 16.1 rcf에서 약 5분 동안 미세원리분리기에서 하향 회전시켰다. 혈장 200 μ l를 약물 수준 측정용 1.7mL 에펜도르프 튜브에 위치시키고, 튜브를 평가할 때까지 -80°C에서 저장하였다.

[1068] anc 관절염 질환 모델에 대한 화합물의 만성 생체내 효과는 루이스 래트에서 애쥬번트 유도된 관절염(AIA) 또는 루이스 래트에서 콜라겐 유도된 관절염(CIA)을 사용하여 측정한다:

[1069] 루이스 래트에서 애쥬번트 유도된 관절염(AIA)

[1070] 암컷 루이스 래트(6주령, 중량 125g-150g, Charles River Laboratories)를, *엠. 투베르쿨로시스(M. tuberculosis)* 200 μ g, H37RA(Difco, cat # 231141)를 함유하는 광유 현탁액(Sigma, cat # M5905) 100 μ l로 우측 뒷발바닥에 피내 면역화한다. 초기 면역화 후 7일째에 반대쪽(좌측) 뒷발에 염증이 나타난다. 면역화 후 7일째에, 화합물을 불활성 비히클(예를 들면, 비제한적으로, 물 중의 0.5% 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(Sigma, cat # H3785)/0.02% Tween 80(Sigma, cat # 4780))에서 제형화하고, 적어도 10일 동안 1일 1회 또는 2회 경구 투여한다. 기준선 발 용적을 물 치환 플레티스모그래프(water displacement plethysmograph)(Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model # 7140)를 사용하여 0일째에 취한다. 래트를 흡입 마취제(이소플루란)로 가볍게 마취하고, 반대쪽(좌측) 뒷발을 플레티스모그래프에 침지시키고, 발 용적을 기록한다. 래트를 면역화 후 17일까지 격일로 기록한다. 면역화 후 17일째에, 모든 래트를 이소플루란 마취하에 심장 천공에 의해 방혈시키고, 좌측 뒷발을 수집하여, 보셀 크기 18 μ m, 역가 400, 시그마-가우스 0.8 및 서포트-가우스 1.0에서 마이크로-CT 스캔(SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model # μ CT 40)을 사용하여 골 침식에 대한 영향을 평가한다. 골 용적 및 밀도를 발의 발목뼈 부분을 둘러싸는 360 μ m(200 슬라이스) 수직 부분에 대해 측정한다. 상기 360 μ m 부분을 중족골의 기저부로부터 경골의 상부까지 분석하는데, 더 낮은 참조 지점을 경골목막 접합부에 고정시킨다. 약물 노출은 LC/MS를 사용하여 혈장에서 측정된다.

[1071] 루이스 래트에서 콜라겐 유도된 관절염(CIA)

[1072] -1일째에, 소 비강 격막(Elastin Products, cat# CN276)으로부터 가용성인 콜라겐 타입 II(CII)를 600 μ g/래트의 용량에 대해 칭량하고, 0.01M 아세트산(150 μ l HOAc USP 등급, J.T.Baker, order# 9522-03 및 250mL Milli Q Water)을 4mg/mL의 농도로 첨가한다. 바이알을 알루미늄 호일로 덮고, 약 4°C에서 밤새 락케에 위치시킨다. 0일째에 콜라겐 스톱 용액을 유리 해밀턴 루어락 시린지(glass Hamilton luer lock syringe)(SGE Syringe Perfection VWR cat# 007230)를 사용하여 인컴플리트 프룬츠 애쥬번트(IFA: Incomplete Freund's adjuvant)(Difco labs, cat#263910)에 의해 1:1로 희석시켜 최종 농도 2mg/mL로 한다. 면역화시에 약 150g으로 칭량된, 7일 동안 순응된 암컷 루이스 래트(Charles River Laboratories)를 이소플루란(5%) 및 산소를 사용하여 마취실에서 마취시킨다. 래트가 완전히 마취되면, 이들을 노즈 콘(nose cone)으로 옮겨 주사 동안 마취를 유지시킨다. 래트를 꼬리의 기저부에서 면도시키고, 콜라겐 300 μ l를 그룹당 n=9의 래트의 둔부에 피하 주사한다. 루어락 시린지 500 μ l 및 27g 니들을 사용하여 3개의 부위에 100 μ l를 피하 주사한다. IFA 대조 래트를 동일한 방식으로 주사한다(n=6). IFA는 0.01M 아세트산을 갖는 1:1 에멀전이다. 연구 6일째에 부스트를 수행한다. 이날 면도는 수행하지 않고, 면역화와 동일한 방식으로 주사를 수행한다. 초기 면역화 후 10일째에 양쪽 뒷발에서 염증이 나타난다. 면역화 후 10일째에, 화합물을 불활성 비히클(예를 들면, 비제한적으로, 물 중의 0.5% 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(Sigma, cat # H3785)/0.02% Tween 80(Sigma, cat # 4780)) 중에서 제형화하고, 최소 9일 동안 1일 1회 또는 2회 경구 투여한다. 기준 발 용적은 물 치환 플레티스모그래프(Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model # 7140)를 사용하여 7일째에 취한다. 래트를 흡입 마취제(이소플루란)로 가볍게 마취하고, 양쪽 뒷발을 플레티스모그래프에 침지시키고, 발 용적을 기록한다. 래트를 면역화 후 18일까지 주 2 내지 3회 기록한다. 면역화 후 18일째에, 모든 래트를 이소플루란 마취하에 심장 천공에 의해 방혈시키고, 뒷발을 수집하여 보셀 크기 18 μ m, 역가 400, 시그마-가우스 0.8 및 서포트-가우스 1.0에서 마이크로-CT 스캔(SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model # μ CT 40)을 사용하여 골 침식에 대한 영향을 평가한다. 골 용적 및 밀도를 발의 발목뼈 부위를 둘러싸는 360 μ m(200 슬라이스) 수직 부분에 대해 측정한다. 상기 360 μ m 부분을 중족골의 기저부로부터 경골의 상부까지 분석하는데, 더 낮은 참조 지점을 경골목막 접합부에 고정시킨다.

약물 노출은 LC/MS를 사용하여 혈장으로부터 측정된다.

[1073] 천식 질환 모델에 대한 화합물의 만성 생체내 효과는 OVA 유도된 래트 천식 모델을 사용하여 측정한다:

[1074] OVA 유도된 래트 천식 모델

[1075] 암컷 브라운 노르웨이 래트(7-9주령)를 0일째 및 7일째에 20mg/ml 알루미늄 임젝트(Alum Imject) 용액(Pierce, Rockford, IL) 중의 오발부민(OVA)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 40mg으로 감작시킨다. 이후, 래트를 19일째 및 20일째에 50 μ l PBS 중의 1.5mg OVA로 척수강내로 켈링징시킨다. 억제제의 투여는 18일째에 시작하여 22일째까지 계속된다. 22일째에, 2차 켈링징 후 48시간에, 래트를 마취시키고, 억제된 폐 기능 시험을 수행한다. 기도 과민반응(AHR)을 전 신체적 플레티스모그래피를 사용하여 평가한다. 간략하게, 케타민 60mg/kg 및 크실라진(Henry Schein, Inc., Melville, NY) 5mg/kg의 복강내 주사로 마취의 수술면을 유도시킨다. 3번째와 4번째 기관 연결부 사이에 기관 캐놀러를 수술적으로 삽입한다. 판쿠로늄 브로마이드(Sigma-Aldrich, St Louis, MO) 0.12mg/kg의 목 정맥 주사에 의해 자발적 호흡을 차단한다. 동물을 전 신체적 플레티스모그래프(Buxco Electronics, Inc., Wilmington, NC)에 위치시키고, 용적 제어식 호흡기(Harvard Apparatus, Framingham, MA)에 의해 실내 공기 0.2mL로 분당 150회 기계 호흡시킨다. 폐에서의 압력 및 플레티스모그래프 내의 유동을 변환기를 사용하여 측정하고, 폐 저항을 바이오시스템(Biosystem) Xa 소프트웨어(Buxco Electronics)를 사용하여 압력/유동으로서 산출한다. 기도 저항을 기저선에서 측정하고, 이어서 인라인 초음파 분무 장치에 의해 전달된 3, 10 및 30mg/mL 메타콜린(Sigma Aldrich, St. Louis, MO)으로 켈링징시킨다. 폐 기능 시험 종료시, 폐를 멸균성 PBS 1mL로 3회 세척한다. 제1 세척으로부터의 용적물을 5분 동안 2000rpm에서 원심분리하고, 상등액을 후속 분석을 위해 저장한다. 제2 내지 제3 세척의 용적물을 제1 세척으로부터 유도된 펠릿에 가한 후, 유동 세포 분석에 의한 세포 침윤의 평가를 위해 가공한다. 대정맥에서 뽑은 혈액으로부터 혈장을 수집하고, 약물 농도의 평가에 사용한다.

[1076] 논문, 특허 및 공개 특허원을 포함하는 모든 참조문헌의 교시는 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

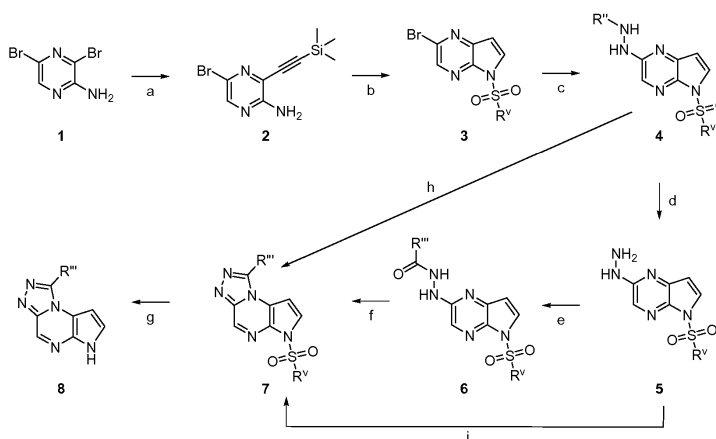
[1077] 하기 실시예는 예시를 목적으로 하며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[1078] 일반적 합성 반응식

[1079] 본 발명의 화합물은 반응식 I 내지 XXVIII에 도시된 합성 변형을 사용하여 제조될 수 있다. 출발 재료는 시판 중이거나, 본원에 기술된 공정에 의해 또는 문헌의 공정에 의해 또는 유기 화학 분야의 숙련자에게 익히 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 화합물의 제조방법이 반응식 I에 예시된다. 반응식 I, 단계 a에서, 시판의 3,5-디브로모피라진-2-아민 1을 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(예를 들면 실시예 #1 또는 WO 제2006058120A1호)을 사용하여 소노가시라 가교 커플링(Sonogashira cross coupling)을 통해 (트리메틸실릴)아세틸렌과 반응시켜 알킨 2를 수득한다. 알킨 2를 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #1 또는 WO 제2006058120A1호)을 사용하여 폐환시켜(반응식 I, 단계 b), 보호된 피롤로[2,3-b]피라진 3을 제공할 수 있다. 반응식 I, 단계 c에서, 치환된 하이드라진을 부흐발트-하트빅(Buchwald-Hartwig) 아민화 조건(참조예: 실시예 #1 또는 문헌(참조: Advanced Synthesis & Catalysis 2004, 346, 1599-1626))하에 피롤로피라진 3과 반응시켜 도입시킴으로써 피롤로피라진 4를 수득한다. R"로 인해 피롤로피라진 4가 하이드라지드를 함유하는 경우(R"= -C(O)R"), 일반적 공정 B 또는 ZZZZ에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 또는 Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-2334))에 의해 상기 재료를 피롤로트리아졸로피라진 7로 직접 폐환시킬 수 있다(반응식 I, 단계 h). R"가 보호 그룹인 경우, 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, Y 또는 BB; 또는 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 화합물 4를 탈보호시켜(반응식 I, 단계 d) 하이드라지닐 피롤로피라진 5를 수득할 수 있다. 예를 들면, 3급-부톡시카보닐(Boc) 그룹과 같은 보호 그룹은 실시예 #1, 일반적 공정 E 및 E.1에 기술된 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH or Greene, T.W. 및 상기 언급된 Wuts, P.G.M.)에 의해 산으로 제거될 수 있다. 하이드라지닐 피롤로피라진 5로부터 하이드라지드 6을 형성하는 것(반응식 I, 단계 e)은 실시예 #1, 일반적 공정 A에 기재된 것과 같은 동일 반응계 조건 또는 상기 언급된 문헌[참조: Larock, R.C.]에서 발견되는 것과 같은 표준 펩타이드 커플링 방법을

포함하는, 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 각종 방법에 의해 달성될 수 있다. 상기 하이드라지드 6을 실시예 #1, 일반적 공정 B, 00, 00.1, 또는 ZZZZ에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 또는 Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-34)에 의해 피롤로트리아졸로피라진 7로 되도록 폐환시킬 수 있다. 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 하이드라지드 6 또는 피롤로트리아졸로피라진 7의 추가의 관능화를 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 피롤로트리아졸로피라진 7로부터 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설폰일 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘을 형성할 수 있다(예를 들면, 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 보호된 1급 또는 2급 아민을 함유하는 하이드라지드 6 또는 피롤로트리아졸로피라진 7의 탈보호는 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, 또는 BB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들면, 벤질옥시카보닐(Cbz) 그룹과 같은 보호 그룹을 함유하는 R'''의 경우, 상기 보호 그룹을 제거하여 보호되지 않은 아민을 수득할 수 있고(예를 들면, 일반적 공정 F, F.1 및 DDDDD), 이어서 탈보호된 화합물 7을 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다. 일부 경우에, 추가의 반응은 일반적 공정 C에 나타낸 바와 같이 초기의 피롤로트리아졸로피라진 7을 단리시키지 않고 일어날 수도 있다. 달리, 하이드라지드피롤로피라진 5를 일반적 공정 BBBB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 피롤로트리아졸로피라진 7로 되도록 직접 폐환시킬 수도 있다(반응식 I, 단계 i). 실시예 #1, 일반적 공정 D, XXX, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌)에 의해 피롤로트리아졸로피라진 7의 설폰아미드 보호 그룹을 제거시켜 피롤로트리아졸로피라진 8을 수득할 수 있다(반응식 I, 단계 g). 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 피롤로트리아졸로피라진 8의 R''' 그룹의 추가의 관능화를 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R'''을 갖는 피롤로트리아졸로피라진 8로부터 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설폰일 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘을 제조할 수 있다(예를 들면, 실시예, #8-9 또는 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 피롤로트리아졸로피라진 8의 R''' 그룹을 탈보호시켜 보호되지 않은 화합물을 수득하는 것은 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, Y 또는 BB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들면, 보호된 아민으로부터 벤질옥시카보닐(Cbz) 그룹과 같은 보호 그룹을 제거하여 보호되지 않은 아민을 수득할 수 있고(예를 들면, 일반적 공정 F, F.1 및 DDDDD), 이어서 탈보호된 화합물 8을 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

[1080] 반응식 I



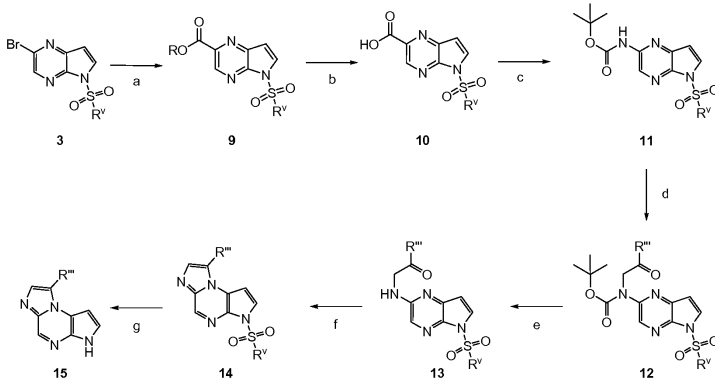
[1081]

[1082]

본 발명의 이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 화합물의 제조방법이 반응식 II에 예시된다. 단계 a에서, 실시예 #3; 미국 특허 출원 공보 US 제2007293509호; 또는 미국 특허 출원 공보 US 제2008248537호에 기재된 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 피롤로피라진 3을 Pd-매개된 카보닐화시켜 에스테르 9를 수득한다. 실시예 #3 또는 일반적 공정 Z에 기재된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 에스테르 9를 가수분해시켜 산 10을 수득한다(반응식 II, 단계 b). 실시예 #3 또는 문헌(참조: Li, J.J. "Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, 2nd edition", 2003, Springer: New York)에 기재된 것과 같

은 조건을 사용하여 반응식 II, 단계 c에 나타난 바와 같이 커티우스 재배열(Curtius rearrangement)을 사용하여 카바메이트 11을 제조한다. 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예를 들면, 일반적 공정 S 또는 S.1; Tetrahedron Letters, 2006, 47(34), 6113-6115; 또는 Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(14), 4535-4546)에 의해 피롤로피라진-2-일카바메이트 11을 적절하게 치환된 2-할로메틸 케톤(일반적 공정 R 및 LLL; 문헌(Tetrahedron Letters, 1992, (33), 309-312)에 기재된 것과 같은 공정을 통해 제조될 수 있음)으로 알킬화시켜 피롤로피라진 12를 수득한다(반응식 II, 단계 d). 피롤로피라진 12를 피롤로피라진 13으로 되도록 탈보호시키는 것(반응식 II, 단계 e)은 일반적 공정 E 및 E.1 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 달성된다. 반응식 II, 단계 f에 도시된 바와 같이, 피롤로피라진 13을 이미다조피롤로피라진 14로 되도록 폐환시키는 것은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예를 들면, 일반적 공정 T 또는 KKKK; 실시예 #3, European Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 36(3), 255-264; 또는 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(5), 1233-1237)에 의해 달성될 수 있다. 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 이미다조피롤로피라진 14의 R'' 그룹의 추가의 관능화를 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R'' 그룹을 갖는 이미다조피롤로피라진 14로부터 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설폰일 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘을 제조할 수 있다(예를 들면, 실시예 #3, 실시예 #7, 또는 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 이미다조피롤로피라진 14의 R'' 그룹을 탈보호시켜 탈보호된 화합물 14를 수득하는 것은 문헌(참조: Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M) 또는 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, Y 또는 BB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수행할 수 있으며, 이어서 상기 탈보호된 화합물 14를 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다. 실시예 #3, 일반적 공정 D, XXX, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌)에 의해 이미다조피롤로피라진 14의 설폰아미드 보호 그룹의 제거를 달성하여 이미다조피롤로피라진 15를 수득할 수 있다(반응식 II, 단계 g).

[1083] 반응식 II

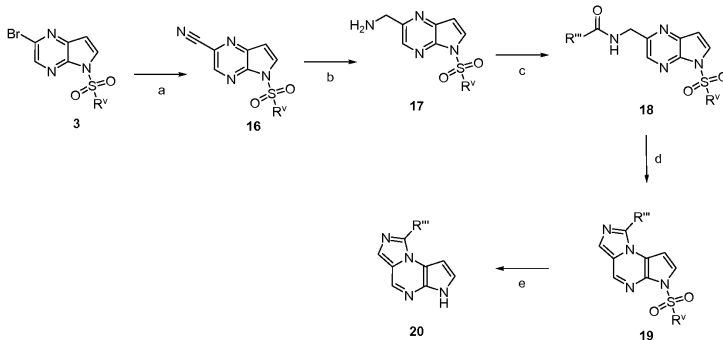


[1084]

본 발명의 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 화합물의 제조방법이 반응식 III에 예시된다. 단계 a에서, 브로마이드 3을 Pd-매개된 시안화시켜 상응하는 니트릴 16을 수득한다(참조예: 실시예 #5 또는 문헌(참조: Tetrahedron Letters 1999, 40(47), 8193-8195)). 후속적으로 니트릴 16을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #5 또는 문헌(참조: Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46(4), 461-473))을 사용하여 환원시켜 아민 17을 수득한다(반응식 III, 단계 b). 아민 17을 실시예 #5 또는 일반적 공정 H에 제시된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 산과 커플링시켜 아미드 18을 제공한다(반응식 III, 단계 c). 반응식 III, 단계 d에 도시된 바와 같이, 아미드 18을 티오아미드로 전환시킨 후 활성화제(예: 수은염, 은염 또는 구리염)로 처리함으로써 폐환을 달성하여 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 19를 제공할 수 있다(예를 들면, 실시예 #5 또는 일반적 공정 Q). 달리, R''이 질소를 함유하여 화합물 18이 아미드 대신 우레아인 경우, 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 19로의 폐환은 일반적 공정 OO 또는 OO.1에 기재된 바와 같은 POCl₃을 사용하여 달성될 수 있다. 화합물 19의 설폰아미드를 탈보호시켜 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 20을 수득하는 것(반응식 III, 단계 e)은 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience), 일반적 공정 D, XXX, AAAA, BBBB 또는 CCCC 또는 실시예 #5에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지

된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 이미다조[1,5-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진 19 또는 이미다조[1,5-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진 20의 R''' 그룹의 추가의 관능화를 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R''' 그룹을 갖는 화합물 19 또는 20으로부터 아미드, 우레아, 설펜아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설펜일 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘을 형성할 수 있다(예를 들면, 실시예 #6, 또는 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 화합물 19 또는 20의 R''' 그룹을 탈보호시켜 보호되지 않은 화합물을 수득하는 것은 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 E, E.1, F 또는 F.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수행할 수 있으며, 이어서 상기 탈보호된 화합물을 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

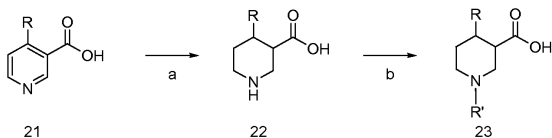
[1086] 반응식 III



[1087]

[1088] 본 발명의 4-치환된 피페리딘-3-카복실산 화합물의 제조방법이 반응식 IV에 예시된다. 단계 a에서, 4-치환된 니코틴산 21을 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(예를 들면, 일반적 공정 0 또는 문헌(참조: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2004, 14(17), 4453-4459))을 사용하여 충분히 포화시킬 수 있다. 수득된 피페리딘 22를 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH) 또는 일반적 공정 M, M.1 또는 N에 기재된 것과 같은 적합한 아민 보호 그룹으로 보호시켜 보호된 피페리딘 23을 수득할 수 있다(반응식 IV, 단계 b).

[1089] 반응식 IV

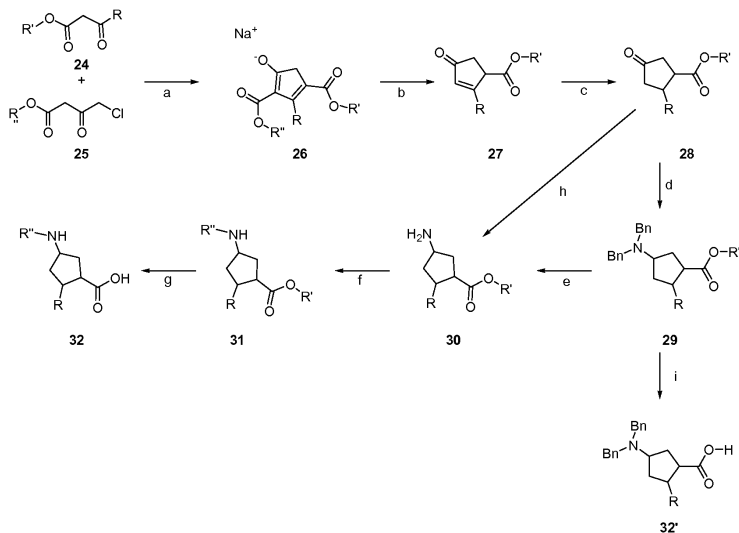


[1090]

[1091] 본 발명의 화합물의 제조에 사용하기 위한 아미노-치환된 사이클로펜틸 카복실산 32의 제조방법이 반응식 V에 예시된다. 단계 a에서, β-케토에스테르 24를 알킬 4-클로로아세토아세테이트 25와 축합시켜 사이클릭 β-케토에스테르 에놀레이트 염 26을 수득할 수 있다(예를 들면, 일반적 공정 U). 화합물 26을 탈카복실화시켜 α,β-불포화 케톤 27을 수득하는 것(반응식 V, 단계 b)은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 표준 방법(예를 들면, 일반적 공정 V)에 의해 달성된다. 단계 c에 도시된 바와 같이, α,β-불포화 케톤 27을 수소화시켜 포화된 케톤 28을 제공한다(예를 들면, 일반적 공정 W 또는 W.1). 케톤 28을 일반적 공정 X 또는 X.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 디벤질아민에 의해 환원적 아민화시켜 화합물 29를 수득한다(반응식 V, 단계 d). 화합물 29의 탈벤질화를 일반적 공정 Y에 기재된 바와 같은 수소화를 통해 달성하여 아민 30을 수득할 수 있다(반응식 V, 단계 e). 또 다른 조건, 예를 들면 문헌(참조: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH)에 기재된 바와 같은 조건을 사용하여 케톤 28로부터 아민 30에 접근할 수 있다(반응식 V, 단계 h). 아민 30을 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 추가로 관능화할 수 있다. 예를 들면, 아민 30으로부터 아미드, 우레아, 설펜아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설펜일 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘을 제조하여(예를 들면, 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에

이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE) 화합물 31을 수득할 수 있다(반응식 V, 단계 f). 화합물 31의 에스테르를 일반적 공정 Z 또는 TT 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수성 염기 또는 산 조건하에 가수분해하여 목적하는 카복실산 32를 수득할 수 있다(반응식 V, 단계 g). 달리, 반응식 V, 단계 i에 도시된 바와 같이 화합물 29의 에스테르를 수성 염기 또는 산 조건을 사용하여 중간체 카복실산 32'를 수득할 수도 있다(예를 들면, 제조 #TT.1).

[1092] 반응식 V



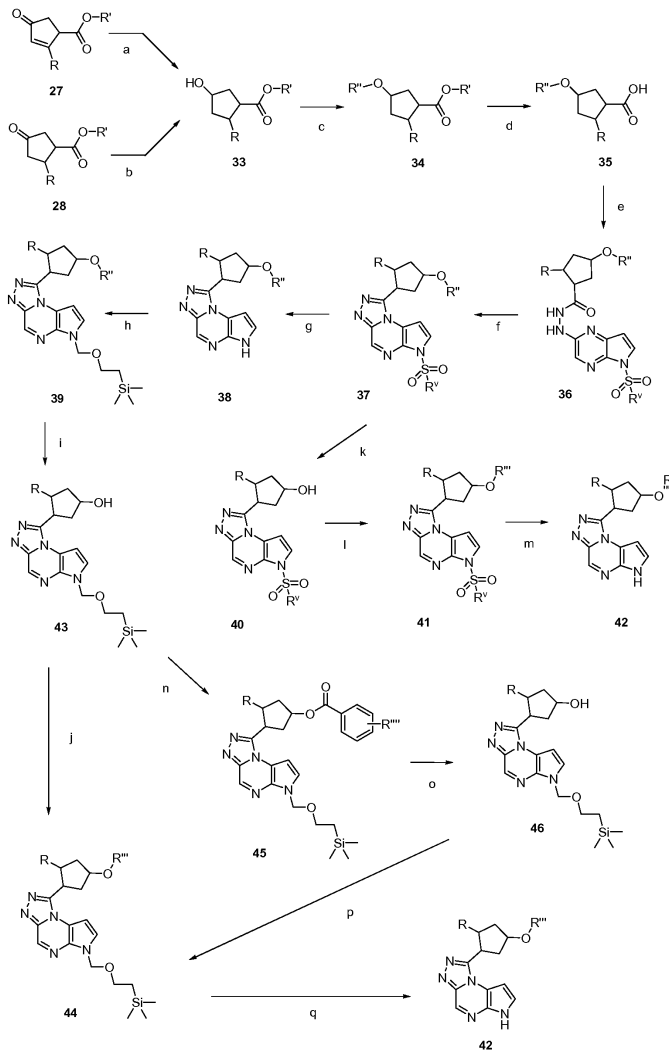
[1093]

[1094]

본 발명의 에테르-치환된 1-사이클로펜틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 화합물의 제조방법이 반응식 VI에 예시된다. 단계 a에 도시된 바와 같이, α, β -불포화 케톤 27을 상기 케톤의 동시 환원으로 환원시켜 포화된 알코올 33을 수득한다(예를 들면, 실시예 #4에 기술된 키랄 환원 조건). 일반적 공정 P 또는 문헌(참조: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH)에 기재된 바와 같이 또 다른 조건을 사용하여 환원을 통해 케톤 28로부터 알코올 33에 접근할 수도 있다(반응식 VI, 단계 b). 알코올 33을 일반적 공정 EE(이것은 일반적 공정 UU에 기재된 바와 같이 먼저 2,2,2-트리클로로이미데이트의 제조를 필요로 할 수 있음), II, JJ 또는 VV에 이어 일반적 공정 FFF에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: Tet. Lett. 1983, 24(48), 5363 또는 Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience)에 의해 반응시켜 에테르 34를 수득할 수 있다(반응식 VI, 단계 c). 화합물 34의 에스테르를 일반적 공정 Z 또는 TT 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 바와 같은 조건을 사용하여 수성 염기 또는 산 조건하에 가수분해시켜 목적하는 카복실산 35를 수득할 수 있다(반응식 VI, 단계 d). 하이드라지닐피롤로피라진 5 및 카복실산 35로부터 하이드라지드 36을 형성하는 것(반응식 VI, 단계 e)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 각종 방법, 예를 들면 일반적 공정 A에 기재된 것 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에서 발견되는 것과 같은 표준 펩타이드 커플링 방법에 의해 달성될 수 있다. 하이드라지드 36을 일반적 공정 B 또는 ZZZZ에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 또는 Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-2334)에 의해 피롤로트리아졸로피라진 37로 되도록 폐환시킬 수 있다(반응식 VI, 단계 f). 피롤로트리아졸로피라진 37의 설포아미드 보호 그룹의 제거를 일반적 공정 D, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌)에 의해 달성하여 피롤로트리아졸로피라진 38을 최종 생성물 또는 중간체로서 수득할 수 있다(반응식 VI, 단계 g). 피롤로트리아졸로피라진 38을 일반적 공정 KK에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 기재된 바와 같이 SEM 보호시킬 수 있다(반응식 VI, 단계 h). 피롤로트리아졸로피라진 37 또는 39의 R" 그룹이 보호 그룹인 경우, 이것을 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 탈보호시켜 각각 알코올 40(반응식 VI, 단계 k) 또는 43(반응식 VI, 단계 i)을 수득할 수 있다. 예를 들면, p-메톡시벤질(PMB) 그룹과 같은 보호 그룹을 PMB-에테르로부터 제거하여 보호되지 않은 알코올을 수득할 수 있고(예를 들면, 일반적 공정 FF), 이어서 탈보호된 화합물 40 또는 43을 추가로 반응

시킬 수 있다. 일반적 공정 II에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R. C.)에서 발견되는 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해 반응 부위에서의 반전으로 알코올 40 또는 43의 미쯔노부 반응을 사용하여 에테르 또는 에스테르 41(반응식 VI, 단계 1), 44(반응식 VI, 단계 j) 또는 45(반응식 VI, 단계 n)를 제조할 수 있다. 추가로, 에테르 44는 일반적 공정 HHHH에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 알킬화를 통해 알코올 43으로부터 제조될 수 있다. 달리, 알코올 40 또는 43을 일반적 공정 OOO, WWW 및 PPPP에 기재된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 카바메이트 41 또는 44로 전환시킬 수도 있다. 피롤로트리아졸로피라진 41의 설폰아미드 보호 그룹의 제거를 일반적 공정 D, AAAA, BBBB, CCCC 또는 PPPP에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌)에 의해 달성하여 피롤로트리아졸로피라진 42(반응식 VI, 단계 m)를 수득할 수 있다. 에스테르 45의 에스테르 그룹을 일반적 공정 SS에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 개열시켜서 보호되지 않은 알코올 46을 수득할 수 있다(반응식 VI, 단계 o). 알코올 46을 미쯔노부 화학(반응식 VI, 단계 j에 기재된 바와 같은 방식으로)을 통해 또는 일반적 공정 EE(이것은 일반적 공정 UU에 기재된 바와 같이 먼저 2,2,2-트리클로로이미데이트의 제조를 필요로 할 수 있음) 또는 JJ에 기재된 것과 같은 조건에 의해 또는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.의 문헌)에 의해 추가로 반응시켜 에테르 44를 형성할 수 있다(반응식 VI, 단계 p). 피롤로트리아졸로피라진 44의 SEM 보호 그룹을 일반적 공정 LL 및 LL.1에 기재된 것과 같은 방법에 의해 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 기재된 바와 같은 조건을 사용하여 제거시켜 피롤로트리아졸로피라진 42를 수득할 수 있다(반응식 VI, 단계 q).

[1095] 반응식 VI



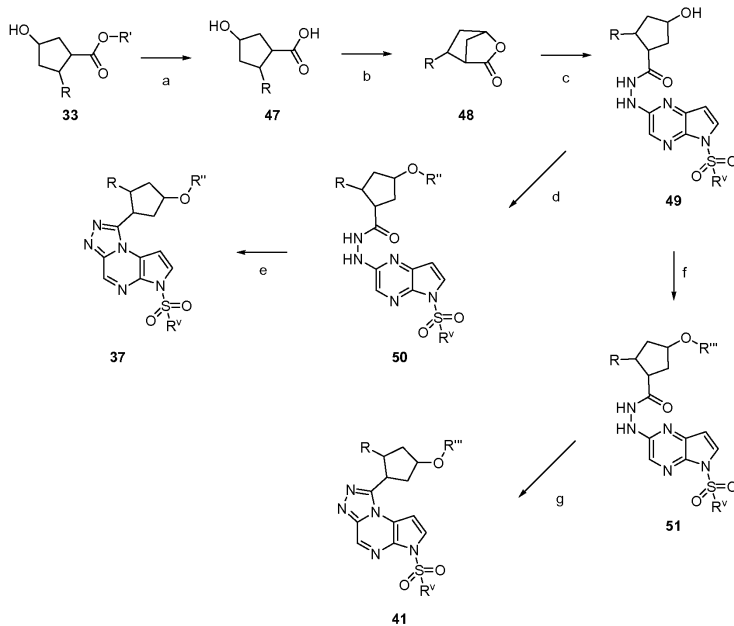
[1096]

[1097]

본 발명의 에테르-치환된 1-사이클로펜틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 화합물의 또 다른 제조방법이 반응식 VII에 예시된다. 단계 a에 도시된 바와 같이, 화합물 33의 에스테르를 일반적 공정 Z 또는

TT 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수성 염기 또는 산 조건하에 가수분해시켜 목적하는 카복실산 47을 수득할 수 있다. 카복실산 47로부터 락톤 48을 형성하는 것(반응식 VII, 단계 b)은 실시예 #4, 일반적 공정 GG에 기재된 것과 같은 방법에 의해 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에서 발견되는 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 하이드라지닐피롤로피라진 5 및 락톤 48로부터 하이드라지드 49를 형성하는 것(반응식 VII, 단계 c)은 실시예 #4 또는 일반적 공정 HH에 기재된 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 각종 방법에 의해 달성될 수 있다. 알코올 49를 일반적 공정 VV(이것은 일반적 공정 UU에 기재된 바와 같이 먼저 2,2,2-트리클로로이미데이트의 제조를 필요로 할 수 있음) 또는 JJ에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: *Tet. Lett.* 1983, 24(48), 5363)에 의해 반응시켜 에테르 50을 형성할 수 있다(반응식 VII, 단계 d). 실시예 #4, 일반적 공정 II에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R. C.)에서 발견되는 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해 반응 중심에서의 반전으로 알코올 49의 미쯔노부 반응을 사용하여 에테르 51을 제조할 수 있다(반응식 VII, 단계 f). 하이드라지드 50 또는 51을 실시예 #4, 일반적 공정 B 또는 ZZZZ에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17(12), 3373-3377 또는 *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(9), 2326-2334)에 의해 피롤로트리아졸로피라진 37(반응식 VII, 단계 e) 또는 41(반응식 VII, 단계 g)이 되도록 폐환시킬 수 있다. 화합물 37 또는 41의 추가의 조작을 반응식 VI에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

[1098] 반응식 VII



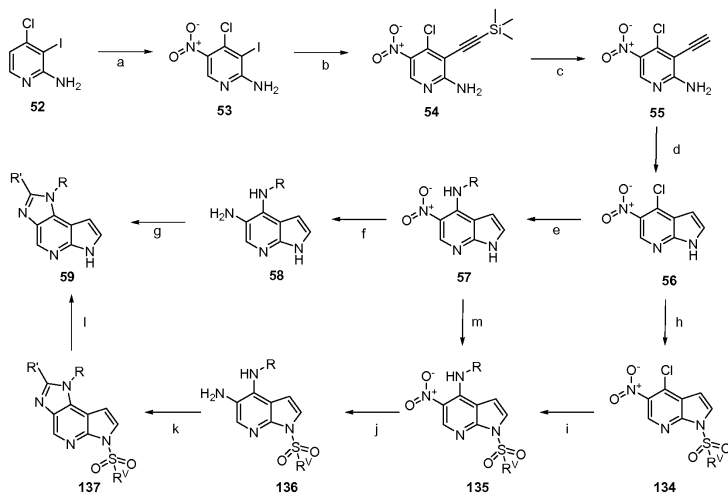
[1099]

[1100]

본 발명의 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘 화합물의 제조방법이 반응식 VIII에 예시된다. 단계 a에 도시된 바와 같이, 4-클로로-3-요오도피리딘-2-아민 52를 실시예 #21 또는 문헌(참조: Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH)에 기재된 바와 같이 질산화시켜 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민 53을 수득할 수 있다. 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민 53을 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #21 또는 WO 제2006058120A1호)을 사용하여 소노가시라 가교 커플링을 통해 (트리메틸실릴)아세틸렌과 반응시켜 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민 54를 수득한다(반응식 VIII, 단계 b). 단계 c에 도시된 바와 같이, 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민 54를 실시예 #21에 기재된 바와 같이 또는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 탈보호시켜 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민 55를 수득한다. 단계 d에 도시된 바와 같이, 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민 55를 실시예 #21에 기재된 바와 같이 또는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: WO 제2008004117호)에 의해 폐환시켜 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 56을 수득한다. 단계 e에 도시된 바와 같이, 아미노-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 57은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공

지된 방법(참조예: 실시예 #21 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 제조된다. 디아미노-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 58(반응식 VIII, 단계 f)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #21, 일반적 공정 BBB 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 니트로-함유 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 57을 환원시켜 제조된다. 단계 g에 도시된 바와 같이, 디아미노-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 58을 실시예 #21 또는 일반적 공정 DDD에 기재된 바와 같이 폐환시켜 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘 59를 수득할 수 있다. 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘 59의 R 그룹의 추가의 관능화를 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R 그룹을 갖는 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘 59로부터 아마이드, 우레아, 설펜아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설포닐 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘을 제조할 수 있다(예를 들면, 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘 59의 R 그룹을 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, Y 또는 BB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 탈보호시켜 보호되지 않은 화합물을 수득할 수 있다. 예를 들면, 보호된 아민으로부터 벤질옥시카보닐(Cbz) 그룹과 같은 보호 그룹을 제거하여 보호되지 않은 아민을 수득할 수 있으며(예를 들면, 일반적 공정 F, F.1 또는 Y), 이어서 탈보호된 화합물 59를 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다. 달리, 중간체 56 또는 57을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M. 또는 일반적 공정 K.1)을 사용하여 설펜아미드 보호시켜 각각 설펜아미드 134 및 135를 수득할 수도 있다(반응식 VII, 단계 h 및 m). 단계 i에 도시된 바와 같이, 아미노-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 135는 또한 클로로-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 134로부터 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #23 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 제조될 수 있다. 니트로-함유 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 135를 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #23, 일반적 공정 BBB 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 환원시켜 디아미노-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 136을 제조한다. 단계 k에 도시된 바와 같이, 디아미노-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 136을 실시예 #23 또는 일반적 공정 DDD에 기재된 바와 같이 폐환시켜 설펜아미드-보호된 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘 137을 수득할 수 있다. 화합물 137의 설펜아미드를 탈보호시켜 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘 59를 수득하는 것(반응식 VIII, 단계 l)은 문헌(참조: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience), 일반적 공정 D, XXX, AAAA, BBBB 또는 CCCC 또는 실시예 #23에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수행될 수 있다.

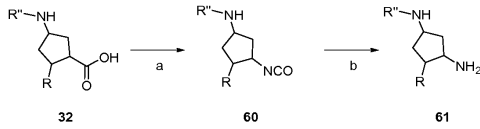
[1101] 반응식 VIII



[1102]

[1103] 본 발명의 화합물의 제조에 사용하기 위한 치환된 사이클로펜틴 아민 61의 제조방법이 반응식 IX에 예시된다. 단계 a에서, 카복실산 32를 일반적 공정 NNN에 기재된 바와 같이 커티우스 재배열 처리하여 이소시아네이트 60를 형성한다. 이소시아네이트 60을 가수분해시켜 아민 61을 수득한다(예를 들면, 일반적 공정 000).

[1104] 반응식 IX

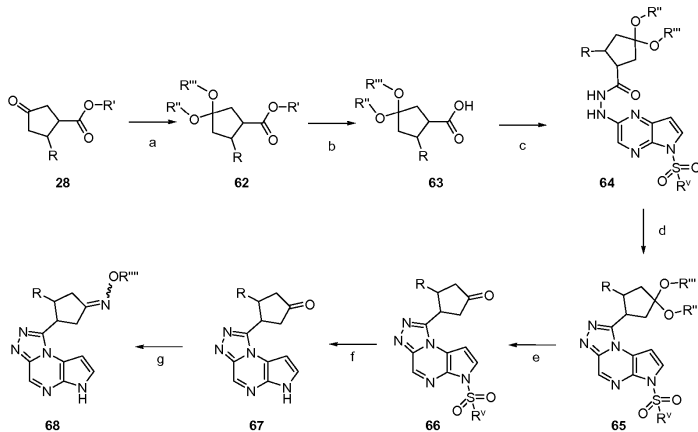


[1105]

[1106]

본 발명의 화합물로서의 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로-펜탄은 및 이들의 유도체의 제조방법이 반응식 X에 예시된다. 단계 a에서, 케톤 28을 일반적 공정 WW에 기재된 바와 같은 조건을 사용하거나 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 기재된 바와 같이 케탈 62로서 보호시킨다. 화합물 62의 에스테르를 일반적 공정 Z 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수성 염기 조건하에 가수분해시켜 목적하는 카복실산 63을 수득할 수 있다(반응식 X, 단계 b). 하이드라지닐피롤로피라진 5 및 카복실산 63으로부터 하이드라지드 64를 형성하는 것(반응식 X, 단계 c)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 각종 방법, 예를 들면, 일반적 공정 A에 기재된 것 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에서 발견되는 것과 같은 표준 퀵타이드 커플링 방법에 의해 달성될 수 있다. 하이드라지드 64를 일반적 공정 B 또는 ZZZZ에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377 또는 Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-2334)에 의해 피롤로트리아졸로피라진 65가 되도록 폐환시킬 수 있다(반응식 X, 단계 d). 케탈 65를 제조 #25 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 기재된 바와 같이 탈보호시켜 케톤 66을 수득할 수 있다. 피롤로트리아졸로피라진 66의 설포아미드 보호 그룹의 탈보호화를 일반적 공정 D, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 의해 달성하여 피롤로트리아졸로피라진 67을 최종 생성물 또는 중간체로서 수득할 수 있다(반응식 X, 단계 f). 예를 들면, 단계 g는 일반적 공정 PPP 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 달성될 수 있는 케톤 67로부터의 옥심 에테르 68의 형성을 예시한다.

[1107] 반응식 X

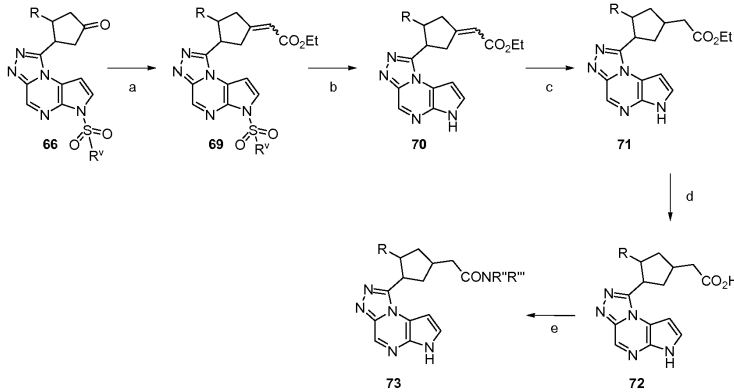


[1108]

[1109]

본 발명의 화합물로서 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄으로부터 아세트산 및 아세트아미드 유도체의 제조방법이 반응식 XI에 예시된다. 단계 a에 도시된 바와 같이, 케톤 66의 호너-워즈워드-에몬스 반응(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)에 의해 알켄 69를 수득하는 것은 일반적 공정 III에 기재된 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 공정을 사용하여 달성될 수 있다. 피롤로트리아졸로피라진 69의 설포아미드 보호 그룹의 탈보호화를 일반적 공정 D, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 의해 달성하여 피롤로트리아졸로피라진 70을 수득할 수 있다(반응식 XI, 단계 b). 알켄 70을 일반적 공정 W 또는 W.1에 기재된 바와 같이 수소화시켜 피롤로트리아졸로피라진 71을 수득한다(반응식 XI, 단계 c). 에스테르 71을 일반적 공정 Z에 기재된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 가수분해시켜 산 72를 수득한다(반응식 XI, 단계 d). 산 72를 단계 e에 도시된 바와 같이 일반적 공정 H에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 추가로 반응시켜 아미드 73을 수득할 수 있다.

[1110] 반응식 XI



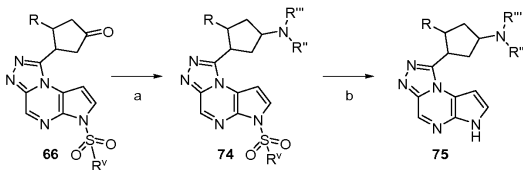
[1111]

[1112]

본 발명의 화합물로서의 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로-펜틸아민의 제조방법이 반응식 XII에 예시된다. 단계 a에 도시된 바와 같이, 케톤 66을 환원적 아민화시켜 아민 74를 수득하는 것은 일반적 공정 X 또는 X.1에 기재된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 달성될 수 있다. 피롤로트리아졸로피라진 74의 설포아미드 보호 그룹의 탈보호화를 일반적 공정 D, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 의해 달성하여 피롤로트리아졸로피라진 75를 수득할 수 있다(반응식 XII, 단계 b).

[1113]

반응식 XII

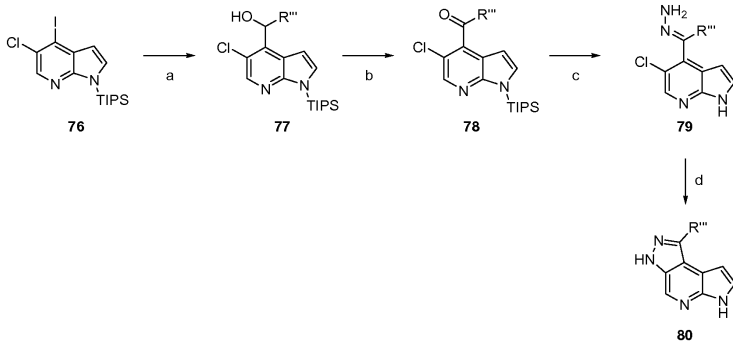


[1114]

[1115]

본 발명의 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 화합물의 제조방법이 반응식 XIII에 예시된다. 단계 a에서, 실시예 #29, 실시예 #30 또는 WO 제2009152133호에 기재된 것과 같은 공정을 사용하여 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 76을 치환된 알데하이드와 반응시켜 알코올 77을 제공한다. 케톤 78의 제조(단계 b)는 알코올 77을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #29, 실시예 #30 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)에 의해 산화제로 처리함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 케톤 78을 실시예 #29, 실시예 #30 또는 일반적 공정 XXXX에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 하이dra진과의 반응을 통해 TIPS 보호 그룹을 소실시킴으로써 하이dra존 79로 전환시킬 수 있다. 하이dra존 79를 폐환시켜 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 80을 제공하는 것은 분자내 부호발트-하트빅 폐환을 통해 달성될 수 있다(예를 들면, 일반적 공정 XX 또는 문헌(참조: Organic Letters, 2008, 10(18), 4109-4112)). 경우에 따라, 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 80의 R'' 그룹의 추가의 관능화를 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R'' 그룹을 갖는 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 80으로부터 아미드, 우레아, 설포아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설포닐 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘이 제조될 수 있다(예를 들면, 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, Y 또는 BB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 80의 R'' 그룹의 탈보호화를 수행하여 탈보호된 화합물 80을 수득할 수 있으며, 이어서 상기 탈보호된 화합물 80을 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

[1116] 반응식 XIII

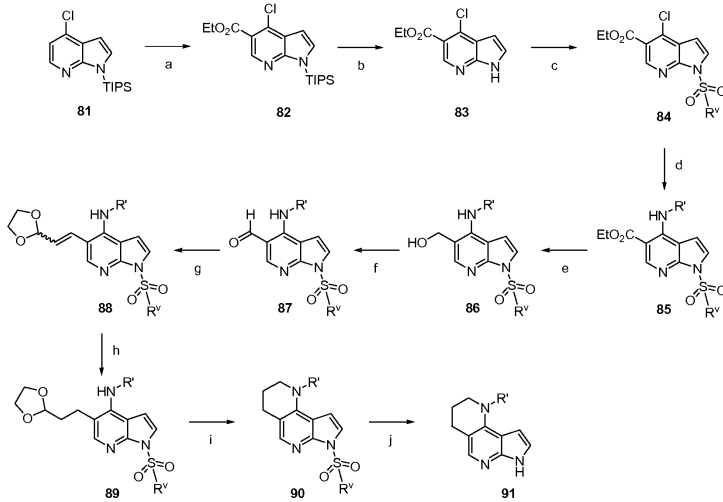


[1117]

[1118]

본 발명의 2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘 화합물의 제조방법이 반응식 XIV에 예시된다. 단계 a에서, 실시예 #28에 기술된 조건을 사용하여 4-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 81을 o-리튬화시킨 후 에틸 클로로포르메이트로 상기 음이온을 트랩핑(trapping)하여 에틸 4-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트 82를 수득한다. 단계 b에 도시된 바와 같이, 문헌(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M. 또는 실시예 #28)에서 익히 공지된 조건을 사용하여 화합물 82의 TIPS 그룹의 제거를 달성하여 에틸 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트 83을 수득할 수 있다. 단계 c에서, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M. 또는 실시예 #28)을 사용하여 설폰아미드 보호된 화합물 84를 제조한다. 단계 d에 도시된 바와 같이, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #28 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 아미노-치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 85를 제조한다. 에스테르 85를 알코올 86이 되도록 환원시키는 것(반응식 XIV, 단계 e)은 문헌(참조예: 실시예 #28 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)에서 익히 공지된 조건을 사용하여 달성될 수 있다. 단계 f에서, 알코올 86을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 실시예 #28 또는 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 알데하이드 87이 되도록 산화시킨다. 알데하이드 87을 실시예 #28에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 ((1,3-디옥솔란-2-일)메틸)트리페닐포스포늄 브로마이드와 비티히 반응시켜 알켄 88을 수득한다(반응식 XIV, 단계 g). 알켄 88의 환원은 실시예 #28 또는 일반적 공정 W 또는 W.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 달성될 수 있다(반응식 XIV, 단계 h). 아미노아세탈 89를 폐환시켜 보호된 2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘 90을 수득하는 것은 실시예 #28에 기술된 조건을 사용하여 달성된다(반응식 XIV, 단계 i). 일반적 공정 D, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 의해 2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘 90의 설폰아미드 보호 그룹의 탈보호화를 달성하여 2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘 91을 수득할 수 있다(반응식 XIV, 단계 j). 경우에 따라, 2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘 91의 R' 그룹의 추가의 관능화를 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R' 그룹을 갖는 2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘 91로부터 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설폰일 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘을 제조할 수 있다(예를 들면, 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, Y 또는 BB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘 91의 R' 그룹의 탈보호화를 수행하여 탈보호된 화합물 91을 수득할 수 있으며, 이어서 상기 탈보호된 화합물 91을 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

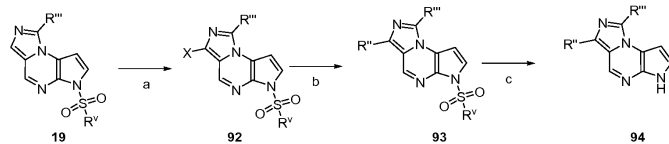
[1119] 반응식 XIV



[1120]

[1121] 본 발명의 치환된 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 화합물의 제조방법이 반응식 XV에 예시된다. 단계 a에 도시된 바와 같이, 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 19를 일반적 공정 MM에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 할로겐화시켜 3-할로-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 92를 수득할 수 있다. 3-할로-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 92는 일반적 공정 HHH에 기재된 바와 같은 시안화(반응식 XVI, 단계 c) 또는 일반적 공정 UUU 또는 VVV에 기재된 바와 같은 스즈키 커플링 반응(반응식 XV, 단계 b)을 비제한적으로 포함하는, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 각종 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)으로 처리될 수 있다. 일반적 공정 D, UUU, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 의해 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 93의 설포아미드 보호 그룹의 탈보호화를 달성하여 이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 94를 수득할 수 있다(반응식 XV, 단계 c).

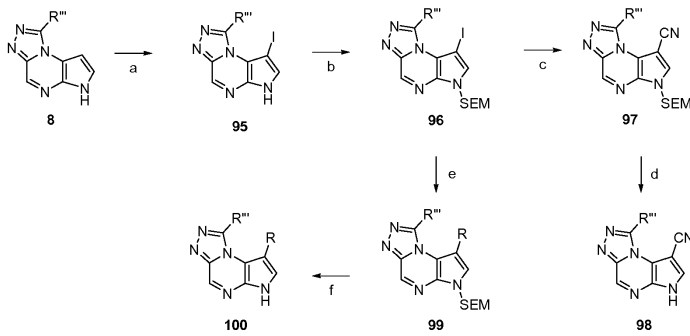
[1122] 반응식 XV



[1123]

[1124] 본 발명의 피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 화합물의 제조방법이 반응식 XVI에 예시된다. 피롤로트리아졸로피라진 8을 일반적 공정 GGG 또는 GGG.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 할로겐화시켜 8-할로피롤로트리아졸로-피라진 95를 수득할 수 있다(반응식 XVI, 단계 a). 단계 b에서, 8-할로피롤로트리아졸로피라진 95를 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에서 발견되는 것 또는 일반적 공정 KK에서와 같은 공지된 조건을 사용하여 SEM 그룹으로 보호시킬 수 있다. 수득된 SEM-보호된 8-할로피롤로트리아졸로피라진 96은 일반적 공정 HHH에 기재된 바와 같은 시안화(반응식 XVI, 단계 c), 제조 #23에 기재된 바와 같은 스즈키 커플링 반응, 일반적 공정 AAAAA에 기재된 바와 같은 카복실산 에스테르의 형성, 또는 일반적 공정 CCCCC에 기재된 바와 같은 스틸 커플링 반응(반응식 XVI, 단계 e)을 비제한적으로 포함하는, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 각종 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)으로 처리될 수 있다. 수득된 생성물 97 또는 99를 일반적 공정 LL, LL.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 의해 탈보호시켜 피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 98 또는 100을 수득할 수 있다(각각 반응식 XV, 단계 d 및 f). 추가로, 화합물 99 및 100은, 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 추가로 관능화될 수 있다. 예를 들면, R = CO₂Et의 경우, 상기 화합물을 일반적 공정 D에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 가수분해시키고, 이어서 일반적 공정 H에 기재된 바와 같이 아마이드 결합 형성시킨다.

[1125] 반응식 XVI

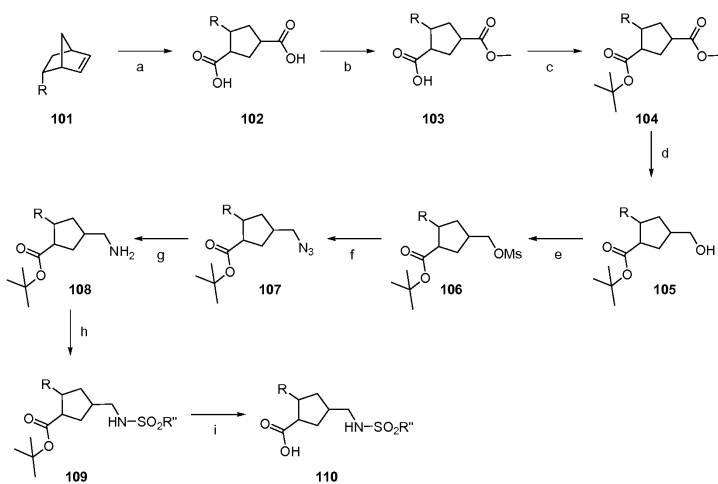


[1126]

[1127]

본 발명의 화합물의 제조에 사용하기 위한 치환된 4-(설폰아미도메틸)사이클로펜탄카복실산 110의 제조방법이 반응식 XVII에 예시된다. 단계 a에서, 5-치환된-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔 101을 제조 #11, 문헌(참조: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 15, 7581, 또는 Journal of Organic Chemistry, 1993, 58, 4745)에 기재된 것과 같은 공지된 조건을 사용하여 디카복실산 102로 되도록 산화시킨다. 모노-에스테르 103의 형성은 제조 #11에 기재된 바와 같이 사이클릭 무수물을 통해 달성된다(반응식 XVII, 단계 b). 단계 c에서, 제조 #11 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 표준 조건을 사용하여 3급-부틸 에스테르 104를 제조한다. 화합물 104의 메틸 에스테르를 알코올 105로 되도록 환원시키는 것은 제조 #21에서 발견되는 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 달성된다(반응식 XVII, 단계 d). 제조 #21에 기재된 바와 같이 또는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 메실레이트 106을 제조한다(반응식 XVII, 단계 e). 단계 f에 도시된 바와 같이, 메실레이트 106을 사용하여 제조 #21 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 아지드 107을 형성할 수 있다(반응식 XVII, 단계 f). 아지드 107을 아민 108이 되도록 환원시키는 것은 제조 #21에 기재된 바와 같이 또는 일반적 공정 TTT 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 달성될 수 있는 표준 변형이다(반응식 XVII, 단계 g). 단계 h는 일반적 공정 K 또는 K.1에 기재된 바와 같이 또는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 의해 달성되는 아민 108로부터의 설폰아미드 109의 형성을 도시한다. 3급-부틸 에스테르 109를 산성 개열시켜 4-(설폰아미도메틸)사이클로-펜탄카복실산 110을 수득하는 것(반응식 XVII, 단계 i)은 일반적 공정 QQQ에 기술된 조건으로 또는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌)으로 수행될 수 있다.

[1128] 반응식 XVII



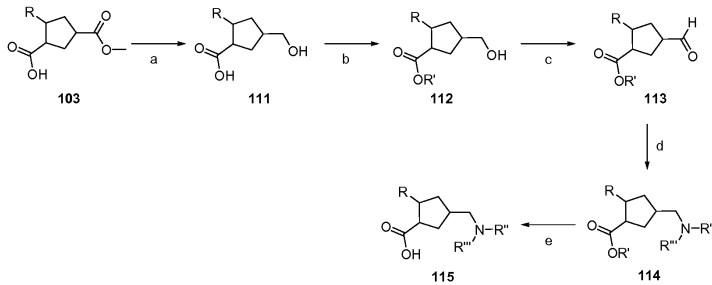
[1129]

[1130]

본 발명의 화합물의 제조에 사용하기 위한 4-((디벤질아미노)메틸)-2-치환된-사이클로펜탄카복실산 115의 제조방법이 반응식 XVIII에 예시된다. 화합물 103의 메틸 에스테르를 알코올 111로 되도록 환원시키는 것은 제조 #22 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에서 발견되는 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 달성된다(반응식 XVIII, 단계 a). 단계 b는 제조 #22 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 바와 같이 달성되는 에스테르 112의 형성을 예시한다. 단계 c에서, 알코올 112를 제조 #22 또는 문헌(참조: 상기 언급

된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 알데하이드 113으로 되도록 산화시킨다. 알데하이드 113을 일반적 공정 X 또는 X.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 환원적 아민화시켜 아민 114를 수득한다(반응식 XVIII, 단계 d). 단계 e에서, 에스테르 114를 일반적 공정 Z 또는 TT에 기재된 것과 같거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 조건을 사용하여 가수분해시켜 4-((디벤질아미노)메틸)-2-치환된-사이클로펜탄-카복실산 115를 수득한다(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌).

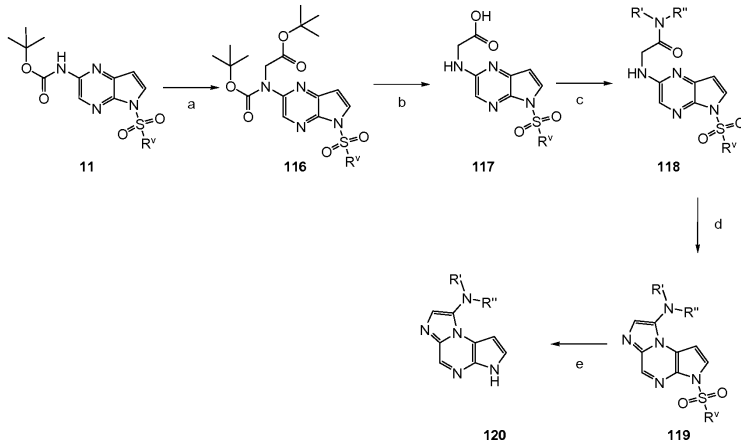
[1131] 반응식 XVIII



[1132]

[1133] 본 발명의 3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-아민 화합물의 제조방법이 반응식 XIX에 예시된다. 피롤로피라진-2-일카바메이트 11을 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(예를 들면, 일반적 공정 S 또는 S.1)에 의해 3급-부틸 2-브로모아세테이트로 알킬화시켜 피롤로피라진 116을 수득한다(반응식 XIX, 단계 a). 피롤로피라진 116을 아미노아세트산 117이 되도록 이중 탈보호시키는 것은 일반적 공정 E, E.1 또는 QQ에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 달성될 수 있다(반응식 XIX, 단계 b). 산 117을 일반적 공정 H 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 제시된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 아민과 커플링시켜 아미드 118을 제공한다(반응식 XIX, 단계 c). 단계 d에 도시된 바와 같이, 아미드 118을 이미다조피롤로피라진-8-아민 119로 되도록 폐환시키는 것은 일반적 공정 OO 또는 OO.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 달성될 수 있다. 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 이미다조피롤로피라진-8-아민 119의 R' 또는 R" 그룹의 추가의 관능화를 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R' 또는 R" 그룹을 갖는 이미다조피롤로피라진-8-아민 119로부터 아미드, 우레아, 설폰아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설폰일 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘이 제조될 수 있다(예를 들면, 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, Y 또는 BB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 이미다조피롤로피라진-8-아민 119의 R' 또는 R" 그룹의 탈보호화를 수행하여 탈보호된 화합물 119를 수득할 수 있으며, 이어서 상기 탈보호된 화합물 119를 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다. 일반적 공정 D, XXX, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌)에 의해 이미다조피롤로피라진-8-아민 119의 설폰아미드 보호 그룹의 제거를 달성하여 이미다조피롤로피라진-8-아민 120을 수득할 수 있다(반응식 XIX, 단계 e).

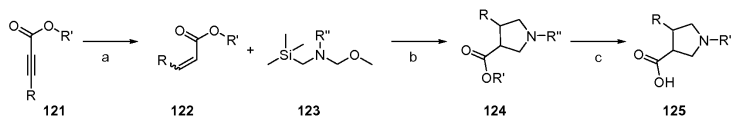
[1134] 반응식 XIX



[1135]

[1136] 본 발명의 화합물의 제조에 사용하기 위한 피롤리딘-3-카복실산 125의 제조방법이 반응식 XX에 예시된다. 단계 a에서, 알켄 121을 일반적 공정 RRR에 기재된 바와 같이 또는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 알켄 122가 되도록 환원시킨다. 알켄 122 및 N-치환된-1-메톡시-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민 123의 1,3-쌍극성 폐환 부가반응(cycloaddition)에 의해 피롤리딘 124를 수득하는 것(반응식 XX, 단계 b)은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(예를 들면, 일반적 공정 SSS 또는 문헌(참조: Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(24), 7946-7949))에 의해 달성될 수 있다. 화합물 124의 에스테르를 일반적 공정 Z 또는 TT 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 수성 염기 또는 산 조건하에 가수분해시켜 카복실산 125를 수득할 수 있다(반응식 XX, 단계 c)

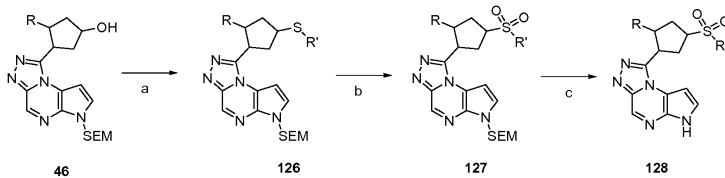
[1137] 반응식 XX



[1138]

[1139] 본 발명의 설폰-치환된 1-사이클로펜틸-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 화합물의 제조방법이 반응식 XXI에 예시된다. 단계 a에 도시된 바와 같이, 일반적 공정 MMM에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 의해 알코올 46을 적절한 티올과 미쯔노부 반응시켜 설파이드 126을 수득한다. 설파이드 126을 설폰 127로 되도록 산화시키는 것(반응식 XXI, 단계 b)은 일반적 공정 LLL에 기재된 바와 같이 또는 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 의해 달성된다. 피롤로트리아졸로피라진의 SEM 보호 그룹을 일반적 공정 LL 및 LL.1에 기재된 것과 같은 방법에 의해 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 기재된 바와 같은 조건을 사용하여 제거시켜 피롤로트리아졸로피라진 128을 수득할 수 있다(반응식 XXI, 단계 c).

[1140] 반응식 XXI

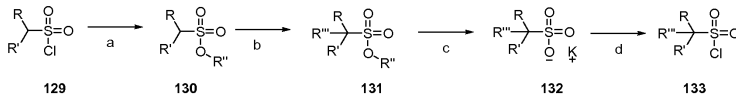


[1141]

[1142] 본 발명의 화합물의 제조에 사용하기 위한 염화설폰 133의 제조방법이 반응식 XXII에 예시된다. 단계 a에서, 염화설폰 129로부터 제조 #6 단계 A, WO 제2007014011호 또는 WO 제2009018238호에 기재된 것과 같은 공지된 반응 조건을 사용하여 설포네이트 130을 제조한다. 일반적 공정 KKK, WO 제2007014011호 또는 WO 제2009018238호에 기재된 바와 같이, 설포네이트 130에 알킬화를 통해 추가의 치환체를 부가시켜 설포네이트 131을 수득한다(반응식 XXII, 단계 b). 단계 c에서, 일반적 공정 JJJ, WO 제2007014011호 또는 WO 제2009018238호에서와 같은 조건을 사용하여 수성 시안산칼륨과 함께 설포네이트 131로부터 설폰산칼륨 132를 제조한다. 설폰산칼륨 132를 일반적 공정 EEE, WO 제2007014011호 또는 WO 제2009018238호에 기재된 바와 같이 염화티오닐을

사용하여 염화설포닐 133으로 전환시킨다(반응식 XXII, 단계 d).

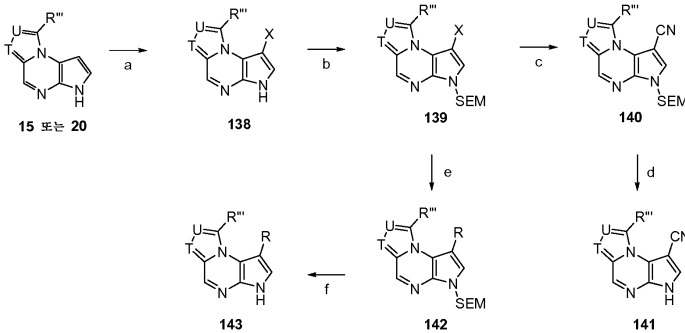
[1143] 반응식 XXII



[1144]

[1145] 본 발명의 이미다조피롤로[2,3-e]피라진 화합물의 제조방법이 반응식 XXIII에 예시된다. 이미다조피롤로피라진 15[T = N, U = CH] 또는 20[T = CH, U = N]을 일반적 공정 GGG 또는 GGG.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 할로겐화시켜 8-할로이미다조피롤로피라진 138을 수득할 수 있다(반응식 XXIII, 단계 a). 단계 b에서, 8-할로 이미다조피롤로피라진 138을 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 KK에서 발견되는 것과 같은 공지된 조건을 사용하여 SEM 그룹으로 보호시킬 수 있다. 수득된 SEM-보호된 8-할로이미다조피롤로피라진 139는 일반적 공정 HHH에 기재된 바와 같은 시안화(반응식 XXIII, 단계 c) 또는 일반적 공정 VVV에 기재된 바와 같은 스즈키 커플링 반응 또는 일반적 공정 CCCC에 기재된 바와 같은 스틸 커플링 반응을 비제한적으로 포함하는, 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 각종 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)으로 처리될 수 있다(반응식 XXIII, 단계 e). 수득된 생성물 140 또는 142를 일반적 공정 LL 및 LL.1에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 의해 탈보호시켜 이미다조피롤로[2,3-e]피라진 141 또는 143을 수득할 수 있다(각각 반응식 XXIII, 단계 d 및 f).

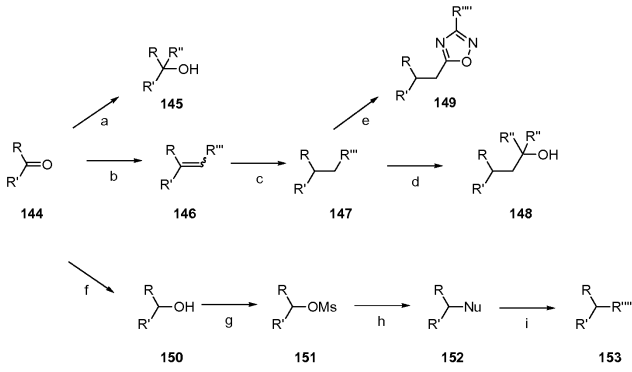
[1146] 반응식 XXIII



[1147]

[1148] 통상의 케톤 중간체로부터 본 발명의 화합물을 제조하는 방법이 반응식 XXIV에 예시된다. 반응식 XXIV, 단계 a에 도시된 바와 같이, 케톤 144를 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 조건을 사용하여 알킬 리튬 또는 그리나드 시약과 반응시켜 알코올 145를 수득할 수 있다(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 일반적 공정 ZZZ). 달리, 케톤 144를 일반적 공정 III에 기재된 바와 같이 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(R'' = CO₂Et) 또는 디에틸 시아노메틸포스포네이트(R'' = CN)와 같은 시약으로 호너-워즈워드-에몬스 반응시켜 알켄 146을 수득할 수 있다(반응식 XXIV, 단계 b). 알켄 146을 일반적 공정 W 및 W.1에 기재된 것과 같은 익히 공지된 조건을 사용하여 알칸 147로 되도록 수소화시킬 수 있다(반응식 XXIV, 단계 c). R'' 그룹은 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 것과 같은 각종 반응을 사용하여 추가로 관능화될 수 있다. 예를 들면, R'' = CO₂Et의 경우, 일반적 공정 ZZZ에 기재된 바와 같이 알코올 148을 제조할 수 있거나(반응식 XXIV, 단계 d) 또는 일반적 공정 DDDD에 기재된 바와 같이 옥사디아졸 149를 제조할 수 있다(반응식 XXIV, 단계 e). 반응식 XXIV, 단계 f에 도시된 바와 같이, 케톤 144를 또한 일반적 공정 P 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.)에 기재된 바와 같이 알코올 150으로 되도록 환원시킬 수 있다. 일반적 공정 IIII에 기재된 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 조건을 사용하여 알코올 150으로부터 메실레이트 151을 형성할 수 있으며(반응식 XXIV, 단계 g), 이것을 일반적 공정 JJJJ에 기재된 바와 같이 각종 친핵체(Nu)와 반응시켜 화합물 152를 수득할 수 있다(반응식 XXIV, 단계 h). 사용된 친핵체에 따라, 추가의 관능화를 수행하여 화합물 153을 수득할 수 있다(반응식 XXIV, 단계 i). 이들 관능화는 문헌(참조: 상기 언급된 Larock, R.C.) 또는 일반적 공정 QQQQ 또는 UUUU에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여 달성될 수 있다.

[1149] 반응식 XXIV



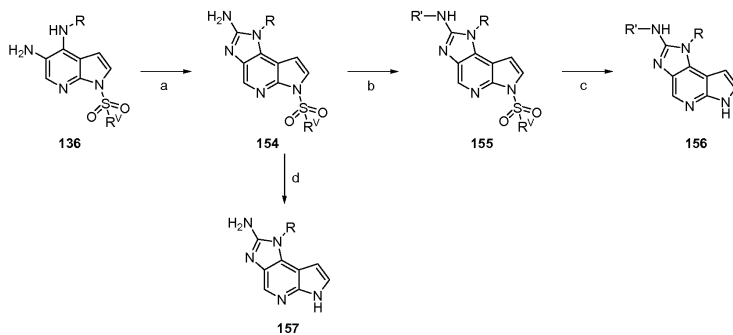
[1150]

[1151]

본 발명의 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-2-아민 화합물의 제조방법이 반응식 XXV에 예시된다. 디아민 136(반응식 XVIII)을 일반적 공정 RRRR에 기재된 바와 같이 브롬화시안과 반응시킬 수 있다(반응식 XXV, 단계 a). 경우에 따라, 수득된 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-2-아민 154를 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 Larock, R.C.)을 사용하여 추가로 관능화시켜 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-2-아민 155를 수득할 수 있다(반응식 XXV, 단계 b). 일반적 공정 D, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌)에 의해 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-2-아민 155 또는 154의 설포나미드 보호 그룹의 제거를 달성하여 각각 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-2-아민 156 또는 157을 수득할 수 있다(반응식 XXV, 단계 c 및 d).

[1152]

반응식 XXV



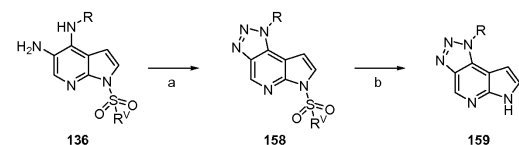
[1153]

[1154]

본 발명의 1,6-디하이드로피롤로[2,3-b][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리딘 화합물의 제조방법이 반응식 XXV에 예시된다. 디아민 136(반응식 XVIII)을 일반적 공정 SSSS에 기재된 바와 같이 나트륨 니트라이트와 반응시켜 1,6-디하이드로피롤로[2,3-b][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리딘 158을 수득할 수 있다(반응식 XXVI, 단계 a). 일반적 공정 D, AAAA, BBBB 또는 CCCC에 기재된 것과 같은 조건을 사용하거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C. 또는 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌)에 의해 1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-2-아민 158의 설포나미드 보호 그룹의 제거를 달성하여 1,6-디하이드로피롤로[2,3-b][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리딘 159를 수득할 수 있다(반응식 XXV, 단계 b).

[1155]

반응식 XXVI



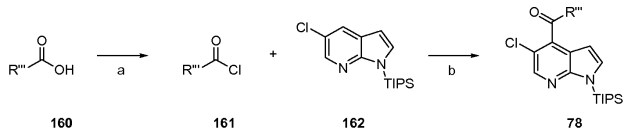
[1156]

[1157]

본 발명의 디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 화합물을 제조하는 데 사용되는 케톤 중간체의 또 다른 제조방법이 반응식 XXVII에 예시된다. 단계 a에서, 카복실산 160을 일반적 공정 WWWW에 기재된 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련가에게 널리 공지된 조건을 사용하여 상응하는 산 클로라이드 161로 전환시킨다. 산 클

로라이드 161을 일반적 공정 VVVV에 기재된 바와 같이 5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 162와 반응시켜, 반응식 XIII에 기재된 바와 같이 추가로 반응될 수 있는 케톤 78을 수득한다(반응식 XXVII, 단계 b).

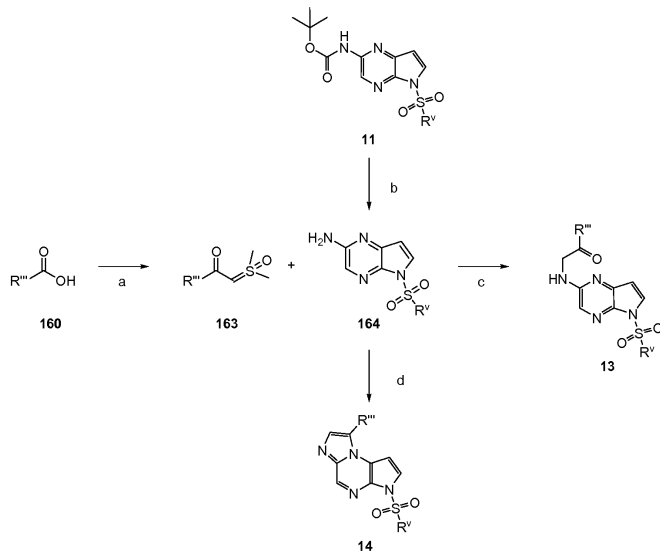
[1158] 반응식 XXVII



[1159]

[1160] 본 발명의 이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 화합물의 또 다른 제조방법이 반응식 XXVIII에 예시된다. 단계 a에서, 카복실산 160을 일반적 공정 FFFFF 또는 문헌(참조: J. Org. Chem. 2004, 69, 1629)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 상응하는 설포소늄 일라이드 163으로 전환시킨다. 일반적 공정 E 또는 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.)에 기재된 것과 같은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 조건을 사용하여 피롤로피라진-2-일카바메이트 11(반응식 II)로부터 피롤로피라진-2-아민 164를 제조할 수 있다(반응식 XXVIII, 단계 b). 설포소늄 일라이드 163을 일반적 공정 GGGG 또는 문헌(참조: Org. Lett. 2009, 11, 3566)에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 피롤로피라진-2-아민 164와 반응시켜, 반응식 II에 기재된 바와 같이 추가로 반응될 수 있는 피롤로피라진 13을 수득한다(반응식 XXVIII, 단계 c). 달리, 단계 d에 도시된 바와 같이, 피롤로피라진-2-아민 164를 일반적 공정 YYY에 제시된 것과 같은 조건을 사용하여 α-할로알데하이드와 반응시켜, 반응식 II에 기재된 바와 같이 추가로 반응될 수 있는 이미다조피롤로피라진 14를 수득할 수도 있다.

[1161] 반응식 XXVIII



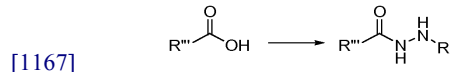
[1162]

[1163] 경우에 따라, 반응식 I 내지 XXVIII에서 키랄 화합물들 중의 어느 하나의 키랄 분리는 키랄 제조용 HPLC 또는 키랄 SFC(예를 들면, 일반적 공정 AA) 또는 실시예 #5에 기재된 바와 같은 부분입체이성체성 염의 결정화와 같은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 경우에 따라, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 반응(참조예: 상기 언급된 Larock, R.C.)을 사용하여 상기 R 그룹(예를 들면, R, R', R'', R''' 및 R''')들 중의 어느 하나의 추가의 관능화를 수행할 수 있다. 예를 들면, 1급 또는 2급 아민을 함유하는 R 그룹에 의해 아마이드, 우레아, 설포아미드, 아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 설포닐 우레아, 치환된 아민, 스쿠아라미드 또는 구아니딘의 형성이 실현될 수 있다(예를 들면, 일반적 공정 G, H, I, J, J.1, XXX, EEEE, K, K.1, L, DD, QQ, RR, YY, ZZ에 이어 AAA, CCC, YYY, X, X.1, TTTT 또는 EEEEE). 또한, 문헌(참조: 상기 언급된 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M.) 또는 일반적 공정 E, E.1, F, F.1, Y 또는 BB에 기재된 것과 같은 조건을 사용하여 R 그룹의 탈보호를 수행하여 탈보호된 화합물을 수득할 수 있으며, 이어서 상기 탈보호된 화합물을 상술된 바와 같이 추가로 반응시킬 수 있다.

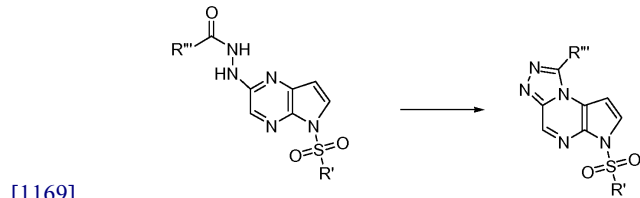
[1164] 일반적 공정 및 실시예

[1165] 본원에 기재된 대부분의 화합물을 제조하는데 사용되는 일반적인 합성 반응식은 하기 반응식 1 내지 111에 도시되어 있다. 이들 반응식은 단지 예시 목적으로 제공되며 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

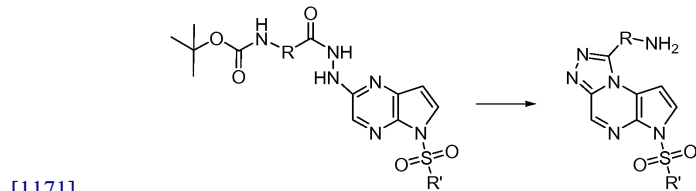
[1166] 반응식 1. 카복실산으로부터 하이드라지드의 형성(일반적 공정 A)



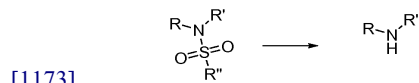
[1168] 반응식 2. 하이드라지드의 폐환(일반적 공정 B)



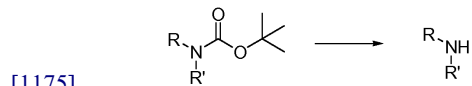
[1170] 반응식 3. Boc-보호 그룹의 소실에 의한 하이드라지드의 폐환(일반적 공정 C)



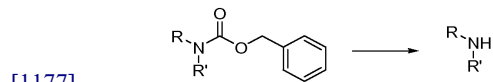
[1172] 반응식 4. 설포나미드의 가수분해(일반적 공정 D)



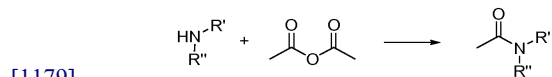
[1174] 반응식 5. Boc-보호된 아민의 산성 개열(일반적 공정 E 및 E.1)



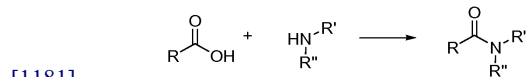
[1176] 반응식 6. AcOH 중의 HBr를 사용하는 Cbz-보호된 아민의 탈보호(일반적 공정 F 및 F.1)



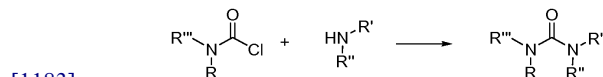
[1178] 반응식 7. 아세트아미드의 형성(일반적 공정 G)



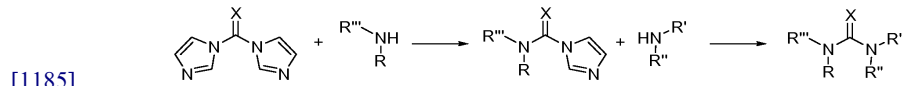
[1180] 반응식 8. 카복실산 및 아민으로부터 아미드의 형성(일반적 공정 H)



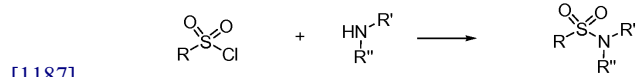
[1182] 반응식 9. 아민 및 카바모일 클로라이드로부터 우레아의 형성(일반적 공정 I)



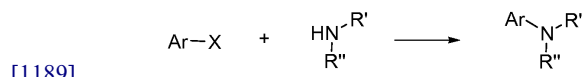
[1184] 반응식 10. 각각 CDI 또는 티오카보닐 디이미다졸을 사용하는 우레아(X = O) 또는 티오우레아(X = S)의 형성 (일반적 공정 J 및 J.1)



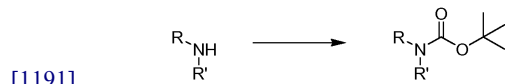
[1186] 반응식 11. 아민으로부터 설펜아미드의 형성(일반적 공정 K 및 K.1)



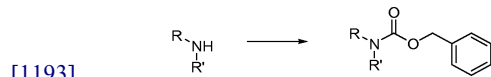
[1188] 반응식 12. 아민에 의한 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 치환(일반적 공정 L)



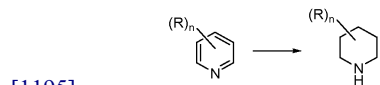
[1190] 반응식 13. 아민의 Boc-보호(일반적 공정 M 및 M.1)



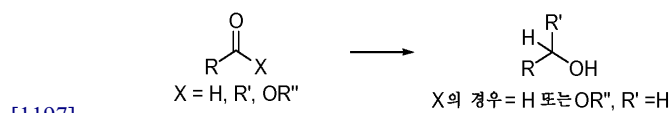
[1192] 반응식 14. 아민의 Cbz-보호(일반적 공정 N)



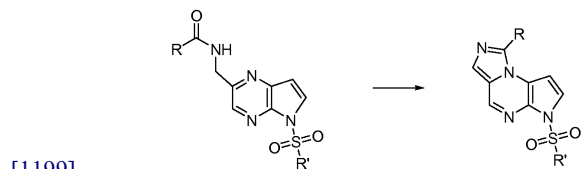
[1194] 반응식 15. 피리딘의 환원(일반적 공정 O)



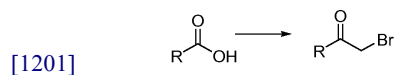
[1196] 반응식 16. 카보닐의 알코올로의 환원(일반적 공정 P)



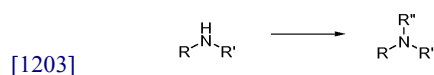
[1198] 반응식 17. 디티아포스페탄 시약을 사용하는 아마이드의 폐환(일반적 공정 Q)



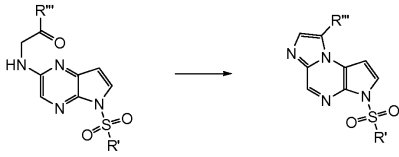
[1200] 반응식 18. 산으로부터 브로모메틸 케톤의 형성(일반적 공정 R)



[1202] 반응식 19. 알킬 할라이드, α-할로케톤 또는 α-할로아미드를 사용하는 N-알킬화(일반적 공정 S 및 S.1)

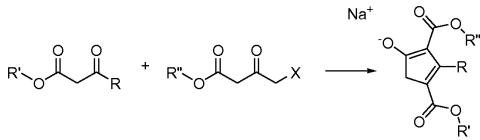


[1204] 반응식 20. 디티아포스페탄 시약을 사용하는 케톤의 폐환(일반적 공정 T)



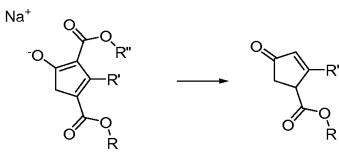
[1205]

[1206] 반응식 21. 치환된 사이클로펜타디엔을 형성하기 위한 노베나겔 축합(Knoevenagel condensation)(일반적 공정 U)



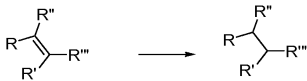
[1207]

[1208] 반응식 22. β-케토에스테르 에놀레이트의 탈카복실화(일반적 공정 V)



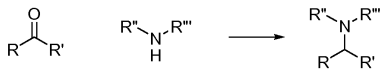
[1209]

[1210] 반응식 23. 알켄의 수소화(일반적 공정 W 및 W.1)



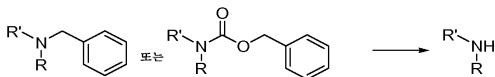
[1211]

[1212] 반응식 24. 케톤 또는 알데하이드(R' = H)의 환원적 아민화(일반적 공정 X 및 X.1)



[1213]

[1214] 반응식 25. 벤질- 또는 Cbz-보호된 아민의 수소화(일반적 공정 Y)



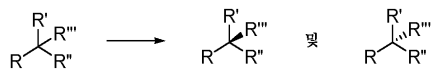
[1215]

[1216] 반응식 26. 에스테르의 카복실산으로의 염기성 가수분해(일반적 공정 Z)



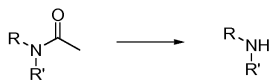
[1217]

[1218] 반응식 27: 입체이성체의 키랄 제조용 HPLC 분리(일반적 공정 AA)



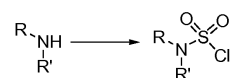
[1219]

[1220] 반응식 28: 아세틸 보호된 아민의 산성 가수분해(일반적 공정 BB)



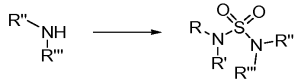
[1221]

[1222] 반응식 29: 염화설파모일의 형성(일반적 공정 CC)



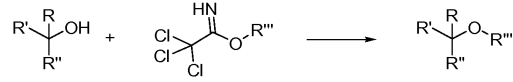
[1223]

[1224] 반응식 30: 설포닐우레아의 형성(일반적 공정 DD)



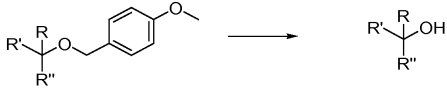
[1225]

[1226] 반응식 31: 트리클로로아세트이미데이트 유도체로부터의 에테르 형성(일반적 공정 EE)



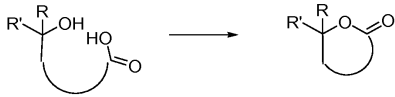
[1227]

[1228] 반응식 32: PMB-보호된 알코올의 탈보호(일반적 공정 FF)



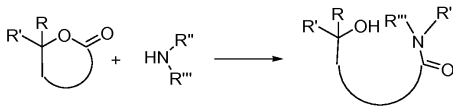
[1229]

[1230] 반응식 33: 락톤의 형성(일반적 공정 GG)



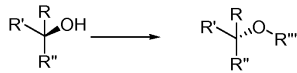
[1231]

[1232] 반응식 34: 아민 또는 하이드라진에 의한 락톤의 개환(일반적 공정 HH)



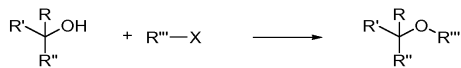
[1233]

[1234] 반응식 35: 알코올의 미쯔노부 반응(일반적 공정 II)



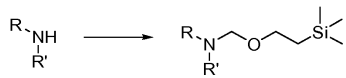
[1235]

[1236] 반응식 36: 알코올에 의한 할라이드의 치환(일반적 공정 JJ)



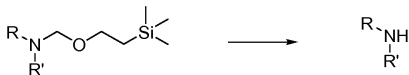
[1237]

[1238] 반응식 37: 질소의 SEM 보호(일반적 공정 KK)



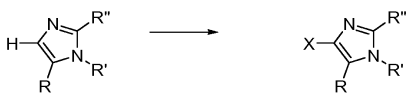
[1239]

[1240] 반응식 38: 질소의 SEM 탈보호(일반적 공정 LL 및 LL.1)



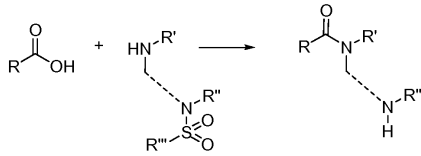
[1241]

[1242] 반응식 39: 이미다졸의 할로겐화(일반적 공정 MM)



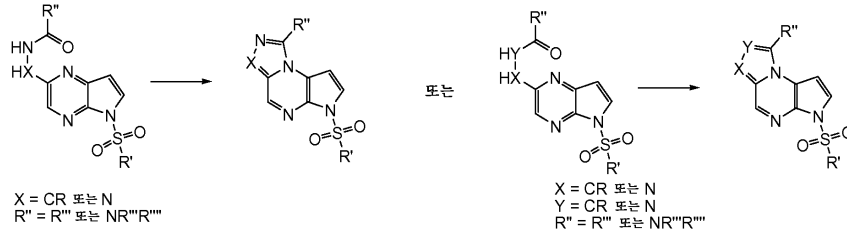
[1243]

[1244] 반응식 40: 설포아미드 보호 그룹의 소실에 의한 카복실산 및 아민으로부터의 아미드의 형성(일반적 공정 NN)



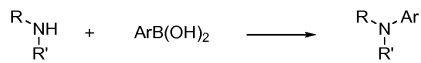
[1245]

[1246] 반응식 41: POCl₃에 의한 폐환(일반적 공정 OO 및 OO.1)



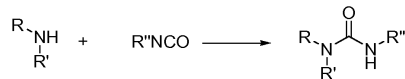
[1247]

[1248] 반응식 42: 아민과 아릴 보론산의 반응(일반적 공정 PP)



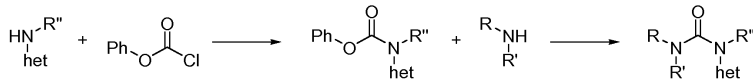
[1249]

[1250] 반응식 43: 아민 및 이소시아네이트로부터 우레아의 형성(일반적 공정 QQ)



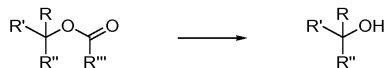
[1251]

[1252] 반응식 44: 아민, 헤테로아릴 아민 및 페닐 클로로포르메이트로부터 우레아의 형성(일반적 공정 RR)



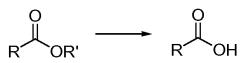
[1253]

[1254] 반응식 45: 에스테르의 알코올로의 가수분해(일반적 공정 SS)



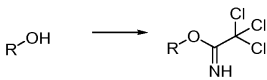
[1255]

[1256] 반응식 46: 에스테르의 카복실산으로의 산-매개된 전환(일반적 공정 TT)



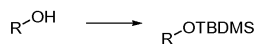
[1257]

[1258] 반응식 47: 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트의 형성(일반적 공정 UU)



[1259]

[1260] 반응식 48: TBDMS-보호된 알코올의 형성(일반적 공정 VV)



[1261]

[1262] 반응식 49: 케탈의 형성(일반적 공정 WW)



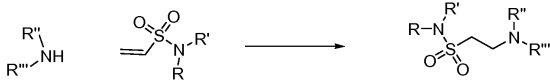
[1263]

[1264] 반응식 50: 하이드라존의 팔라듐 촉매된 커플링(일반적 공정 XX)



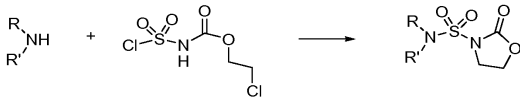
[1265]

[1266] 반응식 51: α, β-불포화된 설포아미드에 대한 아민의 마이클 부가(Michael addition)(일반적 공정 YY)



[1267]

[1268] 반응식 52: 옥사졸리디논 설포우레아의 형성(일반적 공정 ZZ)



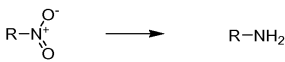
[1269]

[1270] 반응식 53: 옥사졸리디논 설포우레아로부터 설포닐우레아의 형성(일반적 공정 AAA)



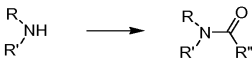
[1271]

[1272] 반응식 54: 니트로 그룹의 환원(일반적 공정 BBB)



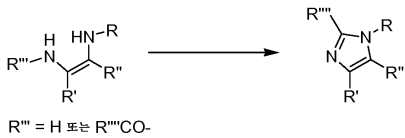
[1273]

[1274] 반응식 55: 아미드의 형성(일반적 공정 CCC)



[1275]

[1276] 반응식 56: 융합된 이미다졸을 형성하기 위한 폐환(일반적 공정 DDD)



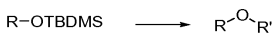
[1277]

[1278] 반응식 57: 염화설포닐의 형성(일반적 공정 EEE)



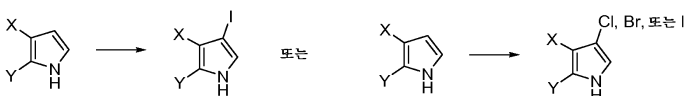
[1279]

[1280] 반응식 58: 환원 조건하의 에테르의 생성(일반적 공정 FFF)



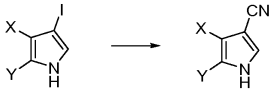
[1281]

[1282] 반응식 59: 헤테로사이클의 요오드화, 염소화 또는 브롬화 또는 헤테로사이클의 할로겐화(일반적 공정 GGG 및 GGG.1)



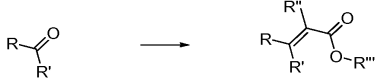
[1283]

[1284] 반응식 60: 헤테로사이클의 시안화(일반적 공정 HHH)



[1285]

[1286] 반응식 61: 케톤의 호너-위즈워드-에몬스 반응(일반적 공정 III)



[1287]

[1288] 반응식 62: 설포산칼륨의 형성(일반적 공정 JJJ)



[1289]

[1290] 반응식 63: 설포네이트의 알킬화(일반적 공정 KKK)



[1291]

[1292] 반응식 64: 티오에테르의 설포으로의 산화(일반적 공정 LLL)



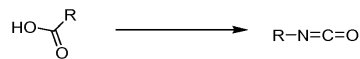
[1293]

[1294] 반응식 65: 티올을 사용하는 미쯔노부 반응(일반적 공정 MMM)



[1295]

[1296] 반응식 66: 이소시아네이트를 형성하기 위한 커티우스 반응(일반적 공정 NNN)



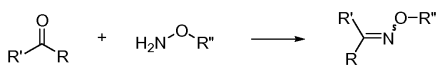
[1297]

[1298] 반응식 67: 이소시아네이트의 가수분해(일반적 공정 OOO)



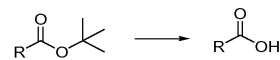
[1299]

[1300] 반응식 68: 케톤으로부터 옥심 에테르의 형성(일반적 공정 PPP)



[1301]

[1302] 반응식 69: 에스테르의 카복실산으로의 TFA-매개된 전환(일반적 공정 QQQ)



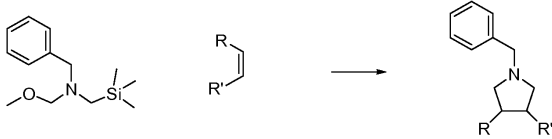
[1303]

[1304] 반응식 70: 알킨의 알켄으로의 환원(일반적 공정 RRR)



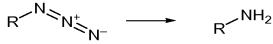
[1305]

[1306] 반응식 71: 피롤리딘을 형성하기 위한 1,3-쌍극성 폐환 부가반응(일반적 공정 SSS)



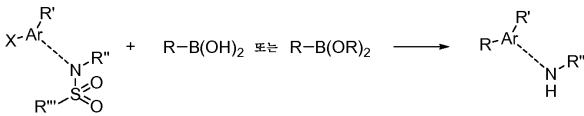
[1307]

[1308] 반응식 72: 아지드의 아민으로의 수소화(일반적 공정 TTT)



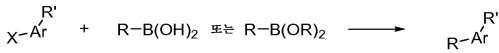
[1309]

[1310] 반응식 73: 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드와 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 반응에 이은 토실 탈보호(일반적 공정 UUU)



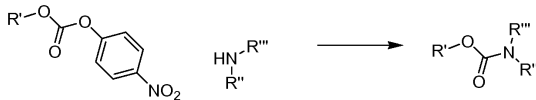
[1311]

[1312] 반응식 74: 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드와 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 반응(일반적 공정 VVV)



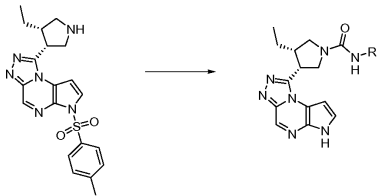
[1313]

[1314] 반응식 75: 카바메이트의 형성(일반적 공정 WWW)



[1315]

[1316] 반응식 76: 보호 그룹의 소실에 의한 우레아 형성(일반적 공정 XXX)



[1317]

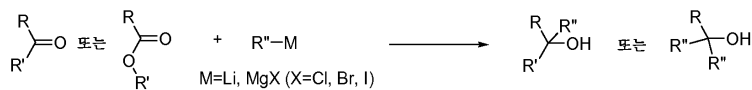
[1318] 반응식 77: 마이클 부가(일반적 공정 YYY)



X = NH, O

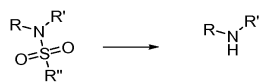
[1319]

[1320] 반응식 78: 카보닐-함유 화합물에 대한 그리냐드 또는 알킬 리튬 부가(일반적 공정 ZZZ)



[1321]

[1322] 반응식 79: DBU에 의한 설폰아미드의 탈보호(일반적 공정 AAAA)



[1323]

[1324] 반응식 80: TBAF에 의한 설폰아미드의 탈보호(일반적 공정 BBBB)



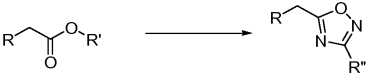
[1325]

[1326] 반응식 81: KCN에 의한 설폰아미드의 탈보호(일반적 공정 CCCC)



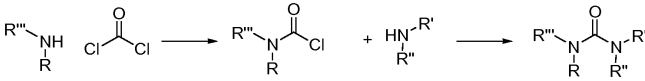
[1327]

[1328] 반응식 82: 옥사디아졸의 형성(일반적 공정 DDDD)



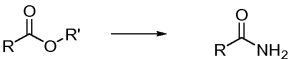
[1329]

[1330] 반응식 83: 포스겐을 사용하는 우레아의 형성(일반적 공정 EEEE)



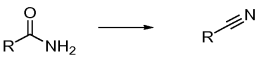
[1331]

[1332] 반응식 84: 에스테르로부터 아미드의 형성(일반적 공정 FFFF)



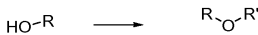
[1333]

[1334] 반응식 85: 1급 아미드로부터 니트릴의 형성(일반적 공정 GGGG)



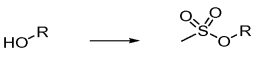
[1335]

[1336] 반응식 86: KOH 또는 NaOH 및 TBAB에 의한 O-알킬화(일반적 공정 HHHH)



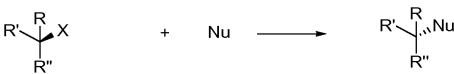
[1337]

[1338] 반응식 87: 메실레이트의 형성(일반적 공정 IIII)



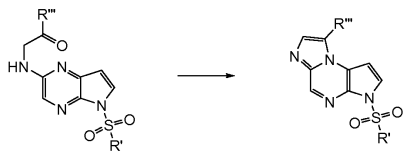
[1339]

[1340] 반응식 88: 친핵체에 의한 알킬 메실레이트, 토실레이트 또는 할라이드의 치환(일반적 공정 JJJJ)



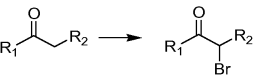
[1341]

[1342] 반응식 89: TFAA 또는 PFPAA를 사용하는 케톤의 폐환(일반적 공정 KKKK)



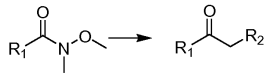
[1343]

[1344] 반응식 90: 브로모케톤의 형성(일반적 공정 LLLL)



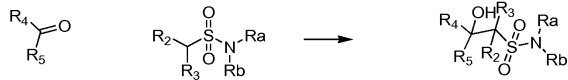
[1345]

[1346] 반응식 91: 바인랩 아마이드로부터 케톤의 형성(일반적 공정 MMMM)



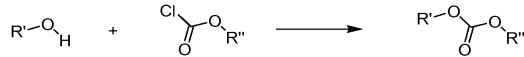
[1347]

[1348] 반응식 92: 케톤으로부터 β-하이드록시설폰아미드의 형성(일반적 공정 NNNN)



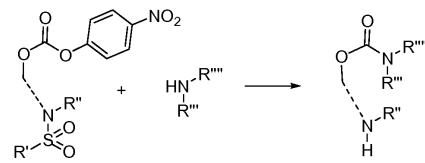
[1349]

[1350] 반응식 93: 페닐 카보네이트의 형성(일반적 공정 OOOO)



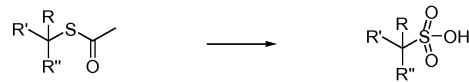
[1351]

[1352] 반응식 94: 카바메이트의 형성에 이은 설폰아미드 가수분해(일반적 공정 PPPP)



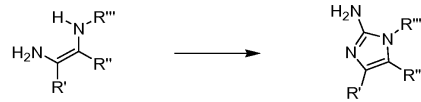
[1353]

[1354] 반응식 95: 알킬 티오아세테이트의 알킬 설폰산으로의 산화(일반적 공정 QQQQ)



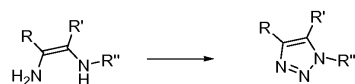
[1355]

[1356] 반응식 96: 브롬화시안에 의한 디아민의 폐환(일반적 공정 RRRR)



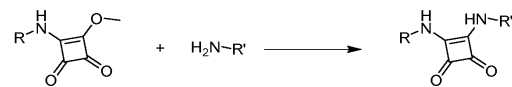
[1357]

[1358] 반응식 97: NaNO₂에 의한 디아민의 폐환(일반적 공정 SSSS)



[1359]

[1360] 반응식 98: 스쿠아라미드의 형성(일반적 공정 TTTT)



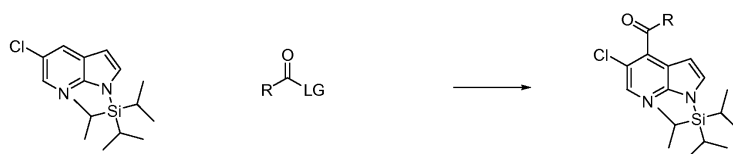
[1361]

[1362] 반응식 99: 아지드의 아민으로의 환원(일반적 공정 UUUU)



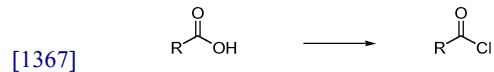
[1363]

[1364] 반응식 100: 헤테로아릴 할라이드로부터 케톤의 형성(일반적 공정 VVVV)

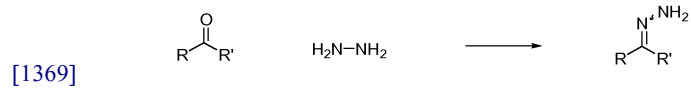


[1365]

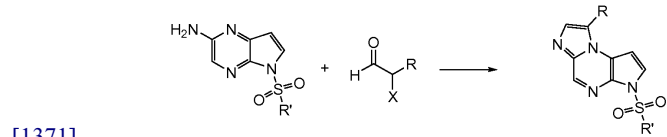
[1366] 반응식 101: 산 클로라이드의 형성(일반적 공정 WWWW)



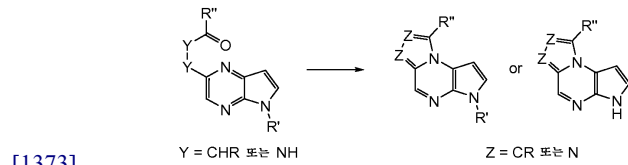
[1368] 반응식 102: 하이dra존의 형성(일반적 공정 XXXX)



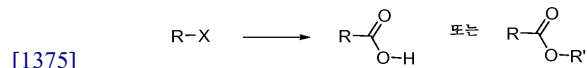
[1370] 반응식 103: α-할로알데하이드에 의한 폐환(일반적 공정 YYYY)



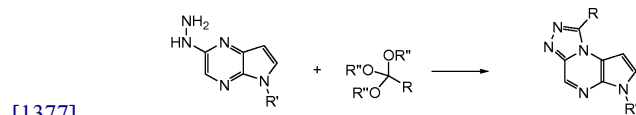
[1372] 반응식 104: 하이dra지드의 폐환에 이은 설폰아미드의 가수분해(일반적 공정 ZZZZ)



[1374] 반응식 105: 아릴 할라이드로부터 카복실산 또는 에스테르의 형성(일반적 공정 AAAAA)



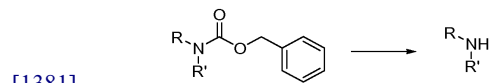
[1376] 반응식 106: 오르토포르메이트에 의한 폐환(일반적 공정 BBBBB)



[1378] 반응식 107: 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 스틸 커플링(일반적 공정 CCCCC)



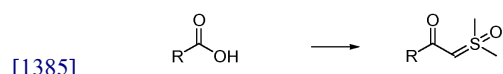
[1380] 반응식 108: 트리에틸실란을 사용하는 Cbz-보호된 아민의 탈보호(일반적 공정 DDDDD)



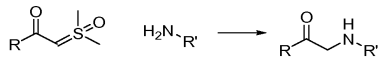
[1382] 반응식 109: 구아니딘의 형성(일반적 공정 EEEEE)



[1384] 반응식 110: 설폭소늄 일라이드의 형성(일반적 공정 FFFFF)



[1386] 반응식 111: 설폭소늄 일라이드와 아민의 반응(일반적 공정 GGGGG)



[1387]

[1388] 일반적 공정의 목록

[1389] 일반적 공정 A 카복실산으로부터 하이드라이드의 형성

[1390] 일반적 공정 B 하이드라이드의 폐환

[1391] 일반적 공정 C Boc-보호 그룹의 소신에 의한 하이드라이드의 폐환

[1392] 일반적 공정 D 설포아미드의 가수분해

[1393] 일반적 공정 E Boc-보호된 아민의 산성 개열

[1394] 일반적 공정 E.1 Boc-보호된 아민의 산성 개열

[1395] 일반적 공정 F AcOH 중의 HBr을 사용하는 Cbz-보호된 아민의 탈보호

[1396] 일반적 공정 G 아세트아미드의 형성

[1397] 일반적 공정 H 카복실산 및 아민으로부터 아미드의 형성

[1398] 일반적 공정 I 아민 및 카바모일 클로라이드로부터 우레아의 형성

[1399] 일반적 공정 J 각각 CDI 또는 티오카보닐 디이미다졸을 사용하는 우레아 또는 티오우레아의 형성

[1400] 일반적 공정 K 아민으로부터 설포아미드의 형성

[1401] 일반적 공정 K.1 아민 또는 질소 함유 헤테로사이클로부터 설포아미드의 형성

[1402] 일반적 공정 L 아민에 의한 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 치환

[1403] 일반적 공정 M 아민의 Boc-보호

[1404] 일반적 공정 M.1 질소-함유 화합물의 Boc-보호

[1405] 일반적 공정 N 아민의 Cbz-보호

[1406] 일반적 공정 O 피리딘의 환원

[1407] 일반적 공정 P 카보닐의 알코올로의 환원

[1408] 일반적 공정 Q 디티아포스페탄 시약을 사용하는 아미드의 폐환

[1409] 일반적 공정 R 산으로부터 브로모메틸 케톤의 형성

[1410] 일반적 공정 S 알킬 할라이드 또는 α-할로케톤을 사용하는 N-알킬화

[1411] 일반적 공정 T 디티아포스페탄 시약을 사용하는 케톤의 폐환

[1412] 일반적 공정 U 치환된 사이클로펜타디엔을 형성하기 위한 고베나겔 축합

[1413] 일반적 공정 V β-케토에스테르 에놀레이트의 탈카복실화

[1414] 일반적 공정 W 알켄의 수소화

[1415] 일반적 공정 W.1 알켄의 수소화

[1416] 일반적 공정 X 케톤 또는 알데하이드의 환원적 아민화

[1417] 일반적 공정 X.1 케톤 또는 알데하이드의 환원적 아민화

[1418] 일반적 공정 Y 벤질- 또는 Cbz-보호된 아민의 수소화

[1419] 일반적 공정 Z 에스테르의 카복실산으로의 염기성 가수분해

[1420] 일반적 공정 AA 입체이성체의 키랄 제조용 HPLC 분리

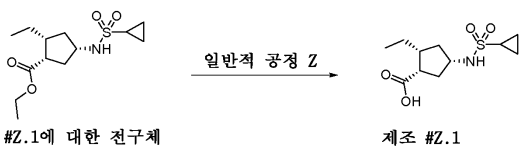
- [1421] 일반적 공정 BB 아세틸 보호된 아민의 산성 가수분해
- [1422] 일반적 공정 CC 염화설파모일의 형성
- [1423] 일반적 공정 DD 설포닐우레아의 형성
- [1424] 일반적 공정 EE 트리클로로아세트이미데이트 유도체로부터의 에테르 형성
- [1425] 일반적 공정 FF PMB-보호된 알코올의 탈보호
- [1426] 일반적 공정 GG 락톤의 형성
- [1427] 일반적 공정 HH 아민 또는 하이드라진에 의한 락톤의 개환
- [1428] 일반적 공정 II 알코올의 미쯔노부 반응
- [1429] 일반적 공정 JJ 알코올에 의한 할라이드의 치환
- [1430] 일반적 공정 KK 질소의 SEM 보호
- [1431] 일반적 공정 LL 질소의 SEM 탈보호
- [1432] 일반적 공정 MM 이미다졸의 할로겐화
- [1433] 일반적 공정 NN 설피온아미드 보호 그룹의 소실에 의한 카복실산 및 아민으로부터 아미드의 형성
- [1434] 일반적 공정 OO POCl_3 에 의한 폐환
- [1435] 일반적 공정 OO.1 POCl_3 에 의한 폐환
- [1436] 일반적 공정 PP 아민과 아릴 보론산의 반응
- [1437] 일반적 공정 QQ 아민 및 이소시아네이트로부터 우레아의 형성
- [1438] 일반적 공정 RR 아민, 헤테로아릴 아민 및 페닐 클로로포르메이트로부터 우레아의 형성
- [1439] 일반적 공정 SS 에스테르의 알코올로의 가수분해
- [1440] 일반적 공정 TT 에스테르의 카복실산으로의 산-매개된 전환
- [1441] 일반적 공정 UU 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트의 형성
- [1442] 일반적 공정 VV TBDMS-보호된 알코올의 형성
- [1443] 일반적 공정 WW 케탈의 형성
- [1444] 일반적 공정 XX 하이드라존의 팔라듐 촉매된 커플링
- [1445] 일반적 공정 YY α, β -불포화된 설피온아미드에 대한 아민의 마이클 부가
- [1446] 일반적 공정 ZZ 옥사졸리디논 설피온우레아의 형성
- [1447] 일반적 공정 AAA 옥사졸리디논 설피온우레아로부터 설포닐우레아의 형성
- [1448] 일반적 공정 BBB 니트로 그룹의 환원
- [1449] 일반적 공정 CCC 아미드의 형성
- [1450] 일반적 공정 DDD 융합된 이미다졸을 형성하기 위한 폐환
- [1451] 일반적 공정 EEE 염화설포닐의 형성
- [1452] 일반적 공정 FFF 환원 조건하에서의 에테르의 생성
- [1453] 일반적 공정 GGG 헤테로사이클의 요오드화, 염소화 또는 브롬화 또는 헤테로사이클의 할로겐화
- [1454] 일반적 공정 GGG.1 헤테로사이클의 요오드화 또는 헤테로사이클의 할로겐화
- [1455] 일반적 공정 HHH 헤테로사이클의 시안화

- [1456] 일반적 공정 III 케톤의 호너-워즈워드-에몬스 반응
- [1457] 일반적 공정 JJJ 설펜산칼륨의 형성
- [1458] 일반적 공정 KKK 설펜네이트의 알킬화
- [1459] 일반적 공정 LLL 티오에테르의 설펜으로의 산화
- [1460] 일반적 공정 MMM 티올을 사용하는 미쯔노부 반응
- [1461] 일반적 공정 NNN 이소시아네이트를 형성하기 위한 커티우스 반응
- [1462] 일반적 공정 OOO 이소시아네이트의 가수분해
- [1463] 일반적 공정 PPP 케톤으로부터 옥심 에테르의 형성
- [1464] 일반적 공정 QQQ 3급-부틸 에스테르의 카복실산으로의 TFA-매개된 전환
- [1465] 일반적 공정 RRR 알킨의 알켄으로의 환원
- [1466] 일반적 공정 SSS 피롤리딘을 형성하기 위한 1,3-쌍극성 폐환 부가반응
- [1467] 일반적 공정 TTT 아지드의 아민으로의 수소화
- [1468] 일반적 공정 UUU 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드와 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 반응에 이은 토실 탈보호
- [1469] 일반적 공정 VVV 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드와 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 반응
- [1470] 일반적 공정 WWW 카바메이트의 형성
- [1471] 일반적 공정 XXX 보호 그룹의 소실에 의한 우레아 형성
- [1472] 일반적 공정 YYY 마이클 부가
- [1473] 일반적 공정 ZZZ 카보닐-함유 화합물에 대한 그리냐드 또는 알킬 리튬 부가
- [1474] 일반적 공정 AAAA DBU에 의한 설펜아미드의 탈보호
- [1475] 일반적 공정 BBBB TBAF에 의한 설펜아미드의 탈보호
- [1476] 일반적 공정 CCCC KCN에 의한 설펜아미드의 탈보호
- [1477] 일반적 공정 DDDD 옥사디아졸의 형성
- [1478] 일반적 공정 EEEE 포스겐을 사용하는 우레아의 형성
- [1479] 일반적 공정 FFFF 에스테르로부터 아미드의 형성
- [1480] 일반적 공정 GGGG 1급 아미드로부터 니트릴의 형성
- [1481] 일반적 공정 HHHH KOH 또는 NaOH 및 TBAB에 의한 O-알킬화
- [1482] 일반적 공정 IIII 메실레이트의 형성
- [1483] 일반적 공정 JJJJ 친핵체에 의한 알킬 메실레이트, 토실레이트 또는 할라이드의 치환
- [1484] 일반적 공정 KKKK TFAA 또는 PFPAA를 사용하는 케톤의 폐환
- [1485] 일반적 공정 LLLL 브로모케톤의 형성
- [1486] 일반적 공정 MMMM 바인랩 아미드로부터 케톤의 형성
- [1487] 일반적 공정 NNNN 케톤으로부터 β -하이드록시설펜아미드의 형성
- [1488] 일반적 공정 OOOO 페닐 카보네이트의 형성
- [1489] 일반적 공정 PPPP 카바메이트의 형성에 이은 설펜아미드 가수분해
- [1490] 일반적 공정 QQQQ 알킬 티오아세테이트의 알킬 설펜산으로의 산화

[1491]	일반적 공정 RRRR	브롬화시안에 의한 디아민의 폐환
[1492]	일반적 공정 SSSS	NaNO ₂ 에 의한 디아민의 폐환
[1493]	일반적 공정 TTTT	스쿠아라미드의 형성
[1494]	일반적 공정 UUUU	아지드의 아민으로의 환원
[1495]	일반적 공정 VVVV	헤테로아릴 할라이드로부터 케톤의 형성
[1496]	일반적 공정 WWWW	산 클로라이드의 형성
[1497]	일반적 공정 XXXX	하이드라존의 형성
[1498]	일반적 공정 YYY Y	α-할로알데하이드에 의한 폐환
[1499]	일반적 공정 ZZZZ	하이드라지드의 폐환에 이은 설폰아미드의 가수분해
[1500]	일반적 공정 AAAAA	아릴 할라이드로부터 카복실산 또는 에스테르의 형성
[1501]	일반적 공정 BBBBB	오르토포르메이트에 의한 폐환
[1502]	일반적 공정 CCCCC	아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 스틸 커플링
[1503]	일반적 공정 DDDDD	트리에틸실란을 사용하는 Cbz-보호된 아민의 탈보호
[1504]	일반적 공정 EEEEE	구아니딘의 형성
[1505]	일반적 공정 FFFFF	설폭소늄 일라이드의 형성
[1506]	일반적 공정 GGGGG	설폭소늄 일라이드와 아민의 반응

[1507] 하기 실시예는 이들의 제조에 사용된 최종 일반적 공정에 따라 열거된다. 임의의 신규 중간체에 대한 합성 경로는 적합한 경우 추가의 반응물 또는 시약과 함께 이들의 명칭 다음에 일반적 공정(문자 코드)을 괄호 안에 순차적으로 나열하여 기술된다. 이 프로토콜의 적용예가 제조 #Z.1을 비제한적 예시로서 사용하여 아래에 제시된다. 제조 #Z.1은 (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실산이며, 이는 반응식 A에 나타난 바와 같이 일반적 공정 Z를 사용하여 (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄 카복실레이트로부터 제조되었다.

[1508] 반응식 A



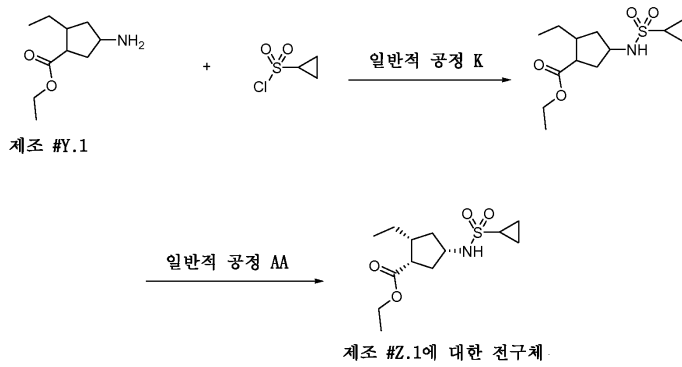
[1509] 제조 #Z.1에 대한 전구체

제조 #Z.1

[1510] 제조 #Z.1, (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실레이트에 대한 전구체는 (반응식 B에 도시된 바와 같이) 먼저 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(제조 #Y.1)를 일반적 공정 K에 주어진 조건에 따라 시판의 사이클로프로판설폰일 클로라이드와 반응시켜 에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실레이트를 입체이성체의 혼합물로서 수득함으로써 제조되었다. 상기 입체이성체의 혼합물을 표 2의 방법 1로부터의 조건을 사용하여 일반적 공정 AA에 기재된 바와 같이 분리하여, 제조 #Z.1, (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실레이트에 대한 전구체를 체류 시간 9.5분 및 음성 광학 회전을 갖는 단일 거울상이성체로서 수득하였다. 따라서, (상술된 바와 같은) 제조 #Z.1, (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실레이트에 대한 전구체를 합성하기 위한 반응 순서는 제조 및 실시예 항목에서 다음과 같이 표기된다: (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실레이트(제조 #Y.1 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드로부터 K; AA를 사용하여 제조됨[표 2, 방법 1, R_t = 9.5분, or = 음성]). 따라서, 제조 #Z.1은 다음과 같이 기록될 것이다: 제조 #Z.1은 일반적 공정 Z를 사용하여 (1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸 사이클로펜탄 카복실레이트(제조 #Y.1 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드로부터 K; AA를 사용하여 제조됨[표

2, 방법 1, $R_t = 9.5$ 분, or = 음성])로부터 제조되었다.

[1511] 반응식 B



[1512]

[1513] 분석 방법

[1514] 분석 데이터는 아래의 공정 또는 일반적 공정의 예시 또는 실시예의 표에 포함된다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 ^1H NMR 데이터는 배리언 머큐리 플러스(Varian Mercury Plus) 400 MHz 또는 배리언 이노바(Varian Inova) 600 MHz 기기 상에서 수집되었으며, 화학적 이동은 백만분율(ppm)로 표기된다. LC/MS 및 HPLC 데이터는 표 1에 제공된 소문자 방법 문자를 사용하는 LC/MS 및 HPLC 조건의 표를 참조한다.

[1515] 표 1

LC/MS 및 HPLC 방법

방법	조건
a	LC/MS: 구배는 1.5분 동안 5-60% B에 이어, 2.5분까지 60-95% B이고, 1.2분 동안 95% B에서 유지시켰다(유량 1.3mL/분). 이동상 A는 10mM NH ₄ OAc이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm MAC-MOD Halo C18 컬럼(2.7μm 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네거티브 전자분무 이온화이다.
b	LC/MS: 구배는 1.5분 동안 5-60% B에 이어, 2.5분까지 60-95% B이고, 1.2분 동안 95% B에서 유지시켰다(유량 1.3mL/분). 이동상 A는 10mM NH ₄ OAc이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm MAC-MOD Halo C8 컬럼(2.7μm 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네거티브 전자분무 이온화이다.
c	LC/MS: 구배는 0.75분 동안 5-60% B에 이어, 1.15분까지 60-95% B이고, 95% B에서 0.75분 동안 유지시켰다(유량 1.3mL/분). 이동상 A는 10mM NH ₄ OAc이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm MAC-MOD Halo C8 컬럼(2.7μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네거티브 전자분무 이온화이다.
d	HPLC: 구배는 40분에 걸쳐 5-100% B이고, 100%에서 5분 동안 유지시키고, 5% B로 2분 되돌리고, 5% B에서 4분 동안 유지시켰다(유량 21mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었

[1516]

방법	조건
	다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.
e	HPLC: 구배는 3분에 걸쳐 1-5% B에 이어, 6분에 걸쳐 5-55% B이고, 55% B에서 0.10분 동안 유지시킨 다음, 1.5분에 걸쳐 55-95% B였다(유량 22.5mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이며, 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T3 OBD C18 컬럼(5 μ m 입자)이고, 검출 방법은 포토다이오드 어레이 DAD 및 Waters ZQ 2000 질량 분광계이다.
f	HPLC: 구배는 9분에 걸쳐 10-75% B이고, 75%에서 0.10분 동안 유지시킨 다음, 1.5분에 걸쳐 75%-100% B였다(유량 22.5mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이고, 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T3 OBD C18 컬럼(5 μ m 입자)이고, 검출 방법은 포토다이오드 어레이 DAD 및 Waters ZQ 2000 질량 분광계였다.
g	HPLC: 구배는 2.5분에 걸쳐 10% B에 이어, 0.50분에 걸쳐 10-15% B에 이어, 3분에 걸쳐 15-75% B에 이어, 3.10분에 걸쳐 75-85%에 이어, 1.5분에 걸쳐 85%-100% B였다(유량 22.5mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이고, 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T3 OBD C18 컬럼(5 μ m 입자)이고, 검출 방법은 Waters 2996 포토다이오드 어레이 DAD 및 Waters ZQ 2000 질량 분광계였다.
h	HPLC: 구배는 9.00분에 걸쳐 10-85% B에 이어, 0.10분에 걸쳐 85-95% B에 이어, 95% B에서 1.50분 동안 유지시켰다(유량 25.0mL/분). 이동상 A는

[1517]

방법	조건
	<p>이여, 95% B에서 1.50분 동안 유지시켰다(유량 25.0mL/분). 이동상 A는 50mM NH₄OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이고, 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T3 OBD C18 컬럼(5μm 입자)이고, 검출 방법은 Waters 2996 포토다이오드 어레이 DAD 및 Waters ZQ 2000 질량 분광계였다.</p>
i	<p>HPLC: 구배는 45분에 걸쳐 10-35% B였다(유량 25mL/분). 이동상 A는 50mM NH₄OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8μm 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.</p>
j	<p>HPLC: 구배는 25분에 걸쳐 5-75% B였다(유량 21mL/분). 이동상 A는 50mM NH₄OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8μm 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.</p>
k	<p>HPLC: 구배는 30분에 걸쳐 20-40% B였다(유량 21mL/분). 이동상 A는 50mM NH₄OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8μm 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.</p>
l	<p>HPLC: 구배는 30분에 걸쳐 0-100% B였다(유량 21mL/분). 이동상 A는 50mM NH₄OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8μm 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.</p>

[1518]

방법	조건
m	<p>HPLC: 구배는 5% B, 5분 동안 유지시키고, 40분에 걸쳐 5-100% B, 100%에서 5분 동안 유지시키고, 5% B로 2분 되돌리고, 5% B에서 4분 동안 유지시켰다(유량 21mL/분). 이동상 A는 50mM NH₄OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8μm 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.</p>
n	<p>LC/MS: 구배는 0.60분 동안 5-60% B에 이어, 1.0분 동안 60-95% B이고, 95% B에서 0.30분 동안 유지시켰다(유량 1.25mL/분). 이동상 A는 10mM NH₄OAc이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.1 x 30mm Acquity UPLC HSS T3 컬럼(1.8μm 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네거티브 전자분무 이온화이다.</p>
o	<p>LC/MS: 구배는 1.15분 동안 60-95% B이고, 95% B에서 3분 동안 유지시켰다(유량 1.3mL/분). 이동상 A는 10mM NH₄OAc이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm MAC-MOD Halo C8 컬럼(2.7μm 입자)이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네거티브 전자분무 이온화이다.</p>
p	<p>LC/MS: 구배는 5% B, 0.2분 동안 유지시키고, 1.7분에 걸쳐 5-95% B, 95%에서 1.3분 동안 유지시키고, 0.01분 내에 5% B로 되돌렸다(유량 2.3mL/분). 이동상 A는 물(0.05% TFA)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN(0.05% TFA)이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm</p>

[1519]

방법	조건
	XBridge C18 컬럼(3.5µm 입자)이었다. 온도 50°C. 검출 방법은 UV였다.
q	HPLC: 구배는 10분에 걸쳐 10-75% B였다(유량 22.5mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이고, 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T3 OBD C18 컬럼(5µm 입자)이고, 검출 방법은 포토다이오드 어레이 DAD 및 Waters ZQ 2000 질량 분광계였다.
r	LC/MS: 구배는 1.80분 동안 80-65% B에 이어, 2.80분까지 65-40% B이고, 40%에서 추가로 1.20분 동안 유지시켰다(유량 1.3mL/분). 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 4.6 x 50mm X-bridge hilic 컬럼(3.5µm 입자)이다. 이동상 A는 10mM 암모늄 아세테이트이고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브/네거티브 전자분무 이온화이다.
s	HPLC: 구배는 15분에 걸쳐 0-100% B이고, 100%에서 15분 동안 유지시켰다(유량 21mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8µm 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.
t	HPLC: 구배는 2분에 걸쳐 24% B에 이어, 7.6분에 걸쳐 24-55% B에 이어, 1분에 걸쳐 55-98% B였다(유량 25mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이고, 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T3 OBD C18 컬럼(5µm 입자)이고, 검출 방법은 Waters 2996 포토다이오드 어레이 DAD 및 Waters ZQ 2000 질량

[1520]

방법	조건
	분광계였다.
u	LC/MS: 구배는 0-0.1분 10% A, 0.1-1.1분 10-100% A, 1.1-1.3분 100% A에 이어, 1.3-1.4분 100-10% A였다. 유속은 1mL/분이었다. 이동상 A는 HPLC 등급 아세토니트릴이고, 이동상 B는 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. 사용된 컬럼은 55°C의 온도에서 Waters BEH C8, 1.7µm (2.1mm × 30mm)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브 APCI 이온화였다.
v	구배는 0-0.1분 10% A, 0.1-2.6분 10-100% A, 2.6-2.9분 100% A, 2.9-3.0분 100-10% A에 이어, 0.5분 실행후 지연이었다. 유속은 2mL/분이었다. 이동상 A는 HPLC 등급 아세토니트릴이고, 이동상 B는 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 55°C의 온도에서 Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2) 5µm 100Å(2.1mm × 50mm)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 포지티브 APCI 이온화였다.
w	HPLC: 구배는 3.5분에 걸쳐 15% B에 이어, 6.1분에 걸쳐 15-46% B에 이어, 1.2분에 걸쳐 46-98% B였다(유량 25mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이고, 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 19 x 50mm Waters Atlantis T3 OBD C18 컬럼(5µm 입자)이고, 검출 방법은 Waters 2996 포토다이오드 어레이 DAD 및 Waters ZQ 2000 질량 분광계였다.
x	HPLC: 구배는 5분에 걸쳐 0-80% B이고, 80%에서 4분 동안 유지시키고, 0.1분 동안 90% B에 이어, 2.9분 동안 90 내지 0% B이고, 0% B에서 2분

[1521]

방법	조건
	동안 유지시켰다(유량 1mL/분). 이동상 A는 물 중의 0.1% H ₃ PO ₄ 이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 4.6 x 150mm Ascentis Express 컬럼(2.8µm 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.
y	HPLC: 구배는 45분에 걸쳐 0-50% B였다(유량 25mL/분). 이동상 A는 50mM NH ₄ OAc(pH 4.5)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 컬럼(8µm 입자)이었다. 검출 방법은 UV였다.

[1522]

[1523]

표 2

키랄 HPLC 방법

방법	조건
1	25분 동안 등용매 50% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
2	13분 동안 등용매 100% EtOH(200프루프)(유량 10mL/분). 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
3	10-23분 동안 등용매 20% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
4	25분 동안 등용매 70% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
5	20분 동안 등용매 50% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC

[1524]

방법	조건
	<p>등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
6	<p>18 분 동안 등용매 25% A(유량 20mL/분). 이동상 A 는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH 의 50:50 혼합물(200 프루프)이고, 이동상 B 는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
7	<p>18분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
8	<p>구배는 16분 동안 15-54% A에 이어, 0.5분 동안 90% A로 단계화하고, 90%에서 4.3분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
9	<p>구배는 16분 동안 10-70% A에 이어, 10% A에서 9분 동안 다시 평형화시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH (200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다.</p>

[1525]

방법	조건
	크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, $\lambda = 315\text{nm}$ 였다.
10	구배는 19분 동안 10-50% A이고, 50%에서 2분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH (200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
11	20분 동안 등용매 60% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH (200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, $\lambda = 300\text{nm}$ 였다.
12	25분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
13	20분 동안 등용매 20% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
14	20분 동안 등용매 100% EtOH(200프루프)(유량 13mL/분).

[1526]

방법	조건
	크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
15	20분 동안 등용매 50% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
16	18분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
17	구배는 19분 동안 10-50% A이고, 50%에서 2분 동안 유지시킨 다음, 10% A에서 11분 동안 다시 평형화시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
18	구배는 19분 동안 10-50% A이고, 50%에서 1.5분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된

[1527]

방법	조건
	컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
19	구배는 19 분 동안 10-50% A 에 이어, 10% A 에서 6 분 동안 다시 평형화시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A 는 HPLC 등급 IPA 이고, 이동상 B 는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
20	16분 동안 등용매 40% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
21	15-25분 동안 등용매 40% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH (200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
22	구배는 19분 동안 10-40% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IB, 20 x

[1528]

방법	조건
	250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
23	구배는 19분 동안 15-70% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
24	14분 동안 등용매 15% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
25	10분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IB, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
26	5분 동안 등용매 40% A에 이어, 2분 동안 구배 40 내지 95% A이고, 95%에서 11분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은

[1529]

방법	조건
	증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
27	구배는 19분 동안 10-50% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IB, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
28	35분 동안 등용매 15% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
29	구배는 19분 동안 10-50% A이고, 50%에서 3분 동안 유지시킨 다음, 10% A에서 13분 동안 다시 평형화시켰다(유량 1mL/분). 이동상 A는 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 4.6 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
30	20분 동안 등용매 20% A(유량 1mL/분). 이동상 A는 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 4.6 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 230nm 뿐만 아니라 포지티브 전자분무 이온화였다.

[1530]

방법	조건
31	10분 동안 등용매 20% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
32	구배는 19분 동안 10-70% A에 이어, 10% A에서 11분 동안 다시 평형화시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 ELSD 및 광학 회전이었다.
33	20-30분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
34	10-30분 동안 등용매 40% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
35	22.5분 동안 등용매 15% A에 이어, 60% A로 단계화하고, 5분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상

[1531]

방법	조건
	<p>B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 UV, $\lambda = 325\text{nm}$였다.</p>
36	<p>20분 동안 등용매 40% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
37	<p>구배는 19분 동안 10-70% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
38	<p>25분 동안 등용매 35% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
39	<p>7분 동안 등용매 70% A에 이어, 3분 동안 구배 70-95% A이고, 95% A에서 12분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x</p>

[1532]

방법	조건
	250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이였다.
40	25분 동안 등용매 25% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, $\lambda = 325\text{nm}$ 였다.
41	25분 동안 등용매 10% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 UV, $\lambda = 320\text{nm}$ 였다.
42	20분 동안 등용매 20% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이였다.
43	30분 동안 등용매 15% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IB, 20 x 250mm 컬럼(5 μ m 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이였다.
44	25분 동안 등용매 25% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC

[1533]

방법	조건
	<p>등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
45	<p>구배는 20분 동안 10-60% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
46	<p>구배는 13분 동안 10-50% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
47	<p>구배는 17분 동안 10-50% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
48	<p>구배는 17분 동안 15-60% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은</p>

[1534]

방법	조건
	증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
49	17분 동안 등용매 25% A에 이어, 60% A로 단계화하고, 10분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 UV, λ = 340nm였다.
50	20분 동안 등용매 20% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.1% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IB, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
51	60분 동안 등용매 10% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
52	20분 동안 등용매 50% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헥탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이었다.

[1535]

방법	조건
53	<p>구배는 18분 동안 30-70% A이고, 70%에서 4분 동안 유지시킨 다음, 30% A에서 13분 동안 다시 평형화시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 IPA이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 뿐만 아니라 광학 회전이였다.</p>
54	<p>30분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이였다.</p>
55	<p>30분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 (R,R) Whelk-O1, 21 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이였다.</p>
56	<p>30분 동안 등용매 35% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이였다.</p>
57	<p>30분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급</p>

[1536]

방법	조건
	<p>MeOH 및 EtOH의 50:50 혼합물(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
58	<p>11분 동안 등용매 15% A에 이어, 0.5분 동안 50% A로 단계화하고, 4.5분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
59	<p>구배는 17분 동안 10-95% A이고, 95%에서 2분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH (200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
60	<p>10분 동안 등용매 20% A에 이어, 0.5분 동안 60% A로 단계화하고, 60%에서 5.5분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출</p>

[1537]

방법	조건
	밋/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
61	구배는 28분 동안 10-20% A이고, 20%에서 2분 동안 유지시킨 다음, 5분 동안 0-70% A였다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 밋/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
62	30분 동안 등용매 22% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IB, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 밋/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
63	30분 동안 등용매 25% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IB, 20 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 밋/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
64	30분 동안 등용매 65% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 (R,R) Whelk-O1, 21 x 250mm 컬럼(5µm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 밋/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.

[1538]

방법	조건
65	<p>6분 동안 등용매 65% A에 이어 0.5분 동안 90% A 및 90%에서 6.5분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 에탄올(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 (R,R) Welk-O1, 21 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
66	<p>30분 동안 등용매 30% A(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
67	<p>8분 동안 등용매 55% A에 이어, 1분 동안 90% A로 단계화하고, 90%에서 7분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.</p>
68	<p>구배는 4분 동안 60-90% A이고, 90%에서 6분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학</p>

[1539]

방법	조건
	회전이었다.
69	12분 동안 등용매 20% A에 이어, 0.5분 동안 50% A로 단계화하고, 50%에서 3.5분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 EtOH(200프루프)이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IA, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.
70	구배는 10분에 걸쳐 20-50% B였다(유량 0.6mL/분). 이동상 A는 10mM KH ₂ PO ₄ 완충액(pH = 6.9)이고, 이동상 B는 HPLC 등급 MeCN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 4.6 x 150mm Chiralpak AS-RH, Diacel 컬럼이었다. 검출 방법은 UV였다.
71	구배는 37분 동안 15-85% A이고, 85% A에서 0.5분 동안 유지시켰다(유량 20mL/분). 이동상 A는 HPLC 등급 IPA이고, 이동상 B는 0.12% 디에틸아민이 첨가된 HPLC 등급 헵탄이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Daicel IC, 20 x 250mm 컬럼(5μm 입자)이었다. 검출 방법은 증기화 광 산란(ELSD) 검출 및/또는 UV(가변 파장) 뿐만 아니라 광학 회전이었다.

[1540]

[1541]

[1542]

정제 방법

일반적 공정에 대해, 중간체 및 최종 화합물은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 기술 또는 기술들의 병용에 의해 정제될 수 있다. 몇몇 비제한적 예로는, 고체 상(예: 실리카 겔, 알루미나 등) 및 목적 화합물을 용리시키는 용매(또는 용매들의 배합물)(예: 헵탄, EtOAc, DCM, MeOH, MeCN, 물 등)을 사용하는 플래시 크로마토그래피; 고체 상(예: 실리카 겔, 알루미나 등) 및 목적 화합물을 용리시키는 용매(또는 용매들의 병용물)(예: 헵탄, EtOAc, DCM, MeOH, MeCN, 물 등)을 사용하는 제조용 TLC; 역상 HPLC(몇몇 비제한적 조건에 대해 표 1 참조); 적절한 용매 또는 용매들의 배합물(예: MeOH, EtOH, IPA, EtOAc, 톨루엔, 등) 또는 용매들의 배합물(예: EtOAc/헵탄, EtOAc/MeOH 등)로부터의 재결정화; 고체 상 및 목적 화합물을 용리시키기 위한 적절한 용매를 사용하는 키랄 LC(일부 비제한적 조건에 대해 표 2 참조); 적절한 개질제(예: 디에틸아민, TFA 등과 같은 추가의 개질제의 존재 또는 부재하의 MeOH, EtOH, IPA)와 함께 고체 상 및 CO₂를 사용하는 키랄 SFC; 용매들의 배합물(예: DMF/물, DMSO/DCM, EtOAc/헵탄 등)로부터의 침전; 적절한 용매(예: EtOAc, DCM, MeCN, MeOH, EtOH, IPA, n-IPA 등)에 의한 연화; 화합물을 액체에 용해시키고 적절한 불혼화성 액체(예: DCM/물, EtOAc/물, DCM/포화 수성 NaHCO₃, EtOAc/포화 수성 NaHCO₃, DCM/10% 수성 HCl, EtOAc/10% 수성 HCl 등)로 세척하는 추출; 증류(예: 단순, 분별, 쿠겔로(Kugelrohr) 등); 적절한 온도, 담체 기체 및 유속을 사용하는 가스 크로마토그래피; 적절한 온도 및 압력에서의 승화; 용매(예: 헵탄, 헵탄, EtOAc, DCM, MeOH 등) 또는 용매들의 배합물을 사용하는 매개체(예: 플로로실(Florosil[®]), 알루미나, 셀라이트(Celite[®]), 실리카 겔 등)를 통한 여과; 고체 지지체(수지 기반, 예를 들면, 이온 교환)의 존재 또는 부재하의 염 형성이 포함된다. 특정 염 형성 정제 방법을 사용하지 않고서도 관심 화합물이 염으로서 단리될 수 있다. 예를 들면, 수성 TFA 완충액을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제를 달성하는 경우, TFA 염이 단리될 수 있다. 이들 기술의 일부 설명은 다음의 참조문헌에서 찾을 수 있다: Gordon, A. J. and Ford, R. A.. "The Chemist's Companion" 1972; Palleros, D. R. "Experimental Organic Chemistry" 2000; Still, W. C., Kahn 및 M. Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923; Yan, B. "Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry" 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. and

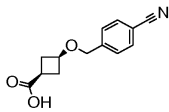
Percy, J. M. "Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2nd Edition", 1999; Stichlmair, J. G. and Fair, J. R. "Distillation; Principles and Practices", 1998; Beesley, T. E. and Scott, R. P. W. "Chiral Chromatography", 1999; Landgrebe, J. A. "Theory and Practice in the Organic Laboratory, 4th Ed.", 1993; Skoog, D. A. and Leary, J. J. "Principles of Instrumental Analysis, 4th Ed.", 1992; G. Subramanian, "Chiral Separation Techniques, 3rd Edition", 2007; Y. Kazakevich, R. Lobrutto, "HPLC for Pharmaceutical Scientists", 2007.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

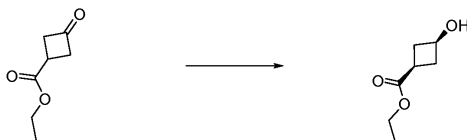
[1543] 제조 및 실시예

[1544] 각각의 일반적 공정에 사용된 일반적 합성 방법을 따르며, 지정된 일반적 방법을 사용하여 합성된 화합물의 예시를 포함한다. 본원에서 언급된 어떠한 특정 조건 및 시약도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 단지 예시 목적으로 제공된다. 모든 출발 재료는 화학적 명칭 다음에 달리 표시가 없는 한, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(Fluka 및 Discovery CPR을 포함함)사로부터 시판된다. 주어진 시약/반응물 명칭은 시판 병 위에 명명된대로거나 IUPAC 규약, CambridgeSoft[®] Chemdraw Ultra 9.0.7, CambridgeSoft[®] Chemistry E-Notebook 9.0.127 또는 AutoNom 2000에 의해 생성된 바와 같다. 염으로서 지칭된 화합물(예: 하이드로클로라이드, 아세테이트)은 1몰 당량 이상의 염을 함유할 수 있다. 시판의 거울상이성체적으로 순수한 출발 재료 또는 입체화학적으로 한정된 중간체를 사용하거나 X-선 회절에 의해 절대 입체화학이 결정된 본 발명의 화합물은 실시예 번호 뒤에 별표를 붙여 나타낸다.

[1545] 제조 #1: 시스-3-(4-시아노벤질옥시)사이클로부탄카복실산



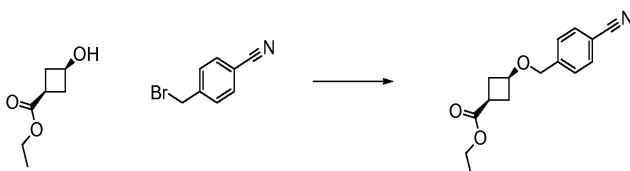
[1546] 단계 A: 시스-에틸 3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트



[1548] 주위 온도에서 EtOH(30mL) 중의 에틸 3-옥소사이클로부탄카복실레이트(2.90g, 20.4mmol, Parkway)의 용액을 NaBH₄(0.77g, 20mmol)로 처리하였다. 상기 반응물을 약 1시간 동안 교반한 후, 2N 수성 HCl을 첨가하여 pH를 약 2로 조절하였다. 상기 반응물을 진공하에 농축하였다. 상기 반응물을 DCM(50mL) 및 염수(50mL)로 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 후, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔(80g) 상에서 DCM 중의 20-40% EtOAc를 사용하여 정제하여 시스-에틸 3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트(2.75g, 66%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[1549] ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 5.17 (d, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.17 (m, 3H).

[1551] 단계 B: 시스-에틸 3-(4-시아노벤질옥시)사이클로부탄카복실레이트

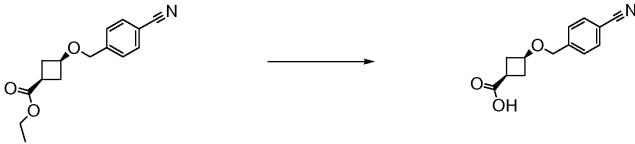


[1552] - 126 -

[1553] DMF(4mL) 중의 시스-에틸 3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트(0.17g, 1.2mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.24g, 1.8mmol)에 이어 4-(브로모메틸)벤조니트릴(0.28g, 1.4mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 25℃에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(50mL) 및 염수(50mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 추가의 염수(50mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 시스-에틸 3-(4-시아노벤질옥시)-사이클로부탄카복실레이트(0.29g, 95%)를 오일로서 수득하였다:

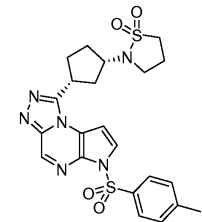
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.20-1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1554]
[1555] 단계 C: 시스-3-(4-시아노벤질옥시)사이클로부탄카복실산

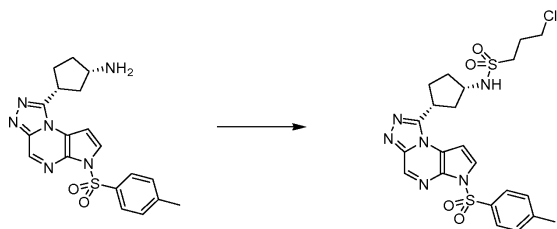


[1556]
[1557] 1,4-디옥산(10mL) 중의 시스-에틸 3-(4-시아노벤질옥시)사이클로부탄카복실레이트(0.44g, 1.70mmol)의 용액에 수성 NaOH(1N, 2.0mL)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 25℃에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 10% 수성 AcOH(20mL) 및 EtOAc(25mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc(25mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하여 시스-3-(4-시아노벤질옥시)-사이클로부탄카복실산(0.24g, 60%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.67분; MS m/z: 232 (M+H)⁺.

[1558] 제조 #2*: (1S,3R)-1-[3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-이소티아졸리딘-2-일-1,1-디옥사이드]사이클로펜탄



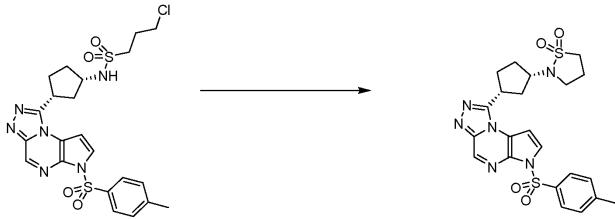
[1559]
[1560] 단계 A: 3-클로로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄)프로판-1-설폰아미드



[1561]
[1562] 약 0℃에서 DCM(5mL) 중의 (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(0.05g, 0.11mmol, 제조 #B.1 및 HCl로부터 E를 사용하여 제조됨) 및 TEA(0.03mL, 0.21mmol)의 현탁액에 3-클로로프로판-1-설폰닐 클로라이드(0.02g, 0.11mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0℃에서 약 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 5% 수성 시트르산(10mL)으로 희석시키고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃(10mL), 물(10mL), 염수(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 3-클로로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄)프로판-1-설폰아미드(0.052g, 91%)를 갈색 잔류물로서 수득하였다: LC/MS (표 1,

방법 a) $R_t = 2.18$ 분; MS m/z : 537 (M+H)⁺.

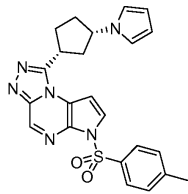
[1563] 단계 B: (1S,3R)-1-[3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-이소티아졸리딘-2-일-1,1-디옥사이드]사이클로펜탄



[1564]

[1565] DMF(5mL) 중의 3-클로로-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-1-설폰아미드(0.11g, 0.21mmol)의 용액에 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.04mL, 0.27mmol 조약합)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 (1S,3R)-1-[3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-이소티아졸리딘-2-일-1,1-디옥사이드]사이클로펜탄(0.106g, 99%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.04$ 분; MS m/z : 501 (M+H)⁺.

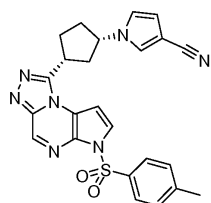
[1566] 제조 #3*: 1-((1R,3S)-3-(1H-피롤-1-일)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1567]

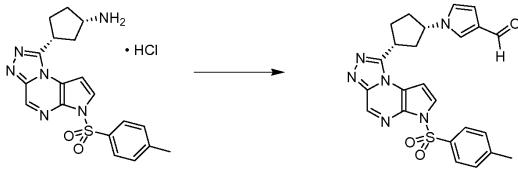
[1568] 물(3mL) 중의 2,5-디메톡시테트라하이드로푸란(0.14g, 1.1mmol)의 용액을 약 1.5시간 동안 약 100°C에서 가열하였다. 상기 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. DCM(5mL) 중의 (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로-펜탄아민 하이드로클로라이드(0.10g, 0.21mmol, 제조 #B.1 및 HCl로부터 E를 사용하여 제조됨) 및 NaOAc(0.05g, 0.61mmol)의 현탁액을 상기 수용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 추가의 2,5-디메톡시테트라하이드로푸란(0.14g, 1.1mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 15시간 동안 약 40°C에서 가열하였다. 추가의 2,5-디메톡시테트라하이드로푸란(0.14g, 1.1mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 8시간, 이어서 약 35°C에서 약 48시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 DCM(10mL) 및 물(10mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 물(2 x 10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 1-((1R,3S)-3-(1H-피롤-1-일)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.095g, 99%)을 황색 잔류물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.42$ 분; MS m/z : 447 (M+H)⁺.

[1569] 제조 #4*: 1-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1H-피롤-3-카보니트릴



[1570]

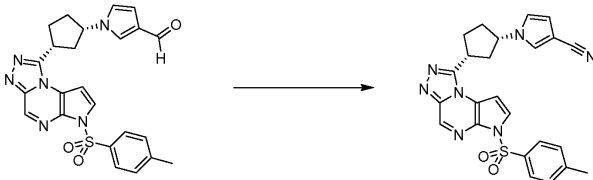
[1571] 단계 A: 1-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1H-피롤-3-카브알데하이드



[1572]

[1573] DCM(3mL) 및 물(2mL) 중의 (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(0.175g, 0.373mmol, 제조 #B.1 및 HCl로부터 E를 사용하여 제조됨) 및 NaOAc(0.100g, 1.22mmol)의 현탁액에 2,5-디메톡시테트라하이드로푸란-3-카르보알데하이드(0.600g, 3.37mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 24시간 동안 약 40°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM(30mL)로 희석시키고, 물(4 x 20mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 잔류물을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 실리카 겔 상에서 DCM 중의 20-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1H-피롤-3-카르보알데하이드(0.059g, 33%)를 황색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.10분; MS m/z: 475 (M+H)⁺.

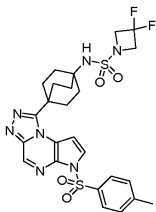
[1574] 단계 B: 1-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1H-피롤-3-카보니트릴



[1575]

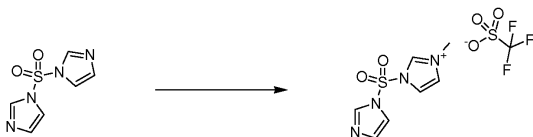
[1576] THF(2mL) 중의 1-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1H-피롤-3-카르보알데하이드(0.050g, 0.105mmol)의 용액에 요오드(0.083g, 0.327mmol) 및 수성 NH₄OH(28-30% w/v, 0.733mL, 5.27mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂SO₃(30mL) 및 EtOAc(30mL)로 희석시켰다. 층을 분배시키고, 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 1-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1H-피롤-3-카보니트릴(0.05g, 100%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.33분; MS m/z: 472 (M+H)⁺.

[1577] 제조 #5: 3,3-디플루오로-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아제티딘-1-설폰아미드



[1578]

[1579] 단계 A: 1-(1H-이미다졸-1-일설폰닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-일 트리플루오로메탄설폰네이트

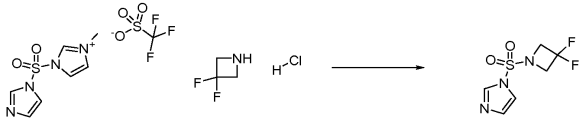


[1580]

[1581] 약 0°C에서 DCM(75mL) 중의 1,1'-설폰닐디이미다졸(3.50g, 17.7mmol)의 용액에 메틸 트리플루오로메탄설폰네이트(1.94mL, 17.7mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로

승온시키고, 약 5시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, DCM(10mL)으로 세척하여 1-(1H-이미다졸-1-일설포닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-움 트리플루오로메탄설포네이트(6.35g, 98%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 0.082$ 분; MS m/z 213 (M+H)⁺.

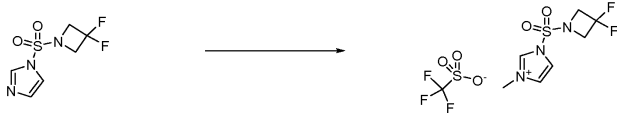
[1582] 단계 B: 1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일설포닐)-1H-이미다졸



[1583]

[1584] MeCN(5mL) 중의 3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드(1.00g, 7.72mmol) 및 DIEA(1.5mL, 8.6mmol)의 용액을 약 5분 동안 교반한 다음, 약 0°C에서 MeCN(10mL) 중의 1-(1H-이미다졸-1-일설포닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-움 트리플루오로메탄설포네이트(4.20g, 11.6mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 실리카 겔 상에서 DCM 중의 5-100% EtOAc로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일설포닐)-1H-이미다졸(0.95g, 55%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.16$ 분; MS m/z 224 (M+H)⁺.

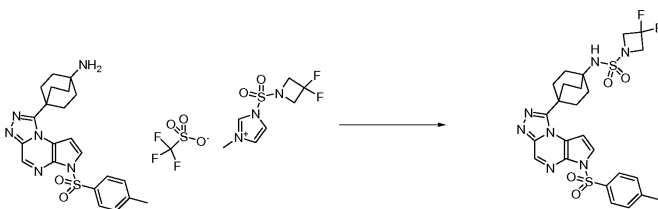
[1585] 단계 C: 1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일설포닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-움 트리플루오로메탄설포네이트



[1586]

[1587] 약 0°C에서 DCM(5mL) 중의 1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일설포닐)-1H-이미다졸(0.500g, 2.24mmol)의 용액에 메틸 트리플루오로메탄설포네이트(0.27mL, 2.46mmol)를 약 3분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, DCM(10mL)으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일설포닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-움 트리플루오로메탄설포네이트(0.79g, 90%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.12$ 분; MS m/z 238 (M+H)⁺.

[1588] 단계 D: 3,3-디플루오로-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아제티딘-1-설포나미드



[1589]

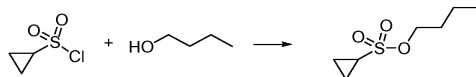
[1590] MeCN(5mL) 중의 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민(0.20g, 0.46mmol, 실시예 #9, 단계 F)의 용액에 1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일설포닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-움 트리플루오로메탄설포네이트(0.19g, 0.50mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 24시간 동안 약 70°C로 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(30mL) 및 물(10mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 물(10mL) 및 염수(2 x 10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 재료를 실리카 겔 상에서 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 3,3-디플루오로-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아제티딘-1-설포나미드(0.119g, 38%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.32$ 분; MS m/z 592 (M+H)⁺.

[1591] 제조 #6: 1-메틸사이클로프로판-1-설포닐 클로라이드



[1592]

[1593] 단계 A: 부틸 사이클로프로판설포네이트

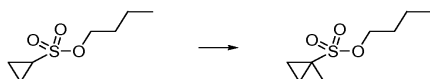


[1594]

[1595] -20℃에서 n-BuOH(20mL) 중의 사이클로프로판설포닐 클로라이드(5.00g, 35.6mmol)의 용액에 피리딘(5.75mL, 71.1mmol)을 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도로 서서히 승온시키면서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 DCM 및 물(각 50mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수(40mL)로 추가로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 부틸 사이클로프로판설포네이트(4.7g, 74%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1596] ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.2 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

[1597] 단계 B: 부틸 1-메틸사이클로프로판-1-설포네이트



[1598]

[1599] 약 -78℃에서 THF(8mL) 중의 부틸 사이클로프로판설포네이트(1.5g, 8.4mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 1.6M, 5.26mL, 8.42mmol) 및 요오도메탄(0.684mL, 10.9mmol)을 동시에 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 -78℃에서 약 2시간, 이어서 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NH₄Cl(7mL)을 첨가하여 쉐킷시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(15mL)로 역 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥탄 중의 5 내지 25% EtOAc, 30분에 걸쳐) 처리하여 부틸 1-메틸사이클로프로판-1-설포네이트(0.8g, 49%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1600] ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.17 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

[1601] 단계 C: 1-메틸사이클로프로판-1-설포닐 클로라이드

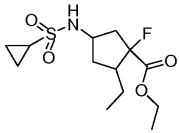


[1602]

[1603] 1,4-디옥산/물(1:1, 10mL) 중의 부틸 1-메틸사이클로프로판-1-설포네이트(0.80g, 4.2mmol) 및 티오시안산칼륨(0.404g, 4.16mmol)의 혼합물을 약 8시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 농축하여 조약한 칼륨 1-메틸사이클로프로판-1-설포네이트를 수득하였고, 이것을 염화티오닐(7mL)에 현탁시켰다. DMF(0.05mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 8시간 동안 환류하에 가열한 다음 냉각시켰다. 휘발 물질을 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 DCM(20mL)에 용해시키고, 물(15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 1-메틸사이클로프로판-1-설포닐 클로라이드(0.56g, 86%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1604] ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.82 (br s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.15 (m, 2H).

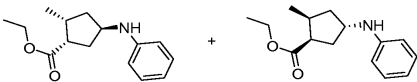
[1605] 제조 #7: 에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸-1-플루오로사이클로펜탄카복실레이트



[1606]

[1607] THF(14.5mL) 중의 에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(0.630g, 2.18mmol, 제조 #Y.1 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)의 용액을 약 -78℃로 냉각시킨 다음, LDA(THF/헥산 중 1.8M, 3.63mL, 6.53mmol)를 약 30분에 걸쳐 상기 반응 혼합물에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -78℃에서 약 50분 동안 교반한 후, THF(7.3mL) 중의 N-플루오로-N-(페닐설폰)벤젠설폰아미드(2.06g, 6.53mmol)의 용액을 약 30분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -78℃에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(100mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(2 x 50mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 0-60% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸-1-플루오로사이클로펜탄카복실레이트(0.41g, 46%)를 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.12분; MS m/z: 306 (M-H)⁻.

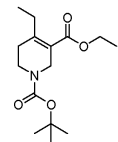
[1608] 제조 #8: (1S,2R,4R)-에틸 2-메틸-4-(페닐아미노)사이클로펜탄카복실레이트 및 (1R,2S,4S)-에틸 2-메틸-4-(페닐아미노)사이클로펜탄카복실레이트



[1609]

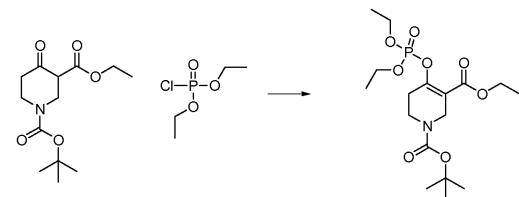
[1610] THF(52.5mL) 중의 에틸 4-하이드록시-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(1.81g, 10.5mmol, 실시예 #7, 단계 G 및 NaBH₄로부터 P를 사용하여 제조됨) 및 피리딘(1.28mL, 15.8mmol)의 용액을 약 0℃로 냉각시켰다. 메탄설폰일 클로라이드(0.90mL, 12mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반한 다음, 물(50mL) 및 DCM(30mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 백색 고체를 수득하였다. 수득된 고체를 아닐린(78.0g, 841mmol)과 혼합하고, 약 16시간 동안 약 90℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, DCM 중의 20-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부형제로서의 29mol% 아닐린과 함께 (1S,2R,4R)-에틸 2-메틸-4-(페닐아미노)사이클로펜탄카복실레이트 및 (1R,2S,4S)-에틸 2-메틸-4-(페닐아미노)사이클로펜탄카복실레이트(2.73g, 75%)를 짙은 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.67분; MS m/z: 248 (M+H)⁺.

[1611] 제조 #9: 1-3급-부틸 3-에틸 4-에틸-5,6-디하이드로피리딘-1,3(2H)-디카복실레이트



[1612]

[1613] 단계 A: 1-3급-부틸 3-에틸 4-(디에톡시포스포릴옥시)-5,6-디하이드로피리딘-1,3(2H)-디카복실레이트

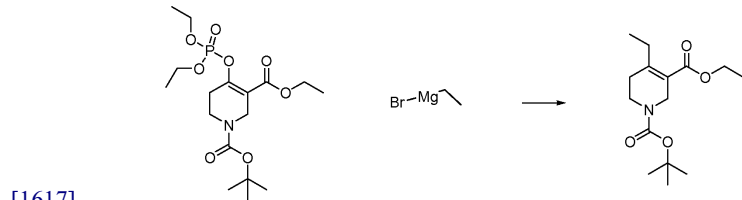


[1614]

[1615] 약 -78℃에서 MTBE(500mL) 중의 1-3급-부틸 3-에틸 4-옥소피페리딘-1,3-디카복실레이트(11.50g, 42.4mmol, ASDI)의 용액에 NaHMDS(THF 중 1M, 53.0mL, 53.0mmol)를 첨가하였다. 약 1시간 후, 디에틸 포스포로클로리데

이트(7.62mL, 53.0mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 30분 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(100mL) 및 EtOAc(50mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 50mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 헵탄 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-3급-부틸 3-에틸 4-(디에톡시포스포틸옥시)-5,6-디하이드로피리딘-1,3(2H)-디카복실레이트(8.55g, 49%)를 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.35분; MS m/z: 408 (M+H)⁺.

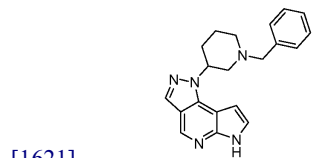
[1616] 단계 B: 1-3급-부틸 3-에틸 4-에틸-5,6-디하이드로피리딘-1,3(2H)-디카복실레이트



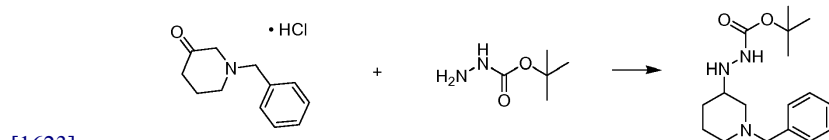
[1618] 약 0°C에서 THF(61.4mL) 중의 CuI(4.21g, 22.12mmol)의 슬러리에 에틸마그네슘 브로마이드(THF 중 1.0M, 44.2mL, 44.2mmol)를 적가하였다. 약 30분 후, 상기 반응 혼합물을 약 -78°C로 냉각시키고, THF(61mL) 중의 1-3급-부틸 3-에틸 4-(디에톡시포스포틸옥시)-5,6-디하이드로피리딘-1,3(2H)-디카복실레이트(7.51g, 18.43mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -78°C에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 약 0°C로 승온시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 승온시키고, 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -78°C로 냉각시키고, 포화 수성 NH₄Cl(100mL)을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 Et₂O(100mL)로 추출하였다. 수성 층을 Et₂O(2 x 50mL)로 추가로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 NH₄Cl(50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하고, 헵탄 중의 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-3급-부틸 3-에틸 4-에틸-5,6-디하이드로피리딘-1,3(2H)-디카복실레이트(0.785g, 15%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[1619] ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1620] 제조 #10: 1-(1-벤질피페리딘-3-일)-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘



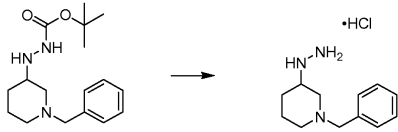
[1622] 단계 A: 3급-부틸 2-(1-벤질피페리딘-3-일)하이드라진카복실레이트



[1624] DCE(20mL) 중의 1-벤질피페리딘-3-온 하이드로클로라이드(1.00g, 4.10mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(0.596g, 4.51mmol) 및 AcOH(0.470mL, 8.21mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 다음, NaCNBH₃(0.258g, 4.10mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(50mL)을 첨가하여 켄칭시켰다. 유기 층을 분리하고, 감압하에 농축하고,

RP-HPLC(표 1, 방법 h)에 의해 정제하여 3급-부틸 2-(1-벤질피페리딘-3-일)하이드라진카복실레이트(1.25g, 100%)를 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.66$ 분; MS m/z : 306 (M+H)⁺.

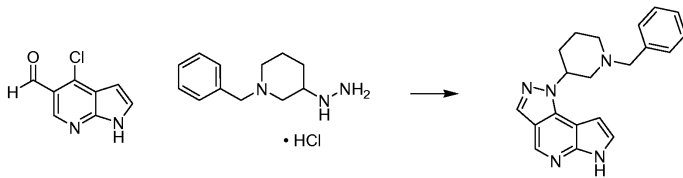
[1625] 단계 B: 1-벤질-3-하이드라지닐피페리딘 하이드로클로라이드



[1626]

수정 HCl(6 N, 6.83mL, 41.0mmol) 중의 3급-부틸 2-(1-벤질피페리딘-3-일)하이드라진카복실레이트(1.25g, 4.10mmol)의 용액을 주위 온도에서 약 8시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 조약한 1-벤질-3-하이드라지닐피페리딘 하이드로클로라이드(1.45g, 112%)를 백색 고체로서 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고서 사용하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 0.66$ 분; MS m/z : 206 (M+H)⁺.

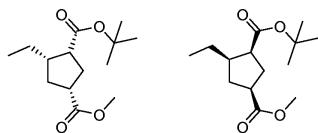
[1628] 단계 C: 1-(1-벤질피페리딘-3-일)-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[1629]

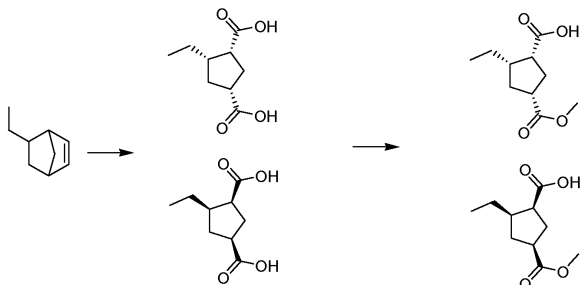
[1630] 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보알데하이드(0.40g, 2.21mmol, Adesis) 및 1-벤질-3-하이드라지닐피페리딘 하이드로클로라이드(1.39g, 4.43mmol)를 n-BuOH(11.1mL)에 현탁시켰다. 상기 혼합물을 약 3시간 동안 약 90℃에서 가열한 다음, 약 5시간 동안 약 120℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(1-벤질피페리딘-3-일)-1,6-디하이드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.105g, 14%)을 갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.53$ 분; MS m/z : 332 (M+H)⁺.

[1631] 제조 #11: 시스-3-3급-부틸 1-메틸 4-에틸사이클로펜탄-1,3-디카복실레이트



[1632]

[1633] 단계 A: 시스-2-에틸-4-(메톡시카보닐)사이클로펜탄카복실산

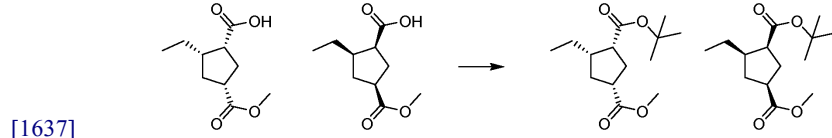


[1634]

[1635] 염화루테튬(III) 수화물(0.203g, 0.900mmol)을 물(117mL), MeCN(78mL) 및 EtOAc(78mL) 중의 5-에틸바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔(5.00g, 40.9mmol, ChemSampCo) 및 과요오드산나트륨(35.0g, 164mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, Et₂O(2 x 100mL)로 추출하였다. 수성 층을 Et₂O(3 x 100mL)로 추가로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 Ac₂O(20mL, 24mmol)에 용해

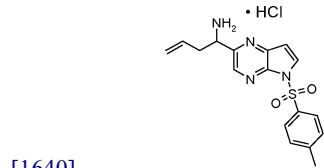
시키고, 약 4시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. MeOH(40mL)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하여 시스-2-에틸-4-(메톡시카보닐)사이클로펜탄카복실산(4.84g, 59%)을 갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.91$ 분; MS m/z: 201 (M+H)⁺.

[1636] 단계 B: 시스-3-3급-부틸 1-메틸 4-에틸사이클로펜탄-1,3-디카복실레이트

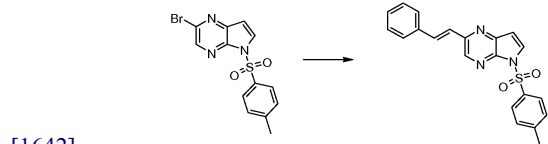


[1638] SOCl₂(8.20mL, 112mmol) 중의 시스-2-에틸-4-(메톡시카보닐)사이클로펜탄카복실산(4.50g, 22.47mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 t-BuOH(22.5mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 물(50mL) 및 DCM(100mL)에 용해시켰다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaHCO₃(50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 시스-3-3급-부틸 1-메틸 4-에틸사이클로펜탄-1,3-디카복실레이트(3.94g, 68%)를 암갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.86$ 분; MS m/z: 257 (M+H)⁺.

[1639] 제조 #12: 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)부트-3-엔-1-아민 하이드로클로라이드

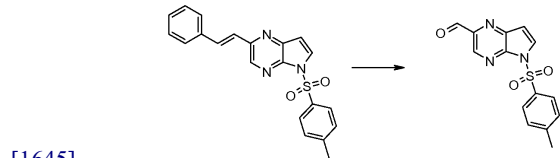


[1641] 단계 A: (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



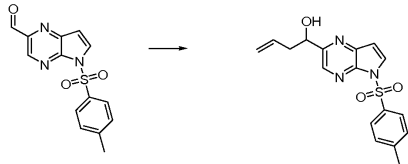
[1643] THF(3mL) 및 물(2mL) 중의 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(3.1g, 8.8mmol, 실시예 #1, 단계 B), PdCl₂(dppf)·DCM(0.719g, 0.880mmol) 및 (E)-스티릴보론산(2.60g, 17.6mmol)의 용액에 Na₂CO₃(2.33g, 22.0mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤으로 약 5분 동안 탈기시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 50℃에서 가열하였다. 약 24시간 후, 추가의 PdCl₂(dppf)·DCM(0.719g, 0.880mmol), (E)-스티릴보론산(2.60g, 17.6mmol) 및 Na₂CO₃(2.33g, 22.0mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 48시간 동안 약 50℃에서 가열한 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, DCM(200mL) 및 물(200mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 실리카 겔 상에서 5% DCM을 함유한 헵탄 중의 20-60% EtOAc의 구배로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황색 고체(1.2g, 36%)로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.99$ 분; MS m/z: 376 (M+H)⁺.

[1644] 단계 B: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데하이드



[1646] 1,4-디옥산(20mL) 및 물(2.0mL) 중의 (E)-2-스티릴-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(1.2g, 3.2mmol)의 용액에 과요오드산나트륨(2.73g, 12.8mmol)에 이어 사산화오스륨(t-BuOH 중 2.5wt%, 4.01mL, 0.320mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1일 동안 교반한 다음, 추가의 과요오드산나트륨(2.73g, 12.78mmol) 및 사산화오스륨(t-BuOH 중 2.5wt%, 4.01mL, 0.320mmol)을 첨가하였다. 약 2일 동안 교반한 후, 10% 수성 Na₂S₂O₃(100mL) 및 EtOAc(100mL)의 용액을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 고체를 수득하였고, 이것을 헵탄으로 연화시켜 벤즈알데하이드를 제거하였다. 수득된 고체를 진공하에 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데하이드를 갈색 고체(0.77g, 80%)로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.01분; MS m/z: 334 (M+H)⁺.

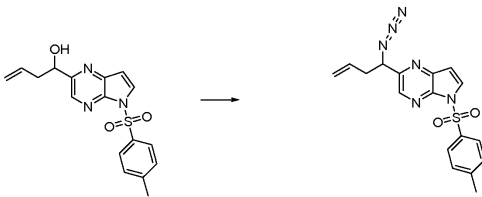
[1647] 단계 C: 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)부트-3-엔-1-올



[1648]

[1649] THF(100mL) 및 물(33.3mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데하이드(5.1g, 17mmol)의 용액에 3-브로모프로프-1-엔(2.86mL, 33.9mmol)에 이어 인듐(3.89g, 33.9mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15시간 동안 교반한 다음, 수성 HCl(1N, 150mL) 및 EtOAc(150mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 헵탄 중의 20-60% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)부트-3-엔-1-올(4g, 69%)을 걸쭉한 오일로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.30분; MS m/z: 344 (M+H)⁺.

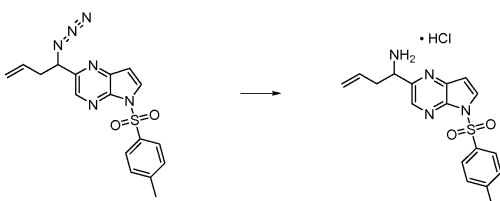
[1650] 단계 D: 2-(1-아지도부트-3-에닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1651]

[1652] DCM(10mL) 중의 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)부트-3-엔-1-올(0.14g, 0.41mmol)의 용액에 염화티오닐(0.045mL, 0.61mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 8시간 동안 교반한 다음, EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃(각 10mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 클로라이드를 DMF(10mL)에 용해시키고, 아지드화나트륨(0.159g, 2.45mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15시간 동안 교반한 다음, EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃(각 10mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 헵탄 중의 10-60% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(1-아지도부트-3-에닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.153g, 87%)을 오일로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.84분; MS m/z: 369 (M+H)⁺.

[1653] 단계 E: 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)부트-3-엔-1-아민 하이드로클로라이드

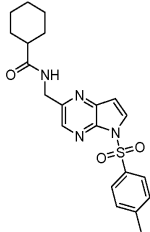


[1654]

[1655] THF(60mL) 및 물(30mL) 중의 2-(1-아지도부트-3-에닐)-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(3.90g, 10.6mmol)의 용

액에 트리페닐포스핀(3.33g, 12.7mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 15시간 동안 약 50℃로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(30mL)에 용해시키고, HCl(기체)을 pH 약 1이 유지될 때까지 첨가한 다음, Et₂O를 첨가하여 침전물 형성을 유도하였다. 약 15시간 동안 교반한 후, 상기 침전물을 여과에 의해 수집하여 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)부트-3-엔-1-아민 하이드로클로라이드(2.5g, 62%)를 황갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.80분; MS m/z: 343 (M+H)⁺.

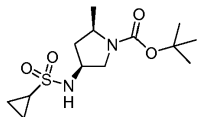
[1656] 제조 #13: N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드



[1657]

[1658] DCM(10mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(0.50g, 1.476mmol, 실시예 #5, 단계 C)의 슬러리에 사이클로헥산카보닐 클로라이드(0.221mL, 1.623mmol)에 이어 DIEA(0.644mL, 3.69mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO₃(20mL) 및 DCM(20mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔(40g) 상에서 DCM 중의 20-80% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드(0.49g, 80%)를 무색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.40분; MS m/z: 413 (M+H)⁺.

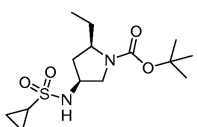
[1659] 제조 #14*: (2R,4S)-3급-부틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트



[1660]

[1661] EtOH(75mL) 중의 20wt% C 담지 Pd(OH)₂(0.605g, 0.862mmol)의 슬러리에 EtOH(25mL) 중의 (2R,4S)-3급-부틸 4-아지도-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(3.9g, 17mmol, 문헌(참조: Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611)에 기재된 바와 같이 합성됨)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소로 살포하고, 벌룬을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM(100mL)에 용해시키고, 약 0℃로 냉각시키고, TEA(6.01mL, 43.1mmol)에 이어 사이클로프로판설폰아미드(2.67g, 19.0mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15시간 동안 교반하고, 포화 수성 NaHCO₃(50mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔(80g) 상에서 헵탄 중의 20-80% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2R,4S)-3급-부틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(2.55g, 48%)를 오일로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.98분 (ELSD); MS m/z: 305 (M+H)⁺.

[1662] 제조 #15*: (2R,4S)-3급-부틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸피롤리딘-1-카복실레이트

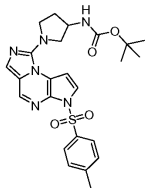


[1663]

[1664] EtOH(30mL) 중의 20wt% C 담지 Pd(OH)₂(0.044g, 0.062mmol)의 슬러리에 EtOH(10mL) 중의 (2R,4S)-3급-부틸 4-

아지도-2-에틸피롤리딘-1-카복실레이트(1.5g, 6.2mmol, 문헌(참조: Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611)에 기재된 바와 같이 합성됨)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소로 살포하고, 별론을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 피리딘(30mL)에 용해시키고, 사이클로프로판설폰닐 클로라이드(1.05g, 7.49mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15시간 동안 교반한 다음, EtOAc(50mL) 및 포화 수성 CuSO₄(50mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔(80g) 상에서 헵탄 중의 20-80% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2R,4S)-3급-부틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸피롤리딘-1-카복실레이트(0.95g, 48%)를 오일로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.12분 (ELSD); MS m/z: 319 (M+H)⁺.

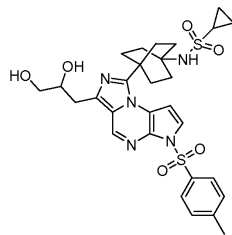
[1665] 제조 #16: 3급-부틸 1-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일카바메이트



[1666]

[1667] THF(15mL) 중의 3급-부틸 1-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오닐)-피롤리딘-3-일카바메이트 (0.54g, 1.0mmol, 제조 #J.1)의 용액에 DIEA(0.444mL, 2.54mmol)에 이어 트리플루오로아세트산수은 (II)(0.478g, 1.12mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO₃(30mL) 및 EtOAc(30mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 실리카 겔(40g) 상에서 DCM 중의 10-40% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 1-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일카바메이트(0.411g, 81%)를 황색 유리로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.50분; MS m/z: 497 (M+H)⁺.

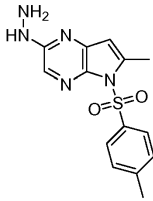
[1668] 제조 #17: N-(4-(3-(2,3-디하이드록시프로필)-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드



[1669]

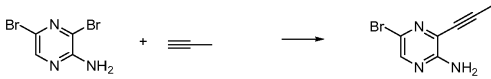
[1670] 1,4-디옥산(10mL) 및 물(1mL) 중의 N-(4-(3-알릴-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(0.27g, 0.47mmol, 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산[Prime Organics]과 함께 E; 사이클로프로판설폰닐 클로라이드와 함께 K; 제조 #12, HATU 및 DIEA로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)의 용액에 N-메틸모르폴린-N-옥사이드(0.22g, 1.8mmol)에 이어 사산화오스뮴(물 중 4wt%, 0.36mL, 0.047mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 15시간 동안 교반한 다음, DCM(20mL) 및 물(10mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 DCM 중의 10-50% MeCN으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-(3-(2,3-디하이드록시프로필)-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(0.009g, 3%)를 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.90분; MS m/z: 612 (M-H)⁻.

[1671] 제조 #18: 2-하이드라지닐-6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1672]

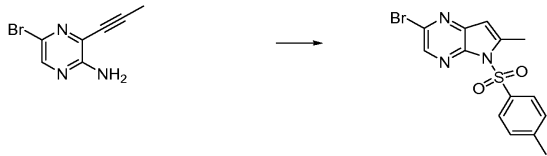
[1673] 단계 A: 5-브로모-3-(프로프-1-이닐)피라진-2-아민



[1674]

[1675] THF(200mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(10.0g, 39.5mmol)의 용액에 요오드화구리(I)(0.377g, 1.98mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(1.39g, 1.98mmol) 및 TEA(16.5mL, 119mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, Ar로 탈기시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 5분 동안 교반한 다음, 상기 반응 혼합물을 프로핀으로 살포하고, 프로핀 분위기를 벌룬을 통해 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반한 다음, 주위 온도로 승온시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc(100mL) 및 물(100mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 혼합물을 실리카 겔(120g) 상에서 DCM 중의 10-60% EtOAc(건조 로딩됨)로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-3-(프로프-1-이닐)피라진-2-아민(7.05g, 84%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.79분; MS m/z: 212, 214 (1:1) (M+H)⁺.

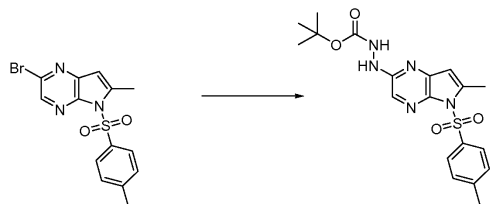
[1676] 단계 B: 2-브로모-6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[1677]

[1678] NMP(100mL) 중의 NaH(광유 중의 60% 분산액, 2.00g, 49.9mmol)의 슬러리에 NMP(20mL) 중의 5-브로모-3-(프로프-1-이닐)피라진-2-아민(7.05g, 33.2mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 20분 동안 교반한 다음, NMP(20mL) 중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드(6.97g, 36.6mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 20시간 동안 교반한 다음, 수성 HCl(1N, 100mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 수득된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 상기 갈색 고체를 DCM/EtOAc(1:1, 30mL)로 연화시키고, 여과에 의해 수집하여 2-브로모-6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(9.0g, 74%)을 갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.68분; MS m/z: 366, 368 (1:1) (M+H)⁺.

[1679] 단계 C: 3급-부틸 2-(6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트

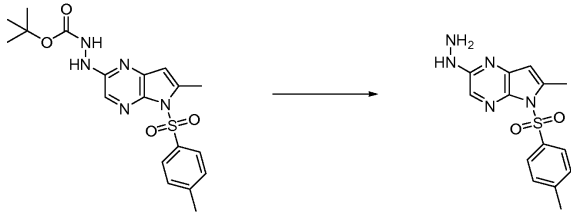


[1680]

[1681] 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.250g, 0.273mmol) 및 2-디-3급-부틸포스포노-2',4',6'-트리아소프로필 비페닐(0.232g, 0.546mmol)을 1,4-디옥산(15mL) 중에서 합하였다. 상기 플라스크를 용매를 약간 버블링시키면서 배기시킨 다음, 조심스럽게 질소로 재충전시켰다(3회). 그런 다음, 질소를 상기 반응 혼합물 내에 직접 버블링시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 약 10분 동안 약 80°C에서 가열한 후, 가열원으로부터 제거하였다. 2-브

로모-6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(1.0g, 2.73mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(0.541g, 4.10mmol) 및 NaOt-Bu(0.501mL, 4.10mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 약 1시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 이어서, 상기 흑색 잔류물을 EtOAc(50mL)에 흡수시키고, 여과하였다. 상기 여액을 포화 수성 NH₄Cl(50mL), EDTA(1.0M 수성, 50mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(50mL)로 세척하였다. 상기 용액을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 실리카 겔(80g) 상에서 헵탄 중의 25-100% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 2-(6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(0.160g, 14%)를 갈색 오일로서 제공하였다: LCMS (표 1, 방법 a) R_t = 2.51분; MS m/z: 418 (M+H)⁺.

[1682] 단계 D: 2-하이드라지닐-6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



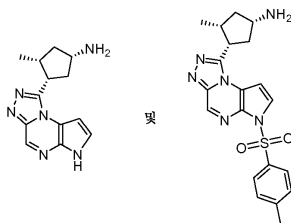
[1683]

[1684] 밀봉된 바이알에서 3급-부틸 2-(6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(0.16g, 0.38mmol)를 1,4-디옥산(1.9mL) 중에서 교반하여 갈색 용액을 수득하였다. HCl(1,4-디옥산 중 4M, 0.958mL, 3.83mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도에서 약 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃(10mL) 및 EtOAc(10mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 2-하이드라지닐-6-메틸-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.089g, 73%)을 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.92분; MS m/z: 318 (M+H)⁺.

[1685] 제조 #19:

[1686] 제조 #19.1: (1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민

[1687] 제조 #19.2: (1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민

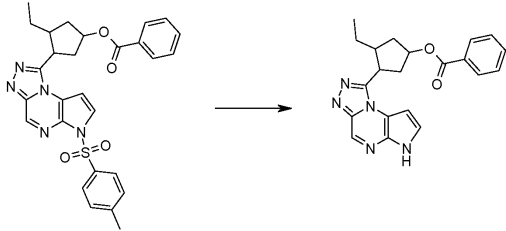


[1688]

[1689] N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드(1.52g, 3.36mmol, 실시예 #7, 단계 H 및 Pd/C로부터 Y, G, AA[표 2, 방법 3, R_t = 6.1분, or = ND]; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B를 사용하여 제조됨) 및 1,4-디옥산(25mL)의 혼합물에 수성 HCl(6N, 25mL, 150mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 14시간 동안 약 100°C에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 수득된 갈색 잔류물에 MeOH(30mL)를 첨가하고, 상기 용액을 감압하에 농축하였다. 수득된 잔류물에 MeOH(5mL)를 첨가한 후, Et₂O(20mL)를 서서히 첨가하였다. 초기에 탁한 용액이 형성된 다음, 짙은 오일/검이 형성되었으며, 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 갈색 잔류물에 MeOH(30mL), 별도의 반응물로부터의 (1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄-아민(1.35g, 2.50mmol, UV 순도 75%) 및 실리카 겔(7g)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, DCM 중의 0-100%(DCM/MeOH 중 2M NH₃)(9:1)의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 상기 컬럼을 MeOH에 이어 MeOH/수성 NH₄OH(9:1)로 추가로 플러싱하여, 암

갈색 고체로서의 (1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민[제조 #19.1](0.092g, 5%): LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.35$ 분; MS m/z : 257 (M+H)⁺ 및 DCM 및 포화 수성 NaHCO₃(각 50mL) 사이에 분배된 갈색 잔류물 2.9g을 수득하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 DCM(2 x 50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 (1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 [제조 #19.2](1.94g, 78%)을 회갈색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.80$ 분; MS m/z : 411 (M+H)⁺.

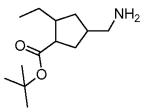
[1690] 제조 #20: 3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 벤조에이트



[1691]

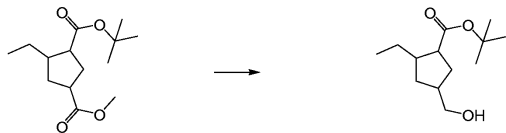
[1692] MeOH(16mL) 중의 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 벤조에이트(5.00g, 7.84mmol, 실시예 #4 단계 J로부터 벤조산과 함께 II 및 B를 사용하여 제조됨)의 혼합물에 MeOH(16mL) 중의 시안화칼륨(0.74mL, 17.2mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 물(20mL) 및 DCM(20mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3 x 10mL)으로 추출하였다. 이어서, 상기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 오일을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 벤조에이트(2.30g, 78%)를 적색빛을 띠는 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.08$ 분; MS m/z : 376 (M+H)⁺.

[1693] 제조 #21: 3급-부틸 4-(아미노메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1694]

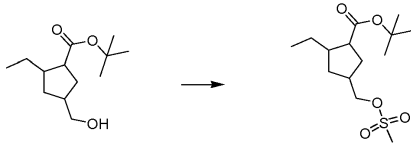
[1695] 단계 A: 3급-부틸 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실레이트



[1696]

[1697] Et₂O(150mL) 중의 3-3급-부틸 1-메틸 4-에틸사이클로펜탄-1,3-디카복실레이트(3.88g, 15.1mmol, 제조 #11, 단계 B)의 용액을 약 -40℃로 냉각시켰다. LAH(THF 중 2N, 8.32mL, 16.6mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -40℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(50mL) 및 EtOAc(3 x 50mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실레이트(1.00g, 29%)를 갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.37$ 분; MS m/z : 229 (M+H)⁺.

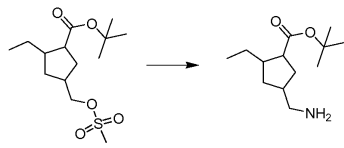
[1698] 단계 B: 3급-부틸 2-에틸-4-((메틸설포닐옥시)메틸)사이클로펜탄카복실레이트



[1699]

[1700] DCM(5mL) 중의 3급-부틸 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실레이트(0.220g, 0.964mmol)의 용액에 약 0°C에서 TEA(0.16mL, 1.15mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.083mL, 1.06mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 25°C로 승온시키고, 약 25°C에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(20mL) 및 DCM(20mL) 사이에 분배시켰다. 상기 수용액을 DCM(2 x 20mL)으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 3급-부틸 2-에틸-4-((메틸설포닐옥시)메틸)사이클로펜탄카복실레이트(0.295g, 100%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.55분; MS m/z: 307 (M+H)⁺.

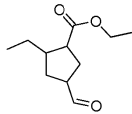
[1701] 단계 C: 3급-부틸 4-(아미노메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[1702]

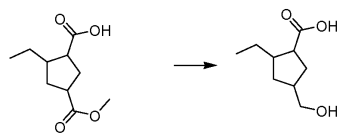
[1703] DMF(5mL) 중의 3급-부틸 2-에틸-4-((메틸설포닐옥시)메틸)사이클로펜탄카복실레이트(0.295g, 0.964mmol)의 용액에 아지드화나트륨(0.313g, 4.82mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 50°C에서 가열한 다음, 약 15 내지 20°C로 냉각시켰다. 물(40mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 수용액을 DCM(3 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일을 수득하였다. 상기 갈색 오일을 THF(6.5mL) 및 물(3.5mL)에 용해시켰다. 트리페닐포스핀(0.316g, 1.205mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 25°C에서 약 15시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃(20mL) 및 DCM(20mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 감압하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 DCM 중의 0-20%(MeOH 중 20%(MeOH 중 7N 암모늄))의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 4-(아미노메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(0.102g, 46%)를 갈색 오일로써 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.72분; MS m/z: 228 (M+H)⁺.

[1704] 제조 #22: 에틸 2-에틸-4-포르밀사이클로펜탄카복실레이트



[1705]

[1706] 단계 A: 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실산

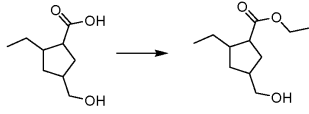


[1707]

[1708] THF(208mL) 중의 2-에틸-4-(메톡시카보닐)사이클로펜탄카복실산(8.34g, 41.7mmol, 제조 #11, 단계 A)의 용액에 약 -20°C에서 LiBH₄(0.907g, 41.7mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -20°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 25°C로 승온시킨 다음, 약 25°C에서 약 16시간 동안 교반하였다. 추가의 LiBH₄(0.907g, 41.7mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 25°C에서 약 4시간 동안 교반하였다. 물(10mL)을 서서히 첨가하여 반응물을 킨칭시켰다. 고체를 진공 여과에 의해 제거하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 물(50mL) 및 DCM(3 x 50mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실산(7.29g, 100%)을

수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.44$ 분; MS m/z : 173 (M+H)⁺.

[1709] 단계 B: 에틸 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실레이트



[1710]

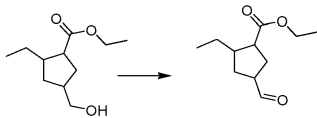
[1711] EtOH(60mL) 중의 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실산(7.29g, 42.3mmol)의 용액을 통해 약 25°C에서 약 10분 동안 HCl을 버블링하였다. 상기 반응 혼합물을 약 25°C에서 약 72시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 잔류물을 물(30mL) 및 DCM(3 x 30mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 0-100% EtOAc/헥탄의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실레이트(4.89g, 58%)를 황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ

4.23 – 4.02 (m, 2H), 3.74 – 3.47 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 5H), 1.04 – 0.82 (m, 3H).

[1712]

[1713] 단계 C: 에틸 2-에틸-4-포르밀사이클로펜탄카복실레이트



[1714]

[1715] DCM(100mL) 중의 에틸 2-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄카복실레이트(4.84g, 24.2mmol)의 용액에 피리디늄 클로로크로메이트(10.42g, 48.3mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 25°C에서 약 3시간 동안 교반하였다. 실리카 겔(1g)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 25°C에서 약 30분 동안 교반하였다. 상기 고체를 DCM(100mL)으로 세정하면서 진공 여과에 의해 제거하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 0-40% EtOAc/헥탄의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 에틸 2-에틸-4-포르밀사이클로펜탄카복실레이트(3.03g, 63%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

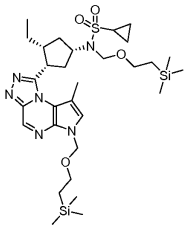
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.66 – 9.47 (m, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 2.94 – 2.73 (m, 2H), 2.19 –

[1716]

1.90 (m, 4H), 1.55 – 1.65 (m, 1H), 1.37 – 1.23 (m, 1H), 1.23 – 1.06 (m, 4H), 0.96 – 0.82 (m, 3H).

[1717]

제조 #23.: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(8-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)사이클로프로판설폰아미드

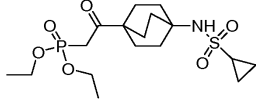


[1718]

[1719] 탄산세슘(0.274g, 0.841mmol), 트리사이클로헥실포스핀(톨루엔 중 20wt% 용액, 0.094g, 0.067mmol), Pd₂(dba)₃(0.039g, 0.042mmol) 및 트리메틸보레이트(0.069g, 0.547mmol)를 1,4-디옥산(8mL)중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(8-요오도-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)사이클로프로판설폰아미드(0.32g, 0.421mmol, 제조 #GGG.1로부터 KK를 사용하여 제조됨)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 탈기시키고, 약 2시간 동안 약 85°C에서 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 물(각 20mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수(15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 수득된 혼합물을 실리카 겔 플래시 크로마

토그래피(헵탄 중의 40 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(8-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피콜로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)사이클로프로판설폰아미드(0.21g, 77%)를 황색의 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.39$ 분; MS m/z : 650 (M+H)⁺.

[1720] 제조 #24: 디에틸 2-(4-(사이클로프로판설폰아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-옥소에틸포스포네이트



[1721]

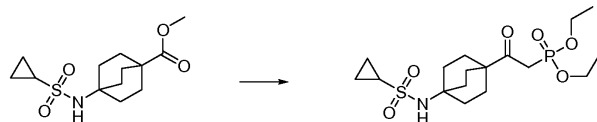
[1722] 단계 A: 메틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트



[1723]

[1724] DCM(10mL) 중의 메틸 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트(500mg, 2.73mmol)(참조: Yeh, V. S. C.; Kurukulasuriya, R.; Madar, D.; Patel, J. R.; Fung, S.; Monzon, K.; Chiou, W.; Wang, J.; Jacobson, P.; Sham, H. L.; Link, J. T. Bioorg. and Med. Chem. Let, 2006, vol. 16, # 20 p. 5408-5413)의 용액에 실온에서 TEA(0.76mL, 5.46mmol) 및 DMAP(50mg, 0.41mmol)를 첨가하였다. 사이클로프로판설폰일 클로라이드(764mg, 5.46mmol, Matrix)를 시린지에 의해 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 약 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물(10mL)로 세척하고, 수성 층을 DCM(2 x 10mL)으로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 헥산 중의 20-35% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트(410mg, 수율 52%)를 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 p) $R_t = 1.68$ 분; MS m/z : 288 (M+H)⁺.

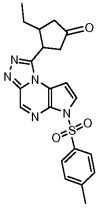
[1725] 단계 B: 디에틸 (4-(사이클로프로판설폰아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸포스포네이트



[1726]

[1727] 디에틸 메틸포스포네이트(1.27g, 8.36mmol)의 용액을 THF(20mL)에 용해시키고, 질소하에 드라이아이스-아세톤 욕에서 약 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, n-BuLi(9.77mmol, 3.9mL, 헥산 중 2.5M)을 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 온도를 약 -70℃ 이하로 유지시키면서 약 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 온도를 약 -78℃로 유지시키면서 THF(10mL) 중의 메틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트(800mg, 2.79mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 용액을 온도를 실온으로 서서히 승온시키면서 약 15시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 포화 수성 NH₄Cl(30mL)을 첨가하고, EtOAc(3 x 30mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하여 디에틸 (4-(사이클로프로판설폰아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸포스포네이트(1.30g, 수율 100%)를 제공하였다. 상기 조약한 생성물을 추가로 정제하지 않고 후속 단계에 사용하였다. LC/MS (표 1, 방법 p) $R_t = 1.62$ 분; MS m/z : 408 (M+H)⁺.

[1728] 제조 #25: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온



[1729]

[1730] 단계 A: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[1731]

[1732] 환저 플라스크에 DCM(22mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(1.5g, 8.1mmol, 실시예 #22, 단계 B)를 충전시켰다. 상기 플라스크에 에틸렌 글리콜(0.91mL, 16mmol), 트리에틸오르토포르메이트(2.0mL, 12mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.31g, 1.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였고, 이것을 EtOAc에 용해시키고, 헥탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 실리카 젤 크로마토그래피(Silicycle 25g 컬럼)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축 건조시켜 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트를 담황색 오일(1.6g, 83%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) MS m/z 229 (M+H)⁺;

¹H NMR (CDCl) δ 4.14 (q, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (q, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

[1733]

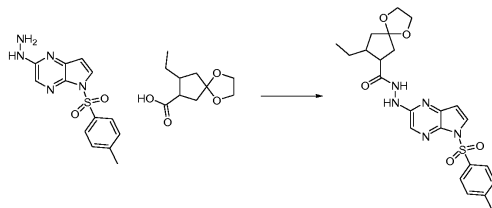
[1734] 단계 B: 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산



[1735]

[1736] 환저 플라스크에 에틸 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실레이트(0.32g, 1.4mmol) 및 수성 1N 수산화나트륨(14.0mL, 14.0mmol)을 충전시켰다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액에 DCM(30mL)을 첨가한 후, 20% 수성 시트르산(약 20mL)을 첨가하여 pH 약 2에 도달시켰다. 층을 분리하고, 상기 수용액을 DCM(2 x 30mL) 및 DCM/EtOAc(1:1, 30mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산을 투명한 무색 오일(0.27g, 96%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.20분; MS m/z: 201 (M+H)⁺.

[1737] 단계 C: 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드

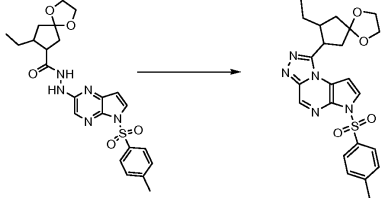


[1738]

[1739] 50mL 환저 플라스크에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.350g, 1.16mmol, 실시예 #1, 단계 D), 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산(0.250g, 1.25mmol) 및 DCM(6.0mL)을 충전시켰다. 상기 반응 혼합물에 HATU(0.483g, 1.27mmol) 및 TEA(0.64mL, 4.6mmol)를 첨가하고, 수득된 황색 현탁액을 실온에서 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액에 DCM(25mL)을 첨가하고, 상기 용액을 물 및 염수(각 20mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 상

기 조약한 생성물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 25분에 걸쳐 용리시키는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (25g Silicycle 컬럼)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 감압하에 농축하여 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드를 발포체(0.50g, 89%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.49$ 분; MS m/z : 486 (M+H)⁺.

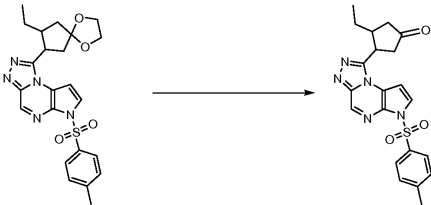
[1740] 단계 D: 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[1741]

[1742] 환저 플라스크에 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드(4.90g, 10.1mmol) 및 1,4-디옥산(50mL)을 충전시켰다. 상기 플라스크에 DIEA(8.81mL, 50.5mmol)를 첨가한 후, 염화티오닐(0.770mL, 10.6mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 90분 동안 약 75°C로 가열하였다. 추가의 염화티오닐(0.074mL, 1.0mmol)을 첨가하고, 약 1시간 동안 계속 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 상기 용액을 DCM(75mL)으로 희석시키고, 물(50mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일을 수득하였다. 상기 조약한 생성물을 헵탄 중의 0-60% 아세톤의 구배로 용리시키고 헵탄 중의 60% 아세톤에서 유지시키는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고 농축하여 재료를 수득하였고, 이것을 헵탄 중의 0-60% 아세톤의 구배로 용리시키는 제2 컬럼(Silicycle, 40g 컬럼) 상에 로딩하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축하여 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 황갈색 분말(3.0g, 64%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.44$ 분; MS m/z : 468 (M+H)⁺.

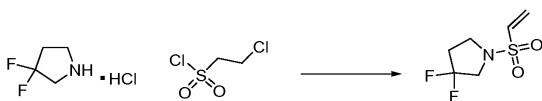
[1743] 단계 E: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온



[1744]

[1745] 환저 플라스크에 1-((7S,8R)-8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(3.56g, 7.61mmol) 및 THF(20mL)를 충전시켰다. 상기 용액에 수성 HCl(6N, 3.81mL, 22.8mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, DCM(75mL) 및 물(50mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온을 갈색 발포체(2.99g, 93%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.40$ 분; MS m/z : 424 (M+H)⁺.

[1746] 제조 #26: 3,3-디플루오로-1-(비닐설폰일)피롤리딘

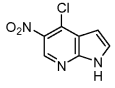


[1747]

[1748] MeCN(5mL) 중의 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드(0.3g, 2.1mmol, Matrix) 및 DIEA(0.37mL, 2.1mmol)의 용액을 약 50°C에서 약 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 고체를 MeCN(2mL)에 용해시키고, Et₂O(3mL) 중의 2-클로로에탄설폰일 클로라이드(0.22mL, 2.1mmol)를 약 -78°C에서 첨가하고, 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 DIEA(0.6mL, 3.4mmol)를

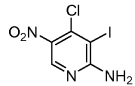
첨가하고, 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 승온시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 DCM(5mL) 및 물(2 x 2mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 3,3-디플루오로-1-(비닐설폰)피롤리딘(0.11g, 27%)을 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.04분; MS m/z: 198 (M+H)⁺.

[1749] 제조 #27: 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[1750]

[1751] 단계 A: 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민



[1752]

[1753] 진한 H₂SO₄(1.95mL) 중의 4-클로로-3-요오도피리딘-2-아민(0.25g, 0.982mmol, Boa Pharma)의 용액을 약 0°C로 냉각시킨 후, 질산칼륨(0.21g, 2.2mmol)을 10분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 상기 반응물을 약 0°C에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 빙욕에서 수산화암모늄 및 분쇄 얼음(10mL)의 용액 위에 서서히 피펫팅하였다. 상기 반응물의 pH를 수산화암모늄의 증분 첨가에 의해 9 이상으로 유지시켰다. 수득된 침전물을 여과하고 건조시켜 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민(0.085g, 29%)을 녹색빛을 띠는 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.64분; MS m/z: 298 (M-H)⁻.

[1754] 단계 B: 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민



[1755]

[1756] THF(90mL) 중의 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민(5.30g, 17.7mmol)의 용액에 TEA(15.0mL, 108mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)디클로라이드(0.62g, 0.88mmol, Strem), 요오드화구리(I)(0.17g, 0.89mmol) 및 트리메틸실릴아세틸렌(5.4mL, 39mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하였다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, THF(200mL)로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. DCM(100mL)을 상기 잔류물에 첨가하고, 형성된 침전물을 여과하고 수집하여 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(0.77g)을 수득하였다. 잔류하는 여액을 감압하에 농축하고, 상기 조약한 재료를 실리카 겔 상에서 DCM 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 재료를 침전물 0.77g과 합하여 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(2.22g, 47%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.62분; MS m/z 268 (M-H)⁻.

[1757] 단계 C: 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민

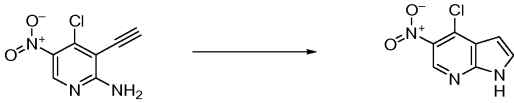


[1758]

[1759] DMF(25mL) 중의 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(1.98g, 7.34mmol)의 용액에 알루미늄나담지 불화칼륨(40wt%, 2.67g, 18.35mmol)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 황성탄(0.3g)을 첨가하고, 상기 현탁액을 DMF(150mL)로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민(1.03g, 71%)을 황색 고체로서 수득하였다:

LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.59$ 분; MS m/z : 196 (M-H)⁻.

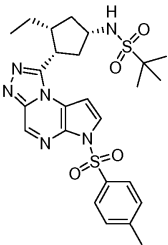
[1760] 단계 D: 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[1761]

[1762] DMF(3mL) 중의 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민(0.16g, 0.81mmol)의 용액에 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(0.02g, 0.04mmol) 및 트리스(4-플루오로페닐)포스핀(0.128g, 0.405mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 45분 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 에테르(10mL)에 현탁시켰다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.132g, 83%, 대략 6mol%의 DMF 및 대략 3mol%의 트리스(4-플루오로페닐)포스핀을 함유함)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.05$ 분; MS m/z 198 (M+H)⁺.

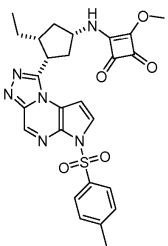
[1763] 제조 #28*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드



[1764]

[1765] DCM(1.5mL) 중의 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민(115mg, 0.271mmol, 제조 #BB.1*)의 용액에 DIEA(0.071mL, 0.406mmol)에 이어 2-메틸프로판-2-설폰아미드 클로라이드(0.037mL, 0.298mmol)를 첨가하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(10mL) 및 수성 포화 NaHCO₃(10mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 DCM(1.5mL)에 용해시키고, 새로 제조된 m-클로로퍼벤조산 용액(0.271mL, 0.271mmol, DCM 중 1M)을 첨가하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(10mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(10mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 실리카 겔 상에서 EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드(95mg, 수율 64%)를 오일로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.40$ 분; MS m/z : 545 (M+H)⁺.

[1766] 제조 #29*: 3-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온

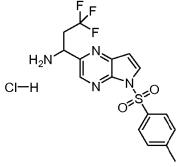


[1767]

[1768] MeOH(3mL) 중의 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민(0.40g, 0.942mmol, 실시예 #8 단계 M)의 용액에 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(0.14g, 0.98mmol) 및 DIEA(0.18mL, 1.0mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 약 16.5시간 동안 교반하였다.

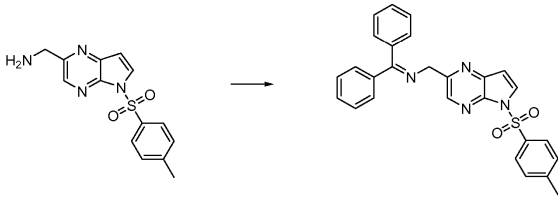
이어서, 상기 반응 혼합물로부터의 고체를 차가운 MeOH(약 4°C, 10mL)로 세척하면서 진공 여과에 의해 수집하고, 약 60°C의 진공 오븐에서 건조시켜 조약한 3-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(0.36g, 73%, 순도 90%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.13$ 분; MS m/z: 535 (M+H)⁺.

[1769] 제조 #30: 3,3,3-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로판-1-아민 하이드로클로라이드



[1770]

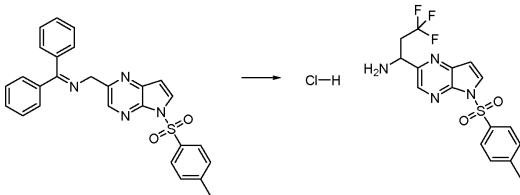
[1771] 단계 A: N-(디페닐메틸렌)-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민



[1772]

[1773] DCM(30mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민(2.00g, 6.61mmol, 실시예 #5 단계 C)의 용액에 디페닐메탄아민(1.16mL, 6.61mmol)을 첨가하였다. 약 2일 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 N-(디페닐메틸렌)-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민(2.75g, 89%)을 발포체로서 제공하고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.02$ 분; MS m/z: 467 (M+H)⁺.

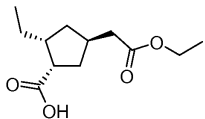
[1774] 단계 B: 3,3,3-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로판-1-아민, 하이드로클로라이드



[1775]

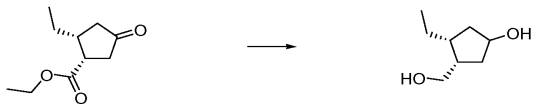
[1776] 약 -78°C에서 THF(3mL) 중의 N-(디페닐메틸렌)-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민(0.722g, 1.55mmol)의 용액에 NaHMDS(THF 중 0.5M, 1.55mL, 1.55mmol)를 첨가하였다. 약 30분 후, 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄(1.51mL, 15.5mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 밤새 서서히 승온시켰다. 약 15시간 후, EtOAc(30mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(30mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 EtOAc/헵탄(20-50%)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 조약한 알킬화 이민을 제공하였다. 상기 이민을 이소프로필 아세테이트(30mL)에 용해시키고, 진한 HCl(0.50mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 회전 증발기에서 1시간 동안 회전시킨 후, 대략 10mL로 부분 농축하였다. 추가의 이소프로필 아세테이트(30mL)를 첨가하고, 용매를 대략 10mL가 남을 때까지 진공하에 부분적으로 제거하였다. Et₂O(30mL)를 첨가하고, 상기 용액을 약 30분 동안 숙성시켰다. 수득된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 3,3,3-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)프로판-1-아민 하이드로클로라이드(0.150g, 23%)를 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.88$ 분; MS m/z 385 (M+H)⁺.

[1777] 제조 #31: (1S,2R,4R)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실산



[1778]

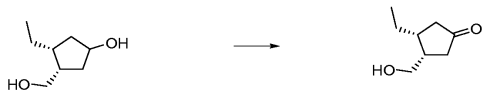
[1779] 단계 A: (3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜타놀



[1780]

[1781] 약 -78℃에서 THF(100mL) 중의 (1S,2R)-에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(5g, 27.1mmol, 실시예 #22 단계 B)의 용액에 LAH(THF 중 2M, 54.3mL, 109mmol)를 첨가하였다. 약 1시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 승온시켰다. 약 4시간 후, 물(4.8mL), 이어서 수성 NaOH(15% w/v, 4.8mL), 이어서 물(9.6mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 15시간 후, 무수 Na₂SO₄를 첨가하고, 상기 슬러리를 여과하고, 진공하에 농축하여 조약한 (3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜타놀(3.9g, 100%)을 오일로서 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.40분; MS m/z: 145 (M+H)⁺.

[1782] 단계 B: (3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜타논



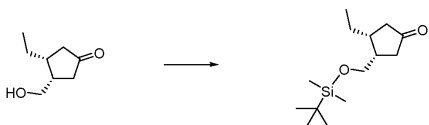
[1783]

[1784] MeCN(70mL) 및 물(30.0mL) 중의 (3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜타놀(4.00g, 27.7mmol)의 용액에 브롬산칼륨(1.487mL, 29.1mmol) 및 CAN(0.760g, 1.387mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 80℃로 가열하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et₂O(100mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수(30mL)로 세척하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 EtOAc/헵탄(20-60%)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜타논(2.4g, 61%)을 오일로서 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1785]

[1786] 단계 C: (3S,4R)-3-((3급-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-에틸사이클로펜타논



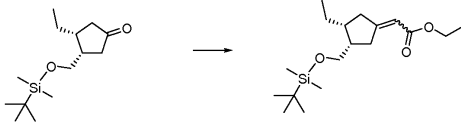
[1787]

[1788] DMF(30mL) 중의 (3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜타논(2.60g, 18.3mmol)의 용액에 이미다졸(1.87g, 27.4mmol)에 이어 3급-부틸클로로디메틸 실란(3.03g, 20.1mmol)을 첨가하였다. 약 4시간 후, 헵탄(50mL)을 첨가하였다. 헵탄 층을 제거하고, 염수로 세척하였다. 염수 층을 DMF 층과 합하고, EtOAc/헵탄(1:1, 30mL)으로 추출하였다. 헵탄 층과 EtOAc 층을 합하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 EtOAc/헵탄(0-30%)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3S,4R)-3-((3급-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-에틸사이클로펜타논(3.5g, 75%)을 무색 오일로서 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 5H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.43 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

[1789]

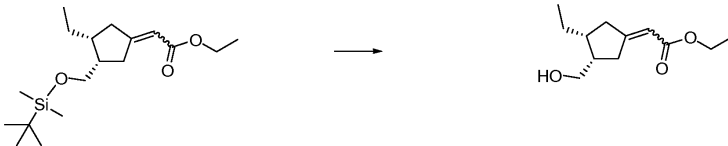
[1790] 단계 D: 에틸 2-((3S,4R)-3-((3급-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-에틸사이클로펜틸리덴)아세테이트



[1791]

[1792] THF(50mL) 중의 NaH(광유 중의 60% 분산액, 0.608g, 15.2mmol)의 슬러리에 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(3.25mL, 16.2mmol)를 첨가하였다. 약 30분 후, 상기 포스포네이트 용액을 (3S,4R)-3-((3급-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-에틸사이클로펜탄온(2.6g, 10.14mmol)으로 충전된 플라스크에 첨가하였다. 약 20시간 후, EtOAc(20mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(20mL)을 첨가하였다. 유기 층을 진공하에 농축하여 제거하고, 실리카 겔 상에서 EtOAc/헥산(20-60%)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-((3S,4R)-3-((3급-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-에틸사이클로펜틸리덴)아세테이트(3.3g, 100%)를 오일로서 제공하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.91, 3.96분; MS m/z: 327 (M+H)⁺.

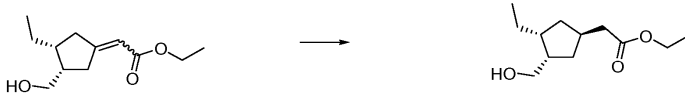
[1793] 단계 E: 에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸리덴)아세테이트



[1794]

[1795] THF(20mL) 중의 에틸 2-((3S,4R)-3-((3급-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-에틸사이클로펜틸리덴)아세테이트(1.00g, 3.06mmol)의 용액에 TBAF(THF 중 1M, 4.59mL, 4.59mmol)를 첨가하였다. 6시간 후, EtOAc 및 물을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸리덴)아세테이트(0.620g, 95%)를 오일로서 제공하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.96, 2.08분; MS m/z: 213 (M+H)⁺.

[1796] 단계 F: 에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)아세테이트



[1797]

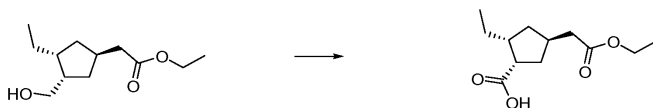
[1798] DCM(3mL) 중의 에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸리덴)아세테이트(0.160g, 0.754mmol)의 용액에 크랩트리 촉매(Crabtree's catalyst)(0.030g, 0.038mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5분 동안 수소로 살포하고, 벌룬을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 약 24시간 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 EtOAc/헥산(30-80%)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)아세테이트(0.140g, 87%)를 오일로서 제공하였다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 - 3.64 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.32 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1799]

[1800] 단계 G: (1S,2R,4R)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실산



[1801]

[1802] MeCN(2mL), 물(4mL) 및 EtOAc(2mL) 중의 에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)아세테이트(0.140g, 0.653mmol)의 용액에 과요오드산나트륨(0.349g, 1.633mmol)에 이어 염화루테늄(III) 수화물

(0.0015g, 0.0065mmol)을 첨가하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(20mL) 및 물(10mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리시키고, 수성 NaOH(1N, 10mL)로 추출하였다. 수성 층의 pH를 진한 HCl에 의해 약 1로 조절하고, EtOAc(20mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 진공하에 농축하여 (1S,2R,4R)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실산(0.150g, 101%)을 오일로서 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

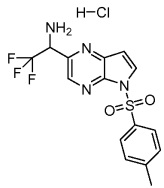
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 10.68 (bs, 1H), 4.13

(q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 2.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (ddd, J = 13.5, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.81 (dt, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 3H), 1.31 – 1.27 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H), (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1803]

[1804]

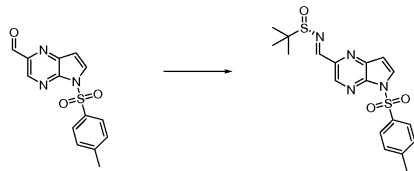
제조 #32: 2,2,2-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에탄아민, 하이드로클로라이드



[1805]

[1806]

단계 A: (S,E)-2-메틸-N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸렌)프로판-2-설피아미드



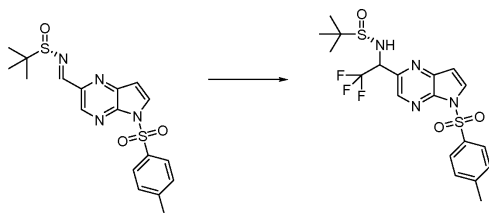
[1807]

[1808]

주위 온도에서 DCM(20mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카브알데하이드(8.66g, 28.7mmol, 제조 #12 단계 B) 및 (S)-2-메틸프로판-2-설피아미드(4.18g, 34.5mmol)의 용액에 무수 분말화 황산구리(II)(13.8g, 86mmol)를 첨가하였다. 약 20시간 후, 상기 반응 혼합물을 여과하고, 부분적으로 진공하에 농축하였다. 헵탄을 상기 용액에 첨가하고, 수득된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 (S,E)-2-메틸-N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸렌)프로판-2-설피아미드(11.5g, 99%)를 고체로서 제공하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.50분; MS m/z: 405 (M+H)⁺.

[1809]

단계 B: (S)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에틸)프로판-2-설피아미드



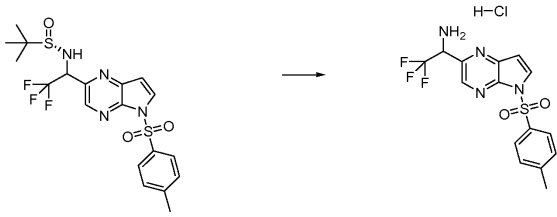
[1810]

[1811]

4Å 분자체(5g) 및 테트라메틸-암모늄 플루오라이드(0.553g, 5.93mmol)로 충전된 건조 플라스크에 THF(20mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반한 후, 이것을 약 -78°C로 냉각시키고, THF(10mL) 중의 (S,E)-2-메틸-N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸렌)프로판-2-설피아미드(1.20g, 2.97mmol)의 용액을 첨가하였다. 약 15분 후, 트리메틸(트리플루오로메틸)실란(0.877mL, 5.93mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 -35 내지 -45°C로 승온시켰다. 약 3시간 후, 상기 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 수성 NH₄Cl을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. EtOAc(30mL) 및 염수(30mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 조약한 (S)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)에틸)프로판-2-설피아미드(1.4g, 99%)를 발포체로서 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.49분; MS m/z 475

(M+H)⁺.

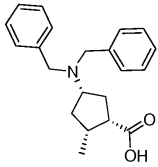
[1812] 단계 C: 2,2,2-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)에탄아민 하이드로클로라이드



[1813]

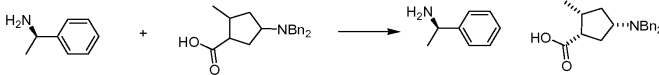
[1814] MeOH(20mL) 중의 (S)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)에틸)프로판-2-실핀아미드(1.40g, 2.95mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 7.38mL, 29.5mmol)을 첨가하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 부분적으로 진공하에 농축시키고, 고체가 형성되기 시작할 때까지 Et₂O로 희석시켰다. 약 30분 후, 수득된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 2,2,2-트리플루오로-1-(5-토실-5H-피콜로[2,3-b]피라진-2-일)에탄아민 하이드로클로라이드(0.840g, 70%)를 고체로서 제공하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.16분; MS m/z 371 (M+H)⁺.

[1815] 제조 #33: (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산



[1816]

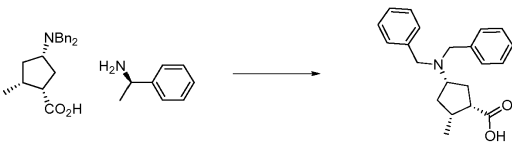
[1817] 단계 A: (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트 · (R)-1-페닐에탄아민



[1818]

[1819] THF(8.0L) 중의 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(1240g, 1499mmol, 실시예 #24 단계 H 및 디벤질아민과 함께 X 및 TT를 사용하여 제조됨)의 용액에 (R)-(+)-1-페닐에탄아민(0.193L, 1499mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 승온시켜 고체를 용해시킨 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 약 15시간 후, 상기 반응 혼합물을 여과하고, THF(800mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트 · (R)-1-페닐에탄아민(565g, 85%, 97.5% ee)을 수득하였다: LC/MS (표 2, 방법 70) R_t = 8.49분. 상기 모액을 농축하였다. 상기 잔류물을 THF(1L)에 용해시키고, 가열하여 고체를 용해시키고, 주위 온도로 냉각시켰다. 약 15시간 후, 상기 반응 혼합물을 여과하고, THF(800mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 추가의 (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트 · (R)-1-페닐에탄아민(78.5g, 12%, 95.2% ee)을 수득하였다: HPLC (표 2, 방법 70) R_t = 8.57분

[1820] 단계 B: (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산

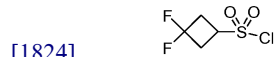


[1821]

[1822] 물(500mL)을 함유하는 플라스크에 인산(11.40mL, 196mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 약 5분 동안 교반하였다. (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트 · (R)-1-페닐에탄아민(83g, 187mmol)을 상기 용액에 소량씩 첨가하였다. MTBE(500mL)를 첨가하고, 상기 내용물을 잘 혼합하여 고체를 용해시켰다. 상을 침전시키고, 분리시켰다. 수성 층을 MTBE(150mL)로 역 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실

산(60g, 99%)을 오일로서 수득하였다: HPLC (표 1, 방법 x) $R_t = 4.57$ 분.

[1823] 제조 #34: 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-설포닐 클로라이드



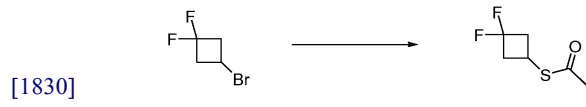
[1825] 단계 A: 3-브로모-1,1-디플루오로사이클로부탄



[1827] 약 0°C에서 DCM(375mL) 중의 3-브로모사이클로부탄(18.0g, 121mmol, 문헌(참조: J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2481)에 기재된 바와 같이 제조됨)의 격렬하게 교반된 용액에 DAST(36.9mL, 279mmol)를 첨가 깔대기를 통해 약 1시간에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 2시간 및 주위 온도에서 약 14시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응물을 얼음/아세톤 욕에서 약 -5°C로 냉각시키고, NaHCO₃ 포화 수용액(400mL)을 첨가 깔대기를 통해 적가하였다. 잔류하는 2중층을 약 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분배시키고, 수성 층을 DCM(4 x 200mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압(최대 180mm Hg, 30°C 수욕)하에 제거하여 3-브로모-1,1-디플루오로사이클로부탄(15.3g, 59%)을 담갈색 오일 생성물로서 수득하였다:

[1828] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 - 4.14 (m, 1H), 3.35 - 3.16 (m, 2H), 3.06 - 2.87 (m, 2H).

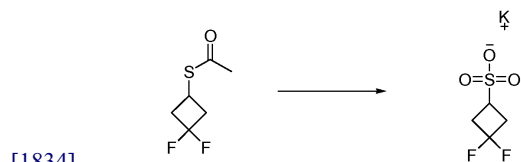
[1829] 단계 B: S-3,3-디플루오로사이클로부틸 에탄티오에이트



[1831] DMSO(24.6mL) 중의 3-브로모-1,1-디플루오로사이클로부탄(13.8g, 64.7mmol)의 용액에 칼륨 티오아세테이트(22.2g, 194mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 약 16시간 동안 약 45°C에서 가열하였다. 물(20mL) 및 Et₂O(50mL)를 첨가하였다. 층을 분배시키고, 수성 층을 Et₂O(7 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압(최대 60mm Hg, 30°C 수욕)하에 제거하여 조약한 S-3,3-디플루오로사이클로부틸 에탄티오에이트(13.09g, 78%)를 오일로서 수득하였다:

[1832] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3.84 - 3.69 (m, 1H), 3.14 (ddd, J = 13.0, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

[1833] 단계 C: 칼륨 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-설포네이트

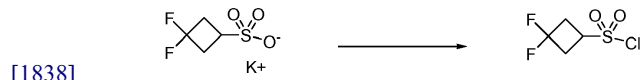


[1835] 아세트산(100mL) 중의 조약한 S-3,3-디플루오로사이클로부틸 에탄티오에이트(13.0g, 39.1mmol)의 용액에 H₂O₂(24.0mL, 235mmol, 물 중 30%)를 첨가하였다. 약 4시간 후, 반응 혼합물을 환류시키기에 충분한 열을 발생시키는 발열이 나타났다. 약 20시간 후, 상기 반응 혼합물을 톨루엔(500mL)으로 희석시키고, 부분적으로 진공하에 농축하였다. 이 과정을 반복하였다(5회). 상기 용액을 EtOH(약 500mL)로 희석시키고, KOH(4.4g, 78mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고, 패기시켰다. 추가의 KOH(4.4g, 78mmol)를 상기 여액에 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 상기 용액을 부분적으로 진공하에 농축하였다. 상기 용액을 EtOH(대략 500mL)로 희석시키고, 다시 부분적으로 농축하였다(3회). 상기 침전

물을 여과에 의해 수집하였다. 최종 2회 수집된 고체를 진공하에 건조시키고 합하여 칼륨 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-설포네이트(3.5g, 42.6%)를 제공하였다. 추가의 KOH(4.39g, 78mmol) 및 상기 용액을 부분적으로 진공하에 농축하였다. 상기 용액을 EtOH(대략 500mL)로 희석시키고, 다시 농축하였다(3회). 수득된 고체를 여과에 의해 수집하여 칼륨 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-설포네이트(1.6g, 19%)를 제공하였다:

[1836] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.01 (ddd, $J = 13.5, 6.3, 2.5$ Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H).

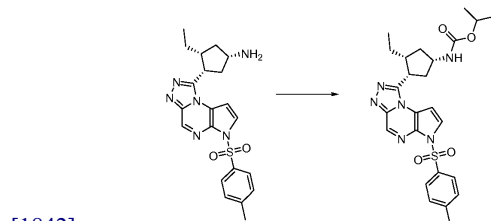
[1837] 단계 D: 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-설포닐 클로라이드



[1839] 염화티오닐(2.60mL, 35.7mmol) 중의 칼륨 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-설포네이트(0.250g, 1.189mmol)의 현탁액에 DMF(3방울)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 21시간 동안 약 60°C로 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 추가로 후처리 또는 정제하지 않고 후속 반응에 사용하여 조약한 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-설포닐 클로라이드(0.227g, 100%)를 생성물로서 수득하였다.

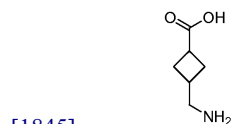
[1840] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.1, 7.6$ Hz, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 2H).

[1841] 제조 #35: 이소프로필 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트



[1843] THF(2mL) 중의 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민(0.080g, 0.19mmol, 제조 #BB.1*)의 용액에 TEA(0.079mL, 0.565mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 주위 온도에서 약 10분 동안 교반하였다. 상기 반응물에 이소프로필 클로로포르메이트(톨루엔 중 1M, 0.18mL, 0.18mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, DCM(5mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (2mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수(2mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 이소프로필 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트(0.080g, 60%)를 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.33$ 분; MS m/z : 511 (M+H)⁺.

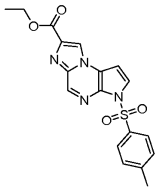
[1844] 제조 #36: 3-(아미노메틸)사이클로부탄카복실산



[1846] 10% 탄소 담지 팔라듐(0.20g, 0.19mmol)으로 충전된 플라스크에 MeOH(100mL) 중의 벤질 3-(아지도메틸)사이클로부탄카복실레이트(2.00g, 8.15mmol, 벤질 3-(하이드록시메틸)사이클로부탄카복실레이트(Parkway Scientific)로부터 IIII; 아지도화나트륨과 함께 JJJJ를 사용하여 제조됨)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소로 살포하고, 별론을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반한 다음, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 진공하에 농축시켜, 조약한 3-(아미노메틸)사이클로부탄카복실산(1.08g, 100%)를 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다: LC/MS (표 1, 방법 r) R_t

= 2.41분 (ELSD); MS m/z: 130 (M+H)⁺.

[1847] 제조 #37: 에틸 3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-7-카복실레이트

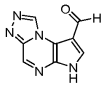


[1848]

[1849] 3-브로모-2-옥소-프로피온산 에틸 에스테르(0.090mL, 0.72mmol)를 질소하에 5-토실-5H-피롤로[3,2-b]피라진-2-아민(0.180g, 0.624mmol, 실시예 #3 단계 E 및 HCl로부터 E를 사용하여 제조됨) 및 1,4-디옥산(3.5mL)의 혼합물에 첨가하였다. 약 3일 후, 휘발 물질을 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 Et₂O(5mL)에 슬러리화한 다음 여과하여 황갈색 분말을 수득하였다. 상기 고체를 질소하에 MeCN(3.50mL)에 슬러리화하였다. PFPAA(0.40mL, 2.1mmol)를 첨가하였다. 약 30분 후, 휘발 물질을 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 DCM(20mL)에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃/물(2:1, 20mL)로 세척하였다. 수성 층을 DCM(20mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 20-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-7-카복실레이트(0.181g, 75%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.70분; MS m/z: 385 (M+H)⁺.

[1850] 제조 #38: 6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카브알데하이드

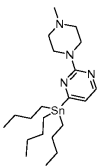
[1851]



[1852] 물(1.0mL)을 6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.200g, 1.26mmol, 제조 #BBBBB.1 및 NaOH로부터 D를 사용하여 제조됨) 및 헥사메틸렌테트라민(0.264g, 1.89mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 아세트산(0.5mL)을 첨가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉시키고, 상기 혼합물을 약 100℃로 승온시켰다. 약 8시간 후, 상기 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 약 13시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 약 0℃로 냉각시켰다. 수득된 혼합물을 물(1mL)로 희석시킨 다음, 물로 세정하면서 여과하였다. 상기 고체를 건조시켜 6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카브알데하이드(0.041g, 18%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.23분; MS m/z 188 (M+H)⁺.

[1853] 제조 #39: 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리부틸스탄닐)피리미딘

[1854]



[1855] 1-메틸피페라진(0.160mL, 1.44mmol)을 질소하에 2-(메틸설포닐)-4-(트리부틸스탄닐)피리미딘(0.250g, 0.481mmol, 문헌(참조: Majeed, A. J., et al. Tetrahedron 1989, 45, 993-1006)에 기재된 바와 같이 합성됨) 및 1,4-디옥산(1.0mL)의 용액에 첨가하였다. 약 2시간 후, 상기 용액을 약 50℃로 승온시켰다. 약 30분 후, 상기 용액을 약 80℃로 승온시켰다. 약 30분 후, 환류 응축기를 부착시키고, 상기 용액을 약 100℃로 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 갈색 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 물(5mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(2 x 5mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 상기 잔류물을 2-10% MeOH/DCM의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리부틸스탄닐)피리미딘(0.127g, 56%)을 수득하였다:

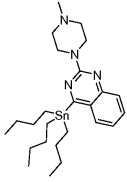
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 4H), 2.63 - 2.48 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.70 - 1.43 (m, 6H), 1.42 - 1.20 (m, 6H), 1.18 - 0.97 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H).

[1856]

[1857]

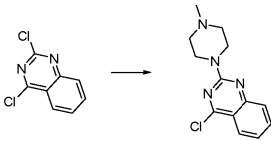
제조 #40: 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리부틸스탄닐)퀴나졸린



[1858]

[1859]

단계 A: 4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린



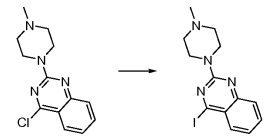
[1860]

[1861]

2,4-디클로로퀴나졸린(2.00g, 10.1mmol, 문헌(참조: Prasad, M., et al. Org. Process Res. Dev. 2004, 8, 330-340)에 기재된 바와 같이 제조됨)을 1,4-디옥산(20.0mL)에 슬러리화하였다. 1,4-디메틸피페라진(1.44mL, 10.6mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 CEM 마이크로웨이브로 약 5분 동안 약 150°C에서 가열하였다. 상기 재료를 포화 수성 NaHCO₃/물(1:1, 150mL)에 부었다. 상기 혼합물을 EtOAc(5 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기물에 실리카 겔 20g을 첨가하고, 휘발 물질을 감압하에 제거하였다. 수득된 고체를 2-10% MeOH/DCM의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린(1.36g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.51분; MS m/z 263 (M+H)⁺.

[1862]

단계 B: 4-요오도-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린



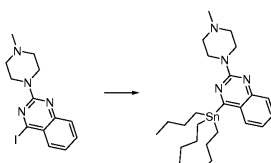
[1863]

[1864]

요오드화수소(55% 수용액, 4.00mL, 29.3mmol)를 주위 온도의 수욕에서 냉각시키면서 공기하에 4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린(1.36g, 5.18mmol)에 서서히 첨가하였다. 약 5분 후, 상기 욕을 제거하고, 상기 반응 용기를 알루미늄 호일로 감싸고, 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 5시간 동안 교반하였다. DCM(4.0mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 약 39시간 동안 교반하였다. 요오드화수소(55% 수용액, 8.0mL, 110mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 71시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(200mL) 및 EtOAc(200mL)에 서서히 첨가하였다. 퀀칭을 완료한 후, 층을 분리하였다. 상기 유기물을 포화 수성 NaHCO₃/물(1:1, 200mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 2-5% MeOH/DCM의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-요오도-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린 대 4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린의 3:1 혼합물(1.18g, 69%)을 수득하였다. 4-요오도-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.55분; MS m/z 355 (M+H)⁺.

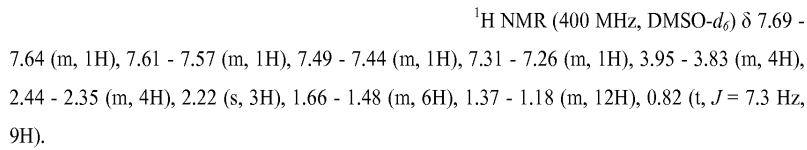
[1865]

단계 C: 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리부틸스탄닐)퀴나졸린



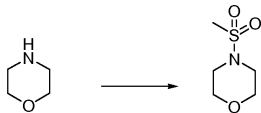
[1866]

[1867] 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 아세테이트(0.063g, 0.085mmol)를 질소하에 4-요오도-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린:4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린의 3:1 혼합물(0.300g)에 첨가하였다. 비스(트리부틸주석)(0.855mL, 1.69mmol)을 첨가하였다. TBAF(THF 중 1.0M 용액, 2.54mL, 2.54mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 20분 동안 질소로 퍼징한 다음, 주위 온도에서 질소하에 약 7시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃/물(1:1, 20mL) 및 EtOAc(50mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하고, 층을 분리하고, 유기물을 물(2 x 10mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 5-10% MeOH/DCM의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 점성의 갈색 고체를 수득하였다. 상기 재료를 EtOAc(10mL)에 용해시키고, 물(2 x 5mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리부틸스탄닐)퀴나졸린:4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린의 1:1 혼합물(0.058g, 17%)을 수득하였다. 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리부틸스탄닐)퀴나졸린:



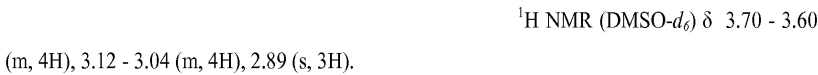
[1868]

[1869] 제조 #41: 4-(메틸설포닐)모르폴린



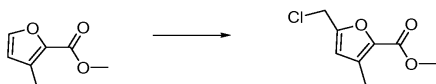
[1870]

[1871] DCM(40mL) 중의 모르폴린(2.00mL, 22.96mmol)의 용액에 약 -20℃에서 TEA(3.20mL, 22.96mmol)를 첨가한 다음, 약 -20℃에서 메탄설포닐 클로라이드(2.68mL, 34.4mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -20℃에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 승온시켰다. 상기 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(100mL) 및 DCM(3 x 50mL)로 분배시켰다. 합한 유기 층을 농축하고, 0-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(메틸설포닐)모르폴린(3.95g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다:



[1872]

[1873] 제조 #42: 메틸 5-(클로로메틸)-3-메틸푸란-2-카복실레이트

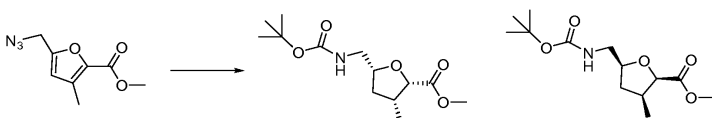


[1874]

[1875] DCM(285mL) 중의 메틸 3-메틸푸란-2-카복실레이트(8.00g, 57.1mmol)의 용액에 염화아연(2.14g, 15.7mmol) 및 파라포름알데하이드(2.2mL, 82mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 약 35℃로 승온시켰다. 상기 반응 혼합물을 통해 약 20분 동안 HCl 기체를 버블링시켰다. 상기 혼합물을 물(50mL) 및 DCM(3 x 30mL)으로 분배시켰다. 합한 유기 층을 농축하고, 0-50% EtOAc/헵탄의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 5-(클로로메틸)-3-메틸푸란-2-카복실레이트(8.24g, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.69분; MS m/z: 189 (M+H)⁺.

[1876]

제조 #43: 시스-메틸 5-((3급-부톡시카보닐아미노)메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-카복실레이트



[1877]

[1878] MeOH(50mL) 중의 메틸 5-(아지도메틸)-3-메틸푸란-2-카복실레이트(3.10g, 15.88mmol, 제조 #42 및 아지드화나트륨으로부터 일반적 공정 JJJJ를 사용하여 제조됨)의 용액을 50mL 압력 병에서 5% Rh/C(0.31g, 3.01mmol) 및

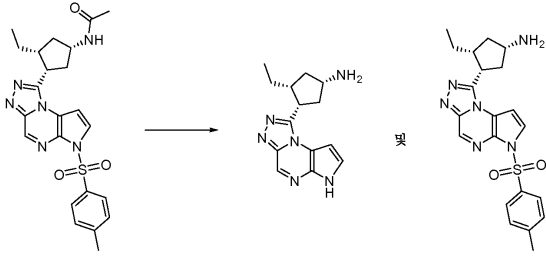
다-3급-부틸 디카보네이트(4.16g, 19.06mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40psi의 수소하에 약 50℃에서 약 3.5일 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 나일론 막을 통해 여과하였다. 유기 용매를 감압하에 농축하여 시스-메틸 5-((3급-부톡시카보닐아미노)메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-카복실레이트(4.19g, 81%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.70 (s, 1H), 4.43 – 4.46 (d, 1H), 4.28 – 4.12 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50 – 3.30 (m, 2H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 1.95 – 2.05 (m, 1H), 1.65 – 1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.03 – 0.97 (d, 3H).

[1879]

[1880]

제조 #44: (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 및 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민



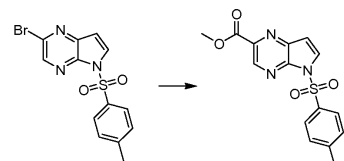
[1881]

[1882]

N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄일)아세트아미드(5.0g, 10.7mmol, 실시예 #8 단계 L) 및 THF(110mL)의 혼합물에 수성 HCl(6N, 63mL, 375mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 20시간 동안 약 95℃에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 수득된 갈색 잔류물에 DCM(100mL)을 첨가하고, 상기 용액을 포화 NaHCO₃(3 x 50mL)로 세척하였다. 수성 부분을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 실리카 겔 상에서 0-100% DCM/MeOH/NH₄OH(950:45:5)로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여, H-NMR을 근거로 1:10 비의 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 및 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민의 혼합물(3.2g, 70%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.75분; MS m/z: 425 (M+H)⁺.

[1883]

제조 #45: 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트

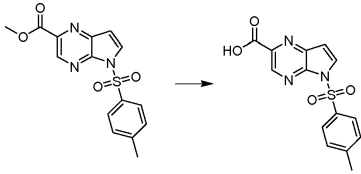


[1884]

[1885]

5L 환저 플라스크 내에서 DMF(2.50L) 중의 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(50.0g, 142mmol, 실시예 #7, 단계 B)의 주황색 용액에 CO를 약 2분 동안 버블링하였다. 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) 디클로라이드(9.96g, 14.2mmol), TEA(59mL, 423mmol) 및 MeOH(173.0mL, 4259mmol)를 첨가하고, 상기 플라스크에 CO의 별론을 설치하였다. 상기 혼합물을 CO 분위기(1기압)하에 약 95℃에서 가열하였다. 밤새 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 냉각시키고, 얼음물(3.2L)에 부었다. 상기 혼합물을 약 10분 동안 교반하고, 침전물을 물로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 1시간 동안 건조시켰다. 상기 조각한 재료를 DCM에 용해시키고, 잔류하는 물로부터 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔을 첨가하고, 감압하에 농축하여 크로마토그래피에 대해 준비시켰다. 상기 조각한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부형제로서의 5mL DCM과 함께 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(40.7g, 86%, 순도 93%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.35분; MS m/z 332 (M+H)⁺.

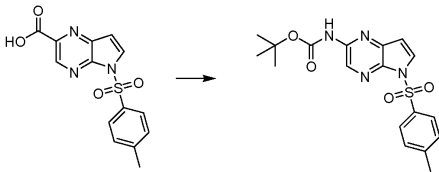
[1886] 제조 #46: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산



[1887]

[1888] HCl(6N 수성, 714mL)을 2L 환저 플라스크 내에서 1,4-디옥산(715mL) 중의 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(17.8g, 53.6mmol, 제조 #45)의 황색 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 약 16시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산(14.4g, 85%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.63$ 분; MS m/z 316 (M-H)⁻.

[1889] 제조 #47: 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트



[1890]

[1891] 500mL 환저 플라스크에, t-BuOH(200mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산(14.4g, 45.3mmol, 제조 #46), 디페닐포스포릴 아지드(9.78mL, 45.3mmol) 및 TEA(13.9mL, 100mmol)를 가하여 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 혼합물을 약 16시간 동안 약 70°C에서 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 불용성 재료를 여과 제거하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조악한 재료를 헵탄 중의 25-60% EtOAc로 30분에 걸쳐 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(9.75g, 54%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.79$ 분; MS m/z 389 (M+H)⁺.

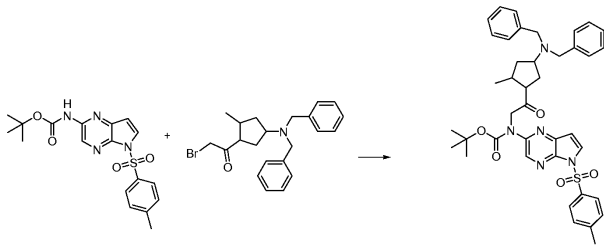
[1892] 제조 #48: 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온



[1893]

[1894] 염화옥살릴(4.37mL, 49.9mmol)을 DCM(100mL) 중의 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸카복실산(7.34g, 22.7mmol, 실시예 #7, 단계 I)의 용액에 서서히 첨가한 후(주: 온화한 기체 방출), DMF(0.26mL, 3.41mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 베이지색의 무정형 고체를 수득하고, 이것을 THF 및 MeCN(1:1, 100mL)에 용해시키고, 약 0°C에서 THF 및 MeCN(1:1, 100mL) 중의 트리메틸실릴디아조메탄(Et₂O 중 2M, 39.7mL, 79mmol)의 용액에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 3시간 동안 교반한 다음, HBr(48% 수성, 25mL, 221mmol)을 적가하여 퀀칭시켰다. 수득된 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(300mL)을 적가하여 중성화하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 5% 내지 45% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온(6.3g, 69%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.90$ 분; MS m/z 400, 402 (M+H)⁺.

[1895] 제조 #49: 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트



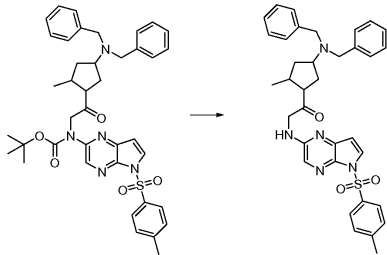
[1896]

[1897]

DMF(5mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(0.59g, 1.519mmol, 실시예 #7, 단계 C)의 용액을 약 0°C에서 DMF(5mL) 중의 NaH(광유 중의 60% 분산액, 0.058g, 1.45mmol)의 현탁액에 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반한 다음, 약 0°C에서 DMF(10mL) 중의 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온(0.73g, 1.8mmol)의 용액에 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 1시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(각 100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트(1.04g, 97%)를 황색의 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.30분; MS m/z 708 (M+H)⁺.

[1898]

제조 #50: 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온



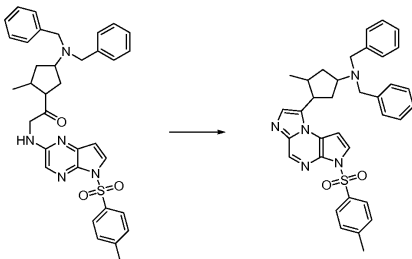
[1899]

[1900]

3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트(6.19g, 8.75mmol, 제조 #49)를 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 25mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(각 100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수(80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.2g, 98%)을 갈색의 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.00분; MS m/z 608 (M+H)⁺.

[1901]

제조 #51: N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민

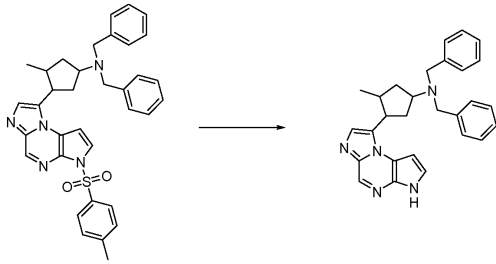


[1902]

[1903]

1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.32g, 8.75mmol, 제조 #50) 및 로슨 시약(1.88g, 4.64mmol)의 혼합물을 약 2시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 로슨 시약(1.88g, 4.64mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(4.47g, 87%)을 갈색의 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.99분; MS m/z 590 (M+H)⁺.

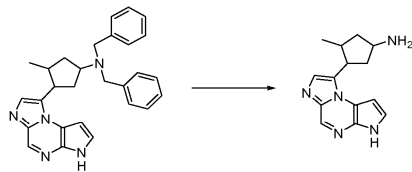
[1904] 제조 #52: N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민



[1905]

[1906] N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄-아민(4.47g, 7.58mmol, 제조 #51)을 1,4-디옥산(40mL)에 용해시켰다. NaOH(2N 수성, 4mL)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 80분 동안 약 90°C에서 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 포화 수성 NH₄Cl(70mL)로 처리하고, DCM(2 x 60mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(70mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄-아민(1.84g, 56%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.31분; MS m/z 436 (M+H)⁺.

[1907] 제조 #53: 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민



[1908]

[1909] EtOH(50mL) 중의 N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로-펜탄아민(1.84g, 4.22mmol, 제조 #52)의 혼합물에 20wt% C 담지 Pd(OH)₂(0.43g, 0.61mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 파르 진탕기(Parr shaker)에서 약 50psi의 수소 압력하에 약 50°C에서 약 2시간 동안 진탕시켰다. 상기 촉매를 셀라이트[®] 패드를 사용하여 여과 제거하고, 20wt% C 담지 Pd(OH)₂(0.43g, 0.61mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 파르 진탕기에서 약 50psi의 수소 압력하에 약 50°C에서 약 16시간 동안 진탕시켰다. 상기 촉매를 셀라이트[®] 패드를 사용하여 여과 제거하고, 20wt% C 담지 Pd(OH)₂(0.43g, 0.61mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 파르 진탕기에서 약 50psi의 수소 압력하에 약 50°C에서 약 4시간 동안 진탕시켰다. 상기 촉매를 셀라이트[®] 패드를 사용하여 여과 제거하고, 상기 여액을 감압하에 농축하여 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민(0.88g, 82%)을 회백색의 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 0.75분 및 0.87분; MS m/z 256 (M+H)⁺.

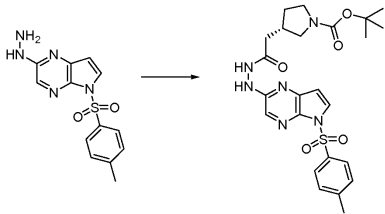
[1910] 일반적 공정 A: 카복실산으로부터 하이드라지드의 형성

[1911] 유기 용매(예: DCM, DMF 또는 THF, 바람직하게는 DMF) 중의 2-하이드라지닐피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량) 및 카복실산(1-2당량, 바람직하게는 1.1-1.3당량)의 혼합물에 커플링제(예: EDC·HCl 또는 HATU)(1.0-2.0당량, 바람직하게는 1.2-1.6당량)를 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA, 2-5당량, 바람직하게는 3-4당량)의 존재 또는 부재하에 첨가한다. 약 20-60°C(바람직하게는 약 주위 온도)에서 약 1-72시간(바람직하게는 2-16시간) 후, 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. DMF가 용매인 경우, 반응물을 먼저 감압하에 농축한다. 방법 1: 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 임의로, 혼합물을 셀라이트[®]를 통해 여과시킨 다음 층을 분리할 수 있다. 이어서, 수성 층을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출시킨다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 2: 반응물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 희석시키고, 물 또는 염수 또는 이들 둘 다로 세척한다. 수성 층을 임의로 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추가로 추출한다. 이어서, 유기 층 또는 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척

하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 3: 반응물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 희석시키고, 물을 첨가한다. 층을 분리하고, 유기 층을 감압하에 농축하고, 크로마토그래피에 의해 직접 정제한다.

[1912] 일반적 공정 A의 예시

[1913] 제조 #A.1*: (S)-3급-부틸 3-(2-옥소-2-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라지닐)에틸)피롤리딘-1-카복실레이트



[1914]

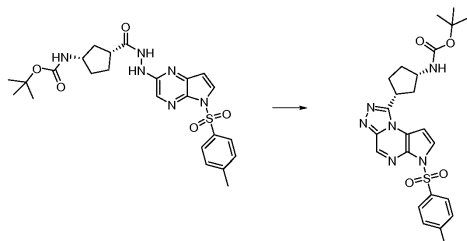
[1915] DMF(33mL) 중의 (S)-3-카복시메틸-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(0.756g, 3.30mmol, AstaTech) 및 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(1.0g, 3.3mmol, 실시예 #1, 단계 D)의 용액에 TEA(1.38mL, 9.89mmol)를 첨가한 후, HATU(1.25g, 3.30mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 15시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(100mL)에 흡수시키고, 물(100mL)로 세척하였다. 유기 부분을 분리하고, 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 (S)-3-급-부틸 3-(2-옥소-2-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라지닐)에틸)피롤리딘-1-카복실레이트를 점성의 갈색 고체(1.90g, 100%)로서 수득하였다. 이 재료를 추가로 정제하지 않고 사용하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.38분; MS m/z: 515 (M+H)⁺.

[1916] 일반적 공정 B: 하이드라지드의 폐환

[1917] 유기 용매(예를 들면 1,4-디옥산) 중의 2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량)의 용액에 염기(예: TEA 또는 DIEA, 1-5당량, 바람직하게는 2-4당량) 및 SOCl₂(1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 1-16시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 약 60-100℃(바람직하게는 약 80℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가한다. 층을 분리하고, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 수성 염기(예: NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축할 수 있다. 방법 2: 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가하고, 유기 층을 임의로 염수 또는 물로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 3: 반응 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 포화 수성 NaHCO₃ 또는 염수 사이에 분배시키고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축한다.

[1918] 일반적 공정 B의 예시

[1919] 제조 #B.1*: 3급-부틸 (1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 카바메이트



[1920]

[1921] 1,4-디옥산(100mL) 중의 3급-부틸 (1S,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(9.30g, 18.1mmol, 실시예 #1 단계 D, 및 (1R,3S)-3-3급-부톡시카보닐아미노사이클로펜탄카

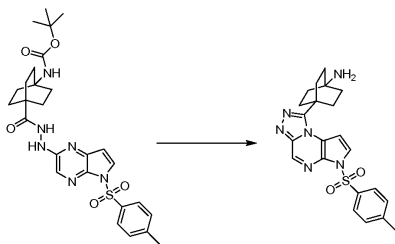
복실산[Peptech]으로부터 A를 사용하여 제조됨)의 용액에 TEA(10.0mL, 72.3mmol) 및 SOCl₂(2.11mL, 28.9mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 1.5시간 동안 약 80℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(200mL) 및 물(200mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 부분을 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 25-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸-(1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트(7.65g, 85%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.37분; MS m/z: 497 (M+H)⁺.

[1922] 일반적 공정 C: Boc-보호 그룹의 소실에 의한 하이드라지드의 폐환

[1923] Boc 보호 그룹을 함유하는 적절하게 치환된 2-하이드라지딜-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량) 및 TEA 또는 DIEA(0-6당량, 바람직하게는 4당량)의 유기 용매(예: 1,4-디옥산 또는 DCM, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중 용액에 SOCl₂(2.0-6.0당량, 바람직하게는 2.5당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 1-8시간(바람직하게는 약 2-4시간) 동안 약 60-120℃(바람직하게는 약 80-90℃)에서 가열한 다음, 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 반응 혼합물을 여과하고, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 세척하여, 목적 화합물을 추가 정제 없이 수득한다. 방법 2: 조약한 재료를 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 방법 3: 반응 혼합물을 염기성 수용액(바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃)으로 세척하고, 여과하여, Boc-탈보호된 목적 화합물을 추가 정제 없이 수득한다. 부분적 Boc-탈보호가 발생한 경우, 여액을 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출하고, 층을 분리하고, 유기 부분을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여, 잔류하는 Boc-보호된 화합물을 수득한다. 상기 수득된 조약한 Boc-보호된 재료 또는 부분적으로 Boc-보호된 재료를 1,4-디옥산 또는 DCM(바람직하게는 1,4-디옥산)에 용해시키고, 유기 용매 중의 HCl 용액(1,4-디옥산 중 1-6N, 바람직하게는 4N HCl)을 첨가하고, 약 1-5시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 약 30-60℃(바람직하게는 약 50℃)로 가열한다. 침전물이 형성되면, 이것을 수집한 다음, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)에 용해시키고, 염기성 수용액(바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃)으로 세척한다. 침전물이 형성되지 않으면, 반응 혼합물을 염기성 수용액(바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃)으로 세척한다. 어느 경우라도, 층을 분리하고, 유기 부분을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[1924] 일반적 공정 C의 예시

[1925] 제조 #C.1 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민



[1926]

[1927] 1,4-디옥산(110mL) 중의 3급-부틸 4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트(6.1g, 11.0mmol, 실시예 #9, 단계 E) 및 TEA(6.1mL, 44.0mmol)의 용액에 SOCl₂(2.0mL, 27.5mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 80℃에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(3 x 50mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 부분을 여과하여 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민을 갈색 고체(1.17g, 24%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.28분; MS m/z: 437 (M+H)⁺. 잔류하는 여액을 EtOAc(10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여, 조약한 3급-부틸 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로

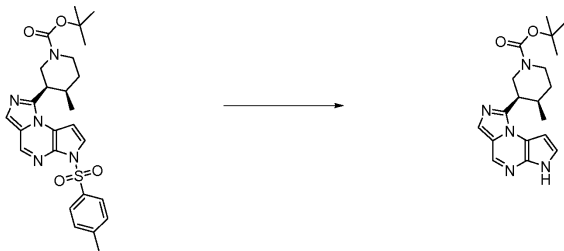
[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트(3.5g)를 수득하였다. 조약한 Boc-보호된 재료를 1,4-디옥산(38mL)에 용해시키고, HCl(1,4-디옥산 중 4N, 8mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 3시간 동안 약 50℃로 가열하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 DCM(50mL)에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃(3 x 20mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 부분을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 추가의 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민을 갈색 고체(2단계에 걸쳐 2.3g, 50%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.28분; MS m/z: 437 (M+H)⁺.

[1928] 일반적 공정 D: 설포아미드의 가수분해

[1929] 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF/MeOH, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 설포아미드(예: 설포닐-보호된 피롤)(바람직하게는 1당량)를 함유하는 플라스크에 수성 염기(예: 수성 Na₂CO₃ 또는 수성 NaOH, 1-30당량, 수성 NaOH의 경우 바람직하게는 2-3당량, 수성 Na₂CO₃의 경우 바람직하게는 15-20당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 25-100℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 1-16시간) 동안 교반한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 수성 염기(예: 수성 Na₂CO₃, 10-20당량, 바람직하게는 10당량 또는 수성 NaOH, 1-5당량, 바람직하게는 1-2당량) 및/또는 공용매(예: EtOH)를 첨가한다. 반응을 약 25-100℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 0.25-3시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 지속시킨다. 추가의 염기 불안정성 그룹(예: 에스테르, 트리플루오로메틸 또는 시아노 그룹)이 존재하는 임의의 경우, 상기 그룹은 또한 가수분해될 수 있다. 상기 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1. 유기 용매를 임의로 감압하에 제거하고, 수용액을 적합한 수성 산(예: 수성 HCl)을 첨가하여 중성화한다. 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 목적 화합물을 수득한다. 방법 2. 유기 용매를 임의로 감압하에 제거하고, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 목적 화합물을 수득한다. 방법 3. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 후속 방법들 중 하나에 의해 직접 정제한다.

[1930] 일반적 공정 D의 예시

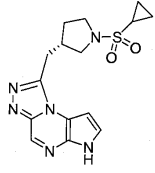
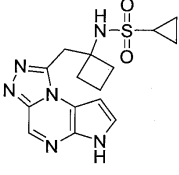
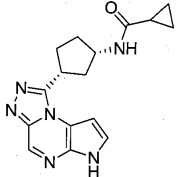
[1931] 제조 #D.1*: (3R,4R)-3급-부틸-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[1932]

[1933] 1,4-디옥산(160mL) 중의 (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(40g, 78mmol, 실시예 #5 단계 H)의 용액에 NaOH(1N 수성, 157mL)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 1시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응물을 수성 HCl(4N, 50mL)로 중성화하였다. 층을 DCM(2 x 300mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(400mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 생성물을 실리카 겔(330g) 상에서 DCM 중의 1-5% MeOH를 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3R,4R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(30g, 99%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.00분; MS m/z: 356 (M+H)⁺.

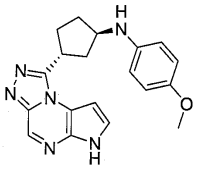
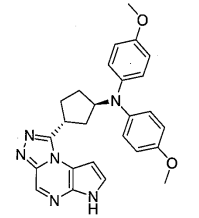
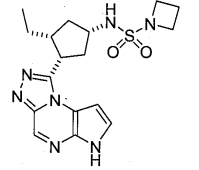
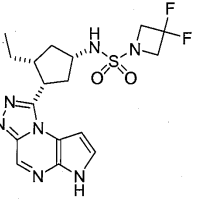
표 D.1 NaOH와 함께 일반적 공정 D를 사용하여 제조된 실시예

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-1-((1-(사이클로프로필설포닐)피롤리딘-3-일)메틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (제조 #A.1로부터 C; 및 사이클로프로판설포닐 클로라이드 및 TEA와 함께 K를 사용하여 제조됨)		D.1.1*	1.34 (a)	347
N-(1-((6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로부틸)-사이클로프로판설펜아미드 (실시예 #1 단계 D 및 2-(1-(3급-부톡시카보닐-아미노)사이클로부틸)아세트산 [문헌(참조: Eur. J. Med. Chem, 1999, 34, 363)에 기재된 바와 같이 제조됨]으로부터 EDC·HCl과 함께 A; TEA와 함께 B; HCl과 함께 E; 사이클로프로판설포닐 클로라이드 및 DIEA와 함께 K를 사용하여 제조됨)		D.1.2	1.60 (a)	347
N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판카복사미드 (제조 #B.1로부터 HCl과 함께 E; 사이클로프로판카복실산, EDC 및 DIEA와 함께 H를 사용하여 제조됨)		D.1.3*	1.15 (c)	311

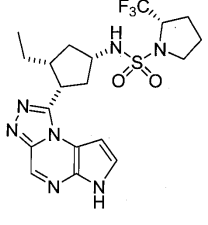
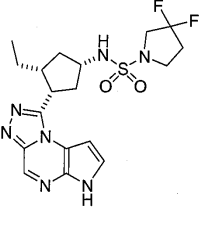
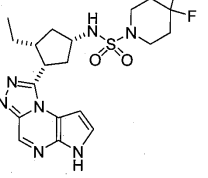
[1934]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-사이클로프로필-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드 (제조 #B.1로부터 HCl과 함께 E; 사이클로프로필아세트산 [Lancaster], EDC 및 DIEA와 함께 H를 사용하여 제조됨)		D.1.4*	1.17 (c)	325
4-플루오로-N-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (실시예 #2 단계 F, 4-플루오로페닐 보론산 및 DIEA와 함께 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.5*	1.91 (a)	337
4-클로로-N-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (실시예 #2 단계 F, 4-클로로페닐보론산 및 DIEA와 함께 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.6*	2.07 (a)	353
3,4-디클로로-N-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (실시예 #2 단계 F, 3,4-디클로로페닐보론산 및 DIEA와 함께 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.7*	2.24 (a)	387

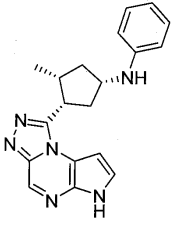
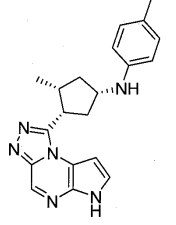
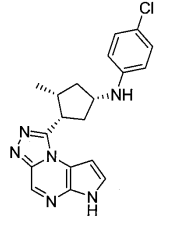
[1935]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-메톡시-N-((1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (실시예 #2 단계 F, 4-메톡시페닐 보른산 및 DIEA와 함께 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.8*	1.74 (a)	349
4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-N-((1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (실시예 #2 단계 F, 4-메톡시페닐 보른산 및 DIEA와 함께 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.9*	2.30 (a)	455
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설폰아미드 (제조 #DD.1)		D.1.10*	1.81 (a)	390
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설폰아미드 (실시예 #8 단계 M, 3,3-디플루오로아제티딘-1-설포닐 클로라이드[3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 [Matrix] 및 DIEA와 함께 CC를 사용하여 제조됨] 및 TEA와 함께 DD를 사용하여 제조됨)		D.1.11*	1.97 (a)	426

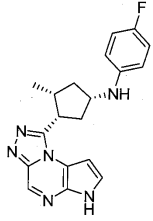
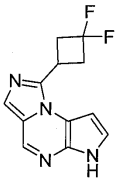
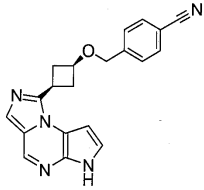
[1936]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>(S)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-설펜아미드 (실시예 #8 단계 M, (S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-설펜일 클로라이드[(S)-(-)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 및 DIEA와 함께 CC를 사용하여 제조됨] 및 TEA와 함께 DD를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.12*	2.13 (a)	472
<p>N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,3-디플루오로피롤리딘-1-설펜아미드 (실시예 #8 단계 M, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-설펜일 클로라이드[3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드 및 DIEA와 함께 CC를 사용하여 제조됨] 및 TEA와 함께 DD를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.13*	1.98 (a)	440
<p>N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-설펜아미드 (실시예 #8 단계</p>		D.1.14*	2.01 (a)	454

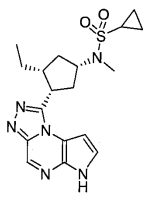
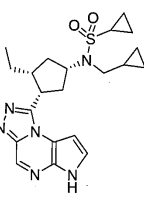
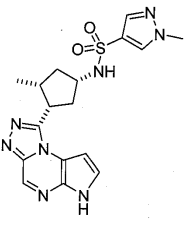
[1937]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
M, 4,4-디플루오로피페리딘-1-설포닐 클로라이드[4,4-디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드 및 DIEA와 함께 CC를 사용하여 제조됨] 및 TEA와 함께 DD를 사용하여 제조됨)				
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (제조 #19.2, 페닐보론산 및 DIEA로부터 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.15*	2.01 (a)	333
4-메틸-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (제조 #19.2, p-톨릴보론산 및 DIEA로부터 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.16*	2.08 (a)	347
4-클로로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (제조 #19.2, 4-클로로페닐보론산 및 DIEA로부터 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.17*	2.25 (a)	367

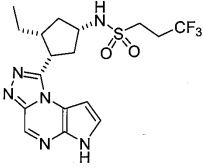
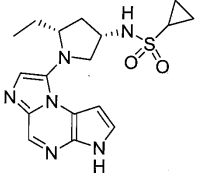
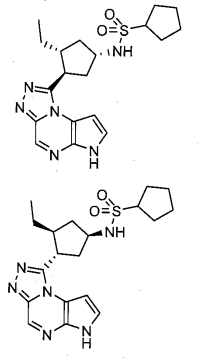
[1938]

설존아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>4-플루오로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (제조 #19.2, 4-플루오로페닐보론산 및 DIEA로부터 PP를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.18*	2.05 (a)	351
<p>1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 (실시예 #5 단계 C 및 3,3-디플루오로사이클로부탄카복실산[Waterstone], HATU 및 DIEA로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.19	1.63 (b)	249
<p>4-((S)-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로부톡시)메틸벤조니트릴 (실시예 #5 단계 C 및 제조 #1로부터 HATU 및 DIEA와 함께 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.20	1.81 (b)	344

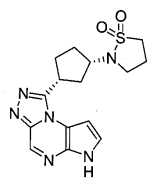
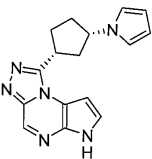
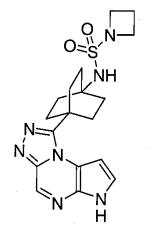
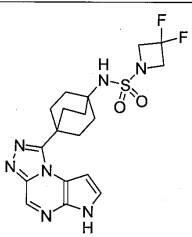
[1939]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-<i>N</i>-메틸사이클로프로판설폰아미드 (실시에 #1 단계 D 및 제조 #Z.1로부터 HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; 요오도메탄 및 NaH와 함께 S를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.21*	1.75 (a)	389
<p><i>N</i>-(사이클로프로필메틸)-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (실시에 #1 단계 D 및 제조 #Z.1로부터 HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; (브로모메틸)사이클로프로판 및 NaH와 함께 S를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.22*	1.98 (a)	429
<p>1-메틸-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1<i>H</i>-피라졸-4-설폰아미드 (제조 #19.2, 1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-설폰닐 클로라이드 [Oakwood] 및 DIEA로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.23*	1.60 (a)	401

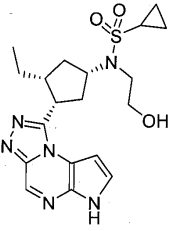
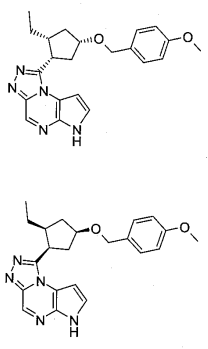
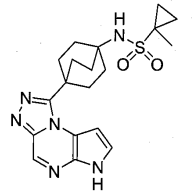
[1940]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드 [Matrix] 및 DIEA로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.24*	2.05 (a)	431
N-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-에틸-1-(3-토실-3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설펜아미드 (실시예 #3 단계 E 및 3급부틸 브로모아세테이트로부터 S ; HCl 과 함께 E ; 제조 #E.1 과 함께 H ; OO 를 사용하여 제조됨)		D.1.25*	1.60 (a)	375
N-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로펜탄설펜아미드 및 N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로펜탄설펜아미드 (제조 #Y.1 및 사이클로펜탄설포닐 클로라이드로부터 K ; NaOH와		D.1.26	1.77 (a)	403

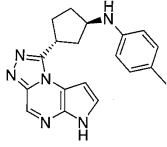
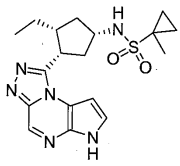
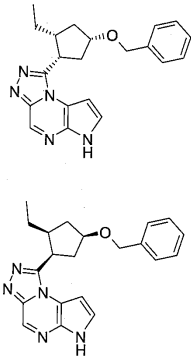
[1941]

설편아미드	생성물	실 시 예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+ H) ⁺
함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)				
(1S,3R)-1-[3-(6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1-일)-이소티아졸리딘- 2-일-1,1- 디옥사이드]사이클로펜탄 (제조 #2)		D.1.27*	1.47 (a)	347
1-((1R,3S)-3-(1H-피롤-1- 일)사이클로펜틸)-6-토실-6H- 피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (제조 #3)		D.1.28*	1.82 (a)	293
N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)아제티딘-1-설편아미드 (실시예 #9, 단계 F 및 제조 #CC.1과 함께 DD를 사용하여 제조됨)		D.1.29	1.44 (a)	402
3,3-디플루오로-N-(4-(6-토실- 6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로 [4,3- a]피라진-1- 일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1- 일)아제티딘-1-설편아미드 (제조 #5)		D.1.30	1.61 (a)	438

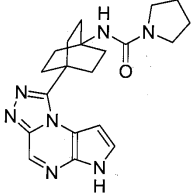
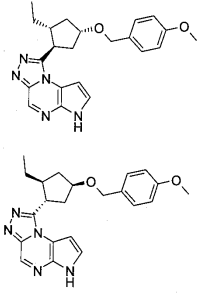
[1942]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>2-(N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미도)에틸 아세테이트 (제조 #Z.1, 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; 2-브로모에틸 아세테이트와 함께 S를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.31*	1.54 (a)	419
<p>1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 및 1-((1R,2S,4R)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]피라진 (제조 #EE.1로부터 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.32	2.02 (b)	392
<p>1-메틸-N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판-1-설폰아미드 (제조 #C.1 및 제조 #6으로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.33	1.48 (a)	401

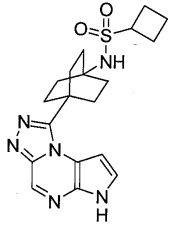
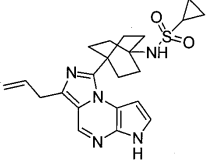
[1943]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-메틸-N-((1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (실시예 #2, 단계 F 및 p-톨릴보론산으로부터 PP를 사용하여 제조됨)		D.1.34*	1.89 (b)	333
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-메틸사이클로프로판-1-설폰아미드 (실시예 #8, 단계 M 및 제조 #6으로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.35*	1.66 (a)	389
1-((1S,2R,4S)-4-(벤질옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 및 1-((1R,2S,4R)-4-(벤질옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (벤질 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 및 제조 #FF.1로부터 EE를 사용하여 제조됨)		D.1.36	2.15(b)	362

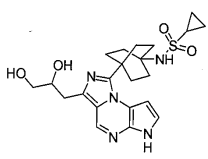
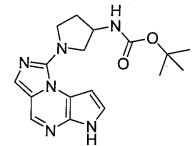
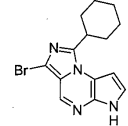
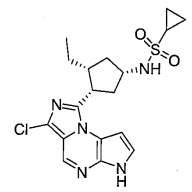
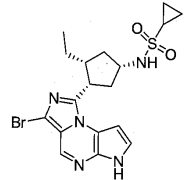
[1944]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>N-(4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피롤리딘-1-카복사아미드 (메틸 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트 하이드로클로라이드[Prime Organics], 피롤리딘-1-카보닐 클로라이드 및 TEA로부터 I; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.37	1.65 (a)	380
<p>1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 및 1-((1S,2S,4R)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (제조 #EE.1로부터 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.38	2.14 (b)	392

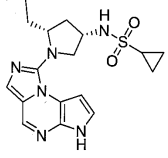
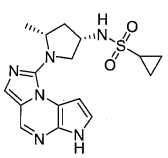
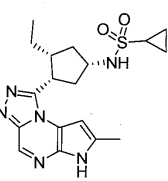
[1945]

실폰아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-(4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로부탄설폰아미드 (메틸 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트 하이드로브로마이드[Prime Organics], 사이클로부탄설폰닐 클로라이드[Hande] 및 TEA로부터 K; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.39	1.71 (a)	401
<p><i>N</i>-(4-(3-알릴-6-토실-6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(4-(3급-부톡시카보닐아미노)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산[Prime Organics]과 함께 E; 사이클로프로필설폰닐 클로라이드와 함께 K, 제조 #12, HATU 및 DIEA와 함께 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.40	1.89 (a)	426

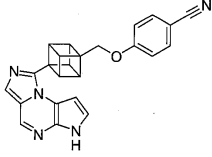
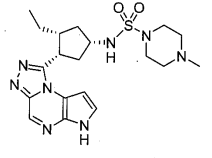
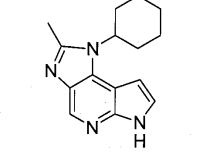
[1946]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-(4-(3-(2,3-디하이드록시프로필)-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #17)		D.1.41	1.37 (a)	460
3급-부틸 1-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일카바메이트 (제조 #16)		D.1.42	1.78 (a)	343
3-브로모-1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 (제조 #MM.1)		D.1.43	2.38 (a)	319, 321 (1:1)
N-((1S,3S,4R)-3-(3-클로로-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)-사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #5, 단계 C 및 제조 #Z.1, HATU 및 DIEA 로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II) 과 함께 Q; NCS와 함께 MM을 사용하여 제조됨)		D.1.44*	2.01 (a)	408
N-((1S,3S,4R)-3-(3-브로모-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)-사이클로프로판설폰아미드		D.1.45*	2.05 (a)	452, 454 (1:1)

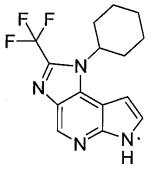
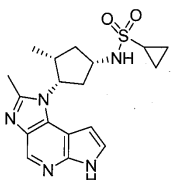
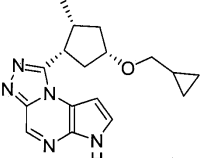
[1947]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(실시에 #5, 단계 C 및 제조 #Z.1, HATU 및 DIEA 로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II) 과 함께 Q; NBS와 함께 MM을 사용하여 제조됨)				
N-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-에틸-1-(6-토실-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로 [2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설펜아미드, (제조 #15로부터 E; 실시에 #5, 단계 C로부터 CDI와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)		D.1.46*	1.63 (a)	375
N-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-메틸-1-(6-토실 -6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로 [2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설펜아미드, (제조 #14로부터 E; 실시에 #5, 단계 C로부터 CDI와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)		D.1.47*	1.31 (a)	359
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(7-메틸-6-토실-6 <i>H</i> -피롤로 [2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로-프로판설펜아미드 (제조 #18 및 제조 #Z.1과 함께 A; 티오닐 클로라이드 및 TEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)		D.1.48*	1.74 (a)	389

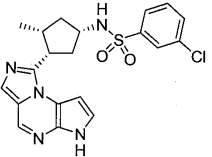
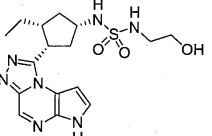
[1948]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>44-((4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)쿠바닐)메톡시)벤조니트릴 ((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드 (실시예 #5, 단계 C) 및 4-메톡시카보닐쿠반카복실산[Boron Molecular]으로부터 EDC·HCl 및 DIEA와 함께 H; DIBAL-H와 함께 P; 4-하이드록시벤조니트릴, 트리페닐포스핀 및 DIAD와 함께 II; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.49	2.05 (b)	392
<p>N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4-메틸피페라진-1-설폰아미드 (제조 BB.1로부터 ZZ; 1-메틸피페라진과 함께 AAA를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.50*	1.32 (a)	433
<p>1-사이클로헥실-2-메틸-6-토실-1,6-디하이드로이미다조[4,5-a]피롤로[2,3-b]피리딘 (실시예 #21, 단계 E로부터 4-메틸벤젠-1-설폰닐 클로라이드와 함께</p>		D.1.51	1.86 (a)	255

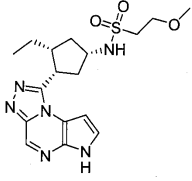
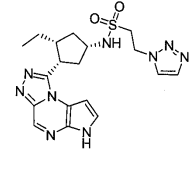
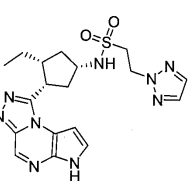
[1949]

설존아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>K.1; 사이클로헥실아민과 함께 L; BBB; 아세트산 무수물과 함께 G; 및 OO를 사용하여 제조됨)</p>				
<p>1-사이클로헥실-6-토실-2-(트리플루오로메틸)-1,6-디하이드로이미다조[4,5-<i>d</i>]피롤로[2,3-<i>b</i>]피리딘 (실시예 #21, 단계 E로부터 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드와 함께 K.1; 사이클로헥실아민과 함께 L; BBB; 트리플루오로아세트산 무수물과 함께 G; 2,4,6-트리플로필-[1,3,5,2,4,6]트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥사이드와 함께 DDD를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.52	2.37 (a)	309
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(2-메틸-6-토실이미다조[4,5-<i>d</i>]피롤로[2,3-<i>b</i>]피리딘-1(6<i>H</i>)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설포아미드 (제조 #27 및 제조 #OOO.1 및 DIEA 로부터 L; TsCl 및 NaH와 함께 K.1; BBB; 아세트산 무수물과 함께 H; 및 POCl₃과 함께 DDD를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.53*	1.59(a)	374
<p>1-((1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸사이클로펜틸)-6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진</p>		D.1.54	1.73 (a)	312

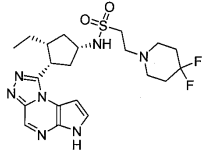
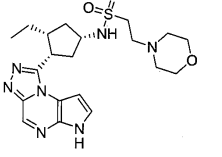
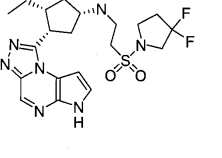
[1950]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>(실시예 #24 단계 H 및 NaBH₄로부터 P; VV; 2-사이클로프로필아세트알데하이드와 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; SOCl₂ 및 DIEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)</p>				
<p>1-메틸-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설폰아미드 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클라이드(WO2009152133) 및 (1S,2R,4S)-4-아세트아미도-2-메틸사이클로펜탄카복실산[에틸 4-아미노-2-메틸-사이클로펜탄카복실레이트 (WO2009152133)로부터 G; AA [표 2, 방법 3, R_t = 6.1분, or = ND] 및 Z를 사용하고; 3-클로로페닐설폰닐 클로라이드와 함께 H, OO, BB 및 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.55*	2.17 (a)	430
<p>N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-하이드록시에틸아미노-1-</p>		D.1.56*	1.33 (a)	394

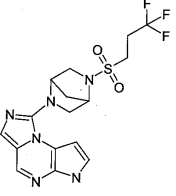
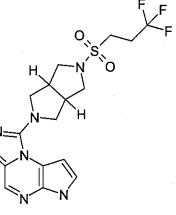
[1951]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
설펜아미드 (제조 #ZZ.1)				
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메톡시에탄설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 2-메톡시에탄-1-설폰닐 클로라이드[Focus Synthesis]로부터 TEA와 함께 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.57*	1.53 (b)	393
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-1-일)에탄설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 2-클로로에탄설폰닐 클로라이드로부터 TEA와 함께 K.1 ; 1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸 및 DIEA와 함께 YY 를 사용하여 제조됨)		D.1.58*	1.45 (b)	430
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-2-일)에탄설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 2-클로로에탄설폰닐 클로라이드로부터 TEA와 함께 K.1 ; 1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸 및 DIEA와 함께 YY 를 사용하여 제조됨)		D.1.59*	1.58 (b)	430

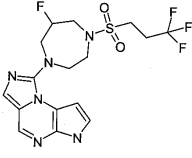
[1952]

설폰아מיד	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설포나미드 (실시예 #8 단계 M 및 2-클로로에탄설포닐 클로라이드로부터 TEA와 함께 K.1; 4,4-디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드 및 DIEA와 함께 YY를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.60*	1.76 (b)	482
<p>N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-모르폴리노에탄설포나미드 (실시예 #8 단계 M 및 2-클로로에탄설포닐 클로라이드 클로라이드로부터 TEA와 함께 K.1; 모르폴린과 함께 YY를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.61*	1.35 (b)	448
<p>(1S,3R,4S)-N-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타민 (제조 #26 및 실시예 #8 단계 M으로부터 DIEA와 함께 YY를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.62*	1.53 (b)	468

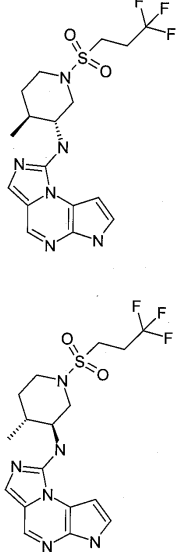
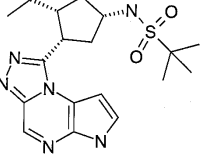
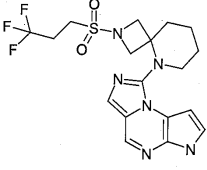
[1953]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M ⁺ H) ⁺
<p>(시스)-6-토실-1-(5-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 ((시스)-3급-부틸 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트 (US2003/225268) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드(Matrix)로부터 K; HCl과 함께 E; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨).</p>		D.1.63	1.85	415
<p>(시스)-6-토실-1-(5-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로 [2,3-e]피라진 ((시스)-3급-부틸 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드(Matrix)로부터 K; HCl과 함께 E; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민</p>		D.1.64	1.80	429

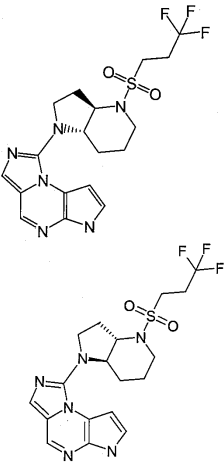
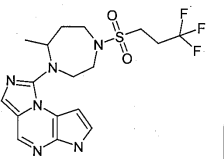
[1954]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨).</p>				
<p>1-(6-플루오로-4-(3,3,3-트리플루오로프로필설포닐)-1,4-디아제판-1-일)-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 (3급-부틸 6-플루오로-1,4-디아제판-1-카복실레이트 (WO2007/126935) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(Matrix)로부터 K; HCl과 함께 E; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.65	1.86	435

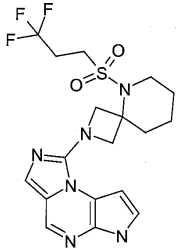
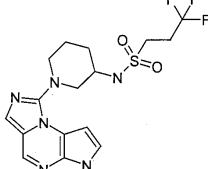
[1955]

설폰아מיד	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>트랜스-N-(4-메틸-1-(3,3,3-트리플루오로프로필설포닐)피페리딘-3-일)-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-아민 (트랜스-3급-부틸 4-메틸피페리딘-3-일카바메이트(WO2009/140320) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(Matrix)로부터 K; HCl과 함께 E; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.66	1.89	431
<p>N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메틸프로판-2-설포아מיד (제조 #28)</p>		D.1.67*	1.76	391
<p>6-토실-1-(2-(3,3,3-트리플루오로프로필설포닐)-2,5-디아자스피로[3.5]노난-5-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 (5-벤질-2,5-디아자스피로[3.5]노난(WO2008/60767) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(Matrix)로부터 K; Pd(OH)₂와 함께 Y; CDI 및 (5-</p>		D.1.68	2.07	443

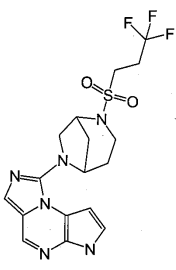
[1956]

설론아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)</p>				
<p>6-토실-1-((트랜스)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰일)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 ((트랜스)-3-급-부틸 옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트(WO2009/140320) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰일 클로라이드(Matrix)로부터 K; HCl과 함께 E; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.69	1.94	443
<p>1-(7-메틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰일)-1,4-디아제판-1-일)-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 (벤질 7-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트, 염산 (Wlodarczyk, N.; Gilleron, P.; Millet, R.; Houssin, R.; Henichart, J.-P. <i>Tet. Let.</i>, 2007, vol. 48, #</p>		D.1.70	1.97	431

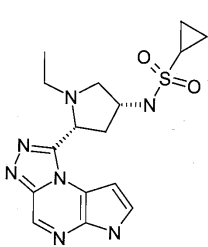
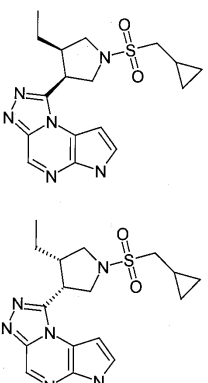
[1957]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>14 p. 2583 - 2586) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설펜아미드 클로라이드(Matrix)로부터 K; Pd(OH)₂와 함께 Y; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨).</p>				
<p>6-토실-1-(5-(3,3,3-트리플루오로프로필설펜아미드)-2,5-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 (3급-부틸 2,5-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(WO2008/60767) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설펜아미드 클로라이드(Matrix)로부터 K; HCl과 함께 E; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.71	2.03	443
<p>3,3,3-트리플루오로-N-(1-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-3-일)프로판-1-설펜아미드 (3급-부틸 3-아미노피페리딘-1-</p>		D.1.72	1.76	417

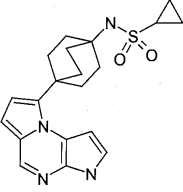
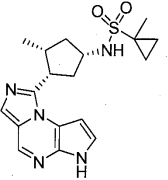
[1958]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>카복실레이트(3B-Scientific Corp.) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드 (Matrix)로부터 K; HCl과 함께 E; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA 와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)</p>				
<p>6-토실-1-(2-(3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐)-2,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)-6H-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진 (벤질 2,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-카복실레이트 (Pharmabridge) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드 (Matrix)로부터 K; Pd(OH)₂와 함께 Y; CDI 및 (5-토실-5H-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 C) 및 DIEA 와 함께 J; OO를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.73	1.91	429

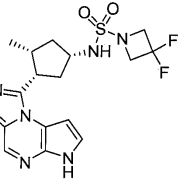
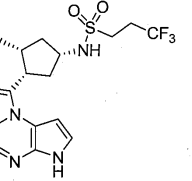
[1959]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((3<i>R</i>,5<i>R</i>)-1-에틸-5-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드 ((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-3급-부틸 2-메틸 4-아미노피롤리딘-1,2-디카복실레이트 염산 (Acesy Pharmatech Corp) 및 사이클로프로필설폰닐클로라이드 및 TEA로부터 K; NaOH와 함께 Z; 실시예 #8 단계 M과 함께 A; B; HCl과 함께 E; 아세트알데하이드와 함께 X를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.74*	1.32	376
<p>(시스)-3급-부틸 3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (<i>N</i>-벤질-1-메톡시-<i>N</i>-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민 및 (<i>Z</i>)-에틸 펜트-2-에노에이트(Lee, R. D.; Kassahun, K.; Abbott, F. S. J. of Pharm. Sci., 1989, vol. 78, # 8 p. 667-671)로부터 SSS; TT; Y; M; A; B; E 및 사이클로프로필메탄설폰닐클로라이드 및 TEA와 함께 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.75	1.66	375

[1960]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-(4-(3-토실-3<i>H</i>-디피롤로[1,2-<i>a</i>:2',3'-<i>e</i>]피라진-8-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드 (5-토실-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-카르보알데하이드 (제조 #12: 단계 B) 및 디에틸 2-(4-(사이클로프로판설폰아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-옥소에틸포스포네이트 (제조 #24)로부터 III; W; 로손 시약으로부터 T를 사용하여 제조됨).</p>		D.1.76	1.97	385
<p>1-메틸-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설폰아미드 (5-토실-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(WO2009152133) 및 (1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-아세트아미도-2-메틸사이클로펜탄카복실산[에틸 4-아미노-2-메틸-사이클로펜탄카복실레이트 (WO2009152133)로부터 G, AA [표 2, 방법 3, R_t= 6.1분, or= ND], 및 Z를 사용하여 제조됨]으로부터 제조 #6 및 TEA와 함께 H, OO, BB 및 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.77*	1.87 (a)	374

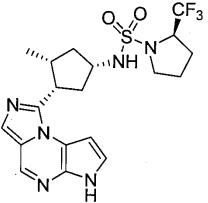
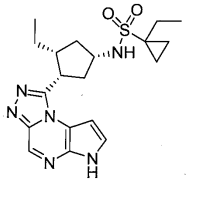
[1961]

설편아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>3,3-디플루오로-N-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설편아미드 (5-토실-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-일)메탄아민</p> <p>하이드로클로라이드(WO2009152133) 및 (1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-아세트아미도-2-메틸사이클로펜탄카복실산[에틸 4-아미노-2-메틸-사이클로펜탄카복실레이트 (WO2009152133)로부터 G, AA[표 2, 방법 3, R_t= 6.1분, or=ND] 및 Z를 사용하여 제조됨]으로부터 3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 및 TEA와 함께 H, OO, BB, ZZ 및 AAA를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.78*	1.99 (a)	411
<p>3,3,3-트리플루오로-N-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-1-설편아미드 (5-토실-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-일)메탄아민</p> <p>하이드로클로라이드(WO2009152133) 및 (1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-아세트아미도-2-</p>		D.1.79*	2.00 (a)	416

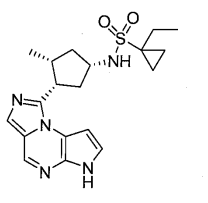
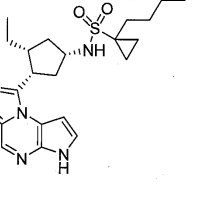
[1962]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>메틸사이클로펜탄카복실산[에틸 4-아미노-2-메틸-사이클로펜탄카복실레이트 (WO2009152133)로부터 G, AA [표 2, 방법 3, R_t= 6.1분, or= ND] 및 Z를 사용하여 제조됨]으로부터 3,3,3-트리플루오로-프로판-1-설폰닐 클로라이드 [Matrix] 및 TEA와 함께 H, OO, BB 및 K를 사용하여 제조됨)</p>				
<p>3,3-디플루오로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)피롤리딘-1-설폰아미드 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(WO2009152133) 및 (1S,2R,4S)-4-아세트아미도-2-메틸사이클로펜탄카복실산[에틸 4-아미노-2-메틸-사이클로펜탄카복실레이트 (WO2009152133)로부터 G, AA [표 2, 방법 3, R_t= 6.1분, or= ND] 및 Z를 사용하여 제조됨]으로부터 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드 및 TEA와 함께 H, OO, BB, ZZ 및 AAA를</p>		D.1.80*	2.01 (a)	425

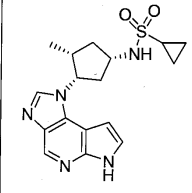
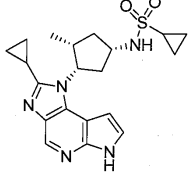
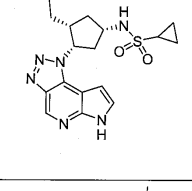
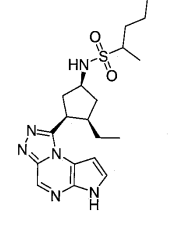
[1963]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사용하여 제조됨)				
(R)-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-설펜아미드 (제조 #AAA.1)		D.1.81*	2.16 (a)	457
1-에틸-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 제조 #EEE.1로부터 K 및 TEA를 사용하여 제조됨)		D.1.82*	1.90 (a)	403

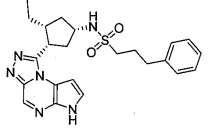
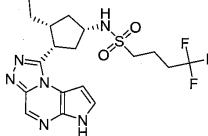
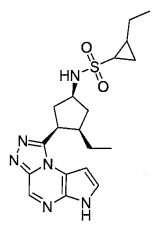
[1964]

설편아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>1-에틸-N-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설편아미드 (5-토실-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(WO2009152133) 및 (1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-아세트아미도-2-메틸사이클로펜탄카복실산 [에틸 4-아미노-2-메틸-사이클로펜탄카복실레이트(WO 2009152133)로부터 G, AA [표 2, 방법 3, R_t = 6.1분, or= ND] 및 Z를 사용하여 제조됨]으로부터 제조 #EEE.1 및 TEA를 사용하여 H, OO, BB 및 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.83*	1.96 (a)	388
<p>1-부틸-N-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>] [1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설편아미드 (실시예 #8 단계 M 및 1-부틸사이클로프로판-1-설편아미드 클로라이드[제조 #6 단계 A 및 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄, KHMDS로부터 TEA와 함께 KKK, JJJ 및 EEE를 사용하여 제조됨]로부터 K 및 TEA를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.84*	2.13 (a)	431

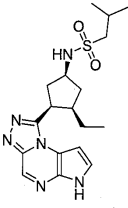
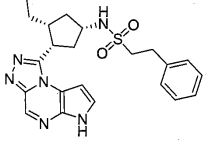
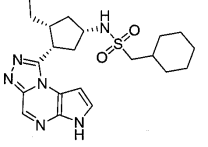
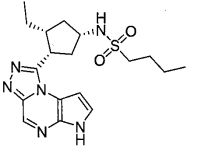
[1965]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실이미다조[4,5- <i>d</i>]피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-1(6 <i>H</i>)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (제조 #DDD.1)		D.1.85*	1.65 (a)	360
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-사이클로프로필-6-토실이미다조[4,5- <i>d</i>]피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-1(6 <i>H</i>)-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (제조 #27 및 제조 #OOO.1로부터 L 및 DIEA; TsCl 및 NaH와 함께 K.1; BBB; 사이클로프로판카복실산, HATU 및 TEA와 함께 H; 및 POCl ₃ 과 함께 DDD를 사용하여 제조됨)		D.1.86*	1.74 (a)	400
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실피롤로[2,3- <i>b</i>][1,2,3]트리아졸로[4,5- <i>d</i>]피리딘-1(6 <i>H</i>)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (제조 #SSSS.1)		D.1.87*	1.82 (a)	375
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)펜탄-2-설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 펜탄-2-설폰일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.88	1.88 (b)	405

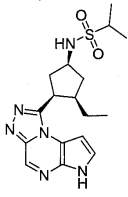
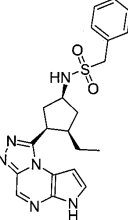
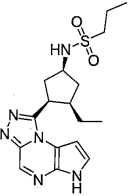
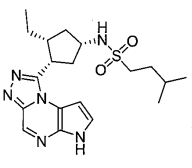
[1966]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-페닐프로판-1-설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 3-페닐프로판-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.89*	1.98 (b)	453
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 4,4,4-트리플루오로부탄-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.90*	1.85 (b)	445
2-에틸-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 2-에틸사이클로프로판-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.91	1.81 (b)	403

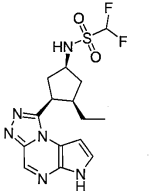
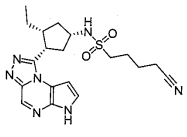
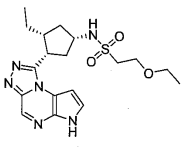
[1967]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메틸프로판-1-설펜아미드 (실시에 #8 단계 M 및 2-메틸프로판-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.92*	1.77 (b)	391
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-페닐에탄설펜아미드 (실시에 #8 단계 M 및 2-페닐에탄설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.93*	1.92 (b)	439
1-사이클로헥실-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설펜아미드 (실시에 #8 단계 M 및 사이클로헥실메탄설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.94*	2.04 (b)	431
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄-1-설펜아미드 (실시에 #8 단계 M 및 부탄-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.95*	1.78 (b)	391

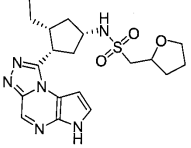
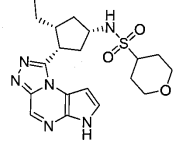
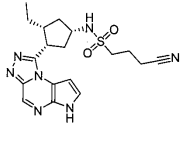
[1968]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-2-설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 프로판-2-설포닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.96*	1.61 (b)	377
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-페닐메탄설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 페닐메탄설포닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.97*	1.82 (b)	425
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-1-설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 프로판-1-설포닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.98*	1.64 (b)	377
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-메틸부탄-1-설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 3-메틸부탄-1-설포닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.99*	1.90 (b)	405

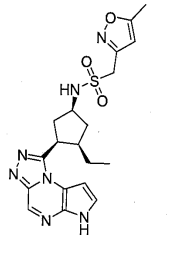
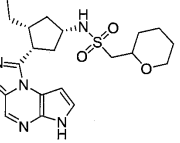
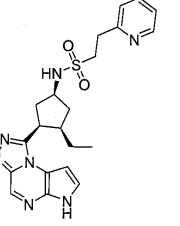
[1969]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 디플루오로메탄설폰일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.100*	1.75 (b)	385
<p>4-시아노-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄-1-설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 4-시아노부탄-1-설폰일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.101*	1.56 (b)	416
<p>2-에톡시-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 2-에톡시에탄설폰일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.102*	1.62 (b)	407

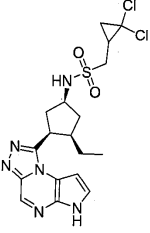
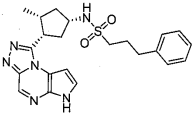
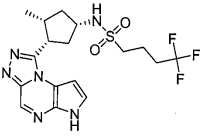
[1970]

설편아미드	생성물	실 시 예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+ H) ⁺
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-(테트라하이드로푸란-2-일)메탄설편아미드 (실시예 #8 단계 M 및 (테트라하이드로푸란-2-일)메탄설편아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.103	1.58 (b)	419
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-설편아미드 (실시예 #8 단계 M 및 테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-설편아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.104*	1.50 (b)	419
<p>3-시아노-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-1-설편아미드 (실시예 #8 단계 M 및 3-시아노프로판-1-설편아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.105*	1.51 (b)	402

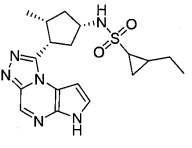
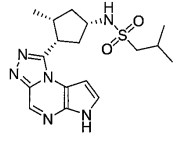
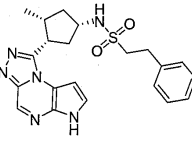
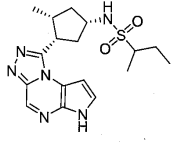
[1971]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-(5-메틸이속사졸-3-일)메탄설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 (5-메틸이속사졸-3-일)메탄설폰닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.106*	1.66 (b)	430
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-(테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-2-일)메탄설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 (테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-2-일)메탄설폰닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.107	1.73 (b)	433
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(피리딘-2-일)메탄설폰아미드 (실시예 #8 단계 M 및 2-(피리딘-2-일)메탄설폰닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.108*	1.58 (b)	440

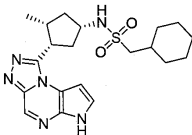
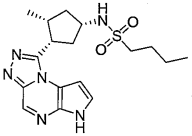
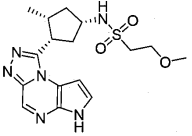
[1972]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(2,2-디클로로사이클로프로필)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설펜아미드 (실시예 #8 단계 M 및 (2,2-디클로로사이클로프로필)메탄설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.109	1.91 (b)	457
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-페닐프로판-1-설펜아미드 (제조 #19.2 및 3-페닐프로판-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.110*	1.90 (b)	439
4,4,4-트리플루오로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄-1-설펜아미드 (제조 #19.2 및 4,4,4-트리플루오로부탄-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.111*	1.76 (b)	431

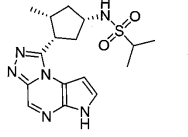
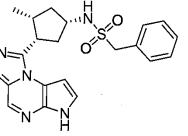
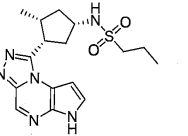
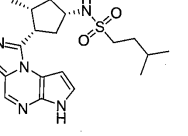
[1973]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-에틸-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-1-설펜아미드 (제조 #19.2 및 2-에틸사이클로프로판-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.112	1.70 (b)	389
2-메틸-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-1-설펜아미드 (제조 #19.2 및 2-메틸프로판-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.113*	1.67 (b)	377
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-페닐에탄설펜아미드 (제조 #19.2 및 2-페닐에탄설펜아미드 클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.114*	1.83 (b)	425
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄-2-설펜아미드 (제조 #19.2 및 2-		D.1.115	1.63 (b)	377

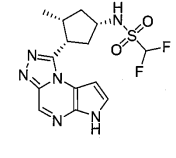
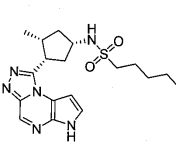
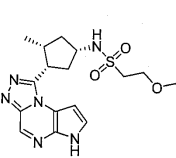
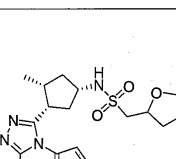
[1974]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(메틸설포닐)부탄으로부터 K를 사용하여 제조됨)				
1-사이클로헥실-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설포나미드 (제조 #19.2 및 사이클로헥실메탄설포닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.116*	1.94 (b)	417
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄-1-설포나미드 (제조 #19.2 및 부탄-1-설포닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.117*	1.67 (b)	377
2-메톡시-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설포나미드 (제조 #19.2 및 2-메톡시에탄설포닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.118*	1.38 (b)	379

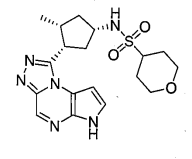
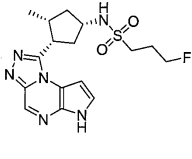
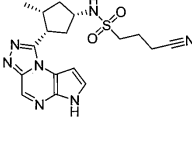
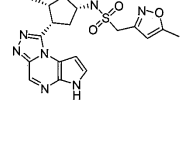
[1975]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-2-설펜아미드 (제조 #19.2 및 프로판-2-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.119*	1.50 (b)	363
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-페닐메탄설펜아미드 (제조 #19.2 및 페닐메탄설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.120*	1.72 (b)	411
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-1-설펜아미드 (제조 #19.2 및 프로판-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.121*	1.53 (b)	363
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-메틸부탄-1-설펜아미드 (제조 #19.2 및 3-메틸부탄-1-설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.122*	1.80 (b)	391

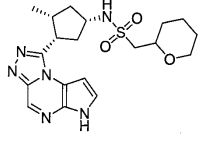
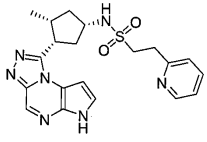
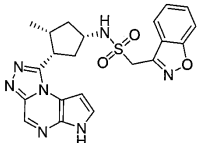
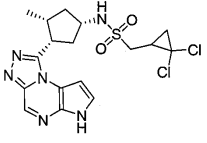
[1976]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)				
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드 (제조 #19.2 및 디플루오로메탄설폰닐 클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.123*	1.64 (b)	371
4-시아노- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄-1-설폰아미드 (제조 #19.2 및 4-시아노부탄-1-설폰닐 클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.124*	1.45 (b)	402
2-에톡시- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설폰아미드 (제조 #19.2 및 2-에톡시에탄설폰닐 클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.125*	1.50 (b)	393
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-(테트라하이드로푸란-2-일)메탄설폰아미드 (제조 #19.2 및 (테트라하이드로푸란-2-일)메탄설폰닐 클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.126	1.46 (b)	405

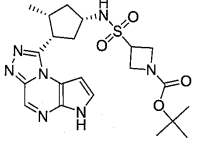
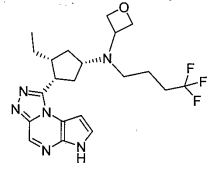
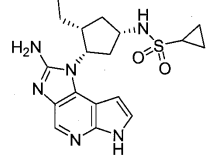
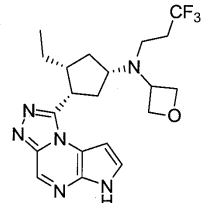
[1977]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)테트라하이드로-2H-피란-4-설펜아미드 (제조 #19.2 및 테트라하이드로-2H-피란-4-설펜일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.127*	1.39 (b)	405
3-플루오로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-1-설펜아미드 (제조 #19.2 및 3-플루오로프로판-1-설펜일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.128*	1.48 (b)	381
3-시아노-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)프로판-1-설펜아미드 (제조 #19.2 및 3-시아노프로판-1-설펜일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.129*	1.39 (b)	388
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-(5-메틸이속사졸-3-일)메탄설펜아미드 (제조 #19.2 및 (5-메틸이속사졸-3-일)메탄설펜일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.130*	1.55 (b)	416

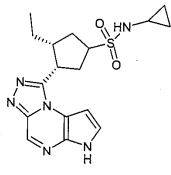
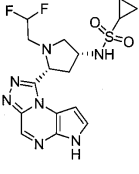
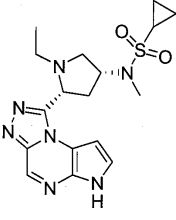
[1978]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)메탄설펜아미드 (제조 #19.2 및 (테트라하이드로-2H-피란-2-일)메탄설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.131	1.63 (b)	419
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(피리딘-2-일)에탄설펜아미드 (제조 #19.2 및 2-(피리딘-2-일)에탄설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.132*	1.47 (b)	426
1-(벤조[d]이속사졸-3-일)-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설펜아미드 (제조 #19.2 및 벤조[d]이속사졸-3-일메탄설펜아미드 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.133*	1.77 (b)	452
1-(2,2-디클로로사이클로프로필)-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설펜아미드 (제조 #19.2 및 (2,2-디클로로사이클로프로필)메탄		D.1.134	1.81 (b)	443

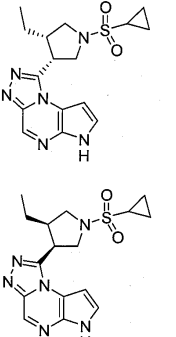
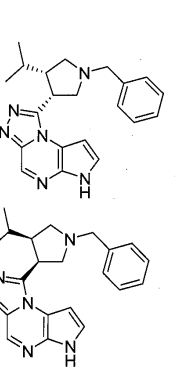
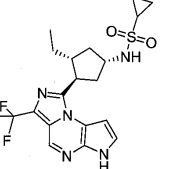
[1979]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
설폰닐 클로라이드로부터 K 를 사용하여 제조됨)				
3급-부틸 3-(<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)설파모일)아제티딘-1-카복실레이트 (제조 #19.2 및 3급-부틸 3-(클로로설폰닐)아제티딘-1-카복실레이트로부터 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.135*	1.78 (b)	476
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)- <i>N</i> -(4,4,4-트리플루오로부틸)oxetan-3-아민 (실시에 #8 단계 M으로부터 옥세탄-3-온 [PharmaBlock R&D]과 함께 X ; 4,4,4-트리플루오로부타날 [Matrix]과 함께 X 를 사용하여 제조됨)		D.1.136*	1.75 (a)	437
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-아미노-6-토실이미다조[4,5- <i>d</i>]피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-1(6 <i>H</i>)-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #RRRR.1)		D.1.137*	1.30 (a)	389
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)- <i>N</i> -(3,3,3-트리플루오로프로필)옥세탄-3-아민 (실시에 #8 단계 M으로부터 옥세탄-3-온 [PharmaBlock]과 함께 X ; 및 3,3,3-트리플루오로프로판올[Apollo		D.1.138*	1.91 (b)	423

[1980]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
Sci)과 함께 X를 사용하여 제조됨)				
(3R,4S)-N-사이클로프로필-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-설폰아미드 (제조 #QQQQ.1로부터 EEE; 사이클로프로필아민과 함께 K를 사용하여 제조됨)		D.1.139	1.53 (b)	375
N-((3R,5R)-1-(2,2-디플루오로에틸)-5-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드 ((2R,4R)-1-3급-부틸-4-아미노피롤리딘-1,2-디카복실레이트 염산 (Acesys Pharmatech Corp) 및 사이클로프로필설폰닐클로라이드, TEA로부터 K; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; SOCl ₂ 및 TEA와 함께 B; HCl과 함께 E; 1,1-디플루오로-2-요오도에탄과 함께 S를 사용하여 제조됨)		D.1.140*	1.46 (a)	412
N-((3R,5R)-1-에틸-5-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)-N-메틸사이클로프로판설폰아미드 ((2R,4R)-1-3급-부틸-4-아미노피롤리딘-1,2-디카복실레이트 염산 (Acesys Pharmatech Corp), 사이클로프로필설폰닐클로라이드 및 TEA와 함께 K; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D,		D.1.141*	1.44 (a)	390

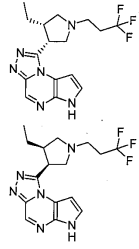
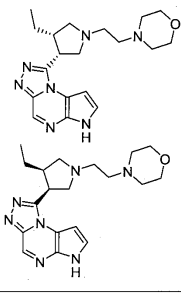
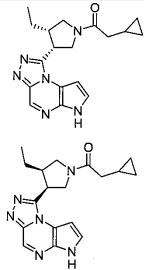
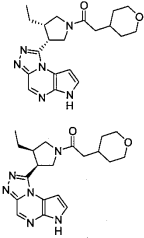
[1981]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
HATU 및 TEA와 함께 A; B; HCl과 함께 E; 아세트알데하이드와 함께 X; 요오도메탄과 함께 S를 사용하여 제조됨)				
1-((시스)-1-(사이클로프로필설폰닐)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #36 단계 F 및 사이클로프로필설폰닐클로라이드(Matrix) 및 TEA 와 함께 K 를 사용하여 제조됨)		D.1.142	1.50 (a)	361
1-((시스)-1-벤질-4-이소프로필피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 ((실시예 #1, 단계 D) 및 (시스)-1-벤질-4-이소프로필피롤리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드 ((Z)-에틸 4-메틸펜트-2-에노에이트 및 N-벤질-1-메톡시-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민(Aldrich)과 함께 SSS를 사용하여 제조됨)와 함께 A; TEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)		D.1.143	0.47 (a)	361
N-((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6-토실-3-(트리플루오로메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #32 및 제조 #Z.1과 함께 H; OO를		D.1.144*	2.12 (a)	442

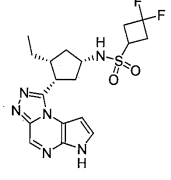
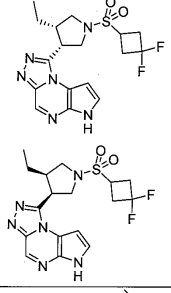
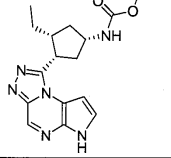
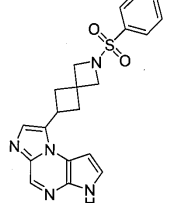
[1982]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사용하여 제조됨)				
N-((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6-토실-3-(트리플루오로메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (제조 #32 및 제조 #Z.1 과 함께 H, OO를 사용하여 제조됨)		D.1.145*	1.59 (a)	418
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-3-(트리플루오로메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (제조 #32 및 제조 #Z.1 과 함께 H, OO를 사용하여 제조됨)		D.1.146*	1.45 (a)	418
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-3-(트리플루오로메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드 (실시예 #24 단계 J로부터 Y; 사이클로프로필설포닐 클로라이드(Matrix)와 함께 K; 제조 #32로부터 H 및 OO를 사용하여 제조됨)		D.1.147*	2.03 (a)	428
1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)하이드로클로라이드 (실시예 #36, 단계 F, 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드[Matrix] 및 TEA로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.148	1.86 (a)	417

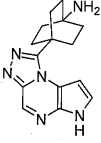
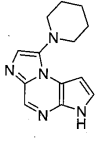
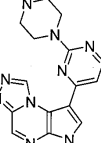
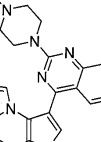
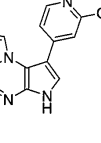
[1983]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+(M+H) ⁺
1-((시스)-4-에틸-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피롤리딘-3-일)-6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 (실시예 #36, 단계 F, 3,3,3-트리플루오로프로파날[Alfa Aesar], 트리아세톡시붕소소화나트륨 및 DIEA로부터 X 를 사용하여 제조됨)		D.1.149	1.54 (a)	353
4-(2-((시스)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)에틸)모르폴린 (실시예 #36, 단계 F, 2-모르폴리노아세트알데하이드[Matrix], 트리아세톡시붕소소화나트륨 및 DIEA로부터 X 를 사용하여 제조됨)		D.1.150	1.35 (a)	370
2-사이클로프로필-1-((시스)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)에탄온 (실시예 #36, 단계 F, 2-사이클로프로필아세트산, HATU [Novabiochem] 및 DIEA로부터 II 를 사용하여 제조됨)		D.1.151	1.54 (a)	339
1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #36, 단계 F, 2-(테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)아세트산[Astatech], HATU[Novabiochem] 및 DIEA로부터 II 를 사용하여		D.1.152	1.54 (a)	383

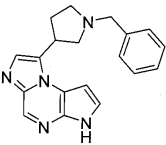
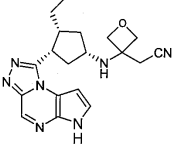
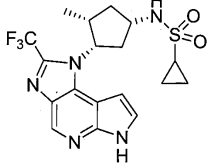
[1984]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
제조됨)				
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3,3-디플루오로사이클로부탄-1-설폰아미드 (실시예 8, 단계 M, 제조 #34 및 DIEA로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.153	1.75 (a)	425
1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드 (실시예 #36, 단계 F, 제조 #34 및 DIEA로부터 K를 사용하여 제조됨)		D.1.154	1.90 (a)	411
이소프로필 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸카바메이트 설폰아미드 (제조 #35)		D.1.155*	1.74 (b)	357
3-토실-8-(2-토실-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 (제조 #KKKK.1)		D.1.156	1.99 (a)	294 (M-H) ⁻

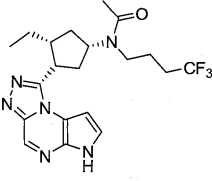
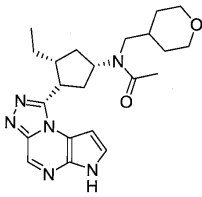
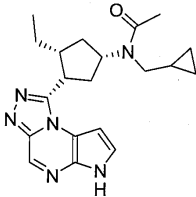
[1985]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민 (실시예 #9 단계 F)		D.1.157	2.72 (r)	283
8-(피페리딘-1-일)-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 (실시예 #3, 단계 E 및 1- (브로모아세틸)피페리딘[ChemBridge]으로부터 S; HCl과 함께 E; OO.1을 사용하여 제조됨)		D.1.158	1.78 (a)	242
8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (제조 #CCCCC.1)		D.1.159	1.00 (a)	336
8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴나졸린-4-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (제조 #BBBBB.1 및 NaOH로부터 D; NBS와 함께 GGG.1; TsCl 및 NaH와 함께 K.1; 제조 #40, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), LiCl, CsF 및 CuI와 함께 CCCCC를 사용하여 제조됨)		D.1.160	1.16 (a)	386
8-(2-메톡시피리딘-4-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (제조 #BBBBB.1 및 NaOH로부터 D; NBS와 함께 GGG.1; TsCl 및 NaH와 함께 K.1; 2-메톡시-4-(트리부틸스탄닐)피리딘[Synthonix],		D.1.161	1.28 (a)	267

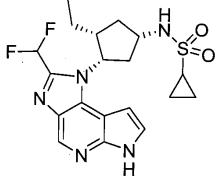
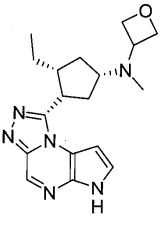
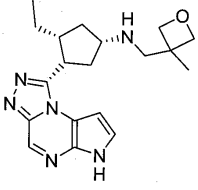
[1986]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), LiCl, CsF 및 CuI와 함께 CCCCC를 사용하여 제조됨)				
8-(1-벤질피롤리딘-3-일)-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 (1-벤질피롤리딘-3-카복실산으로부터 R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK를 사용하여 제조됨)		D.1.162	1.40 (b)	317
2-(3-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)옥세탄-3-일)아세트니트릴 (제조 #BB.1* 및 2-(옥세탄-3-일리덴)아세트니트릴(J. Med. Chem, 2010, 53(8) 3227-3246)로부터 후니그 염기와 함께 YYY를 사용하여 제조됨)		D.1.163*	1.35 (a)	366
N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-2-(트리플루오로메틸)이미다조[4,5-a]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #27 및 제조 #OOO.1 및 DIEA로부터 L; TsCl 및 NaH와 함께 K; BBB; TFAA와 함께 CCC; HCl과 함께 DDD를 사용하여 제조됨)		D.1.164	1.95 (a)	428

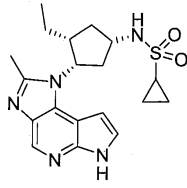
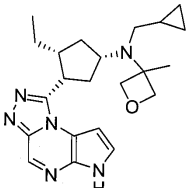
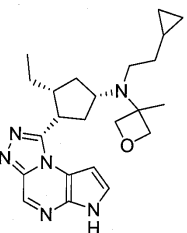
[1987]

설존아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-(3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-<i>N</i>-(4,4,4-트리플루오로부틸)아세트아미드 (실시예 #8 단계 M 및 4,4,4-트리플루오로부타날[Matrix]로부터 X; Ac₂O와 함께 CCC를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.165*	1.85 (a)	423
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-<i>N</i>-((테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-일)메틸)아세트아미드 (실시예 #8 단계 M 및 테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-카르보알데하이드[Pharmacore]로부터 X; Ac₂O와 함께 CCC를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.166*	1.61 (a)	411
<p><i>N</i>-(사이클로프로필메틸)-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드 (실시예 #8 단계 M 및 사이클로프로판카르보알데하이드로부터 X; Ac₂O와 함께 CCC를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.167*	1.73 (a)	367

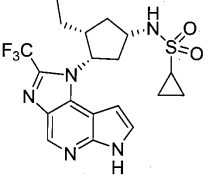
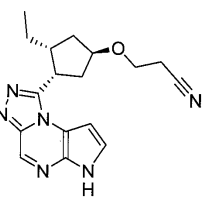
[1988]

설편아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2- (디플루오로메틸)-6- 토실이미다조[4,5- <i>d</i>]피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-1(6 <i>H</i>)-일)-4- 에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설편아미드 (실시예 #23 단계 I, 디플루오로아세트산, HATU 및 TEA로부터 H ; TPP와 함께 DDD 를 사용하여 제조됨)		D.1.168	1.76 (a)	424
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실- 6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)- <i>N</i> - 메틸옥세탄-3-아민 (제조 #25 및 <i>N</i> -메틸옥세탄-3- 아민[Synthonix]으로부터 X 를 사용하여 제조됨)		D.1.169	1.02 (a)	341
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸- <i>N</i> -((3- 메틸옥세탄-3-일)메틸)-4-(6- 토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜탄아민 (제조 #25 및 (3-메틸옥세탄-3- 일)메탄아민[Synthonix] 으로부터 X 를 사용하여 제조됨)		D.1.170	1.11 (a)	355

[1989]

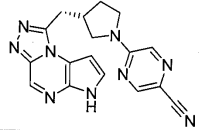
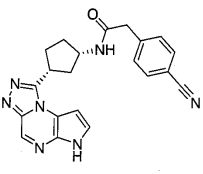
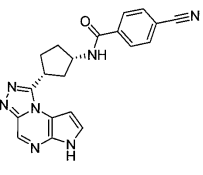
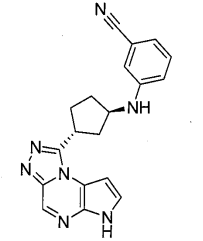
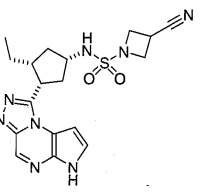
설폰아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(2-메틸-6-토실이미다조[4,5-<i>d</i>]피롤로[2,3-<i>b</i>]피리딘-1(6<i>H</i>)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #23 단계 I 및 Ac₂O로부터 CCC; TPP와 함께 DDD를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.171	1.53 (a)	358
<p><i>N</i>-(사이클로프로필메틸)-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-메틸옥세탄-3-아민 (제조 #25 및 3-메틸옥세탄-3-아민[Synthonix]으로부터 X; 사이클로프로판카브알데하이드를 사용하여 X를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.172	1.23 (a)	395
<p><i>N</i>-(2-사이클로프로필메틸)-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-3-메틸옥세탄-3-아민 (제조 #25 및 3-메틸옥세탄-3-아민[Synthonix] 으로부터 X, 2-사이클로프로필아세트알데하이드[Anichem] 를 사용하여 X를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.173	1.40 (a)	409

[1990]

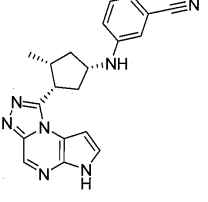
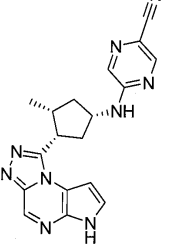
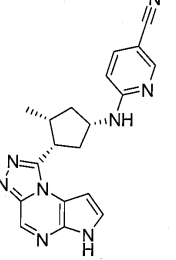
설폰아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-2-(트리플루오로메틸)이미다조[4,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>b</i>]피리딘-1(6<i>H</i>)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #23 단계 I 및 TFAA로부터 CCC; HCl과 함께 DDD를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.174	1.95 (a)	442
<p>3-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)프로판니트릴 (실시예 #41 단계 I 및 아크릴로니트릴로부터 YYY; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; 티오닐 클로라이드 및 TEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)</p>		D.1.175	1.72 (b)	325

[1991]

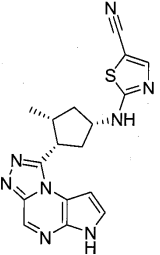
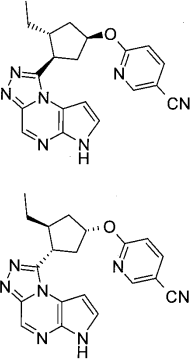
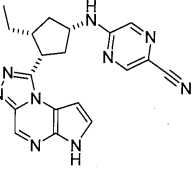
표 D.2 Na₂CO₃과 함께 일반적 공정 D를 사용하여 제조된 실시예

설펜아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-5-(3-((6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴 (제조 #L.1)		D.2.1*	1.46 (a)	346
2-(4-시아노페닐)-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드 (제조 #B.1로부터 HCl과 함께 E; 및 4-시아노페닐아세트산, EDC 및 DIEA와 함께 H를 사용하여 제조됨)		D.2.2*	1.20 (e)	386
4-시아노-N-((1S,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)벤즈아미드 (제조 #B.1로부터 HCl과 함께 E; 4-시아노벤조산, EDC 및 DIEA와 함께 H를 사용하여 제조됨)		D.2.3*	1.16 (e)	372
3-((1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)벤조니트릴 (실시예 #2, 단계 F, 3-시아노페닐보론산 및 DIEA와 함께 PP를 사용하여 제조됨)		D.2.4*	1.91 (a)	344
3-시아노-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설펜아미드 (실시예 #8, 단계 M, 3-시아노아제티딘-1-설펜닐 클로라이드[아제티딘-3-		D.2.5*	1.82 (a)	415

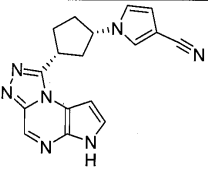
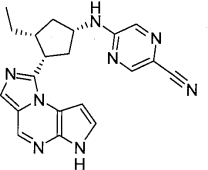
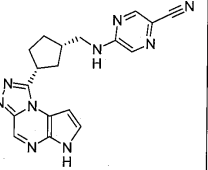
[1992]

설펜아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
카보니트릴 하이드로클로라이드(Astatech) 및 DIEA와 함께 CC를 사용하여 제조됨] 및 TEA로부터 DD를 사용하여 제조됨)				
3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-벤조니트릴 (제조 #19.2, 3-시아노페닐 보론산 및 DIEA로부터 PP를 사용하여 제조됨)		D.2.6*	2.04 (a)	358
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-피라진-2-카보니트릴 (제조 #19.2, 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm] 및 DIEA로부터 L을 사용하여 제조됨)		D.2.7*	1.89 (a)	360
6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-니코티노니트릴 (제조 #19.2, 5-시아노-2-플루오로피리딘 [Matrix] 및 DIEA로부터 L을 사용하여 제조됨)		D.2.8*	1.81 (a)	359

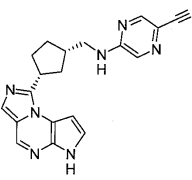
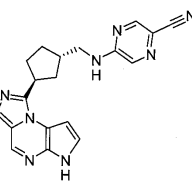
[1993]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-티아졸-5-카보니트릴 (제조 #19.2, 2-클로로티아졸-5-카보니트릴[ArkPharm] 및 DIEA로부터 L 을 사용하여 제조됨)		D.2.9*	1.89 (a)	365
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)니코티노니트릴 및 6-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-니코티노니트릴 (6-하이드록시니코티노니트릴[Asta Tech], 제조 #FF.1 및 DEAD로부터 II 를 사용하여 제조됨)		D.2.10	2.01 (b)	374
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-피라진-2-카보니트릴 (실시예 #8, 단계 M 및 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm] 및 DIEA로부터 L 을 사용하여 제조됨)		D.2.11*	1.94 (a)	374

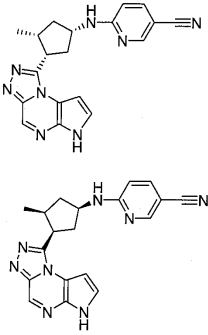
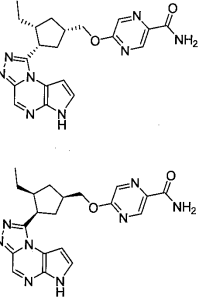
[1994]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)-1 <i>H</i> -피롤-3-카보니트릴 (제조 #4)		D.2.12 *	1.92 (a)	318
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴 (실시예 #8, 단계 K, 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 TEA로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; HCl과 함께 BB; 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm] 및 DIEA와 함께 L을 사용하여 제조됨)		D.2.13 *	2.10 (a)	373
5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸아미노)피라진-2-카보니트릴 ((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(아미노메틸)사이클로펜탄카복실산(AFID)으로부터 M; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 C; 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm] 및 DIEA와 함께 L을 사용하여 제조됨)		D.2.14 *	1.79 (a)	360

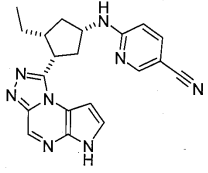
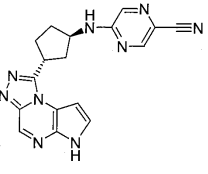
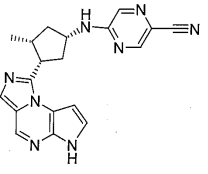
[1995]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _i 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>5-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸-아미노)피라진-2-카보니트릴 및 5-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸-아미노)피라진-2-카보니트릴 ((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(아미노메틸)사이클로펜탄카복실산(AFID)으로부터 M; 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 TEA로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; HCl과 함께 E; 5-클로로피라진-2-카보니트릴[ArkPharm] 및 DIEA와 함께 L을 사용하여 제조됨)</p>		D.2.15 *	1.84 (a)	359
<p>5-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸-아미노)피라진-2-카보니트릴 및 5-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸-아미노)피라진-2-카보니트릴 ((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(아미노메틸)사이클로-</p>		D.2.16 *	1.73 (a)	359

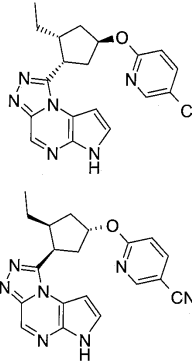
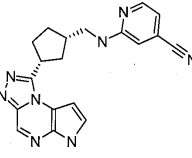
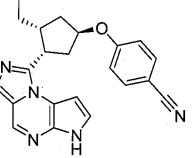
[1996]

설콘아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>펜탄카복실산(AFID)으로부터 M; 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 TEA로부터 H; 로손 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; 5-클로로피라진-2-카보니트릴[ArkPharm] 및 DIEA와 함께 L을 사용하여 제조됨)</p>				
<p>6-(시스-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-니코티노니트릴 (제조 #46으로부터 C 담지 Pd(OH)₂와 함께 Y; NaOH와 함께 Z; M; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 C; 6-플루오로니코티노니트릴 [Matrix] 및 DIEA와 함께 L을 사용하여 제조됨)</p>		D.2.17	1.74 (a)	359
<p>5-((시스-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메톡시)-피라진-2-카보니트릴 (제조 #11로부터 LAH와 함께 P; 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm]과 함께 JJ; HCl과 함께 TT; 실시예 #1, 단계 D로부터 HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B를 사용하여</p>		D.2.18	1.81 (a)	407

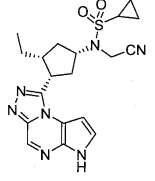
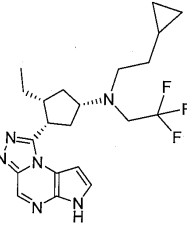
[1997]

설공아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
제조됨)				
6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-니코티노니트릴 (실시예 #8, 단계 M 및 6-플루오로니코티노니트릴 [Matrix] 및 DIEA로부터 L을 사용하여 제조됨)		D.2.19 *	2.02 (a)	373
5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-토실-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-피라진-2-카보니트릴 (실시예 #2, 단계 F, 5-클로로피라진-2-카보니트릴[Ark Pharm] 및 DIEA로부터 L을 사용하여 제조됨)		D.2.20 *	1.57 (b)	346
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-메틸-4-(6-토실-6 <i>H</i> -이미다조[1,5- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴 (제조 #19.2, 2-클로로피라진-2-카보니트릴[Ark Pharm] 및 DIEA로부터 L을 사용하여 제조됨)		D.2.21 *	1.97 (b)	359

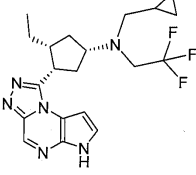
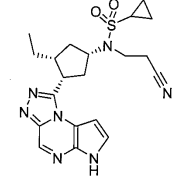
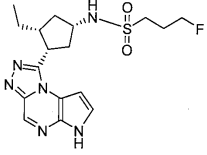
[1998]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>6-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-니코티노니트릴 및 6-((1<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-니코티노니트릴 (6-하이드록시니코티노-니트릴[Asta Tech], 제조 #FF.1 및 DEAD로부터 II를 사용하여 제조됨)</p>		D.2.22	1.99 (b)	374
<p>2-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸아미노)이소니코티노니트릴 (실시에 #1, 단계 D, 제조 #M.1, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; 2-플루오로이소니코티노니트릴과 함께 L을 사용하여 제조됨)</p>		D.2.23 *	1.69 (a)	359
<p>4-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴 (5-토실-5<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>b</i>]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(WO2009152)</p>		D.2.24	2.28 (a)	372

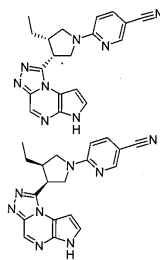
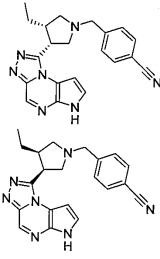
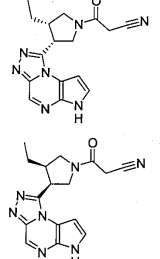
[1999]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
133) 및 제조 #GG.1로부터 TMA 및 DIEA와 함께 HH ; 4-시아노페놀, DEAD, PPh ₃ 및 TEA와 함께 II ; 및 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q 를 사용하여 제조됨)				
N-(시아노메틸)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 [WO2009152133A1] 및 2-요오도아세토니트릴로부터 S.1 을 사용하여 제조됨)		D.2.25*	1.74 (a)	414
(1S,3R,4S)-N-(2-사이클로프로필에틸)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)사이클로펜탄아민 (제조 #25로부터 2,2,2-트리플루오로에탄아민과 함께 X ; 2-사이클로프로필아세트알데하이드[Anichem]와 함께 X 를 사용하여 제조됨)		D.2.26*	2.49 (a)	421

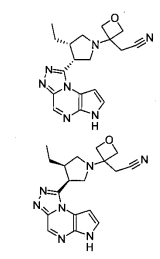
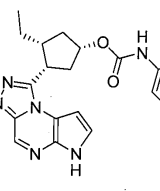
[2000]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(사이클로프로필메틸)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)-<i>N</i>-(2,2,2-트리플루오로에틸)사이클로펜탄아민 (제조 #25로부터 2,2,2-트리플루오로에탄아민과 함께 X; 사이클로프로판카브알데하이드와 함께 X를 사용하여 제조됨)</p>		D.2.27 *	2.31 (a)	407
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-설폰아미드 (실시에 #8, 단계 M 및 사이클로프로판설포닐 클로라이드로부터 K; 아크릴로니트릴로부터 DBU와 함께 YYY를 사용하여 제조됨)</p>		D.2.28 *	1.70 (b)	428
<p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 (실시에 #8, 단계 M 및 3-플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드 [Hande]로부터 K를 사용하여 제조됨)</p>		D.2.29 *	1.59 (b)	395

[2001]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 · 하이드로클로라이드 (실시예 #36, 단계 F, 6-플루오로니코티노니트릴 [Matrix] 및 TEA로부터 L을 사용하여 제조됨)		D.2.30	1.81 (a)	359
1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 · 하이드로클로라이드 (실시예 #36, 단계 F, 4-포르밀벤조니트릴, 트리아세톡시붕소수화나트륨 및 DIEA로부터 X를 사용하여 제조됨)		D.2.31	1.53 (a)	372
1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 · 하이드로클로라이드 (실시예 #36, 단계 F, 2-시아노아세트산, HATU [Novabiochem] 및 DIEA로부터 H를 사용하여 제조됨)		D.2.32	1.49 (a)	324

[2002]

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 · 하이드로클로라이드 (실시예 #36, 단계 F, 2-(옥세탄-3-일리덴)아세트니트릴 [J. Med. Chem, 2010, 53, 3227-3246] 및 DIEA로부터 YYY를 사용하여 제조됨)		D.2.33	1.55 (a)	352
(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 페닐카바메이트 (실시예 #42 단계 N 및 페닐아민으로부터 WWW를 사용하여 제조됨)		D.2.34 *	2.04 (b)	391

[2003]

표 D.3 Na₂CO₃에 이어NaOH와 함께 일반적 공정 D를 사용하여 제조된 실시예

설폰아미드	생성물	실시예 # (표 1, 방법)	R _t 분	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
3-(사이클로프로필메틸아미노)-4-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-사이클로부트-3-엔-1,2-디온 (제조 #29 및 사이클로프로필메탄아민으로부터 TTTT를 사용하여 제조됨)		D.3.1*	1.71 (a)	420
3-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-4-(옥세탄-3-일아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온 (제조 #29 및 옥세탄-3-아민[Synthonix] 으로부터 TTTT를 사용하여 제조됨)		D.3.2*	1.55 (a)	422
3-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온 (제조 #TTT.1)		D.3.3*	1.58 (a)	462
3-(사이클로프로필아미노)-4-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온 (제조 #29 및 사이클로프로필아민으로부터 TTTT를 사용하여 제조됨)		D.3.4*	1.65 (a)	406

[2004]

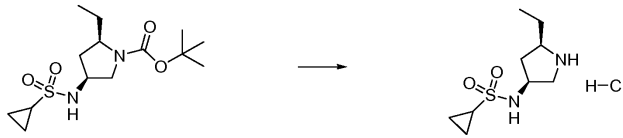
[2005]

[2006]

일반적 공정 E: Boc-보호된 아민의 산성 개열

유기 용매(예: DCM, 1,4-디옥산 또는 MeOH) 중의 Boc-보호된 아민(바람직하게는 1당량)의 용액에 TFA 또는 HCl (바람직하게는 1,4-디옥산 중의 4N HCl, 2-35당량, 바람직하게는 2-15당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 20-100°C(바람직하게는 주위 온도 내지 약 60°C)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 1-6시간) 동안 교반한다. 추가의 산 불안정성 그룹(예: 3급-부틸 에스테르)이 존재하는 임의의 경우, 상기 그룹이 또한 반응 과정에서 개열될 수 있다. 임의로, TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 TFA 또는 HCl(바람직하게는 1,4-디옥산 중의 4N HCl 용액, 2-35당량, 바람직하게는 2-15당량)을 상기 반응 혼합물에 첨가할 수 있다. 일단 반응이 허용가능한 수준으로 진행되면, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 아민을 염으로서 제공할 수 있다. 달리, 반응물을 유기 용매(예: EtOAc, DCM 또는 1,4-디옥산) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킬 수도 있다. 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출할 수 있다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득할 수 있다.

[2007] 제조 #E.1: N-((3S,5R)-5-에틸피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드 하이드로클로라이드



[2008]

[2009] 1,4-디옥산(7.5mL) 중의 (2R,4S)-3급-부틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸피롤리딘-1-카복실레이트 (0.95g, 2.98mmol, 제조 #15)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 7.46mL, 29.8mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60°C로 가열하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축하여, 조약한 N-((3S,5R)-5-에틸피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드 하이드로클로라이드(0.38g, 50%)를 갈색 잔류물로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 0.63$ 분; MS m/z : 219 (M+H)⁺.

표 E.1 HCl과 함께 일반적 공정 E를 사용하여 제조된 실시예

Boc-보호된 아민	생성물	실시예 #	R_t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
(R)-3급-부틸 3-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카보닐)모르폴린-4-카복실레이트 (실시예 #5, 단계 J 및 (R)-4-(3급-부톡시카보닐)모르폴린-3-카복실산[Tyger]으로부터 EDC·HCl 및 DIEA와 함께 H를 사용하여 제조된 실시예)		E.1.1*	1.16 (b)	369
3급-부틸 2-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일아미노)-2-옥소에틸카바메이트 (제조 #OO.1.1, 3급-부톡시카보닐아미노아세트산 [TC], HATU 및 TEA로부터 H; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)		E.1.2	1.72 (r)	231
3급-부틸 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일아미노)-3-옥소프로필카바메이트 (제조 #OO.1.1, 3-3급-부톡시카보닐아미노프로피온산, HATU 및 TEA로부터 H; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)		E.1.3	2.09 (r)	245
3급-부틸 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트 (제조 #YYYY.1 및 NaOH로부터 D; 피페리딘-4-일-카바산 3급-부틸 에스테르 [Tyger], EDC, HOBt 및 TEA와 함께 H를 사용하여 제조됨)		E.1.4	2.75 (r)	271
3급-부틸 1-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-카보닐)피페리딘-4-일카바메이트 (제조 #YYYY.1 및 NaOH로부터 D; 피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르, EDC, HOBt 및 TEA와 함께 H를 사용하여 제조됨)		E.1.5	2.81 (r)	285

[2010]

Boc-보호된 아민	생성물	실시에 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
3급-부틸 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-7-카보닐)피페라진-1-카복실레이트 (제조 #37 및 NaOH로부터 D; 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르, EDC, HOBt 및 TEA와 함께 H를 사용하여 제조됨)		E.1.6	2.68 (r)	271
3급-부틸 (트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카복사미도)사이클로헥실)메틸카바메이트 (제조 #LL.1.1)		E.1.7	0.74 (a)	314
3급-부틸 (트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)메틸아미노)사이클로헥실)메틸카바메이트 (제조 #X.1.1)		E.1.8	2.66 (r)	300
3급-부틸 (트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로헥실)메틸카바메이트 (제조 #ZZZZ.1)		E.1.9	1.01 (a)	285
3급-부틸 2-(4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)에틸카바메이트 (1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산(Matrix)으로부터 R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; F; 3급-부틸 2-옥소에틸카바메이트와 함께 X를 사용하여 제조됨)		E.1.10	2.28 (r)	285

[2011]

Boc-보호된 아민	생성물	실시에 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
3급-부틸 4-((3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (제조 #XXXX.1로부터 XX를 사용하여 제조됨)		E.1.11	1.30 (a)	256

[2012]

[2013]

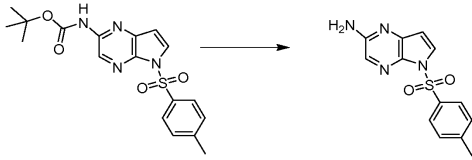
[2014]

일반적 공정 E.1: Boc-보호된 아민의 산성 개열

유기 용매(예: DCM, 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF) 중의 Boc-보호된 아민(바람직하게는 1당량)의 용액에 산(예: TFA, HCl 또는 H₃PO₄, 바람직하게는 H₃PO₄, 1-50당량, 바람직하게는 5-10당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 20-100°C(바람직하게는 주위 온도 내지 약 65°C)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 1-6시간) 동안 교반한다. 추가의 산 불안정성 그룹(예: 3급-부틸 에스테르)이 존재하는 임의의 경우, 상기 그룹이 또한 반응 과정에서 개 열될 수 있다. 임의로, TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 TFA, HCl 또는 H₃PO₄를 반응 혼합물에 첨가할 수 있다. 일단 반응이 허용가능한 수준으로 진행되면, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 아민을 염으로서 제공할 수 있다. 달리, 반응물을 약 -10-25°C로 냉각시

킨 후, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃, 포화 수성 Na₂CO₃ 또는 수성 K₃PO₄, 바람직하게는 수성 K₃PO₄)를 첨가하고, 임의로 유기 용매(예: EtOAc, DCM, THF 또는 1,4-디옥산)에 분배시킬 수도 있다. 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출할 수 있다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득할 수 있다.

[2015] 제조 #E.1.1 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민



[2016]

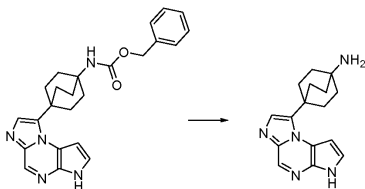
[2017] THF(35mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(12.35g, 31.8mmol, 실시예 #3 단계 E)의 용액에 H₃PO₄(20.16mL, 350mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 65°C로 가열하였다. 약 90분 후, 상기 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 물(100mL) 중의 K₃PO₄(29.0mL, 350mmol)의 용액을 첨가하였다. 백색 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축하여, 조약한 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민(8.58g, 94%)을 황갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.85분; MS m/z: 289 (M+H)⁺.

[2018] 일반적 공정 F: AcOH 중의 HBr을 사용하는 Cbz 보호된 아민의 탈보호

[2019] Cbz 보호된 아민(바람직하게는 1당량)에 약 0°C에서 내지 40°C(바람직하게는 주위 온도)에서 AcOH 중의 HBr(AcOH 중의 33% HBr 40-400당량, 바람직하게는 70-90당량)을 첨가하고, 상기 혼합물을 이 온도에서 약 5-45분(바람직하게는 약 10분) 동안 교반한다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고, 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc, 1,4-디옥산, THF 또는 MeCN, 바람직하게는 EtOAc 또는 MeCN)로 광범위하게 세척하여 목적 화합물을 수득한다.

[2020] 일반적 공정 F의 예시

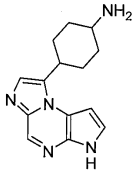
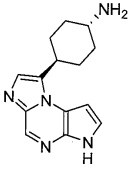
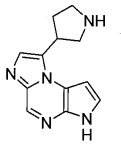
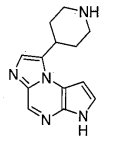
[2021] 제조 #F.1: 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민 하이드로브로마이드



[2022]

[2023] 벤질 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트(0.22g, 0.529mmol, 제조 #N.1 및 NaOH로부터 Z; 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3, 단계 E로부터 S; 로슨 시약과 함께 T; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)를 HBr(AcOH 중 33%, 10mL)에 용해시키고, 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 10분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 EtOAc(30mL)로 희석시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeCN으로 광범위하게 세척하고, 건조시켜 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민 하이드로브로마이드(0.16g, 83%)를 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.67분; MS m/z 282 (M+H)⁺.

표 F.1 AcOH 중의 HBr과 함께 일반적 공정 F를 사용하여 제조된 실시예

Cbz-보호된 아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
벤질 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥실카바메이트 ((시스)-4-아미노사이클로헥산카복실산으로부터 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트 및 Na ₂ CO ₃ 과 함께 N; (트리메틸실릴)디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; HCl과 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)		F.1.1	0.48 및 0.69 (a)	256
벤질 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥실카바메이트 ((시스)-4-아미노사이클로헥산카복실산으로부터 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트 및 Na ₂ CO ₃ 과 함께 N; (트리메틸실릴)디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; HCl과 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)		F.1.2	2.77 (r)	256
벤질 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1-(벤질옥시카보닐)피롤리딘-3-카복실산(Astatech)으로부터 R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK를 사용하여 제조됨)		F.1.3	2.83 (r)	228
벤질 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트 (1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산(Matrix)으로부터 R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK를 사용하여 제조됨)		F.1.4	2.82 (r)	242

[2024]

[2025]

[2026]

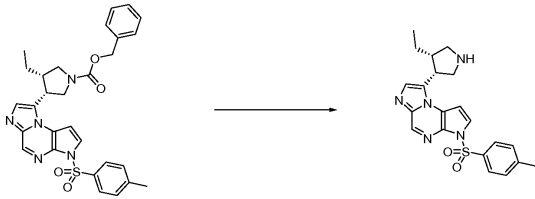
일반적 공정 F.1: AcOH 중의 HBr을 사용하는 Cbz 보호된 아민의 탈보호

Cbz 보호된 아민(바람직하게는 1당량)에 약 0°C 내지 40°C(바람직하게는 주위 온도)에서 아세트산 중의 HBr(5-400당량, AcOH 중의 33% HBr)을 첨가하고, 상기 혼합물을 이 온도에서 약 0.5-5시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한다. 상기 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 침전물을 여과에 의해 수집하고, 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc, 1,4-디옥산, THF 또는 MeCN, 바람직하게는 EtOAc 또는 MeCN)로 광범위하게 세척하여 목적 화합물을 수득한다. 방법 2: 반응 혼합물을 물 및 적합한 유기 용매(예: Et₂O)로 희석시킨다. 층을 단기간 동안 교반하고, 유기 층을 경사분리한다. 이것을 반복하고(3-10회), 유기 층을 경사분리한다. 수성 층을 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃)로 염기화하고, 적합한 유기 용매(예: EtOAc, DCM 또는 Et₂O)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 진공하에 농축하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득할 수 있다.

[2027]

일반적 공정 F.1의 예시

[2028] 제조 #F.1.1: 8-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[2029]

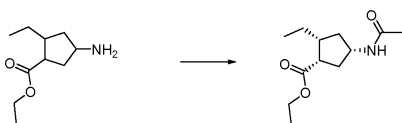
[2030] (시스)-벤질 3-에틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-1-카복실레이트(0.838g, 1.541mmol, 실시예 #36 단계 D로부터 TFA와 함께 E; 실시예 #3 단계 E와 함께 N; R; S.1; 및 로슨 시약과 함께 T를 사용하여 제조됨)의 용액에 HBr 용액(2.50mL, 15.19mmol, 아세트산 중 33%)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 Et₂O (50mL) 및 물(20mL)로 희석시켰다. 층을 약 3분 동안 교반한 다음, 유기 층을 경사분리하고, 상기 과정을 5회 반복하였다. 수성 층을 약 0°C로 냉각시키고, NaHCO₃ 포화 수용액(10mL)으로 약 pH 7로 염기성화하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 50mL)로 추출하고, 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 DCM(50mL)에 용해시키고, 물(3 x 20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 8-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.453, 61%)을 갈색 잔류물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.73분; MS m/z: 410 (M+H)⁺.

[2031] 일반적 공정 G: 아세트아미드의 형성

[2032] 약 0-25°C(바람직하게는 약 0°C) 에서 피리딘(5-25당량, 바람직하게는 10당량) 중의 아민(바람직하게는 1당량)의 용액에 Ac₂O(2-10당량, 바람직하게는 5당량)를 첨가한다. 반응물이 냉각되며, 더 낮은 온도에서 약 5-30분(바람직하게는 10-15분) 동안 계속 교반한 다음, 주위 온도로 승온시킨다. 약 1-24시간(바람직하게는 2-16시간) 후, 반응물을 감압하에 농축하고, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc) 및 수성 산(예: 수성 HCl)(1-6N, 바람직하게는 1N) 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 수성 산(예: 수성 HCl)(1-6N, 바람직하게는 1N), 수성 염기(예: 수성 NaHCO₃ 또는 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 및 염수로 세척한다. 이어서, 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc)로 세척하면서 플로리실(®) 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2033] 일반적 공정 G의 예시

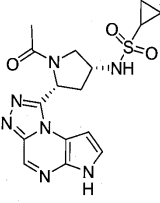
[2034] 제조 #G.1*: (1S,2R,4S)-에틸 4-아세트아미도-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[2035]

[2036] 피리딘(214mL, 2645mmol) 중의 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(49.0g, 264mmol, 실시예 #8, 단계 I)의 용액을 약 0°C로 냉각시켰다. Ac₂O(125mL, 1322mmol)를 첨가하고, 약 0°C에서 약 15분 동안 계속 교반하였다. 수득된 용액을 주위 온도로 승온시키고, 약 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 감압하에 농축하고, EtOAc(500mL) 및 수성 HCl(1N, 200mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 수성 HCl(1N, 200mL), 포화 수성 NaHCO₃(2 x 200mL) 및 염수(150mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, EtOAc(600mL)로 세척하면서 플로리실(®) 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축하여 회백색 고체(52g)를 수득하였고, 이것을 일반적 공정 AA (표 2, 방법 24, R_t = 8.2분, or = 양성)를 사용하여 정제하여 (1S,2R,4S)-에틸 4-아세트아미도-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(20.3g, 34%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.82분; MS m/z: 228 (M+H)⁺.

표 G.1 일반적 공정 G를 사용하여 제조된 실시예

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((3R,5R)-5-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드 ((2R,4R)-1-3급-부틸-4-아미노피롤리딘-1,2-디카복실레이트 염산(Acesys Pharmatech Corp) 및 사이클로프로필설폰닐클로라이드, TEA로부터 K; NaOH와 함께 Z; HATU 및 TEA와 함께 A; SOCl ₂ 및 TEA와 함께 B; HCl과 함께 E를 사용하여 제조됨)		G.1.1*	1.13	390

[2037]

[2038]

[2039]

일반적 공정 H: 카복실산 및 아민으로부터 아미드의 형성

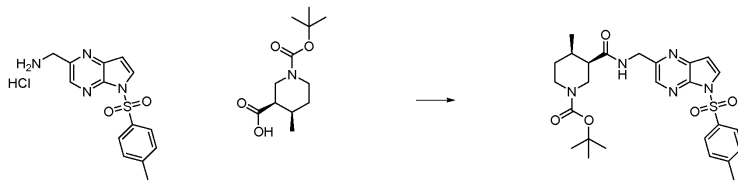
유기 용매(예: DCM, DCE, THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 DCM) 중의 카복실산(1-5당량, 바람직하게는 1.0당량) 및 아민 또는 아민 염(1-5당량, 바람직하게는 1당량)의 용액 또는 현탁액에 펩타이드 커플링 시약(예: BOP-Cl, IBCF, HATU 또는 EDC·HCl, 바람직하게는 HATU, 1-10당량, 바람직하게는 1-1.5당량), 염기(예: TEA, DIEA 또는 피리딘, 바람직하게는 DIEA, 0-20당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가한다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 내지 24시간(바람직하게는 약 45분-16시간) 동안 교반한다. 그런 다음, 반응 혼합물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 반응 혼합물을 물 또는 포화 수성 NaHCO₃로 희석시킨다. 층을 분리한다. 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 유기 층 (또는 합한 층)을 임의로 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및/또는 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 2: 조악한 반응 혼합물을 적합한 용매(예: EtOAc, MeOH 또는 DCM, 바람직하게는 MeOH)로 세척하면서 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축한다. 방법 3: 조악한 반응 혼합물을 후처리 없이 크로마토그래피에 의해 직접 정제한다.

[2040]

일반적 공정 H의 예시

[2041]

제조 #H.1*: (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트

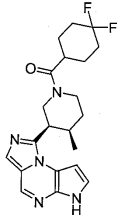
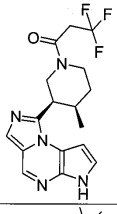
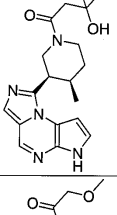
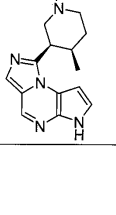


[2042]

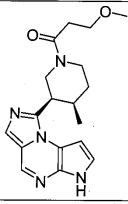
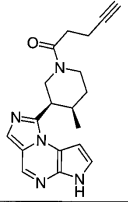
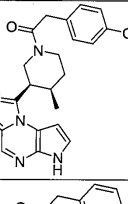
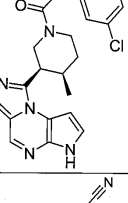
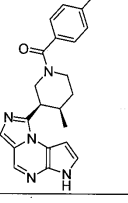
[2043]

DCM(700mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(34.0g, 100mmol, 실시예 #5, 단계 C), (3R,4R)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(24.43g, 100mmol, 실시예 #5, 단계 F) 및 HATU(38.2g, 100mmol)의 슬러리에 DIEA(52.6mL, 301mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 45분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NaHCO₃(300mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔(330g) 상에서 헵탄 중의 33-100% EtOAc를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3R,4R)-3급-부틸-4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)-피페리딘-1-카복실레이트(53g, 96%)를 담황색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.40분; MS m/z: 528 (M+H)⁺.

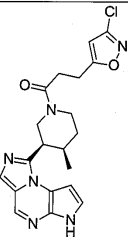
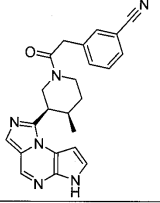
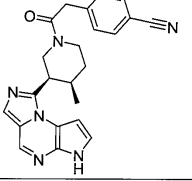
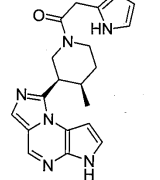
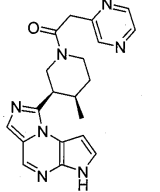
표 H.1 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-c]피라진
 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 J)로부터 EDC·HCl 및 DIEA와 함께 일반적 공정
 H를 사용하여 제조된 실시예

카복실산	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4,4-디플루오로사이클로헥산 카복실산		H.1.1*	1.82 (b)	402
3,3,3-트리플루오로프로판산		H.1.2*	1.68 (b)	366
3-하이드록시-3-메틸부탄산(Fluka)		H.1.3*	1.49 (b)	356
2-메톡시아세트산		H.1.4*	1.39 (b)	328

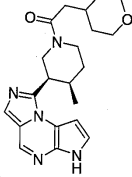
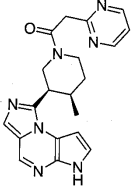
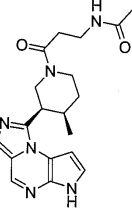
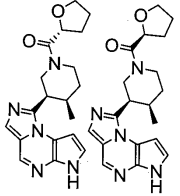
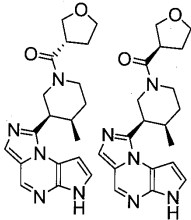
[2044]

카복실산	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-메톡시프로판산		H.1.5*	1.44 (b)	342
펜트-4-이노산 (Fluka)		H.1.6*	1.59 (b)	336
2-(4-클로로페닐)아세트산		H.1.7*	1.90 (b)	408
2-(3-클로로페닐)아세트산		H.1.8*	1.91 (b)	408
4-시아노벤조산		H.1.9*	1.68 (b)	385

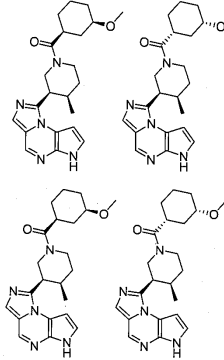
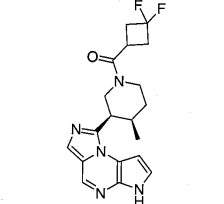
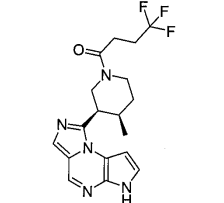
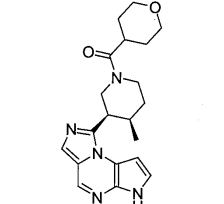
[2045]

카복실산	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(3-클로로이속사졸-5-일)프로판산 (Matrix)		H.1.10*	1.78 (b)	413
2-(3-시아노페닐)아세트산		H.1.11*	1.71 (b)	399
2-(4-시아노페닐)아세트산		H.1.12*	1.70 (b)	399
2-(1H-피롤-2-일)아세트산 (Tyger)		H.1.13*	1.62 (b)	363
2-(피라진-2-일)아세트산 (Astatech)		H.1.14*	1.37 (b)	376

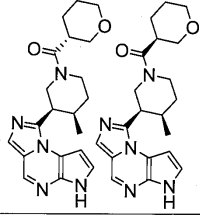
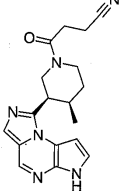
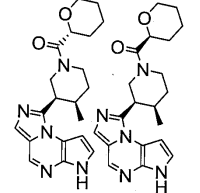
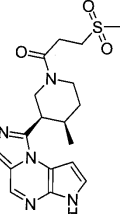
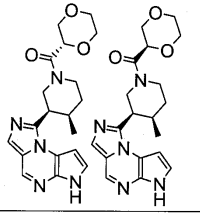
[2046]

카복실산	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산 (Astatech)		H.1.15*	1.49 (b)	382
2-(피리미딘-2-일)아세트산 (Caymen Chemical)		H.1.16*	1.56 (b)	376
3-아세트아미도프로판산		H.1.17*	1.29 (b)	369
테트라하이드로푸란-2-카복실산		H.1.18*	1.45 (b)	354
테트라하이드로푸란-3-카복실산		H.1.19*	1.43 (b)	354

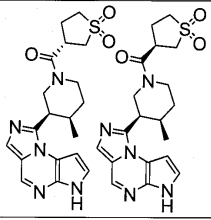
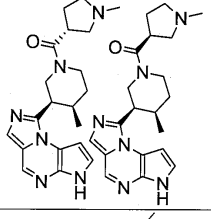
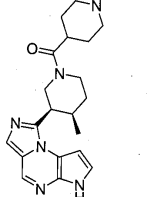
[2047]

카복실산	생성물	실시예 #	R, 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-메톡시사이클로헥산 카복실산		H.1.20*	1.62, 1.69 (b)	396
3,3-디플루오로사이클로부탄 카복실산 (Waterstone)		H.1.21*	1.75 (b)	374
4,4,4-트리플루오로부탄산 (Matrix)		H.1.22*	1.78 (b)	380
테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산 (Matrix)		H.1.23*	1.75 (b)	368

[2048]

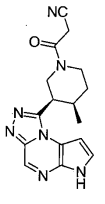
카복실산	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
테트라하이드로-2H-피란-3-카복실산 (Chem Impex)		H.1.24*	1.74 (b)	368
3-시아노프로판산 (Tyger)		H.1.25*	1.65 (b)	337
테트라하이드로-2H-피란-2-카복실산 (Acella Chembio Co.)		H.1.26*	1.76 (b)	368
3-(메틸설포닐)프로판산 (Enamine)		H.1.27*	1.36 (b)	390
1,4-dioxane-2-카복실산 (Enamine)		H.1.28*	1.41 (b)	370

[2049]

카복실산	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
테트라하이드로티오펜-3-카복실산-1,1-디옥사이드		H.1.29*	1.41 (b)	402
1-메틸피롤리딘-3-카복실산 (Chembridge)		H.1.30*	1.18 (b)	367
1-메틸피페리딘-4-카복실산 (Astatech)		H.1.31*	1.19 (b)	381

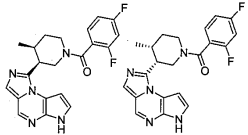
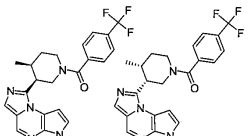
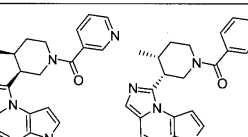
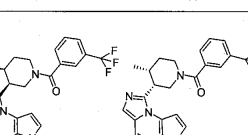
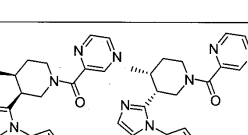
[2050]

표 H.2 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-피로[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드(실시예 #1, 단계 D 및 실시예 #5, 단계 F, HATU 및 DIEA로부터 A를; DIEA와 함께 B를; NaOH와 함께 D를; HCl과 함께 E를 사용하여 제조됨)로부터 EDC·HCl 및 DIEA와 함께 일반적 공정 H를 사용하여 제조된 실시예

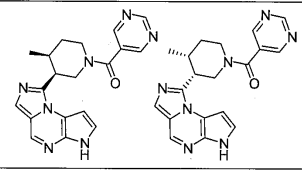
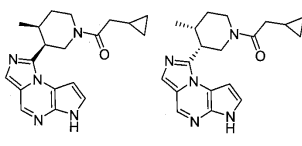
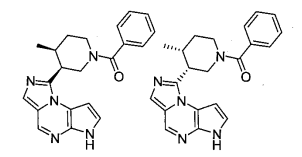
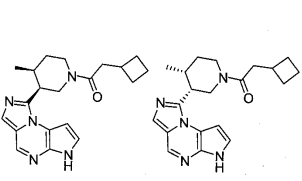
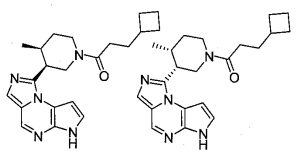
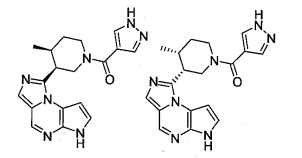
카복실산	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-시아노아세트산		H.2.1*	1.23 (b)	324

[2051]

표 H.3 1-(시스)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(제조 #Q.1로부터 NaOH와 함께 D를, 및 1,4-디옥산 중 4N HCl과 함께 E를 사용하여 제조됨)로부터 HATU 및 DIEA와 함께 일반적 공정 H를 사용하여 제조된 실시예

카복실산	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,4-디플루오로벤조산		H.3.1	1.79 (b)	396
4-(트리플루오로메틸)벤조산		H.3.2	1.96 (b)	428
니코틴산		H.3.3	1.41 (b)	361
3-(트리플루오로메틸)벤조산		H.3.4	1.97 (b)	428
피라진-2-카복실산		H.3.5	1.40 (b)	362

[2052]

카복실산	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
피리미딘-5-카복실산 [Frontier Scientific]		H.3.6	1.37 (b)	362
2-사이클로프로필아세트산 [Lancaster]		H.3.7	1.62 (b)	338
벤조산		H.3.8	1.69 (b)	360
2-사이클로부틸아세트산 [Beta Pharmaceuticals]		H.3.9	1.78 (b)	352
3-사이클로부틸프로판산 [ChemBridge]		H.3.10	1.91 (b)	366
1H-피라졸-4-카복실산		H.3.11	1.32 (b)	350

[2053]

카복실산	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1H-피라졸-3-카복실산 [Oakwood]		H.3.12	1.34 (b)	350
프로피온산		H.3.13	1.49 (b)	312
1-시아노사이클로프로판 카복실산		H.3.14	1.60 (b)	349
1-메틸-1H-피라졸-4-카복실산		H.3.15	1.37 (b)	364
이소니코틴산		H.3.16	1.44 (b)	361
2-(3-메틸이속사졸-5-일)아세트산		H.3.17	1.52 (b)	379

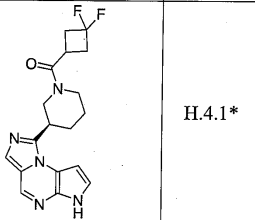
[2054]

카복실산	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(2,4-디플루오로페닐)아세트산		H.3.18	1.84 (b)	410
이속사졸-5-카복실산		H.3.19	1.52 (b)	351

[2055]

[2056] 표 H.4

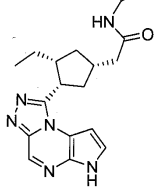
(R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(실시예 #6, 단계 H)로부터 EDC·HCl 및 DIEA와 함께 일반적 공정 H를 사용하여 제조된 실시예

카복실산	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
3,3-디플루오로사이클로부탄카복실산 (Waterstone)		H.4.1*	1.86 (b)	360

[2057]

[2058] 표 H.5

사이클로프로판아민(Aldrich)으로부터 HATU 및 TEA와 함께 일반적 공정 H를 사용하여 제조된 실시예

카복실산	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 2, 방법 a)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트산 (실시예 W.1.2)		H.5.1	1.45	353

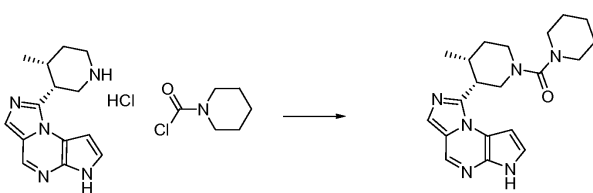
[2059]

[2060] 일반적 공정 I: 아민 및 카바모일 클로라이드로부터 우레아의 형성

[2061] 유기 용매(예: THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 THF) 중의 아민 또는 아민 염(1당량)을 함유하는 플라스크에 염기(예: DIEA 또는 TEA, 바람직하게는 TEA[3-5당량, 바람직하게는 4당량])를 첨가하고, 주위 온도에서 약 0-30 분(바람직하게는 약 5분) 동안 교반한 다음, 카바모일 클로라이드(0.5-2당량, 바람직하게는 0.75당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 0-90℃(바람직하게는 약 45℃)에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 18시간) 동안 교반한다. 반응 혼합물을 주위 온도에 도달하도록 한다. 유기 용매를 임의로 감압하에 제거한다. 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

[2062] 일반적 공정 I의 예시

[2063] 실시예 #I.1.1*: ((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온



[2064]

[2065] 환저 플라스크에 THF(1.6mL) 중의 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

하이드로클로라이드(0.050g, 0.17mmol, 실시예 #5, 단계 J), TEA(0.10mL, 0.69mmol)를 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 5분 동안 교반한 다음, 피페리딘-1-카보닐 클로라이드(0.019g, 0.13mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 18시간 동안 약 45°C에서 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 생성물을 DCM(5mL)에 용해시키고, 물(3mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 RP-HPLC(표 1, 방법 f)에 의해 정제하여 ((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피페리딘-1-일)메탄온(0.018g, 8%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.80분; MS m/z 367 (M+H)⁺.

표 I.1 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 J)로부터 TEA와 함께 일반적 공정 I를 사용하여

제조된 실시예

카바모일 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
모르폴린-4-카보닐 클로라이드		I.1.2*	1.48 (b)	369
4-메틸-1-피페라진카보닐 클로라이드 하이드로클로라이드		I.1.3*	1.22 (b)	382

[2066]

표 I.2 1-(시스-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

하이드로클로라이드(제조 #Q.1로부터 NaOH와 함께 D를, 및 1,4-디옥산 중 4N HCl과

함께 E를 사용하여 제조됨)로부터 TEA와 함께 일반적 공정 I를 사용하여 제조된 실시예

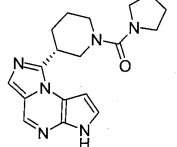
카바모일 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
1-피롤리딘카보닐 클로라이드		I.2.1	1.63 (b)	353
디메틸카바모일 클로라이드		I.2.2	1.52 (b)	327

[2067]

표 I.3

(R)-1-(피롤리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(실시예

#6, 단계 H)로부터 TEA와 함께 일반적 공정 I를 사용하여 제조된 실시예

카바모일 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-피롤리딘카보닐 클로라이드		I.3.1*	1.53 (b)	339

[2068]

[2069]

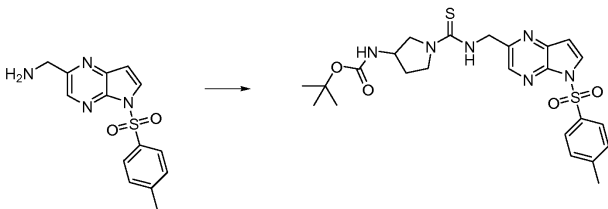
[2070]

일반적 공정 J: 각각 CDI 또는 티오카보닐디이미다졸을 사용하는 우레아 또는 티오우레아의 형성

약 -20 내지 40°C(바람직하게는 약 0°C)에서 유기 용매(예: DCM, THF 또는 DMF, 바람직하게는 DCM) 중의 아민 또는 아민 염(1-3당량, 바람직하게는 1당량)의 용액 또는 슬러리에 유기 염기(예: TEA, DIEA, 피리딘, 바람직하게는 TEA)(1-10당량, 바람직하게는 1-3당량)에 이어 CDI 또는 1,1'-티오카보닐디이미다졸(0.5-2당량, 바람직하게는 1당량)을 첨가한다. 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 0.5-1시간) 후, 제2 아민 또는 아민 염(1-10당량, 바람직하게는 3당량)을 용매 없이 또는 유기 용매(예: DCM, THF 또는 DMF, 바람직하게는 DCM) 중의 용액 또는 슬러리로 첨가한다. 상기 반응물을 약 0°C에서 약 10-60분(바람직하게는 약 15-30분) 동안 유지시킨 다음, 상기 반응물을 주위 온도로 승온시킨다. 약 1-48시간(바람직하게는 약 12-16시간) 후, 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc, DCM 또는 1,4-디옥산) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킨다. 임의로, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 상기와 같이 분배시킨다. 어느 경우에도, 이어서 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 진공하에 농축하거나 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득할 수 있다. 이 일반적 공정을 통해 제조된 중간체 및 최종 화합물은 임의로 상술된 정제 방법들 중의 하나 이상을 사용하여 정제될 수 있다.

[2071]

제조 #J.1: 3급-부틸 1-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)피롤리딘-3-일카바메이트



[2072]

[2073]

약 0°C에서 DCM(10mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(0.50g, 1.5mmol, 실시예 #5, 단계 C)의 슬러리에 TEA(0.226mL, 1.62mmol)를 첨가하였다. 상기 균질 반응 혼합물에 DCM(10mL) 중의 1,1'-티오카보닐디이미다졸(0.29g, 1.6mmol)의 용액을 첨가하였다. 약 30분 후, DCM(10mL) 중의 3급-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(0.83g, 4.4mmol, TCI)의 슬러리를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 20분 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시켰다. 약 15시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NaHCO₃(30mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 DCM 중의 20-40% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 1-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)피롤리딘-3-일카바메이트(0.54g, 69%)를 황색 유리로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.37분; MS m/z: 531 (M+H)⁺.

[2074]

[2075]

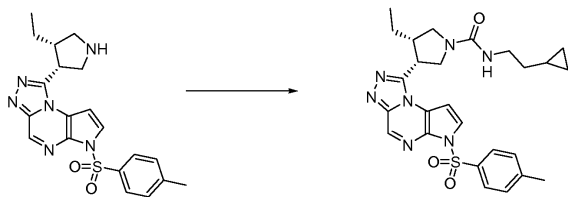
일반적 공정 J.1: 각각 CDI 또는 티오카보닐디이미다졸을 사용하는 우레아 또는 티오우레아의 형성

약 20-80°C(바람직하게는 약 65°C)에서 유기 용매(예: DCM, THF 또는 DMF, 바람직하게는 DMF) 중의 아민 또는 아민 염(1-3당량, 바람직하게는 1-2당량)의 용액 또는 슬러리에 임의로 유기 염기(예: TEA, DIEA, 피리딘, 바람직하게는 TEA)(1-10당량, 바람직하게는 1-5당량)에 이어 CDI 또는 1,1'-티오카보닐디이미다졸(0.5-2당량, 바람

직하계는 1당량)을 첨가한다. 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 1-3시간) 후, 제2 아민 또는 아민 염(1-10당량, 바람직하게는 1-3당량)을 용매 없이 또는 유기 용매(예: DCM, THF 또는 DMF, 바람직하게는 DMF) 중의 용액 또는 슬러리로서 첨가한다. 상기 반응물을 약 20-80°C(바람직하게는 약 65°C)에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 유지시킨다. 상기 반응 혼합물이 가열된 경우, 이를 주위 온도로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc, DCM 또는 1,4-디옥산) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킨다. 임의로, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 상기와 같이 분배시킨다. 어느 경우에도, 이어서 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 진공하에 농축하거나 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득할 수 있다. 임의로, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 직접 정제시킨다.

[2076] 일반적 공정 J.1의 예시

[2077] 제조 #J.1.1: (시스)-N-(2-사이클로프로필에틸)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사미드



[2078]

[2079] DMF(3mL) 중의 2-사이클로프로필에탄아민(0.068g, 0.804mmol, Oakwood)의 용액에 CDI(0.150g, 0.926mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 약 65°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.250g, 0.609mmol, 실시예 #36, 단계 F)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 65°C에서 계속 가열하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 재료를 실리카 겔 상에서 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시스)-N-(2-사이클로프로필에틸)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사미드(0.238g, 64%)를 생성물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.17분; MS m/z: 522 (M+H)⁺.

표 J.1

1-(시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드

(제조 #Q.1로부터 NaOH와 함께 D를, 및 1,4-디옥산 중 4N HCl과 함께 E를 사용하여

제조됨)로부터 CDI와 함께 일반적 공정 J를 사용하여 제조된 실시예

아민 또는 아민 하이드로클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
아제티딘-3-카보니트릴 하이드로클로라이드 [AstaTech Inc]		J.1.1	1.48 (b)	364
2-아미노아세트니트릴		J.1.2	1.37 (b)	338

[2080]

표 J.2 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

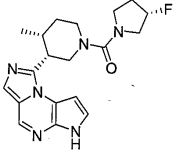
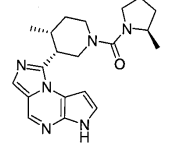
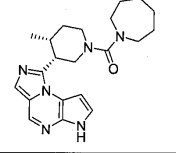
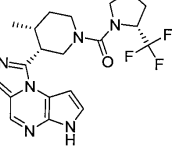
하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 J)로부터 CDI와 함께 일반적 공정 J를 사용하여 제조된 실시예

아민 또는 아민 하이드로클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
피롤리딘-3- 카보니트릴 하이드로클로라이드 [Tyger]		J.2.1*	1.51 (b)	378
(R)-피롤리딘-2- 카보니트릴 하이드로클로라이드 [AstaTech Inc]		J.2.2*	1.61 (b)	378
(S)-피롤리딘-2- 카보니트릴 하이드로클로라이드 [AstaTech Inc]		J.2.3*	1.63 (b)	378
(S)-2- (트리플루오로메틸) 피롤리딘		J.2.4*	1.99 (b)	421
3,3- 디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드		J.2.5*	1.71 (b)	375

[2081]

아민 또는 아민 하이드로클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) +
아제티딘		J.2.6*	1.51 (b)	339
(R)-3- 플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드		J.2.7*	1.59 (b)	371
3,3- 디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드		J.2.8*	1.71 (b)	389
(R)-피롤리딘-2- 일메탄올		J.2.9*	1.45 (b)	383
3-메틸피롤리딘 [Tyger]		J.2.10*	1.75 (b)	367
3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 [Parkway Scientific]		J.2.11*	1.53 (b)	357

[2082]

아민 또는 아민 하이드로클로라이드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) +
(S)-3- 플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드		J.2.12*	1.56 (b)	371
(R)-2-메틸피롤리딘		J.2.13*	1.74 (b)	367
헥사메틸렌아민		J.2.14*	1.87 (b)	381
(R)-2- (트리플루오로메틸) 피롤리딘		J.2.15*	2.03 (b)	421

[2083]

표 J.3

(R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-c]피라진 하이드로클로라이드(실시예

#6, 단계 H)로부터 CDI 및 피리딘과 함께 일반적 공정 J를 사용하여 제조된 실시예

아민 또는 아민 하이드로클로라이드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드		J.3.1*	1.56 (b)	361
3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드		J.3.2*	1.60 (b)	375
피페리딘-3-카보니트릴 [ChemBridge-BB]		J.3.3*	1.55 (b)	378
아제티딘-3-카보니트릴 하이드로클로라이드 [AstaTech Inc]		J.3.4*	1.36 (b)	350
(R)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘		J.3.5*	1.76 (b)	407

[2084]

아민 또는 아민 하이드로클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3-디메틸피페리딘 하이드로클로라이드 [Matrix Scientific]		J.3.6*	1.75 (b)	367
3,3- 디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드		J.3.7*	1.71 (b)	389
피페리딘-4-카보닐트릴 [Oakwood]		J.3.8*	1.48 (b)	378
티오모르폴린 1,1- 디옥사이드 [TCI- Europe]		J.3.9*	1.31 (b)	403
4,4-디메틸피페리딘 하이드로클로라이드 [Matrix Scientific]		J.3.10*	1.93 (b)	381
4-클로로피페리딘 하이드로클로라이드 [AstaTech Inc]		J.3.11*	1.72 (b)	387

[2085]

표 J.4 1-((3R,4S)-4-이소프로필피롤리딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(실시예 #D.1.143으로부터 Y를 사용하여 제조됨)로부터 CDI와 함께 일반적 공정 J를 사용하여 제조된 실시예

아민 또는 아민 하이드로클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사이클로부탄아민 (Aldrich)		J.4.1	1.58 (a)	368

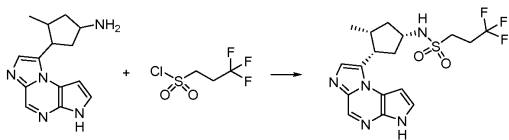
[2086]

[2087] 일반적 공정 K: 아민으로부터 설포나미드의 형성

[2088] 유기 용매(예: THF, DMA, DCM 또는 DMF, 바람직하게는 DMF) 중의 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량)의 혼합물에 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA)(1-10당량, 바람직하게는 2-4당량) 또는 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃)(5-20당량, 바람직하게는 5-10당량)(바람직하게는 유기 염기) 및 염화설포닐(0.9-3당량, 바람직하게는 1-1.5당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 -10 내지 25°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 0.5-150시간(바람직하게는 약 144시간) 동안 교반한다. 임의로, 반응 시간 동안의 임의의 시점에서 추가의 염기(1-10당량) 및/또는 염화설포닐(0.4-2당량)을 첨가할 수 있다. 상기 반응물을 하기 방법들 중 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 반응물을 물로 희석하고 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 2: 조약한 반응 혼합물을, 먼저 감압하에 농축하거나 농축하지 않고, 제조용 HPLC에 의해 직접 정제하거나 유기 용매(예: MeOH 또는 DMF) 또는 수성 완충액(예: 50mM NH₄OAc)을 첨가한 후에 정제한다. 방법 3: 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc) 및 물 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 4: 반응물을 물로 희석시키고, 수득된 고체를 진공 여과에 의해 수집한다.

[2089] 일반적 공정 K의 예시

[2090] 실시예 #K.1: N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포나미드



[2091]

[2092] 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(0.194g, 0.987mmol, Matrix)를 DMF(10mL) 중의 TEA(0.31mL, 2.2mmol) 및 3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜타민(0.28g, 1.1mmol, 제조 #53)의 용액에 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 144시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 EtOAc 및 물(각 20mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 일반적 공정 AA(표 2, 방법 9, R_t = 17.7분, or = 음성)를 사용하여 정제하여 N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포나미드(0.021g, 4.6%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.79분; MS m/z 416 (M+H)⁺.

표 K.1 (1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-

일)사이클로펜타민(제조 #19.1)으로부터 일반적 공정 K를 사용하여 제조된 실시예

설포닐 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-메틸이속사졸-4-설포닐 클로라이드 [Maybridge]		K.1.1*	1.91 (a)	402

[2093]

표 K.2 1-(시스)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(제조 #Q.1로부터 NaOH와 함께 D를, 및 1,4-디옥산 중 4N HCl과 함께 E를 사용하여 제조됨)로부터 일반적 공정 K를 사용하여 제조된 실시예

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사이클로프로판설폰닐 클로라이드		K.2.1	1.66 (b)	360

[2094]

표 K.3 4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민 하이드로브로마이드(제조 #F.1)로부터 일반적 공정 K를 사용하여 제조된 실시예

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사이클로프로판설폰닐 클로라이드		K.3.1	1.59 (a)	386

[2095]

표 K.4 (3S,5R)-5-에틸-1-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-3-아민(제조 #TTT.1)로부터 일반적 공정 K를 사용하여 제조된 실시예

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드 (Matrix)		K.4.1*	1.86 (a)	431

[2096]

표 K.5 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민(실시예 #8 단계 M으로부터 D를 사용하여 제조됨)로부터 일반적 공정 K를 사용하여 제조된 실시예

설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰닐 클로라이드		K.5.1	1.89 (a)	417

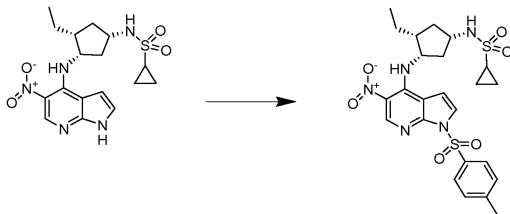
[2097]

[2098] 일반적 공정 K.1: 아민 또는 질소 함유 헤테로사이클로부터 설펜아미드의 형성(추가 조건)

[2099] 유기 용매(예: THF, DMA, DCM 또는 DMF, 바람직하게는 DMF) 중의 아민, 아민 염 또는 질소 함유 헤테로사이클(바람직하게는 1당량)의 혼합물에 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA)(1-10당량, 바람직하게는 2-4당량) 또는 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃)(5-20당량, 바람직하게는 5-10당량) 또는 무기 염기(예: NaH)(1-10당량, 바람직하게는 1-3당량) 및 염화설포닐(0.9-3당량, 바람직하게는 1-1.5당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 -10 내지 25℃(바람직하게는 약 0℃)에서 약 5분-150시간(바람직하게는 약 90분) 동안 교반한다. 임의로, 반응 시간 동안의 임의의 시점에서 추가의 염기(1-10당량) 및/또는 염화설포닐(0.4-2당량)을 첨가할 수 있다. 할로젠이 존재하는 경우에는, 상기 할로젠을 제거할 수 있으며, 알켄을 수득할 수 있다. 상기 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 반응물을 물로 희석시키고, 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 포화 수성 염기 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 2: 조악한 반응 혼합물을, 먼저 감압하에 농축하거나 농축하지 않고, 제조용 HPLC에 의해 직접 정제하거나 유기 용매(예: MeOH 또는 DMF) 또는 수성 완충액(예: 50mM NH₄OAc)을 첨가한 후에 정제한다. 방법 3: 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc) 및 물 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 4: 상기 반응물을 물로 희석시키고, 수득된 고체를 진공 여과에 의해 수집한다.

[2100] 일반적 공정 K.1의 예시

[2101] 제조 #K.1: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드



[2102]

[2103] 약 0℃에서 DMF(3.0mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드(실시예 #23, 단계 G)(0.123g, 0.314mmol)의 용액에 NaH(광유 중 60%, 0.015g, 0.37mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5분 동안 교반하였다. 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(0.060g, 0.314mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. NaH(광유 중 60%, 0.007g, 0.18mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 교반하였다. NaH(광유 중 60%, 0.005g, 0.12mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 15분 동안 교반하였다. 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(0.012g, 0.063mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 40분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(25mL)에 용해시키고, 물(15mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설펜아미드(0.218g)를 40mol% DMF 및 1당량 EtOAc를 함유하는 적색-주황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.88분; MS m/z 548 (M+H)⁺.

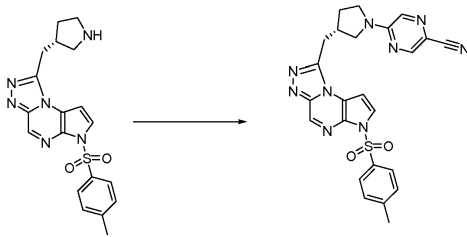
[2104] 일반적 공정 L: 아민에 의한 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 치환

[2105] 마이크로웨이브 용기 또는 환저 플라스크에 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량), 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드(1-10당량, 바람직하게는 1.5당량), 용매(예: MeCN, n-PrOH, n-BuOH, 톨루엔, DMSO, DMF 또는 EtOH, 바람직하게는 n-PrOH[마이크로웨이브] 또는 DMF[열적 가열]) 및 염기(예: K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 TEA, DIEA, 또는 K₂CO₃, 1-5당량, 바람직하게는 2-4당량)를 첨가한다. 반응 혼합물을 약 0.5-16시간(바람직하게는 약 8.5시간) 동안 약 40-220℃(바람직하게는 약 65℃)에서 열적 가열하거나, 약 0.5-8시간(바람직하게는 약 0.5-2시간) 동안 약 100-200℃(바람직하게는 약 130-150℃)에서 마이크로웨이브 가열 처리한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 임의로 추가의 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드(1-10당량, 바람직하게는 1.5당량) 및/또는 염기(예: K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA 또는 DIEA, 바람직

하계는 TEA, DIEA 또는 K₂CO₃, 1-5당량, 바람직하게는 2-4당량)를 첨가하고서, 반응물을 약 0.5-8시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 약 40-220℃(바람직하게는 약 65℃)에서 다시 열적 가열 처리하거나, 추가로 약 1-8시간(바람직하게는 약 0.5-2시간) 동안 약 120-200℃(바람직하게는 약 130-150℃)에서 다시 마이크로웨이브 가열 처리할 수 있다. 이 과정을 반응이 더 이상 진행되지 않을 때까지 반복한다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 반응물을 감압하에 농축한다. 방법 2: 침전물을 함유하는 반응 혼합물을 임의로 유기 용매 또는 용매들(예: Et₂O, DCM 및/또는 석유 에테르)로 세척하면서 여과하여 목적 화합물을 수집한다. 방법 3: 반응 혼합물을 MeOH와 같은 유기 용매로 희석시키고, 실리카 겔을 첨가하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하여, 고체 로딩을 사용하는 크로마토그래피에 의한 분리를 위해 준비시킨다. 방법 4: 반응 혼합물을 감압하에 농축한 후, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가한 다음, 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 5: 임의로 물 또는 염수를 첨가하면서 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가하고, 층을 분리한다. 이어서, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수 또는 물로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다.

[2106] 일반적 공정 L의 예시

[2107] 제조 #L.1: (S)-5-(3-((6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴



[2108]

[2109] n-PrOH(2.0mL) 중의 (S)-1-(피롤리딘-3-일메틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (0.160g, 0.404mmol, 제조 #A.1로부터 B; 및 HCl과 함께 E를 사용하여 제조됨), 2-클로로-5-시아노피라진 (0.084g, 0.60mmol, ArkPharm) 및 DIEA(0.28mL, 1.6mmol)의 혼합물을 약 150℃의 CEM 마이크로웨이브에서 약 30분 동안 가열하였다(최대 압력 250psi, 최대 램프 10분, 최대 와트 200). 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, DCM(20mL)을 첨가하였다. 상기 용액을 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM(10mL)에 흡수시키고, 실리카 겔(1g) 상에 흡착시키고, 100% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 분홍색 고체를 수득하였다. 상기 재료를 DCM(10mL) 중의 EtOAc(10mL) 및 10% MeOH의 혼합물로 연화시켰다. 불용성 재료를 여과에 의해 수집하여 (S)-5-(3-((6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴을 회백색 고체(0.056g, 27%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.34분; MS m/z: 500 (M+H)⁺.

표 L.1 1-(시스)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(제조 #Q.1로부터 NaOH와 함께 D를, 및 1,4-디옥산 중의 4N HCl과 함께 E를 사용하여 제조됨)로부터 일반적 공정 L을 사용하여 제조된 실시예

헤테로아릴 할라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-클로로피리다진-3-카보니트릴 [ArkPharm]		L.1.1	1.68 (b)	359
2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm]		L.1.2	1.81 (b)	359
6-클로로니코티노니트릴		L.1.3	1.88 (b)	358
2-클로로티아졸-5-카보니트릴 [ArkPharm]		L.1.4	1.84 (b)	364

[2110]

표 L.2 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 J)로부터 일반적 공정 L을 사용하여 제조된 실시예

헤테로아릴 할라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-클로로벤족사졸 [TCI America]		L.2.1*	1.94 (b)	373

[2111]

표 L.3 (R)-8-(피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로브로마이드 및 (S)-8-(피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로브로마이드(실시예 #3, 단계 G)로부터 일반적 공정 L을 사용하여 제조된 실시예

아릴 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm]		L.3.1	1.71 (a)	345

[2112]

[2113]

일반적 공정 M: 아민의 Boc-보호

[2114]

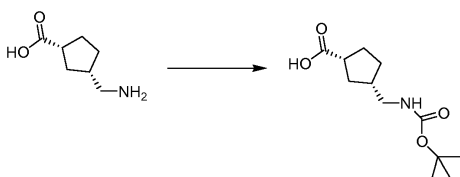
유기 용매(예: MeCN, 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 THF) 중의 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량)의 용액에 수성 염기(예: Na₂CO₃, NaOH, K₂CO₃ 또는 NaHCO₃)(2-20당량, 바람직하게는 Na₂CO₃ 2-10당량) 또는 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA)(1-5당량, 바람직하게는 TEA 1-2당량)를 첨가한 후, 디-3급-부틸 디카보네이트(1-3.0당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가한다. 아민 염을 사용하지 않은 경우, 염기의 첨가는 임의사항이다. 상기 반응물을 약 10-40°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 2-6시간) 동안 교반하고, 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 추가의 유기 용매로 추출하고, 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축할 수 있다. 방법 2: 반응 혼합물을 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM) 및 수성 산(예: HCl) 사이에 분배시킨다. 산성 층을 추가의 유기 용매로 추출하고, 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척할 수 있다. 유기 층을 임의로 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축한다.

[2115]

일반적 공정 M의 예시

[2116]

제조 #M.1*: (1R,3S)-3-((3급-부톡시카보닐아미노)메틸)사이클로펜탄카복실산



[2117]

[2118]

THF(4mL) 및 물(4mL) 중의 (1R,3S)-3-(아미노메틸)사이클로펜탄카복실산(0.500g, 3.49mmol, AFID)의 용액에 Na₂CO₃(1.11g, 10.5mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(0.915g, 4.19mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반하였다. EtOAc(15mL) 및 수성 HCl(1N, 15mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 (1R,3S)-3-((3급-부톡시카보닐아미노)메틸)사이클로펜탄카복실산(0.300g, 35%)을 수득하였다.

[2119]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.89-2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34-1.19 (m, 2H).

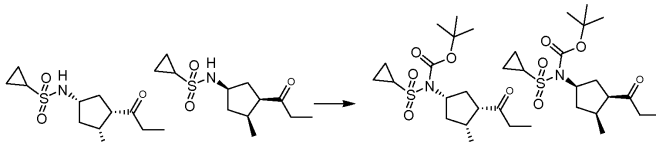
[2120]

일반적 공정 M.1: 질소-함유 화합물의 Boc-보호

[2121] 유기 용매(예: DCM, MeCN, 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 DCM) 중의 질소-함유 화합물(바람직하게는 1당량)에 수성 염기(예: Na₂CO₃, NaOH, K₂CO₃ 또는 NaHCO₃, 바람직하게는 Na₂CO₃, 2-20당량, 바람직하게는 2-10당량) 또는 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 TEA, 1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)를 첨가한 후, 디-3급-부틸 디카보네이트(1-3당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가한다. 임의로 DMAP(0.1-2당량, 바람직하게는 0.1당량)를 상기 반응 혼합물에 첨가한다. 상기 반응물을 약 10-40℃(바람직하게는 실온)에서 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반하고, 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매로 추출하고, 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축할 수 있다. 방법 2: 반응 혼합물을 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM) 및 수성 산(예: HCl) 사이에 분배시킨다. 산성 층을 추가의 유기 용매로 추출하고, 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척할 수 있다. 유기 층을 임의로 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축한다. 방법 3: 물 또는 수용액(예: 염수)을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM)로 추출하고, 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축할 수 있다.

[2122] 일반적 공정 M.1의 예시

[2123] 제조 #M.1.1: 3급-부틸 사이클로프로필설폰닐(시스-3-메틸-4-프로피오닐사이클로펜틸)카바메이트



[2124]

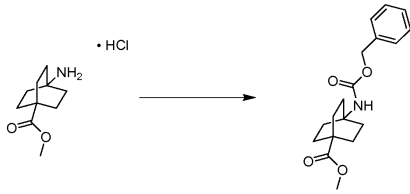
[2125] DCM(52mL) 중의 N-(시스-3-메틸-4-프로피오닐사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(2.70g, 10.4mmol, 시스-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(WO 제2009152133호)으로부터 N,O-디메틸하이드록실아민 염산과 함께 H; 에틸마그네슘 클로라이드와 함께 MMMM을 사용하여 제조됨)의 용액에 TEA(1.60mL, 11.5mmol), 디-3급-부틸 디카보네이트(2.90mL, 12.5mmol) 및 DMAP(0.127g, 1.04mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 물(50mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(3 x 30mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 감압하에 농축하였다. 상기 생성물을 헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 사이클로프로필설폰닐(시스-3-메틸-4-프로피오닐사이클로펜틸)카바메이트(3.71g, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.62분; MS m/z: 360 (M+H)⁺.

[2126] 일반적 공정 N: 아민의 Cbz-보호

[2127] 물 또는 수성 유기 용매(예: 물/1,4-디옥산 또는 물/MeCN, 바람직하게는 물/1,4-디옥산) 중의 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량) 및 염기(예: Na₂CO₃ 또는 NaOH, 1-3당량, 바람직하게는 Na₂CO₃, 1.6당량)의 용액을 주위 온도에서 약 1-10분(바람직하게는 5분) 동안 교반한다. 유기 용매(예: 1,4-디옥산 또는 MeCN) 중의 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트(1-2당량, 바람직하게는 1.0당량)의 용액을 상기 반응물에 첨가한다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 8-144시간(바람직하게는 약 72시간) 동안 교반한다. 임의로, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축한다. 수득된 수용액을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 희석시킨다. 유기 추출물을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 달리, 수득된 수용액을 산(예: 수성 NH₄Cl 또는 HCl)으로 산성화한 다음 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출하기도 한다.

[2128] 일반적 공정 N의 예시

[2129] 제조 #N.1: 메틸 4-(벤질옥시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트



[2130]

[2131] 1,4-디옥산(15mL) 중의 메틸 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트 하이드로클로라이드(1.16g, 5.29mmol, Prime Organics)의 용액에 물(15mL) 중의 Na₂CO₃(0.90g, 8.49mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 5분 동안 교반하였다. 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트(1.32g, 5.29mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 72시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 메틸 4-(벤질옥시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트(1.68g, 95%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.44분; MS m/z: 318 (M+H)⁺.

[2132]

일반적 공정 O: 피리딘의 환원

[2133]

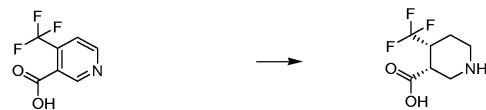
치환된 피리딘(바람직하게는 1당량)을 유기 용매(예: AcOH, EtOH 또는 MeOH; 바람직하게는, 파르 진탕기를 사용하는 경우 AcOH 또는 H-cube™를 사용하는 경우 EtOH)에 용해시킨다. 적합한 촉매(예: 산화백금(IV) 또는 Pd/C)(0.05-0.20당량, 바람직하게는 0.05-0.10당량, 파르 진탕기 반응의 경우 산화백금(IV) 또는 H-Cube™의 경우 탈레스나노(ThalesNano)의 캣카트(CatCart®) 10wt% Pd/C 촉매 카트리지를 사용하여 약 15-1450psi(바람직하게는 파르 진탕기의 경우 약 220psi 또는 바람직하게는 H-Cube™의 경우 1305psi)의 수소 분위기에 환원시킨다. 상기 반응은 파르 진탕기의 경우 약 20-100℃(바람직하게는 약 25℃)에서 약 1-10일(바람직하게는 약 3-5일) 동안, 또는 H-Cube™의 경우 약 25-100℃(바람직하게는 약 80℃)에서 약 1-10시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 약 1-3mL/분(바람직하게는 1mL/분)으로 수행된다. 상기 반응 혼합물을 파르 진탕기에서 수행한 경우에는 셀라이트®를 통해 여과하고, 두 경우 다 감압하에 농축한다.

[2134]

일반적 공정 O의 예시

[2135]

제조 #O.1: 시스-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-카복실산



[2136]

[2137] EtOH(78mL) 중의 4-(트리플루오로메틸)니코틴산(1.50g, 7.85mmol)의 용액을 탈레스나노 캣카트® 10wt% Pd/C 촉매 카트리지가 장착된 H-cube™를 통해 약 80℃에서 약 1305psi의 수소하에 약 1.0mL/분으로 통과시켰다. 약 3시간 후, 용매를 감압하에 제거하여 시스-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-카복실산(1.55g, 100% 조약함)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 0.54분; MS m/z: 198 (M+H)⁺.

[2138]

일반적 공정 P: 카보닐의 알코올로의 환원

[2139]

환원제(예: LAH, DIBAL-H, NaBH₄ 또는 LiBH₄, 바람직하게는 DIBAL-H)(1.0-3.0당량, 바람직하게는 1.25당량)를 약 -40-50℃(바람직하게는 주위 온도)에서 유기 용매(예: THF, Et₂O, EtOH 또는 MeOH, 바람직하게는 MeOH) 중의 카보닐 화합물(바람직하게는 1당량)의 용액에 고체로서 나누어 첨가하거나 유기 용매(예: THF, Et₂O, EtOH 또는 MeOH, 바람직하게는 THF) 중의 용액으로서 적가한다. 상기 반응 혼합물을 약 1-20시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반한 후, 수성 용액(예: NH₄Cl 또는 NaHCO₃, 바람직하게는 포화 수성 NH₄Cl)으로 켄칭시킨다. 상기 반응물을 약 10분-3시간(바람직하게는 약 20-30분) 동안 교반한 다음, 상기 용액을 유기 용매(예: EtOAc, Et₂O 또는 DCM, 바람직하게는 Et₂O)로 분배시킨다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2140] 일반적 공정 P의 예시

[2141] 제조 #P.1: 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트



[2142]

[2143] MeOH(143mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(10g, 54.3mmol, 실시예 #8, 단계 G)에 NaBH₄(2.57g, 67.8mmol)를 나누어 첨가하였다. 수득된 현탁액을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl(240mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 20분 동안 교반한 다음, 상기 용액을 Et₂O(300mL)로 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O(2 x 150mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 생성물을 헵탄 중의 30-70% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(220g)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트(8.51g, 84%, 우세하게는 (1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트 및 (1R,2S,4R)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트)를 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.02분; MS m/z: 187 (M+H)⁺.

표 P.1 DIBAL-H와 함께 일반적 공정 P를 사용하여 제조된 실시예

카보닐 화합물	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
에틸 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #W.1.2)		P.1.1	1.47 (b)	300
에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #W.1.1)		P.1.2	1.47 (b)	300

[2144]

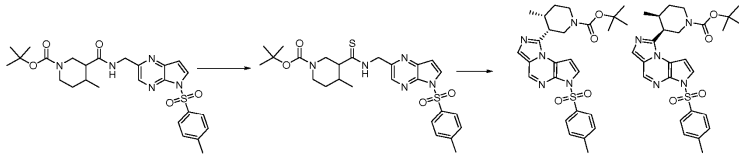
[2145] 일반적 공정 Q: 디티아포스페탄 시약을 사용하는 아미드의 폐환

[2146] 유기 용매(바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 아미드(바람직하게는 1당량)의 용액에 디티아포스페탄 시약(예: 로슨 시약 또는 벨루 시약(Belleau's reagent))(2,4-비스(4-페녹시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드), 바람직하게는 로슨 시약(0.5-2.0당량, 바람직하게는 0.6당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 0.5-10시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 약 25-120℃(바람직하게는 약 80℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 임의로 감압하에 농축하여 잔류물을 수득한다. 상기 반응 혼합물 또는 잔류물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc) 및 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 티오아미드를 수득한다. 유기 용매(바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 티오아미드(바람직하게는 1당량)의 용액에 루이스 산(예: 디아세톡시수은, 이염화수은, 트리플루오로아세트산수은(II), 트리플루오로아세트산은, 질산은, 브롬화구리, 바람직하게는 디아세톡시수은 또는 트리플루오로아세트산수은(II))(1-3당량, 바람직하게는 1당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 20-60℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 0.5-4시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한다. 임의로, 추가의 루이스 산(바람직하게는 디아세톡시수은 또는 트리플루오로아세트산수은(II))(0.2-1.0당량, 바람직하게는 0.6당량)을 첨

가하고, 약 10분-3시간(바람직하게는 약 15분) 동안 계속 반응시킨다. 상기 반응 혼합물을 임의로 포화 티오황산나트륨, 물 및/또는 유기 용매(바람직하게는 EtOAc)로 세척하고, 여과한다(바람직하게는 셀라이트[®] 패드를 통해). 상기 셀라이트[®] 패드를 추가의 유기 용매(바람직하게는 EtOAc 또는 DCM)로 세정한다. 상기 여액을 감압하에 농축한다. 상기 조약한 재료를 임의로 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 사이에 분배시키고, 포화 티오황산나트륨 및/또는 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2147] 일반적 공정 Q의 예시

[2148] 제조 #Q.1: 시스-3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[2149]

[2150] 환저 플라스크에 1,4-디옥산(100mL) 중의 시스-3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(5.62g, 10.6mmol, 4-메틸니코틴산으로부터 0; 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 DIEA로부터 M; H를 사용하여 제조됨) 및 로슨 시약(3.0g, 7.4mmol)을 충전시켰다. 상기 반응물을 약 1시간 동안 약 80℃에서 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 생성물을 EtOAc(200mL)에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃(3 x 100mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)피페리딘-1-카복실레이트(5.2g, 90%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.65분; MS m/z: 544 (M+H)⁺. 환저 플라스크에 1,4-디옥산(72mL) 중의 시스-3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)피페리딘-1-카복실레이트(2.6g, 4.8mmol) 및 트리플루오로아세트산수은(II)(2.1g, 4.8mmol)을 충전시키고, 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하였다. 상기 셀라이트[®] 패드를 DCM(30mL) 및 EtOAc(30mL)로 세정하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM(50mL)에 용해시키고, 포화 수성 티오황산나트륨(10mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(25mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-3급-부틸-4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.2g, 90%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.57분; MS m/z: 510 (M+H)⁺.

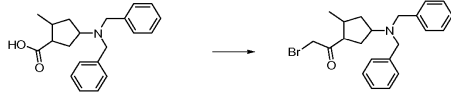
[2151] 일반적 공정 R: 산으로부터 브로모메틸 케톤의 형성

[2152] 유기 용매(DCM 또는 DCE, 바람직하게는 DCM) 중의 카복실산(바람직하게는 1당량)의 용액에 염화옥살릴(1.2-3.0당량, 바람직하게는 2.2당량)을 서서히 첨가한 후, DMF(0.01-0.20당량, 바람직하게는 약 0.15당량)를 적가한다. 상기 반응물을 약 0-40℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 3-24시간(바람직하게는 약 14시간) 동안 교반한 다음, 이것을 일정 중량까지 감압하에 농축하여 조약한 산 클로라이드를 수득한다. 유기 용매(예: THF, MeCN, Et₂O 또는 THF/MeCN, 바람직하게는 THF/MeCN) 중의 조약한 산 클로라이드(바람직하게는 1당량)의 용액을 적합한 유기 용매(예: THF, MeCN, Et₂O 또는 THF/MeCN, 바람직하게는 THF/MeCN) 중에서 약 -20-20℃(바람직하게는 약 0℃)에서 트리메틸실릴디아조메탄(Et₂O 중 2.0M) 또는 Et₂O 중 디아조메탄 용액(알드리치 프로토콜(Aldrich protocol) 또는 문헌(참조: J. Chromatogr. Sci. 1991, 29, 8)에 따라 Diazald[®]로부터 제조됨)(트리메틸실릴디아조메탄 2-10당량, 바람직하게는 3.5당량)에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -20-20℃(바람직하게는 약 0℃)에서 약 0.5-5시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 교반한 다음, 48% 수성 HBr(5-40당량, 바람직하게는 약 10당량)을 적가한다. 약 0-30분(바람직하게는 약 5분) 후, 상기 반응 혼합물을 농축 건조시켜 목적하는 생성물을 수득할 수 있고, 이것을 포화 수성 NaHCO₃을 적가하여 중성화하거나, 임의로 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바

람직하게는 EtOAc)를 첨가한 후 임의로 염수로 세척한다. 반응 혼합물을 수성 후처리한 경우, 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄(바람직하게는 MgSO₄)로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2153] 일반적 공정 R의 예시

[2154] 제조 #R.1: 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온



[2155]

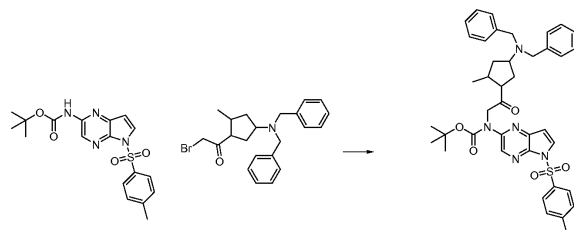
[2156] DCM(100mL) 중의 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(7.34g, 22.7mmol, 제조 #TT.1)의 용액에 염화 옥살릴(4.37mL, 49.9mmol)을 서서히 첨가한 다음, DMF(0.26mL, 3.4mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하여 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카보닐 클로라이드 베이지색 고체로서 수득하였다. 상기 고체를 THF 및 MeCN(1:1, 100mL)에 용해시키고, 약 0℃에서 THF 및 MeCN의 1:1 혼합물(100mL) 중의 트리메틸실틸디아조메탄 용액(Et₂O 중 2M, 39.7mL, 79.4mmol)에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 약 0℃에서 약 3시간 동안 교반한 다음, 48% 수성 HBr(25mL, 221mmol)을 적가하여 쉐킷시켰다. 수득된 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(300mL)을 적가하여 중성화하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 5-45% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온(6.3g, 69%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.90분; MS m/z 400, 402 (1:1)(M+H)⁺.

[2157] 일반적 공정 S: 알킬 할라이드 또는 α-할로케톤을 사용하는 N-알킬화

[2158] 환저 플라스크에 염기(예: NaH(광유 중 60% 분산액), K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃, 바람직하게는 NaH(광유 중 60% 분산액), 0.9-1.5당량, 바람직하게는 0.95당량) 및 유기 용매(예: DMF 또는 NMP, 바람직하게는 DMF)를 충전시킨다. 상기 혼합물을 약 -10℃ 내지 10℃(바람직하게는 약 0℃)로 냉각시키고, 유기 용매(예: DMF) 중의 적절하게 치환된 아민(바람직하게는 1당량)의 용액을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -10℃ 내지 주위 온도(바람직하게는 약 0℃)에서 약 5-90분(바람직하게는 약 15-30분) 동안 교반한 다음, 알킬 할라이드 또는 α-할로케톤(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량)을 첨가한다. 달리, 유기 용매 중의 아민 및 염기의 용액을 약 0℃에서 유기 용매 중의 알킬 할라이드 또는 α-할로케톤의 용액에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -10℃ 내지 주위 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 약 0.5-2시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한다. 상기 유기 용매를 감압하에 제거한다. 임의로, 상기 조약한 혼합물을 물 및 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 희석시킬 수 있다. 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매(예: EtOAc 및/또는 DCM)로 추가로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2159] 일반적 공정 S의 예시

[2160] 제조 #S.1: 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트



[2161]

[2162] DMF(5mL) 중의 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.058g, 1.45mmol)의 현탁액에 약 0℃에서 DMF(5mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(0.59g, 1.519mmol, 실시예 #3, 단계 E)의 용액을 적가하였다. 수득된 혼합물을 이 온도에서 약 30분 동안 교반한 다음, DMF(10mL) 중의 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온(0.73g, 1.823mmol, 제조 #R.1)의 용액을 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(각 100mL) 사이에

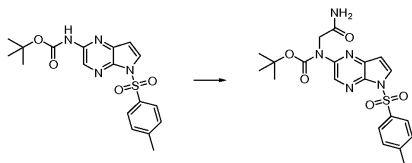
분배시켰다. 유기 상을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트(1.04g, 97%)를 황색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.30분; MS m/z 708 (M+H)⁺.

[2163] 일반적 공정 S.1: 알킬 할라이드, α-할로케톤 또는 α-할로아미드를 사용하는 N-알킬화

[2164] 환저 플라스크에 염기(예: NaH(광유 중 60% 분산액), K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃, 바람직하게는 NaH(광유 중 60% 분산액), 0.9-1.5당량, 바람직하게는 0.95당량) 및 유기 용매(예: DMF, DCM, 1,4-디옥산 또는 NMP, 바람직하게는 DMF)를 충전시킨다. 상기 혼합물을 약 -10℃ 내지 주위 온도(바람직하게는 약 0℃)로 냉각시키고, 유기 용매(예: DMF) 중의 적절하게 치환된 아민(바람직하게는 1당량)의 용액을 첨가한다. 달리, 상기 염기를 약 0℃ 내지 주위 온도에서 상기 아민 및 유기 용매의 용액에 적가할 수도 있다. 상기 반응 혼합물을 약 -10℃ 내지 주위 온도(바람직하게는 약 0℃)에서 약 5-90분(바람직하게는 약 15-30분) 동안 교반한 다음, 알킬 할라이드, α-할로케톤 또는 α-할로아미드(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가한다. 달리, 유기 용매 중의 아민 및 염기의 용액을 약 0℃에서 유기 용매 중의 알킬 할라이드, α-할로케톤 또는 α-할로아미드의 용액에 첨가할 수도 있다. 상기 반응 혼합물을 약 -10℃ 내지 주위 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한다. 임의로, 상기 유기 용매를 감압하에 제거할 수 있다. 임의로, 상기 반응 혼합물 또는 잔류물을 물, 수성 NH₄Cl 또는 수성 NaHCO₃으로 희석시킬 수 있다. 침전물이 형성되는 경우, 상기 고체를 임의로 진공 여과를 통해 수집하여 목적 화합물을 수득할 수 있다. 달리, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 상기 수성 혼합물에 첨가하고 층을 분리한다. 수성 층을 임의로 유기 용매(예: EtOAc 및/또는 DCM)로 추가로 추출할 수 있다. 합한 유기 층을 임의로 추가의 수성 용액(예: 염수)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2165] 일반적 공정 S.1의 예시

[2166] 제조 #S.1.1: 3급-부틸 2-아미노-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[3,2-b]피라진-2-일)카바메이트



[2167]

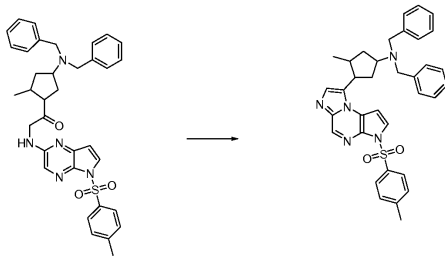
[2168] 약 0℃에서 질소하에 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[3,2-b]피라진-2-일카바메이트(1.00g, 2.57mmol, 실시예 #3 단계 E) 및 DMF(13mL)의 용액에 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.113g, 2.83mmol)를 한번에 첨가하였다. 약 30분 후, 2-브로모아세트아미드(0.391g, 2.83mmol)를 한번에 첨가하였다. 약 30분 후, 빙욕을 제거하고, 상기 용액을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl/물(1:1, 100mL)을 첨가하였다. 약 10분 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 물을 사용하여 여과하여 필터 케이크를 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(50mL)로 추출하였다. 상기 필터 케이크를 EtOAc에 용해시키고, 유기 층에 첨가하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 20-100% EtOAc/헵탄의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 2-아미노-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[3,2-b]피라진-2-일)카바메이트(0.980g, 82%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.70분; MS m/z 446 (M+H)⁺.

[2169] 일반적 공정 T: 디티아포스페탄 시약을 사용하는 케톤의 폐환

[2170] 유기 용매(예: THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 케톤(바람직하게는 1당량)의 용액에 티올화 시약(예: 로슨 시약 또는 벨루 시약(2,4-비스(4-페녹시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드), 0.5-2.0당량, 바람직하게는 로슨 시약, 0.5-0.6당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 0.5-10시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 약 30℃ 내지 120℃(바람직하게는 약 60-70℃)에서 가열한다. 임의로, 추가의 티올화 시약(0.5-2.0당량, 바람직하게는 0.5-0.6당량)을 상기 반응 혼합물에 첨가할 수 있고, 약 0.5-10시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 계속 가열할 수 있다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축한다.

[2171] 일반적 공정 T의 예시

[2172] 제조 #T.1: N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민



[2173]

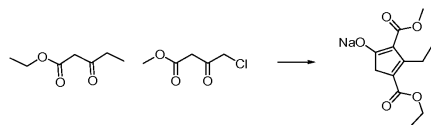
[2174] 1,4-디옥산(60mL) 중의 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.32g, 8.75mmol, 제조 #50) 및 로슨 시약(1.88g, 4.64mmol)의 혼합물을 약 2시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 로슨 시약(1.88g, 4.64mmol)을 첨가하고, 약 60°C에서 약 1시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 처리하여 N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(4.47g, 87%)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.99$ 분; MS m/z 590 (M+H)⁺.

[2175] 일반적 공정 U: 치환된 사이클로펜타디엔을 형성하기 위한 고베나겔 촉합

[2176] 환저 플라스크에 유기 용매(예: THF 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 바람직하게는 THF)를 충전시킨 다음, NaH(광유 중 60% 분산액, 바람직하게는 1당량)를 나누어 첨가한다. 유기 용매를 임의로 첨가할 수 있다. 상기 반응 혼합물을 약 -15 내지 5°C(바람직하게는 약 -10 내지 0°C)로 냉각시킨다. β-케토 에스테르(바람직하게는 1당량)를 내부 온도가 약 10°C 이하로 유지되도록 하는 속도로 적가한다. 수득된 혼합물을 약 0-60°C(바람직하게는 약 25°C)에서 약 0.1-2시간(바람직하게는 약 0.5시간) 동안 교반한 다음, 적절하게 치환된 α-할로케톤(바람직하게는 0.45-0.55당량)을 적가한다. 수득된 혼합물을 약 3-24시간(바람직하게는 약 19시간) 동안 약 40-80°C(바람직하게는 약 50°C)로 가열한다. 상기 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수득된 조약한 재료를 빙욕에서 냉각시키면서 물과 함께 교반한다. 약 0.5-3시간(바람직하게는 약 2시간) 후, 수득된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하고, 약 1-3시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 진공하에 건조시킨다. 수득된 고체를 유기 용매(바람직하게는 Et₂O)에 현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 유기 용매(바람직하게는 Et₂O)로 세척하고, 진공하에 건조시켜, 목적 생성물을 에놀레이트의 나트륨 염으로서 수득한다. 임의로, 톨루엔을 첨가하고, 물을 공비시킨다. 수득된 고체를 유기 용매(바람직하게는 Et₂O)에 다시 현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 유기 용매(바람직하게는 Et₂O)로 세척한 다음, 진공하에 건조시킨다.

[2177] 일반적 공정 U의 예시

[2178] 제조 #U.1: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



[2179]

[2180] 환저 플라스크에 THF(1.5L)를 충전시킨 후, NaH(광유 중 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)를 나누어 첨가하였다. 추가의 THF(500mL)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 -10°C로 냉각시켰다. 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.80mol)를 내부 온도를 약 10°C 이하로 유지시키기 위해 약 1시간에 걸쳐서 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반하여 투명한 황색 용액을 수득한 다음, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 19시간 동안 약 50°C에서 가열하여 적색빛이 도는 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하고, 수득된 액체를 비이커에 옮기고, 물(350mL)로 희석시켰다. 상기 혼합물을 빙욕에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 상기 필터 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 약 1시간 동안 진공하에 건조시켰다. 상기 고체를 Et₂O(1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(1.5L)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 수득된 고체를 톨루엔(1L)으로 공비시켜 고체를 수득하였고, 이것을 Et₂O(1L)에 다시 현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 필터 케이크를 Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-

3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ

3.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

[2181]

일반적 공정 V: β-케토에스테르 에놀레이트의 탈카복실화

[2182]

환저 플라스크에 적절한 β-케토 에스테르 또는 이의 나트륨 에놀레이트(바람직하게는 1당량), 유기 용매(예: 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 또는 톨루엔, 바람직하게는 톨루엔), AcOH(2-5당량, 바람직하게는 3.5당량), NaI 또는 KCl(1-5당량, 바람직하게는 KCl 1.4-1.5당량)을 물과 함께 또는 물 없이(바람직하게는 물과 함께) 충전시킨다. 상기 반응물을 약 1-10시간(바람직하게는 약 3-6시간) 동안 환류하에 가열한다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 수성 NaHCO₃(바람직하게는 8-10% NaHCO₃)에 적가한다. 수득된 혼합물을 유기 용매(예: Et₂O 또는 MTBE, 바람직하게는 MTBE)로 추출한다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조한다.

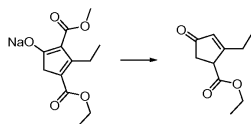
[2183]

[2184]

일반적 공정 V의 예시

[2185]

제조 #V.1: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[2186]

5L 환저 플라스크에 나트륨 4-(메톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(316g, 1205mmol, 제조 #U.1), KCl(126g, 1687mmol, JT-Baker), AcOH(241mL, 4218mmol, JT-Baker), 톨루엔(1850mL) 및 물(130mL)을 충전시켰다. 상기 반응물을 약 6시간 동안 환류하에 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 8% 수성 NaHCO₃(3.5L)에 적가하였다. 수득된 2상 혼합물을 MTBE(2 x 1.5L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1L)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 조약한 재료 191g을 수득하였고, 이것을 진공 증류(97-99°C, 0.600mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(160g, 69%)를 수득하였다:

[2187]

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m,

1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

[2188]

일반적 공정 W: 알켄의 수소화

[2189]

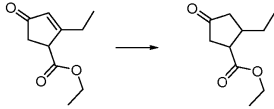
환저 플라스크에 10wt% Pd/C(약 0.005-0.05당량, 바람직하게는 0.02당량)를 충전시킨다. 상기 플라스크를 배기시킨 후에 질소로 2-5회(바람직하게는 3회) 플러싱한 다음, 임의로 약 -10 내지 10°C(바람직하게는 약 0°C)로 냉각시키고, 이어서 질소 분위기하에 유기 용매 또는 용매들의 혼합물(예: EtOAc, MeOH, EtOH 또는 MeOH/AcOH, 바람직하게는 EtOAc 또는 MeOH)을 첨가한다. 냉각을 제거하고, 상기 혼합물에 알켄(바람직하게는 1당량)을 용매 없이 또는 임의로 유기 용매 또는 용매들의 혼합물(예: EtOAc, MeOH, EtOH 또는 MeOH/AcOH, 바람직하게는 EtOAc 또는 MeOH) 중의 용액으로서 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 통해 약 1-20분(바람직하게는 약 5분) 동안 수소 가스를 버블링하고, 상기 혼합물을 수소 분위기하에 약 12-60시간(바람직하게는 약 48시간) 동안 교반한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우, 수소 공급원을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 약 1-20분(바람직하게는 약 5분) 동안 질소로 버블링한 다음, 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축한다. 상기 조약한 재료를 상술된 반응 조건으로 약 2-20시간(바람직하게는 약 5시간) 동안 다시 처리한다. 수소 공급원을 제거하고, 상기 혼합물을 약 1-20분(바람직하게는 약 5분) 동안 질소로 버블링한 다음, 셀라이트[®] 패드를 통해 여과한다. 상기 필터 케이크를 유기 용매(예: EtOAc, MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 반응 용매)로 세정하고, 여액을 감압하에 농축하여 조약한 생성물을 수득한다.

[2190]

[2191]

일반적 공정 W의 예시

[2192] 제조 #W.1: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[2193]

[2194] 환저 플라스크에 10wt% Pd/C(10g, 9.4mmol)를 충전시켰다. 상기 플라스크를 약 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 EtOAc(400mL)를 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄-2-엔카복실레이트(47.8g, 263mmol, 제조 #V.1)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 통해 약 5분 동안 수소 가스를 버블링한 다음, 상기 혼합물을 수소 분위기하에 약 48시간 동안 교반하였다. 수소 공급원을 제거하고, 상기 혼합물을 약 5분 동안 질소로 버블링하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(400mL)로 세정하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(시스:트랜스 약 9:1 혼합물)(48.0g, 99%)를 황색 액체로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H).

[2195]

표 W.1 일반적 공정 W에 의해 제조된 실시예

알켄	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-(4-(3-알릴-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #D.1.40)		W.1.1	1.95 (a)	428
2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세트산 (제조 #25로부터 트리에틸포스포노아세테이트와 함께 III; NaOH와 함께 Z; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)		W.1.2	1.47	314

[2196]

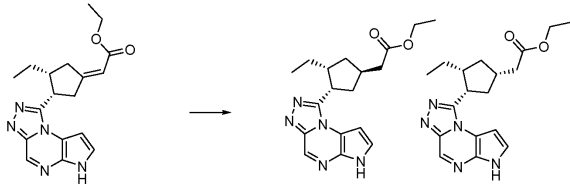
[2197] 일반적 공정 W.1: 알켄의 수소화

[2198] 환저 플라스크에 질소 분위기하에 유기 용매 또는 용매들의 혼합물(예: THF, EtOAc, MeOH, EtOH 또는 MeOH/AcOH, 바람직하게는 THF) 중의 탄소 담지 Pd(OH)₂ 또는 Pd/C(약 0.005-0.10당량, 바람직하게는 0.05당량)의 슬러리를 충전시킨다. 상기 혼합물을 용매 없이 또는 임의로 유기 용매 또는 용매들의 혼합물(예: THF, EtOAc, MeOH, EtOH 또는 MeOH/AcOH, 바람직하게는 THF) 중의 용액으로서의 알켄(바람직하게는 1당량)에 첨가하거나, 임의로 상기 알켄을 상기 Pd 혼합물에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 수소로 살포한다. 상기 혼합물을 대기압 내지 60psi(바람직하게는 대기압)의 수소하에 약 20-60℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 0.5-5일(바람직하게는 약 3일) 동안 교반하거나 진탕시킨다(바람직하게는 대기압의 수소가 사용되는 경우에는 교반하거나, 더 높은 수소 압력이 사용되는 경우에는 진탕시킨다). 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과한다. 상기 필터 케이크를 유기 용매(예: THF, EtOAc, DCM, MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 반응 용매)로 세정하고, 여액을 감압하에 농축하여 조약한 생성물을 수득한다.

[2199] 일반적 공정 W.1의 예시

[2200] 제조 #W.1.1 및 W.1.2: 에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 및 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-

1-일)사이클로펜틸)아세테이트



[2201]

[2202]

THF(20mL) 중의 20w% 탄소 담지 Pd(OH)₂(0.134g, 0.192mmol)의 슬러리에 THF(5mL) 중의 (E)-에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리엔)아세테이트(1.3g, 3.83mmol, 실시예 #38, 단계 G)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소로 살포하고, 별론을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 약 3일 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 감압하에 농축하고, EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 짙은 갈색/흑색 고체를 수득하였다. 상기 화합물을 키랄 크로마토그래피(표 2, 방법 47)에 의해 추가로 정제하여 에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트[W.1.1](R_t = 12.0분, or = 음성)(0.400g, 31%)(LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.85분; MS m/z: 342 (M+H)⁺) 및 에틸 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트[W.1.2](R_t = 13.7분, or = 음성)(0.420g, 32%)를 백색 고체로서 수득하였다(LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.85분; MS m/z: 342 (M+H)⁺).

[2203]

일반적 공정 X: 케톤 또는 알데하이드의 환원적 아민화

[2204]

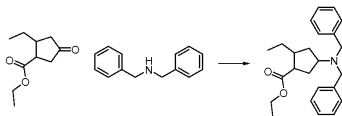
환저 플라스크에 유기 용매(예: DCE, MeCN, MeOH 또는 MeCN/MeOH; 바람직하게는 DCE) 중의 케톤 또는 알데하이드(1-40당량, 바람직하게는 1당량)를 충전시킨다. 상기 혼합물을 임의로 약 -10 내지 10℃(바람직하게는 약 0℃)로 냉각시키고, AcOH(1-3당량, 바람직하게는 1.5당량) 및 아민(1-3당량, 바람직하게는 1당량)을 적가한 후, 적합한 환원제(예: NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃, NaBH₄, 바람직하게는 NaBH(OAc)₃)(1-6당량, 바람직하게는 1.5당량)를 나누어 첨가한다. 달리, 유기 용매(예: DCE, MeCN 또는 MeOH; 바람직하게는 DCE) 중의 아민(1-3당량, 바람직하게는 1당량)의 용액에 케톤 또는 알데하이드(1-40당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가한 후, 적절한 환원제(예: NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃, NaBH₄, 바람직하게는 NaBH(OAc)₃)(1-6당량, 바람직하게는 1.5당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 5-20분(바람직하게는 약 15분) 동안 교반한 후, AcOH(1-3당량, 바람직하게는 1.5당량)를 적가한다. 상기 반응 혼합물이 점성이 너무 높아져 자유롭게 교반할 수 없는 경우, 교반을 돕기 위해 임의로 추가의 유기 용매(예: DCE, MeCN, MeOH 또는 MeCN/MeOH 혼합물, 바람직하게는 DCE)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1-48시간(바람직하게는 약 20시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃)의 용액에 서서히 부은 후, 임의로 고체 NaHCO₃을 첨가하고, 약 0.5-3시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 교반한다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2205]

일반적 공정 X의 예시

[2206]

제조 #X.1: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[2207]

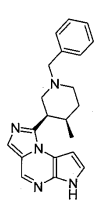
[2208]

환저 플라스크에 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(95.9g, 521mmol, 제조 #W.1) 및 DCE(1.8L)를 충전시켰다. 상기 용액을 약 0℃로 냉각시키고, AcOH(45mL, 780mmol) 및 디벤질아민(120mL, 625mmol)을 적가하여, 걸쭉한 현탁액의 형성을 유도하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10℃로 승온시키고, 추가의 DCE(500mL)를 첨가하였다. NaBH(OAc)₃(166g, 781mmol)을 나누어 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 교반된 포화 수성 NaHCO₃(1.5L)에 서서히 부은 후, 고체 NaHCO₃(175g)을 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고, 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고,

감압하에 농축 건조시켰다. 조악한 황색 오일을 헵탄 중의 0-20% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(136.6g, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.26$ 분; MS m/z : 366 (M+H)⁺

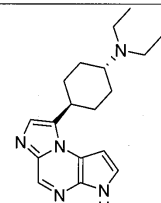
표 X.1 1-(3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 J)로부터 NaBH₃CN과 함께 일반적 공정 X를 사용하여 제조된 실시예

알데하이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
벤즈알데하이드		X.1.1*	1.51 (b)	346

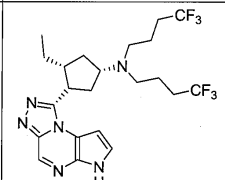
[2209]

표 X.2 아세트알데하이드로부터 NaBH₃CN과 함께 일반적 공정 X를 사용하여 제조된 실시예

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(트랜스)-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민 (실시예 #F.1.2)		X.2.1	0.97 (a)	312

[2210]

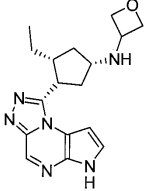
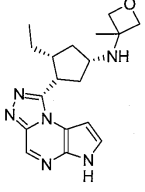
표 X.3 4,4,4-트리플루오로부틸알데하이드[Matrix]로부터 Na(OAc)₃BH와 함께 일반적 공정 X를 사용하여 제조된 실시예

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민 (제조 #44)		X.3.1	1.90 (a)	491

[2211]

표 X.4

(3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-c][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온(제조 #25로부터 D를 사용하여 제조됨)으로부터 Na(OAc)₃BH와 함께 일반적 공정 X를 사용하여 제조된 실시예

아민	생성물	실시예 #	R, 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
옥세탄-3-아민 [Synthonix]		X.4.1	1.01 (a)	327
3-메틸옥세탄-3-아민 [Synthonix]		X.4.2	1.06 (a)	341

[2212]

[2213]

[2214]

일반적 공정 X.1: 케톤 또는 알데하이드의 환원적 아민화

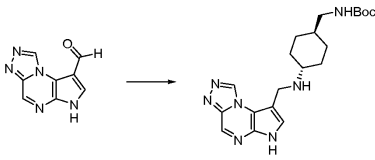
케톤 또는 알데하이드(1-40당량, 바람직하게는 1당량)를 임의로 유기 용매 또는 용매들(예: DCE, MeCN, MeOH, MeCN/MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH 또는 DCM, 바람직하게는 DCE)에 용해시키거나 슬러리화한다. 상기 혼합물을 임의로 약 -10 내지 10°C(바람직하게는 약 0°C)로 냉각시킨다. 임의로, AcOH(1-3당량, 바람직하게는 1.5당량)를 첨가한다. 아민(1-3당량, 바람직하게는 1당량)을 용매 없이 또는 유기 용매 또는 용매들(예: DCE, MeCN, MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH 또는 DCM, 바람직하게는 DCE) 중의 용액으로서 첨가한다. 달리, 케톤 또는 알데하이드 또는 케톤 또는 알데하이드의 용액을 아민 또는 아민 용액에 첨가할 수도 있다. 탈수제(예: 분자체 또는 티타늄(IV) 테트라이소프로폭사이드)를 임의로 첨가할 수 있거나, 단-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 사용하여 물을 제거할 수 있다. 용매를 임의로 감압하에 제거하고, 유기 용매 또는 용매들(예: DCE, MeCN, MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH 또는 DCM)을 첨가할 수 있다. 0°C 내지 100°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 5분-24시간(바람직하게는 15분) 동안 교반한 후, 적합한 환원제(예: NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃, NaBH₄, 바람직하게는 NaBH(OAc)₃)(1-10당량, 바람직하게는 1.5당량)를 나누어 첨가한다. 상기 반응 혼합물이 점성이 너무 높아져 자유롭게 교반할 수 없는 경우, 교반을 돕기 위해 임의로 추가의 유기 용매를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 20시간) 동안 교반한다. 임의로, 상기 반응 혼합물을 물로 처리한 다음 여과할 수 있거나, 휘발 물질을 감압하에 제거할 수 있다. 상기 반응 혼합물을 수성 염기, 물 또는 수성 산(바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃)의 용액에 서서히 붓거나, 달리 상기 수성 용액을 상기 반응 혼합물에 서서히 첨가한다. 임의로, 추가의 고체 NaHCO₃을 첨가할 수 있다. 상기 혼합물을 약 0.5-20시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 격렬하게 교반한다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2215]

[2216]

일반적 공정 X.1의 예시

제조 #X.1.1: 3급-부틸(트랜스-4-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)메틸아미노)사이클로헥실)메틸카바메이트



[2217]

[2218]

3급-부틸 트랜스-4-아미노사이클로헥실메틸카바메이트(0.059g, 0.258mmol, AMRI)를 6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카르보알데하이드(0.0403g, 0.215mmol, 제조 #38) 및 THF(1.0mL)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 90분 동안 교반하였다. 트리아세톡시붕소수소화나트륨(0.068g, 0.32mmol)을 첨가하였다. 약 3시간 후, DMF(0.500mL)를 첨가하였다. 약 15시간 후, Na(OAc)₃BH(0.091g, 0.43mmol)를 첨가하였다. 약 24시간 후, Na(OAc)₃BH(0.091g, 0.43mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 40℃로 승온시켰다. 약 22시간 후, 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 포화 수성 NaHCO₃/물(1:1, 2mL)을 첨가하였다. 약 1시간 동안 격렬하게 교반한 후, 상기 용액을 물(3mL)로 희석시킨 다음, EtOAc(6 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 10-100% [10% MeOH/DCM 중 (MeOH 중 1% 7N NH₃)]/DCM의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸(트랜스-4-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)메틸아미노)사이클로헥실)메틸카바메이트(0.0476g, 53%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.24분; MS m/z 400 (M+H)⁺.

[2219]

일반적 공정 Y: 벤질- 또는 Cbz-보호된 아민의 수소화

[2220]

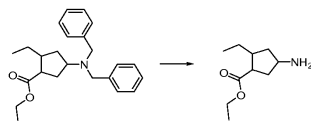
벤질- 또는 Cbz-보호된 아민(바람직하게는 1당량)이 충전된 용기에 팔라듐 촉매(예: C 담지 Pd(OH)₂ 또는 Pd/C, 바람직하게는 C 담지 Pd(OH)₂(0.01-0.2당량, 바람직하게는 0.02-0.15당량) 및 유기 용매(예: MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 EtOH)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 25-60℃(바람직하게는 약 50℃)에서 약 1-96시간(바람직하게는 약 1.5-3시간) 동안 약 15-60psi 수소(바람직하게는 약 30-50psi 수소)에서 진탕시키거나 교반한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우, 수소 공급원을 제거하고, 반응 혼합물을 약 5-20분(바람직하게는 약 5분) 동안 질소로 버블링한 다음, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축한다. 상기 조악한 재료를 상술된 반응 조건으로 약 2-20시간(바람직하게는 약 3-5시간) 동안 다시 처리한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결된 경우, 수소 공급원을 제거하고, 질소 분위기를 도입하고, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과한다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 목적 생성물을 수득한다.

[2221]

일반적 공정 Y의 예시

[2222]

제조 #Y.1: 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[2223]

[2224]

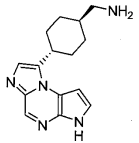
EtOH(1.0L) 중의 20wt% C 담지 Pd(OH)₂(12.9g, 18.4mmol)의 슬러리를 함유하는 용기에 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(129g, 352mmol, 제조 #X.1)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 30psi의 수소하에 약 50℃에서 약 90분 동안 진탕시켰다. 수소 공급원을 제거하고, 질소 분위기를 도입한 후, 수득된 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(64.5g, 99%)를 황색 시럽으로서 수득하였다:

¹H NMR

(CDCl₃) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H).

[2225]

표 Y.1 일반적 공정 Y를 사용하여 제조된 실시예

디벤질 아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
트랜스-1-(4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥실)-N,N-디벤질메탄아민 (메틸 4- (아미노메틸)사이클로헥산카복실레이트[문헌(참조: <i>Molecules</i> 2008, 13, 1111-1119)에 기재된 바와 같이 제조됨] 및 벤질 브로마이드로부터 S; NaOH와 함께 Z; R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)		Y.1.x	1.27 (a)	270

[2226]

[2227]

[2228]

일반적 공정 Z: 에스테르의 카복실산으로의 염기성 가수분해

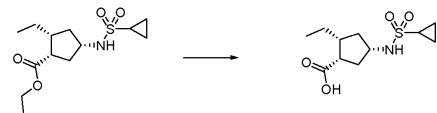
에스테르(바람직하게는 1당량)를 용매 없이 또는 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF/MeOH, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중에 함유하는 플라스크에 수성 염기(예: 수성 NaOH 또는 LiOH, 1-10당량, 바람직하게는 2-6당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 0-100°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-48시간(바람직하게는 약 4-8시간) 동안 교반한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 적합한 수성 산(예: 수성 HCl)을 첨가하여 산성화한다. 층을 분리하고, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 DCM)로 추출한다. 유기 층 또는 층들을 임의로 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 조악한 목적 화합물을 수득한다. 달리, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 조악한 목적 화합물을 카복실레이트 염으로서 수득한다.

[2229]

일반적 공정 Z의 예시

[2230]

제조 #Z.1*: (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실산



[2231]

[2232]

(1S,2R,4S)-에틸 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄-카복실레이트(11.1g, 38.4mmol, 제조 #Y.1, 사이클로프로판설폰일 클로라이드 및 TEA로부터 K, AA를 사용하여 제조됨[표 2, 방법 1, R_t = 9.5분, or = 음성])를 함유하는 플라스크에 수성 NaOH(1N, 210mL, 210mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 8시간 동안 교반한 후, 상기 반응물을 6N 수성 HCl을 사용하여 약 pH 1로 산성화하고, DCM(3 x 150mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여, 부형체로서의 25mol% DCM 과 함께 (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실산을 수득하였다(10.7g, 99%): LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.71분; MS m/z: 260 (M-H)⁻.

[2233]

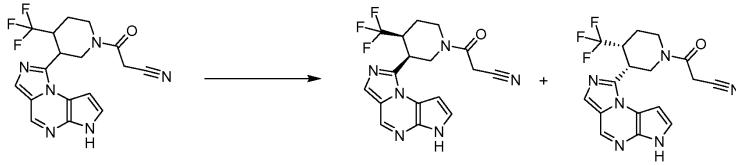
일반적 공정 AA: 키랄 제조용 HPLC 분리

[2234]

키랄 정제는 베리언 218 LC 펌프, 자동화 용매, 컬럼 및 온도 제어를 위한 스위칭 밸브 및 가열기를 갖는 베리언 CVM 500 및 베리언 701 분획 수집 장치를 사용하여 수행된다. 검출 방법은 베리언 210 가변적 파장 검출기, 정량적 광학 회전(+/-)을 측정하는 데 사용되는 인-라인 편광계(PDR-키랄 최첨단 레이저 편광계, 모델 ALP2002) 및 100:1 슬릿 유동을 사용하는 증기화 광 산란 검출기(ELSD)(PS-ELS 2100 (Polymer Laboratories))를 포함한다. ELSD 설정은 다음과 같다: 증기화 장치: 46°C, 분무 장치: 24°C 및 기체 유동: 1.1 SLM. 정제된 화합물의 절대 입체화학은 임의적으로 할당되었으며, 그와 같이 도시된다. 시판의 거울상이성체적으로 순수한 출발 재료 또는 입체화학적으로 한정된 중간체를 사용하거나 X-선 회절에 의해 절대 입체화학이 결정된 본 발명의 화합물은 실시예 번호 뒤에 별표를 붙여 나타낸다.

[2235] 일반적 공정 AA의 예시

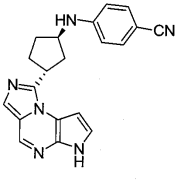
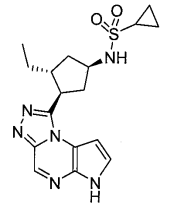
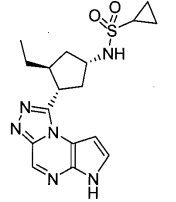
[2236] 실시예 #AA.1.1 및 AA.1.2:
 3-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴 및 3-((3S,4S)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴



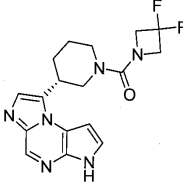
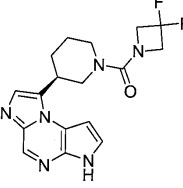
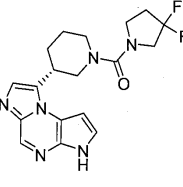
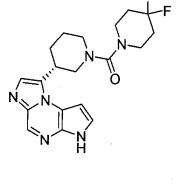
[2237]

[2238] 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴(0.067g, 0.18mmol, 4-(트리플루오로메틸)니코틴산으로부터 O; 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 DIEA와 함께 N; H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; NaOH와 함께 D; 2-시아노아세트산, HATU 및 DIEA와 함께 F; H를 사용하여 제조됨)의 혼합물을 DMSO:MeOH(2:1, 3mL)에 용해시켰다. 배리언 218 LC 펌프, 자동화 용매, 컬럼 및 온도 제어를 위한 스위칭 밸브 및 가열기를 갖는 배리언 CVM 500 및 배리언 701 분획 수집 장치를 사용하여 상기 혼합물을 방법 4(표 2)를 사용하여 분리하여 3-((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴($R_t = 12.2$ 분, or = 양성)(0.0284g, 15%)[AA.1.1] 및 3-((3S,4S)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴($R_t = 5.3$ 분, or = 음성)(0.0282g, 15%)[AA.1.2]을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.55$ 분; MS m/z: 377 (M+H)⁺.

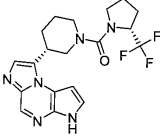
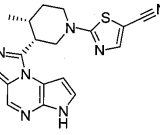
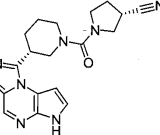
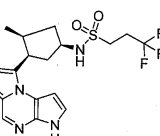
표 AA.1 일반적 공정 AA를 사용하여 제조된 실시예

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>4-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)벤조니트릴 및 4-((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)벤조니트릴 (실시예 #5, 단계 C 및 (1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(3급-부록시카보닐아미노)사이클로펜탄 카복실산[Acros], HATU 및 DIEA로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; HCl과 함께 E; 4-시아노페닐보른산으로부터 PP; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 18, R_t = 14.5 분, or=ND]</p>		AA.1.3*	1.84 (b)	343
<p><i>N</i>-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)- (사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아מיד (실시예 #1, 단계 D 및 제조 #Z.1로부터 HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 2, R_t = 10.4 분, or=음성]</p>		AA.1.4*	1.76 (a)	375
<p><i>N</i>-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)- 사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아מיד (실시예 #1, 단계 D 및 제조 #Z.1로부터 HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p>		AA.1.5*	1.86 (a)	375

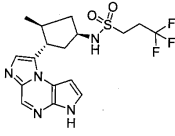
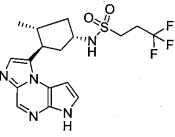
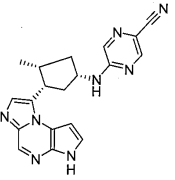
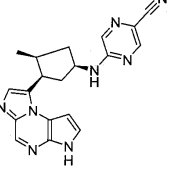
[2239]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
함께 D 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 2, R_t = 11.3 분, or= 양성]				
(3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3- 디플루오로아제티딘-1-일)메탄온 (실시예 #3, 단계 G 및 3,3- 디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드로부터 CDI와 함께 J 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 12, R_t = 11.4분, or= 양성]		AA.1.6*	1.58(b)	361
(3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3- 디플루오로아제티딘-1-일)메탄온 (실시예 #3, 단계 G 및 3,3- 디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드로부터 CDI와 함께 J 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 12, R_t = 7.4분, or= 음성]		AA.1.7*	1.58 (b)	361
(3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3- 디플루오로피롤리딘-1-일)메탄온 (실시예 #3, 단계 G 및 3,3- 디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드로부터 CDI와 함께 J 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 8, R_t = 11.5분, or= 양성]		AA.1.8*	1.64 (b)	375
(3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(4,4- 디플루오로피페리딘-1-일)메탄온 (실시예 #3, 단계 G 및 4,4- 디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드로부터 CDI와 함께 J 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 13, R_t = 15.6분, or= 양성]		AA.1.9*	1.72 (b)	389

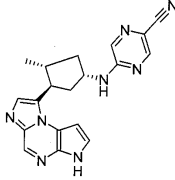
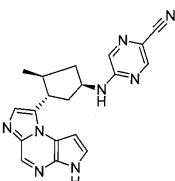
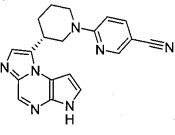
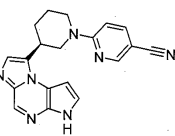
[2240]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>양성]</p> <p>(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-일)((<i>R</i>)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메탄은 (실시예 #3, 단계 G 및 (<i>R</i>)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘으로부터 CDI와 함께 J를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 9, R_t = 10.4분, or= 양성]</p>		AA.1.10*	1.87 (b)	407
<p>2-(3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)티아졸-5-카보니트릴 (실시예 #5, 단계 J 및 2-클로로티아졸-5-카보니트릴[ArkPharm]로부터 L을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 15, R_t = 13.4분, or= 양성]</p>		AA.1.11*	1.89 (b)	364
<p>1-((<i>R</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)피페리딘-1-카보닐)피롤리딘-3-카보니트릴 (실시예 #6, 단계 H 및 피롤리딘-3-카보니트릴 [Tyger]로부터 CDI와 함께 J를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 14, R_t = 16.9분, or= 양성]</p>		AA.1.12*	1.41 (b)	364
<p><i>N</i>-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (제조 #53 및 3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐 클로라이드[Matrix]로부터 K를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 9, R_t = 14.3분, or= 양성]</p>		AA.1.13	1.79 (a)	416

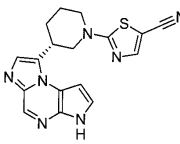
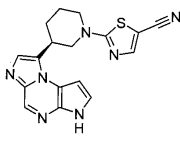
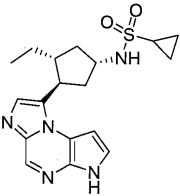
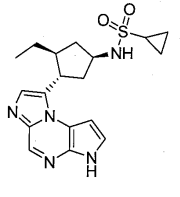
[2241]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p><i>N</i>-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (제조 #53 및 3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐 클로라이드[Matrix]로부터 K를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 9, R_t = 12.4 분, or= 양성]</p>		AA.1.14	1.79 (a)	416
<p><i>N</i>-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (제조 #51 및 3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐 클로라이드[Matrix]로부터 K를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 9, R_t = 11.9 분, or= 음성]</p>		AA.1.15	1.79 (a)	416
<p>5-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴 (제조 #53 및 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm]으로부터 L을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 8, R_t = 18.6 분, or= 음성]</p>		AA.1.16	1.69 (a)	359
<p>5-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴 (제조 #51 및 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm]으로부터 L을 사용하여 제조됨)</p>		AA.1.17	1.69 (a)	359

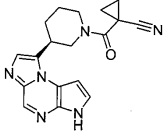
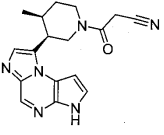
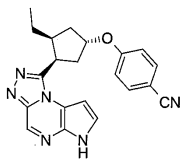
[2242]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시에 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 8, R_t = 14.8 분, or=양성]</p> <p>5-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴 (제조 #53 및 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm]으로부터 L을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 8, R_t = 11.5 분, or=양성]</p>		AA.1.18	1.69 (a)	359
<p>5-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)피라진-2-카보니트릴 (제조 #51 및 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm]으로부터 L을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 8, R_t = 9.5 분, or=음성]</p>		AA.1.19	1.69 (a)	359
<p>6-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (실시에 #3, 단계 G 및 2-클로로-5-시아노피리딘으로부터 L을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 7, R_t = 14.9 분, or=양성]</p>		AA.1.20*	1.81 (a)	344
<p>6-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>] 피라진-8-일)피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (실시에 #3, 단계 G 및 2-클로로-5-시아노피리딘으로부터 L을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 7, R_t = 11.9 분, or=음성]</p>		AA.1.21*	1.81 (a)	344

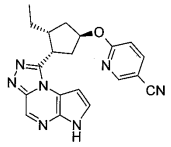
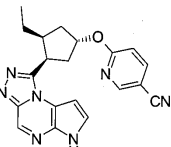
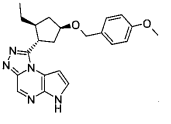
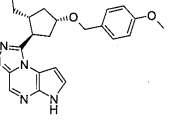
[2243]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
2-(3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카보니트릴 (실시예 #3, 단계 G 및 2-클로로-5-시아노티아졸 [ArkPharm]로부터 L을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 5, R_t = 12.5 분, or= 양성]		AA.1.22*	1.74 (a)	350
2-(3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-일)티아졸-5-카보니트릴 (실시예 #3, 단계 G 및 2-클로로-5-시아노티아졸 [ArkPharm]로부터 L을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 5, R_t = 9.4 분, or= 음성]		AA.1.23*	1.74 (a)	350
<i>N</i> -(3-에틸-4-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #X.1로부터 HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3, 단계 E와 함께 S; 1,4-디옥산 중 4N HCl과 함께 E; 로슨 시약을 사용하여 T; NaOH와 함께 D; C 담지 Pd(OH) ₂ 와 함께 Y; 및 사이클로프로필설폰일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 6, R_t = 8.2 분, or= 음성]		AA.1.24	1.64 (a)	374
<i>N</i> -(3-에틸-4-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #X.1로부터 HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3, 단계 E와 함께 S; 1,4-디옥산 중 4N HCl과 함께 E; 로슨 시약을 사용하여 T; NaOH와 함께 D; C		AA.1.25	1.64 (a)	374

[2244]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>담지 Pd(OH)₂와 함께 Y; 및 사이클로프로필설포닐 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 6, R_t = 13.0 분, or= 양성]</p>				
<p>1-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카보니트릴 (실시예 #3, 단계 G 및 1-시아노-1-사이클로프로판-카복실산으로부터 H를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 5, R_t = 7.3 분, or= 음성]</p>		AA.1.26*	1.46 (a)	335
<p>3-(3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴 (실시예 #5, 단계 D로부터 <i>N</i>-(벤질옥시카보닐옥시)석신이미드와 함께 N; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3, 단계 E와 함께 S; 1,4-디옥산 중 4<i>N</i> HCl과 함께 E; 로슨 시약을 사용하여 T; NaOH와 함께 D; Pd/C와 함께 Y; 및 시아노아세트산, EDC 및 DIEA로부터 H를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 4, R_t = 15.9 분, or= 음성]</p>		AA.1.27	1.36 (a)	323
<p>4-(3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-벤조니트릴 (4-하이드록시벤조니트릴 및 제조 #FF.1로부터 II, Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 17, R_t 20.8 분, or= 양성]</p>		AA.1.28	2.12 (b)	373

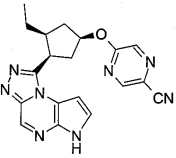
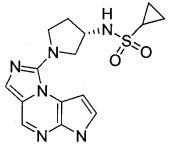
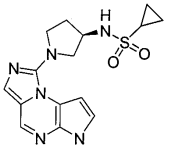
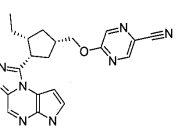
[2245]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>6-(3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-니코티노니트릴 (6-하이드록시니코티노-니트릴 및 제조 #FF.1로부터 II; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 18, R_t 14.6 분, or=음성]</p>		AA.1.29	2.07 (b)	374
<p>6-(3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-니코티노니트릴 (6-하이드록시니코티노-니트릴 및 제조 #FF.1로부터 II; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 18, R_t 16.9 분, or=양성]</p>		AA.1.30	2.04 (b)	374
<p>1-(2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 (제조 #EE.1로부터 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 19, R_t 17.1 분, or=음성]</p>		AA.1.31	2.23 (b)	392
<p>1-(2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로 [4,3-<i>a</i>]피라진 (제조 #EE.1로부터 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p>		AA.1.32	2.22 (b)	392

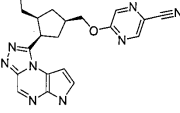
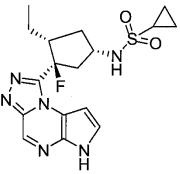
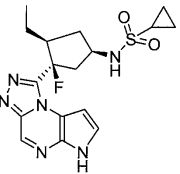
[2246]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
[표 2, 방법 19, R, 19.1 분, or= 양성]				
5-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴 (제조 #LL.1)		AA.1.33	2.04 (b)	375
[표 2, 방법 20, R, 8.1 분, or= 음성]				
5-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴 (제조 #LL.1)		AA.1.34	2.04 (b)	375
[표 2, 방법 20, R, 13.9 분, or= 양성]				
6-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)니코티노니트릴 카보니트릴 (6-하이드록시니코티노니트릴 및 제조 #FF.1로부터 II; Na ₂ CO ₃ 과 함께 D를 사용하여 제조됨)		AA.1.35	2.03 (b)	374
[표 2, 방법 21, R, 10.9 분, or= 음성]				
6-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)니코티노니트릴 카보니트릴 (6-하이드록시니코티노니트릴 및 제조 #FF.1로부터 II; Na ₂ CO ₃ 과 함께 D를 사용하여 제조됨)		AA.1.36	2.02 (b)	374
[표 2, 방법 21, R, 7.4 분, or= 양성]				
5-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴 (제조 #JJ.1로부터 LL을 사용하여 제조됨)		AA.1.37	1.99 (b)	375

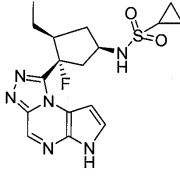
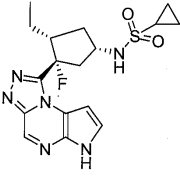
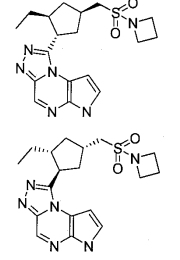
[2247]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
LL을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 22, R_t 15.5 분, or= 음성]				
5-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로펜틸옥시)피라진-2- 카보니트릴 (제조 #JJ.1로부터 LL을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 22, R_t 16.4 분, or= 양성]		AA.1.38	1.97 (b)	375
N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3- e]피라진-1-일)피롤리딘-3- 일)사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #15) [표 2, 방법 16, R_t = 15.3 분, or= 음성]		AA.1.39	1.42 (a)	347
N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3- e]피라진-1-일)피롤리딘-3- 일)사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #15) [표 2, 방법 16, R_t = 12.5 분, or= 양성]		AA.1.40	1.42 (a)	347
5-((시스-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로펜틸)메톡시)-피라진-2- 카보니트릴 (제조 #11로부터 LAH와 함께 P; 2-클로로-5- 시아노피라진 [ArkPharm]과 함께 JJ; HCl과 함께 TT; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; Na ₂ CO ₃ 과 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 11, R_t = 7.5 분, or= ND]		AA.1.41	1.99 (a)	389

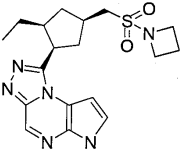
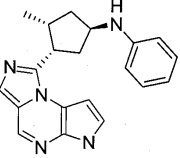
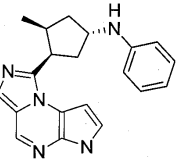
[2248]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>5-((시스-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메톡시)-피라진-2-카보니트릴 (제조 #11로부터 LAH와 함께 P; 2-클로로-5-시아노피라진 [ArkPharm]과 함께 JJ; HCl과 함께 TT; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 11, R_t = 16.1 분, or=ND]</p>		AA.1.42	1.99 (a)	389
<p><i>N</i>-(시스-4-에틸-3-플루오로-3-(6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #7로부터 NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 10, R_t = 18.3 분, or=음성]</p>		AA.1.43	1.71 (a)	393
<p><i>N</i>-(시스-4-에틸-3-플루오로-3-(6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #7로부터 NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p>		AA.1.44	1.74 (a)	393

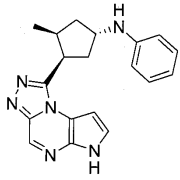
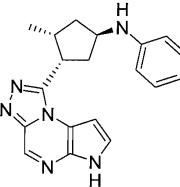
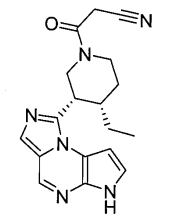
[2249]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	<i>R_t</i> 분 (방법)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) +
<p>[표 2, 방법 10, <i>R_t</i> = 14.9 분, or= 양성]</p> <p><i>N</i>-(시스-4-에틸-3-플루오로-3-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #7로부터 NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 10, <i>R_t</i> = 15.5 분, or= 양성]</p>		AA.1.45	1.73 (a)	393
<p><i>N</i>-(시스-4-에틸-3-플루오로-3-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #7로부터 NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 10, <i>R_t</i> = 16.5 분, or= 음성]</p>		AA.1.46	1.75 (a)	393
<p>1-(시스-4-((아제티딘-1-일설폰닐)메틸)-2-에틸사이클로펜틸)-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 (디에틸아민을 아제티딘으로 대체하여 실시예 #1, 단계 K에 기재된 조건을 사용하고; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여</p>		AA.1.47	1.70 (a)	389

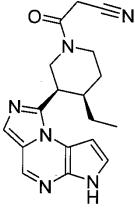
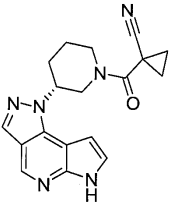
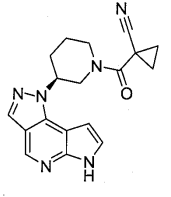
[2250]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시에 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 27, R_t = 14.3분, 라세미성]</p>				
<p>1-(시스-4-(아제티딘-1-일설폰닐)메틸)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (디에틸아민을 아제티딘으로 대체하여 실시예 #1, 단계 K에 기재된 조건을 사용하고; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 27, R_t = 15.5 분, or=양성]</p>		AA.1.48	1.70 (a)	389
<p><i>N</i>-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)아닐린 (제조 #8로부터 HCl과 함께 TT; 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 TEA로부터 H; 로손 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 25, R_t = 8.0 분, or=음성]</p>		AA.1.49	2.27 (a)	332
<p><i>N</i>-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸사이클로펜틸)아닐린 (제조 #8로부터 HCl과 함께 TT; 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 TEA로부터 H; 로손 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p>		AA.1.50	2.24 (a)	332

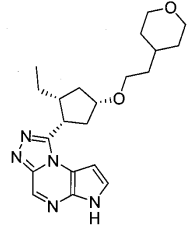
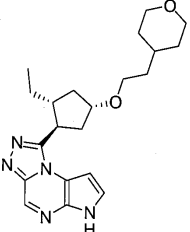
[2251]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 25, R_t = 7.1 분, or=양성]</p>				
<p><i>N</i>-(3-메틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (제조 #8로부터 HCl과 함께 TT;</p> <p>실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 19, R_t = 17.1 분, or=음성]</p>		AA.1.51	1.99 (a)	333
<p><i>N</i>-(3-메틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린 (제조 #8로부터 HCl과 함께 TT; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 19, R_t = 18.7 분, or=양성]</p>		AA.1.52	2.02 (a)	333
<p>3-(시스-4-에틸-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴 (제조 #9로부터 C 담지 Pd(OH)₂와 함께 W; HCl과 함께 TT; M; 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 DIEA로부터 H; 로스 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; NaOH와 함께 D; HCl과 함께 E; 시아노아세트산, EDC 및 DIEA로부터 H를 사용하여</p>		AA.1.53	1.73 (a)	337

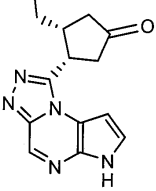
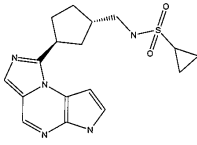
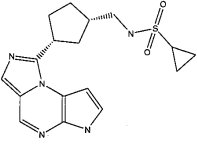
[2252]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
제조됨) [표 2, 방법 26, R_t = 8.9 분, or= 음성]				
3-(시스-4-에틸-3-(6H-이미다조[1,5- a]피롤로[2,3-e]피라진-1- 일)피페리딘-1-일)-3- 옥소프로판니트릴 (제조 #9로부터 C 담지 Pd(OH) ₂ 와 함께 W; HCl과 함께 TT; M; 실시예 #5, 단계 C, HATU 및 DIEA로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; NaOH와 함께 D; HCl과 함께 E; 시아노아세트산, EDC 및 DIEA로부터 H를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 26, R_t = 16.1 분, or= 양성]		AA.1.54	1.73 (a)	337
1-(3-(피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3- b]피리딘-1(6H)-일)피페리딘-1- 카보닐)사이클로프로판카보니트릴 (제조 #10으로부터 C 담지 Pd(OH) ₂ 와 함께 Y; 1- 시아노사이클로프로판카복실산, HATU 및 DIEA로부터 H를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 10, R_t = 18.6 분, or= 음성]		AA.1.55	1.81 (a)	335
1-(3-(피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3- b]피리딘-1(6H)-일)피페리딘-1- 카보닐)사이클로프로판카보니트릴 (제조 #10으로부터 C 담지 Pd(OH) ₂ 와 함께 Y; 1- 시아노사이클로프로판카복실산, HATU 및 DIEA로부터 H를		AA.1.56	1.83 (a)	335

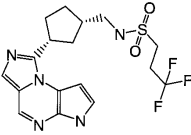
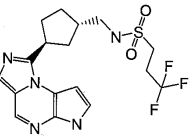
[2253]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
사용하여 제조됨) [표 2, 방법 10, R_t = 21.6 분, or= 양성]				
1-(2-에틸-4-(2-(테트라하이드로- 2H-피란-4- 일)에톡시)사이클로펜틸)-6H- 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 (실시예 #22 단계 D로부터 2-(테트라하이드로-2H- 피란-4- 일)아세트알데하이드(Biofine)와 함께 FFF; Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 33, R_t = 11.2 분, or= 음성]		AA.1.57	1.85 (a)	384
1-(2-에틸-4-(2-(테트라하이드로- 2H-피란-4- 일)에톡시)사이클로펜틸)-6H- 피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 (실시예 #22 단계 D로부터 2-(테트라하이드로-2H- 피란-4- 일)아세트알데하이드(Biofine)와 함께 FFF; Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 33, R_t = 5.2 분, or= 음성]		AA.1.58	1.90 (a)	384

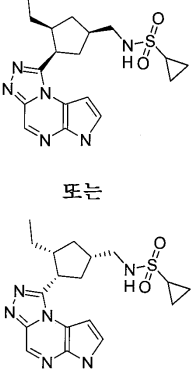
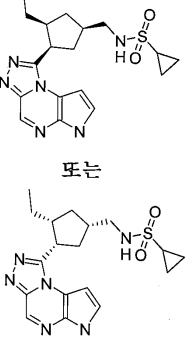
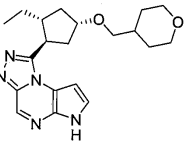
[2254]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온(제조 #25 및 NaOH로부터 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 34, R_t = 9.7 분, or= 음성]</p>		AA.1.59	1.34 (a)	270
<p><i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드 및 <i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #5 단계 C 및 제조 #M.1, HATU 및 DIEA로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; 사이클로프로판설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 21, R_t = 9.3 분, or= ND]</p>		AA.1.60*	1.67 (a)	360
<p><i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드 및 <i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #5 단계 C 및 제조 #M.1, HATU 및 DIEA로부터 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; 사이클로프로판설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K; NaOH와 함께 D를 사용하여</p>		AA.1.61*	1.70 (a)	360

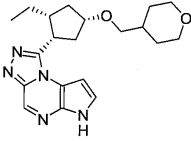
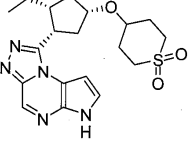
[2255]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 21, R_t = 11.6 분, or=ND]</p>				
<p><i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 및 <i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (실시예 #5 단계 C 및 제조 #M.1, HATU 및 DIEA로부터 H; 로손 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; 3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐 클로라이드[Matrix]와 함께 K; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 33, R_t = 11.8 분, or=음성]</p>		AA.1.62*	1.90 (a)	416
<p><i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 및 <i>N</i>-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(6<i>H</i>-이미다조[1,5-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (실시예 #5 단계 C 및 제조 #M.1, HATU 및 DIEA로부터 H; 로손 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q; 3,3,3-트리플루오로프로필설폰닐 클로라이드[Matrix]와 함께 K; NaOH와 함께 D를 사용하여</p>		AA.1.63*	1.93 (a)	416

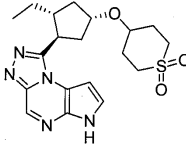
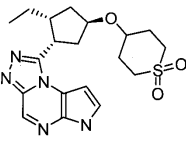
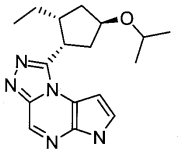
[2256]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 33, R_t = 9 분, or= 음성]</p>				
<p><i>N</i>-((3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #21 단계 C 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K; TFA와 함께 QQQ; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 5, R_t = 5.8 분, or= 양성]</p>	 <p>또는</p>	AA.1.64	1.61 (a)	389
<p><i>N</i>-((3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #21 단계 C 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K; TFA와 함께 QQQ; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 5, R_t = 11.4 분, or= 음성]</p>	 <p>또는</p>	AA.1.65	1.61 (a)	389
<p>1-(2-에틸-4-((테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-일)메톡시)사이클로펜틸)-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 (실시예 22 단계 D 및 테트라하이드로-2<i>H</i>-피란-4-카보알데하이드] & W PharmLab)로부터 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU</p>		AA.1.66	1.83 (a)	370

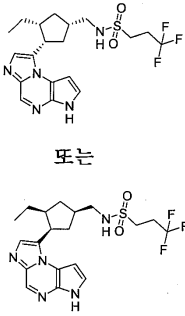
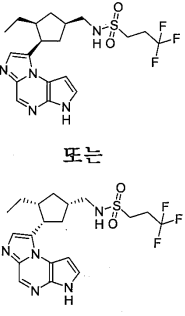
[2257]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 47, R_t = 8.7 분, or=음성]</p>				
<p>1-(2-에틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 D 및 테트라하이드로-2H-피란-4-카브알데하이드[J & W PharmLab]로부터 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 47, R_t = 13.8 분, or=음성]</p>		AA.1.67	1.79 (a)	370
<p>1-(2-에틸-4-((테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 D 및 디하이드로-2H-티오피란-4(3H)-온으로부터 FFF; mCPBA와 함께 LLL; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 48, R_t = 17.1 분, or=음성]</p>		AA.1.68	1.67 (a)	404

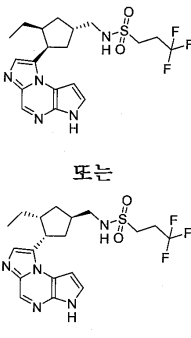
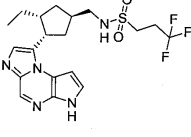
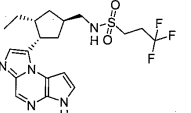
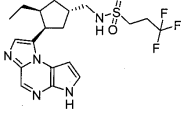
[2258]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>1-(2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 D 및 디하이드로-2H-티오피란-4(3H)-온으로부터 FFF; mCPBA와 함께 LLL; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 48, R_t = 11.6 분, or=음성]</p>		AA.1.69	1.69 (a)	404
<p>1-(2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; SS; VV; 디하이드로-2H-티오피란-4(3H)-온과 함께 FFF; mCPBA와 함께 LLL; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 32, R_t = 17.3 분, or=음성]</p>		AA.1.70	1.66 (a)	404
<p>1-(2-에틸-4-이소프로폭시사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; SS; VV; 아세트과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여</p>		AA.1.71	1.85 (a)	314

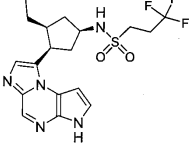
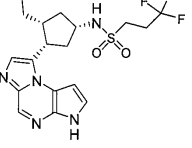
[2259]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시에 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 28, R_t = 7.1 분, or= 음성]</p>				
<p><i>N</i>-((3-에틸-4-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (제조 #22 단계 C로부터 디벤질아민 및 NaBH(OAc)₃과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R, 실시에 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약을 사용하여 T; NaOH와 함께 D; KK; C 담지 Pd(OH)₂와 함께 Y; 3,3,3-트리플루오로프로필설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K; NH₄OH와 함께 LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 49 R_t = 24.9 분에 이어, 50, R_t = 8.6 분, or= 음성]</p>	 <p>또는</p>	AA.1.72	1.96 (a)	444
<p><i>N</i>-((3-에틸-4-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드(제조 #22 단계 C로부터 디벤질아민 및 NaBH(OAc)₃과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시에 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약을 사용하여 T; NaOH와 함께 D; KK; C 담지 Pd(OH)₂와 함께 Y; 3,3,3-트리플루오로프로필설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K; NH₄OH와 함께 LL을 사용하여</p>	 <p>또는</p>	AA.1.73	1.96 (a)	444

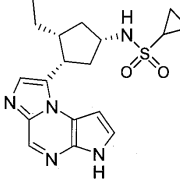
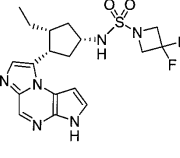
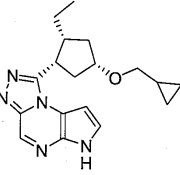
[2260]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
제조됨) [표 2, 방법 49 R _t = 15 분에 이어, 50 R _t = 8.7 분, or= 양성]				
<p> <i>N</i>-((3-에틸-4-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (제조 #22 단계 C로부터 디벤질아민 및 NaBH(OAc)₃과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R, 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약을 사용하여 T; NaOH와 함께 D; KK; C 담지 Pd(OH)₂와 함께 Y; 3,3,3-트리플루오로프로필설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K; NH₄OH와 함께 LL을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 49 R_t = 20.7분에 이어, 50 R_t = 9.5분, or= 양성] </p>	 <p style="text-align: center;">또는</p> 	AA.1.74	1.96 (a)	444
<p> <i>N</i>-((3-에틸-4-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (제조 #22 단계 C로부터 디벤질아민 및 NaBH(OAc)₃과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R, 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약을 사용하여 T; NaOH와 함께 D; KK; C 담지 Pd(OH)₂와 함께 Y; 3,3,3-트리플루오로프로필설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K; NH₄OH와 함께 LL을 사용하여 </p>	 <p style="text-align: center;">또는</p> 	AA.1.75	1.97 (a)	444

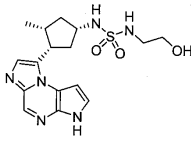
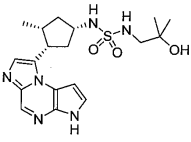
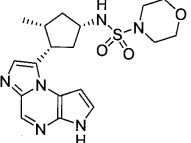
[2261]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 49 R_t = 26.5분에 이어, 50 R_t = 9분, or= 음성]</p>				
<p><i>N</i>-(3-에틸-4-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (실시예 #22 단계 B로부터 디벤질아민과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D; Y; 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드(Matrix) 및 DIEA와 함께 K를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 31, R_t = 16.9 분, or= 양성]</p>		AA.1.76	1.94 (a)	430
<p><i>N</i>-(3-에틸-4-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드 (실시예 #22 단계 B로부터 디벤질아민과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D; Y; 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드(Matrix) 및 DIEA와 함께 K를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 31, R_t = 24 분, or= 음성]</p>		AA.1.77	1.94 (a)	430

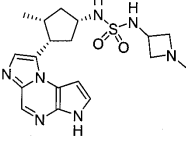
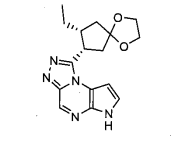
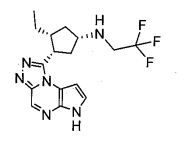
[2262]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>N-(3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (실시예 #22 단계 B로부터 디벤질아민과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D; Y; 사이클로프로판설폰일 클로라이드(Matrix) 및 DIEA와 함께 K를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 12, R_t = 15 분, or=음성]</p>		AA.1.78	1.73 (a)	374
<p>N-(3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설폰아미드 (실시예 #22 단계 B로부터 디벤질아민과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D; Y; ZZ; 3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 및 TEA와 함께 AAA를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 40, R_t = 15.8 분, or=음성]</p>		AA.1.79	1.84 (a)	425
<p>1-(4-(사이클로프로필메톡시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 D 및 사이클로프로판카복스알데하이드로부터 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B;</p>		AA.1.80	1.90 (a)	326

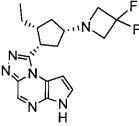
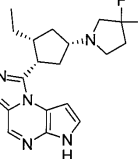
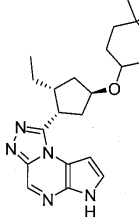
[2263]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
NaOH와 함께 D 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 38, R_t = 13.1 분, or= 음성]				
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)-4- 메틸사이클로펜틸)-2- 하이드록시에틸아미노-1- 설폰아미드 (실시예 #25 단계 R로부터 NaOH와 함께 D ; LL 을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 32, R_t =20.2 분, or= 음성]		AA.1.81	1.21	379
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)-4- 메틸사이클로펜틸)-2-메틸-2- 하이드록시프로필아미노-1- 설폰아미드 (실시예 #25 단계 R 및 2-메틸-2-하이드록시프로필 아민으로부터 AAA ; NaOH와 함께 D ; LL 을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 36, R_t =12.4 분, or= 음성]		AA.1.82	1.38	407
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)-4- 메틸사이클로펜틸)모르폴린-4- 설폰아미드 (실시예 #25 단계 R 및 모르폴린으로부터 AAA ; LL 을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 37, R_t =16.4분, or= 음성]		AA.1.83	1.53	405

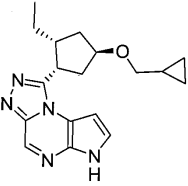
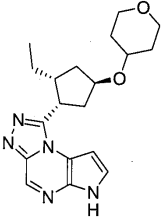
[2264]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p><i>N</i>-3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3-아미노-1-<i>N</i>-메틸아제티딘-1-설폰우레아 (실시예 #25 단계 R 및 3-아미노-1-<i>N</i>-메틸 아제티딘으로부터 AAA; LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 37, R_t=16.9 분, or=음성]</p>		AA.1.84	1.14	404
<p>1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 (제조 #25 단계 D 및 NaOH로부터 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 12, R_t = 9.9분, or=음성]</p>		AA.1.85	1.52 (a)	314
<p>3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)-<i>N</i>-(2,2,2-트리플루오로에틸)사이클로펜탄아민 (제조 #25 및 2,2,2-트리플루오로에탄아민으로부터 X; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 31, R_t = 16.9분, or=음성]</p>		AA.1.86	1.62 (a)	353

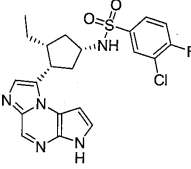
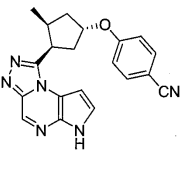
[2265]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>1-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 (제조 #25 및 3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드[Matrix]로부터 X; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 21, R_t = 9.4분, or=음성]</p>		AA.1.87	1.57 (a)	347
<p>1-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 (제조 #25 및 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드로부터 X; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 20, R_t = 9.5 분, or=음성]</p>		AA.1.88	1.60 (a)	361
<p>1-(4-(4,4-디메틸사이클로헥실옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 (실시예 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 4,4-디메틸사이클로헥산온과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께</p>		AA.1.89	2.45 (b)	382

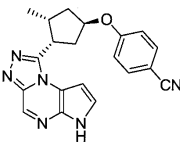
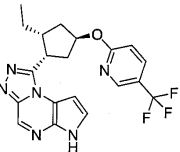
[2266]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시에 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 41, R_t = 10.5분, or = 음성]</p>				
<p>1-(4-(사이클로프로필메톡시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시에 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 사이클로프로판카복스알데하이드와 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시에 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 42, R_t = 6.8 분, or = 음성]</p>		AA.1.90	1.89 (b)	326
<p>1-(2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시에 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 테트라하이드로-4H-피란-4-온과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시에 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p>		AA.1.91	1.63 (b)	356

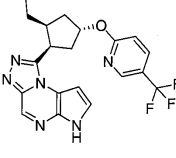
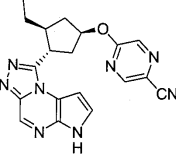
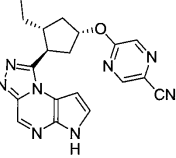
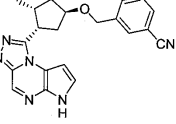
[2267]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
[표 2, 방법 33, R_t = 7.6 분, or=음성]				
<p>3-클로로-N-(3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)-4-플루오로벤젠설폰아미드 (실시예 #22 단계 B로부터 디벤질아민과 함께 X; HCl과 함께 TT; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D; Y; 3-클로로-4-플루오로벤젠설폰일 클로라이드 [Lancaster] 및 DIEA와 함께 K를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 19, R_t = 24.2 분, or=음성]</p>		AA.1.92	2.11 (a)	462
<p>4-(3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴 (실시예 #7, 단계 G로부터 P; 4-메톡시벤질-2,2,2-트리클로로아세트이미데이트와 함께 EE; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; 2,3-디클로로-5,6-디시아노-p-벤조퀴논과 함께 FF; 하이드록시벤조니트릴과 함께 II; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p>		AA.1.93	1.94 (b)	430

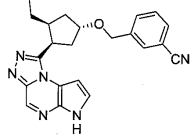
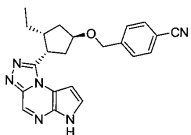
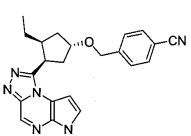
[2268]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
[표 2, 방법 17, R_t = 25.7 분, or= 양성]				
<p>4-(3-메틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴 (실시예 #7, 단계 G로부터 P; 4-메톡시벤질-2,2,2-트리클로로아세트이미데이트와 함께 EE; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; 2,3-디클로로-5,6-디시아노-p-벤조퀴논과 함께 FF; 하이드록시벤조니트릴과 함께 II; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 17, R_t = 14.7 분, or= 음성]</p>		AA.1.94	1.94 (b)	430
<p>1-(2-에틸-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)사이클로펜탈)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올 및 제조 #FF.1로부터 II; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 21, R_t = 8 분, or= 음성]</p>		AA.1.95	2.33 (b)	417

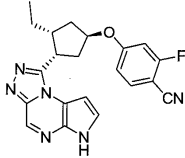
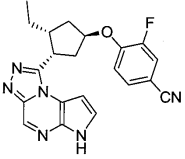
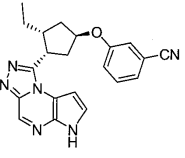
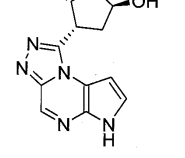
[2269]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>1-(2-에틸-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 (5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일 및 제조 #FF.1로부터 II; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 21, R_t = 5.3 분, or= 양성]</p>		AA.1.96	2.33 (b)	417
<p>5-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴 (제조 #JJ.1로부터 LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 43, R_t = 19.9 분, or= 음성]</p>		AA.1.97	1.99 (b)	375
<p>5-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴 (제조 #JJ.1로부터 LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 43, R_t = 18.3 분, or= 양성]</p>		AA.1.98	2.01 (b)	375
<p>3-(3-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)메틸)벤조니트릴 (3-(브로모메틸)벤조니트릴 및 제조 #SS.1로부터 JJ; TFA 및 수산화암모늄과 함께 LL을</p>		AA.1.99	2.05 (b)	387

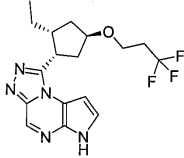
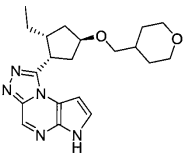
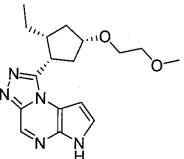
[2270]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
사용하여 제조됨) [표 2, 방법 34, R _t = 11.9 분, or= 음성]				
3-((3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로펜틸옥시)메틸)벤조니 트릴 (3-(브로모메틸)벤조니트릴 및 제조 #SS.1로부터 JJ; TFA 및 수산화암모늄과 함께 LL을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 34, R _t = 15.1 분, or= 양성]		AA.1.100	2.05 (b)	387
4-((3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로펜틸옥시)메틸)벤조니 트릴 (4-(브로모메틸)벤조니트릴 및 제조 #SS.1로부터 JJ; TFA 및 수산화암모늄과 함께 LL을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 34, R _t = 13.4 분, or= 음성]		AA.1.101	2.04 (b)	387
4-((3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)사이클로펜틸옥시)메틸)벤조니 트릴 (4-(브로모메틸)벤조니트릴 및 제조 #SS.1로부터 JJ; TFA 및 수산화암모늄과 함께 LL을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 34, R _t = 16.9 분, or= 양성]		AA.1.102	2.04 (b)	387

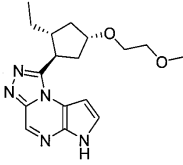
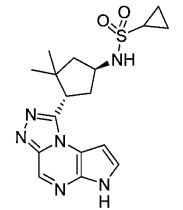
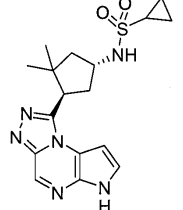
[2271]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>4-(3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-2-플루오로벤조니트릴 (2-플루오로-4-하이드록시벤조니트릴 및 실시예 #4 단계 J로부터 II; DIEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 5, R_t = 7.7 분, or=음성]</p>		AA.1.103	2.08 (b)	391
<p>4-(3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-3-플루오로벤조니트릴 (3-플루오로-4-하이드록시벤조니트릴 및 실시예 #4 단계 J로부터 II; DIEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 44, R_t = 12.5 분, or=음성]</p>		AA.1.104	2.12 (b)	391
<p>3-(3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴 (3-하이드록시벤조니트릴 및 실시예 #4 단계 J로부터 II; DIEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 33, R_t = 12.1 분, or=음성]</p>		AA.1.105	2.09 (b)	373
<p>3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜탄올 (벤조산 및 실시예 #4 단계 J로부터 II; DIEA와 함께 B; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 45, R_t = 9.1 분, or=음성]</p>		AA.1.106	1.46 (b)	272

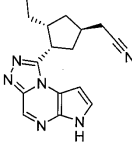
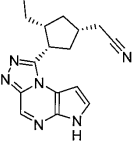
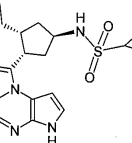
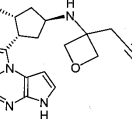
[2272]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
음성]				
<p>1-(2-에틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (제조 #UU.1로부터 3,3,3-트리플루오로프로판올과 함께 EE; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 46, R_t = 8.1 분]</p>		AA.1.107	2.04 (b)	368
<p>1-(2-에틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 D 및 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보알데하이드[Pharmacore]로부터 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 47, R_t = 10 분, or=음성]</p>		AA.1.108	1.79 (b)	370
<p>1-(2-에틸-4-(2-메톡시에톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 D 및 2-메톡시아세트알데하이드[BBB Scientific]로부터 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 44, R_t = 11.7 분, or=</p>		AA.1.109	1.67 (b)	330

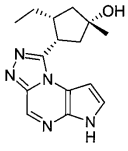
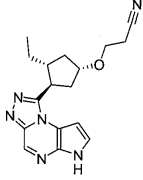
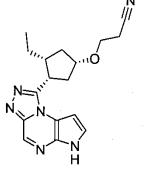
[2273]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
음성]				
<p>1-(2-에틸-4-(2-메톡시에톡시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진 피라진 (실시예 #22 단계 D 및 2-메톡시아세트알데하이드[BBB Scientific]로부터 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 44, R_t = 5.6 분, or= 음성]</p>		AA.1.110	1.70 (b)	330
<p><i>N</i>-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-3,3-디메틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아מיד 및 <i>N</i>-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-3,3-디메틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아מיד (WO 2009152133A1에서와 같이 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 54, R_t = 12.4 분, or= 음성]</p>		AA.1.111	1.59 (b)	375
<p><i>N</i>-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-3,3-디메틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아מיד 및 <i>N</i>-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-3,3-디메틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아מיד (WO2009152133A1에서와 같이 제조됨)</p>		AA.1.112	1.59 (b)	375

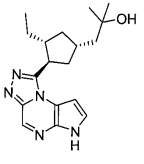
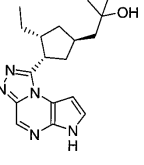
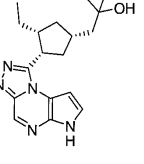
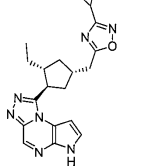
[2274]

입체이성체 (키랄 분리 방법)	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
[표 2, 방법 54, R_t = 16.9분, or= 양성]				
2-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트니트릴 (제조 #25, 단계 E 및 디에틸 시아노메틸포스포네이트로부터 III ; BBBB ; W.1 을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 33, R_t = 9.6 분, or= 음성]		AA.1.113	1.58 (b)	295
2-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트니트릴 (제조 #25, 단계 E 및 디에틸 시아노메틸포스포네이트로부터 III ; BBBB ; W.1 을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 33, R_t = 11.8 분, or= 음성]		AA.1.114	1.58 (a)	295
<i>N</i> -(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (제조 #25 및 NaOH로부터 D ; KK ; NaBH ₄ 와 함께 P ; III ; NaN ₃ 과 함께 JJJJ ; UUUU ; 사이클로프로필설폰일 클로라이드[Matrix]와 함께 K ; LL 을 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 56, R_t = 12.2 분, or= 음성]		AA.1.115	1.43 (a)	375
2-(3-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)옥세탄-3-일)아세트니트릴 (제조 #25 및 NaOH로부터 D ; KK ; NaBH ₄ 와 함께		AA.1.116	1.27 (a)	366

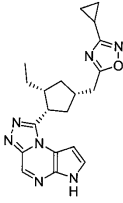
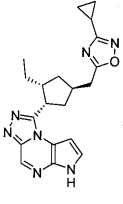
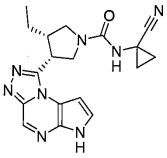
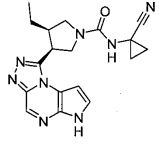
[2275]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>P; III; NaN₃과 함께 JJJJ; UUUU; 2-(옥세탄-3- 일리덴)아세토니트릴[문헌(참조: <i>J. Med. Chem.</i>, 2010, 53(8) 3227-3246)에 기재된 바와 같이 제조됨]과 함께 YYY; LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 5, R_t = 17.2 분, or= 음성]</p>				
<p>3-(3-에틸-1-메틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜탄올 (실시예 #35, 단계 G 및 MeLi로부터 ZZZ; LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 33, R_t = 7.6 분, or= 음성]</p>		AA.1.117	1.59 (a)	286
<p>3-(3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸옥시)프로판니트릴 (실시예 #22, 단계 C, 아크릴로니트릴 및 DBU로부터 YYY; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D와 함께 A; SOCl₂ 및 TEA와 함께 B; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 60, R_t = 10.9 분, or= 음성]</p>		AA.1.118	1.70 (a)	325
<p>3-(3-에틸-4-(6-토실-6<i>H</i>-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1- 일)사이클로펜틸옥시)프로판니트릴 (실시예 #22, 단계 C, 아크릴로니트릴 및 DBU로부터 YYY; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1, 단계 D와 함께 A; SOCl₂ 및 TEA와 함께 B; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p>		AA.1.119	1.69 (a)	325

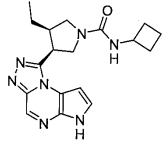
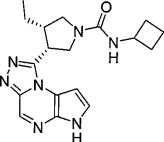
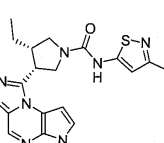
[2276]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+B) +
[표 2, 방법 60, R _t = 15.0 분, or=음성]				
에틸 2-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #AAAA.1 및 C 담지 PdOH ₂ 로부터 W ; 및 CH ₃ MgCl ₂ 와 함께 ZZZ 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 40, R _t = 6.0 분, or=음성]		AA.1.120	1.75 (a)	328
에틸 2-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #AAAA.1 및 C 담지 PdOH ₂ 로부터 W ; 및 CH ₃ MgCl ₂ 와 함께 ZZZ 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 40, R _t = 10.3 분, or=음성]		AA.1.121	1.72 (a)	328
에틸 2-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #AAAA.1 및 C 담지 PdOH ₂ 로부터 W ; 및 CH ₃ MgCl ₂ 와 함께 ZZZ 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 40, R _t = 14.8 분, or=음성]		AA.1.122	1.72 (a)	328
에틸 2-(3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #AAAA.1 및 C 담지 PdOH ₂ 로부터 W ; (Z)-N'-하이드록시사이클로프로판카복사이미드아미드[Tyger Scientific]와 함께 DDDD 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 61, R _t = 27.5 분, or= nd]		AA.1.123	1.95 (a)	378

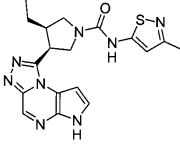
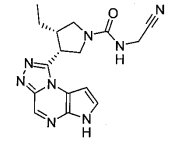
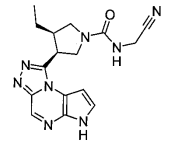
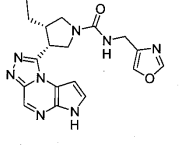
[2277]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>에틸 2-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #AAAA.1 및 탄소 담지 PdOH₂로부터 W; (Z)-N'-하이드록시사이클로프로판카복스이미드아미드[Tyger Scientific]와 함께 DDDD를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 61, R_t = 29.4 분, or= nd]</p>		AA.1.124	1.95 (a)	378
<p>에틸 2-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #AAAA.1 및 C 담지 PdOH₂로부터 W; (Z)-N'-하이드록시사이클로프로판카복스이미드아미드[Tyger Scientific]와 함께 DDDD를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 61, R_t = 32.8 분, or= nd]</p>		AA.1.125	1.95 (a)	378
<p>(시스)-N-(1-시아노사이클로프로필)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복스아미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 1-아미노사이클로프로판카보닐트릴 하이드로클로라이드 [Astatech]로부터 J.1; 및 Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 62, R_t = 11.2 분, or= 음성]</p>		AA.1.126	1.47 (a)	365
<p>(시스)-N-(1-시아노사이클로프로필)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복스아미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 1-아미노사이클로프로판카보닐트릴 하이드로클로라이드</p>		AA.1.127	1.45 (a)	365

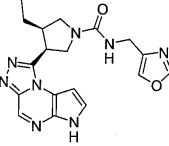
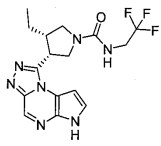
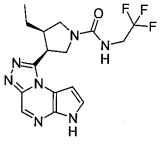
[2278]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>[Astatech]로부터 J.1; 및 Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 62, R_t = 13.7 분, or= 양성]</p>				
<p>(시스)-<i>N</i>-사이클로부틸-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 사이클로부탄아민으로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 34, R_t = 8.6 분, or= 양성]</p>		AA.1.128	1.58 (a)	354
<p>(시스)-<i>N</i>-사이클로부틸-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 사이클로부탄아민으로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 34, R_t = 11.2 분, or= 음성]</p>		AA.1.129	1.60 (a)	354
<p>(시스)-3-에틸-<i>N</i>-(3-메틸이소티아졸-5-일)-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 3-메틸이소티아졸-5-아민 하이드로클로라이드로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 63, R_t = 10.5 분, or= 음성]</p>		AA.1.130	1.56 (a)	397

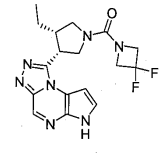
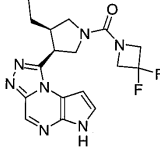
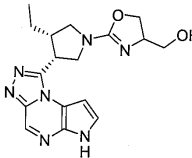
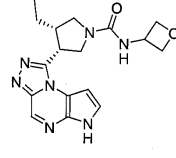
[2279]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>(시스)-3-에틸-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사아미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 3-메틸이소티아졸-5-아민 하이드로클로라이드로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 63, R_t = 13.4분, or= 양성]</p>		AA.1.131	1.56 (a)	397
<p>(시스)-N-(시아노메틸)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사아미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 2-아미노아세토니트릴로부터 J.1; 및 Na₂CO₃과 함께 D.2를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 64, R_t = 11.0 분, or= 음성]</p>		AA.1.132	1.42 (a)	339
<p>(시스)-N-(시아노메틸)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사아미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 2-아미노아세토니트릴로부터 J.1; 및 Na₂CO₃과 함께 D.2를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 64, R_t = 13.3 분, or= 양성]</p>		AA.1.133	1.42 (a)	339
<p>(시스)-3-에틸-N-(옥사졸-4-일메틸)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사아미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및</p>		AA.1.134	1.44 (a)	381

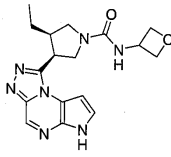
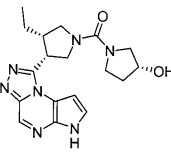
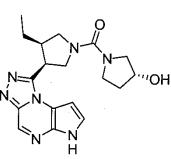
[2280]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>옥사졸-4-일메탄아민 · 하이드로클로라이드 [J & W Pharmlab]로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 65, R_t = 10.6 분, or= 음성]</p>				
<p>(시스)-3-에틸-<i>N</i>-(옥사졸-4-일메틸)- 4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1- 일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 옥사졸-4-일메탄아민 · 하이드로클로라이드 [J & W Pharmlab]로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 65, R_t = 11.8 분, or= 양성]</p>		AA.1.135	1.44 (a)	381
<p>(시스)-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1- 일)-<i>N</i>-(2,2,2- 트리플루오로에틸)피롤리딘-1- 카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 2,2,2- 트리플루오로에탄아민으로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 55, R_t = 14.5 분, or= 음성]</p>		AA.1.136	1.62 (a)	382
<p>(시스)-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1- 일)-<i>N</i>-(2,2,2- 트리플루오로에틸)피롤리딘-1- 카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 2,2,2- 트리플루오로에탄아민으로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를</p>		AA.1.137	1.62 (a)	382

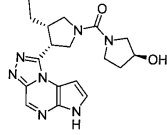
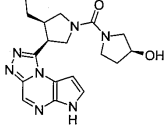
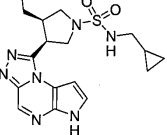
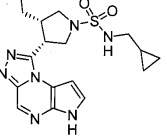
[2281]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
사용하여 제조됨) [표 2, 방법 55, R _t = 17.3 분, or= 양성]				
(3,3-디플루오로아제티딘-1- 일)((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)피롤리딘-1-일)메탄온 (제조 #EEEE.1 및 NaOH로부터 D 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 64, R _t = 11.4 분, or= 음성]		AA.1.138	1.65 (a)	376
(3,3-디플루오로아제티딘-1- 일)((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)피롤리딘-1-일)메탄온 (제조 #EEEE.1 및 NaOH로부터 D 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 64, R _t = 12.9 분, or= 양성]		AA.1.139	1.65 (a)	376
(시스)-3-에틸-N-(옥세탄-3-일)-4- (6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 옥세탄-3-아민 [Synthonix]으로부터 J.1 ; 및 NaOH와 함께 D 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 65, R _t = 7.1 분, or= 라세미성]		AA.1.140	1.34 (a)	356
(시스)-3-에틸-N-(옥세탄-3-일)-4- (6H-피롤로[2,3- e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1- 일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 옥세탄-3-아민 [Synthonix]으로부터		AA.1.141	1.43 (a)	356

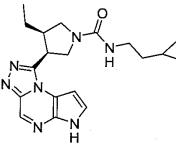
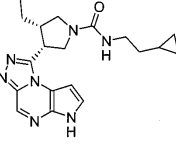
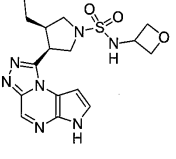
[2282]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 65, R_t = 11.7 분, or=음성]</p>				
<p>(시스)-3-에틸-N-(옥세탄-3-일)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 옥세탄-3-아민 [Synthonix]으로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 65, R_t = 13.3 분, or=양성]</p>		AA.1.142	1.42 (a)	356
<p>((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온 (실시예 #36, 단계 F로부터 (R)-피롤리딘-3-올과 함께 EEEE; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 64, R_t = 10.1 분, or=음성]</p>		AA.1.143	1.44 (a)	370
<p>((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온 (실시예 #36, 단계 F로부터 (R)-피롤리딘-3-올과 함께 EEEE; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 64, R_t = 11.8 분, or=양성]</p>		AA.1.144	1.42 (a)	370

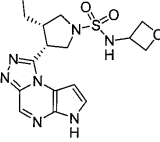
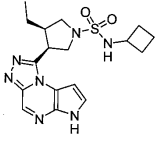
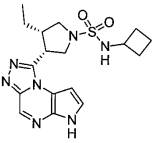
[2283]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>((시스)-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)((<i>S</i>)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온 (실시예 #36, 단계 F로부터 (<i>S</i>)-피롤리딘-3-올과 함께 EEEE; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 67, R_t = 11.9 분, or=음성]</p>		AA.1.145	1.40 (a)	370
<p>((시스)-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)((<i>S</i>)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄온 (실시예 #36, 단계 F로부터 (<i>S</i>)-피롤리딘-3-올과 함께 EEEE; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 67, R_t = 13.9 분, or=양성]</p>		AA.1.146	1.42 (a)	370
<p>(시스)-<i>N</i>-(사이클로프로필메틸)-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로 [4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드 (사이클로프로필메탄아민 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계 F와 함께 AAA; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 33, R_t = 10.0 분, or=양성]</p>		AA.1.147	1.80 (a)	390
<p>(시스)-<i>N</i>-(사이클로프로필메틸)-3-에틸-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3-<i>a</i>]피라진-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드 (사이클로프로필메탄아민 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계</p>		AA.1.148	1.78 (a)	390

[2284]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
F와 함께 AAA; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 33, R_t = 14.0 분, or=음성]				
(시스)-N-(2-사이클로프로필에틸)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 2-사이클로프로필에탄아민 [Oakwood]으로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 33, R_t = 6.8 분, or=양성]		AA.1.149	1.69 (a)	368
(시스)-N-(2-사이클로프로필에틸)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-카복사미드 (실시예 #36, 단계 F, CDI 및 2-사이클로프로필에탄아민 [Oakwood]으로부터 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 33, R_t = 9.3 분, or=음성]		AA.1.150	1.70 (a)	368
(시스)-3-에틸-N-(옥세탄-3-일)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드 (옥세탄-3-아민[Synthonix] 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계 F와 함께 AAA; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 11, R_t = 6.6 분, or=음성]		AA.1.151	1.58 (a)	392

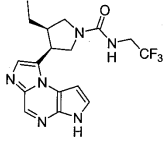
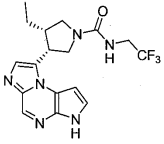
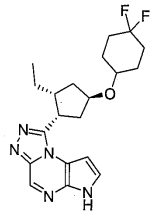
[2285]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
양성]				
<p>(시스)-3-에틸-N-(옥세탄-3-일)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드 (옥세탄-3-아민[Synthonix] 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계 F와 함께 AAA; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 11, R_t = 10.8 분, or=음성]</p>		AA.1.152	1.58 (a)	392
<p>(시스)-N-사이클로부틸-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드 (사이클로부탄아민 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계 F와 함께 AAA; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 33, R_t = 9.5 분, or=양성]</p>		AA.1.153	1.79 (a)	390
<p>(시스)-N-사이클로부틸-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드 (사이클로부탄아민 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계 F와 함께 AAA; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 33, R_t = 12.7 분, or=음성]</p>		AA.1.154	1.79 (a)	390

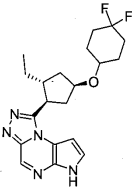
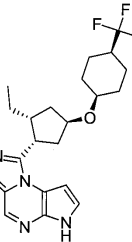
[2286]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>(시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드(2-아미노아세트니트릴 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계 F와 함께 AAA; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 68, R_t = 4.9 분, or= 양성]</p>		AA.1.155	1.48 (a)	336
<p>(시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드(2-아미노아세트니트릴 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계 F와 함께 AAA; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 68, R_t = 10.4 분, or= 음성]</p>		AA.1.156	1.48 (a)	336
<p>(시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-설폰아미드 (2,2,2-트리플루오로에탄아민 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계 F와 함께 AAA; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 66, R_t = 12.9 분, or= 음성]</p>		AA.1.157	1.85 (a)	418
<p>(시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-설폰아미드 (2,2,2-트리플루오로에탄아민 및 TEA로부터 ZZ; 실시예 #36, 단계</p>		AA.1.158	1.85 (a)	418

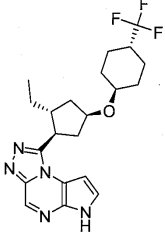
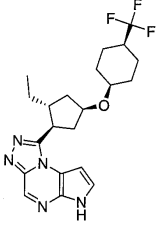
[2287]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
F와 함께 AAA; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 66, R_t = 15.8 분, or=양성]				
(시스)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 (제조 #F.1.1 및 2,2,2-트리플루오로에탄아민과 함께 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 69, R_t = 11.2 분, or=양성]		AA.1.159	1.52 (a)	381
(시스)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 (제조 #F.1.1 및 2,2,2-트리플루오로에탄아민과 함께 J.1; 및 NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 69, R_t = 15.5 분, or=음성]		AA.1.160	1.52 (a)	381
1-((1,2,4)-4-(4,4-디플루오로사이클로헥실옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 4,4-디플루오로사이클로헥산온 [Small Molecule]과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 28, R_t = 10.1 분, or=		AA.1.161	2.07 (b)	390

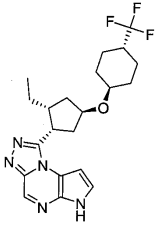
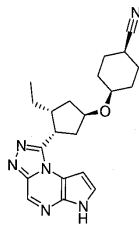
[2288]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>음성]</p> <p>1-((1,2,4)-4-(4,4-디플루오로사이클로헥실옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 4,4-디플루오로사이클로헥산은 [Small Molecule]과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 28, R_t = 15.1 분, or= 음성]</p>		AA.1.162	2.05 (b)	390
<p>1-((1,2,4)-2-에틸-4-(1,4)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 4-트리플루오로메틸사이클로헥산은 [Matrix]과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 58, R_t = 7.8 분, or= 음성]</p>		AA.1.163	2.34 (b)	422

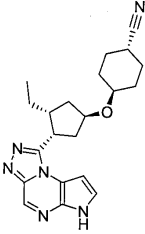
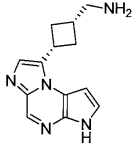
[2289]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>1-((1,2,4)-2-에틸-4-((1,4)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 4-트리플루오로메틸사이클로헥산은[Matrix]과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 51, R_t = 14.6 분, or=음성]</p>		AA.1.164	2.22 (b)	422
<p>1-((1,2,4)-2-에틸-4-((1,4)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 4-트리플루오로메틸사이클로헥산은[Matrix]과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 58, R_t = 14.6 분, or=음성]</p>		AA.1.165	2.29 (b)	422

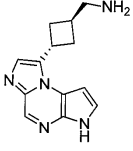
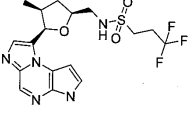
[2290]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시에 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>1-((1,2,4)-2-에틸-4-((1,4)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시에 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 4-트리플루오로메틸사이클로헥산온[Matrix]과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시에 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 51, R_t = 15.8 분, or=음성]</p>		AA.1.166	2.22 (b)	422
<p>(1,4)-4-((1,3,4)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)사이클로헥산 카보니트릴 (실시에 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 옥소사이클로헥산카보니트릴 [Beta Pharma]과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시에 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 57, R_t = 14.3 분, or=음성]</p>		AA.1.167	1.80 (b)	379

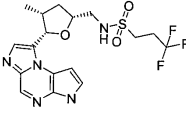
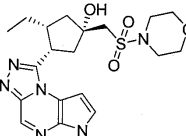
[2291]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>(1,4)-4-((1,3,4)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)사이클로헥산 카보니트릴 (실시예 #22 단계 C로부터 4-니트로벤조산과 함께 II; NaOH와 함께 SS; VV; 옥소사이클로헥산카보니트릴 [Beta Pharma]과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA와 함께 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 57, R_t = 19.5 분, or=음성]</p>		AA.1.168	1.80 (b)	379
<p>(시스-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로부틸)메탄아민 (제조 #36으로부터 N; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판산 무수물과 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; AcOH 중의 HBr과 함께 F.1을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 71, R_t = 29.8 분]</p>		AA.1.169	2.10 (r)	242

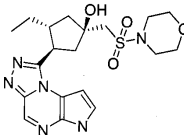
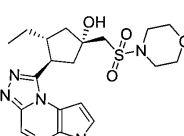
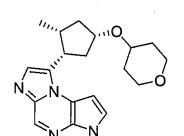
[2292]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>(트랜스-3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로부틸)메탄아민 (제조 #36으로부터 N; 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판산 무수물과 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; AcOH 중의 HBr과 함께 F.1을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 71, R_t = 27.9 분]</p>		AA.1.170	2.10 (r)	242
<p><i>N</i>-((5-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포나미드 (제조 #43으로부터 HCl과 함께 E; 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(Matrix)와 함께 K; NaOH와 함께 Z; <i>N,O</i>-디메틸하이드록실아민, 염산과 함께 H; 메틸마그네슘 브로마이드와 함께 MMMM; M.1; LLLL; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; TFA & TFAA와 함께 KKKK; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 51, R_t = 46.2 분, or=</p>		AA.171	1.72 (a)	432

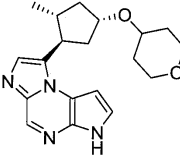
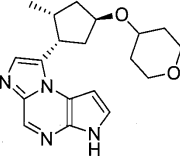
[2293]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
양성]				
<p><i>N</i>-(5-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>α</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포나미드 (제조 #43으로부터 HCl과 함께 E; 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(Matrix)와 함께 K; NaOH와 함께 Z; <i>N,O</i>-디메틸하이드록실아민, 염산과 함께 H; 메틸마그네슘 브로마이드와 함께 MMMM; M.1; LLL; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; TFA & TFAA와 함께 KKKK; Na₂CO₃과 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 51, R_t = 41.2 분, or=음성]</p>		AA.172	1.72 (a)	432
<p>3-에틸-1-(모르폴리노설포닐메틸)-4-(6<i>H</i>-피롤로[2,3-<i>e</i>][1,2,4]트리아졸로 [4,3-<i>α</i>]피라진-1-일)사이클로펜탄올 (제조 #41 및 실시예 35 단계 G와 함께 NNNN; LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 52, R_t = 12 분, or=음성]</p>		AA.173	1.63 (a)	435

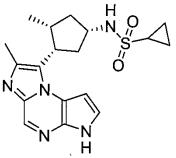
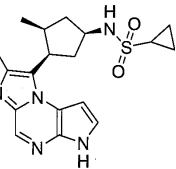
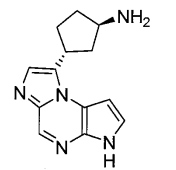
[2294]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>3-에틸-1-(모르폴리노설포닐메틸)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄올 (제조 #41 및 실시예 35 단계 G와 함께 NNNN; LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 52, R_t = 8.9 분, or=음성]</p>		AA.174	1.60 (a)	435
<p>3-에틸-1-(모르폴리노설포닐메틸)-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄올 (제조 #41 및 실시예 35 단계 G와 함께 NNNN; LL을 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 53, R_t = 18.7 분, or=음성]</p>		AA.175	1.56 (a)	435
<p>8-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 (실시예 #24 단계 H로부터 P; VV; 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p>		AA.176	1.60 (a)	341

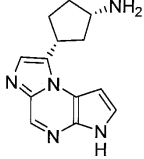
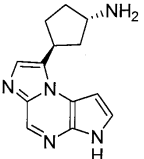
[2295]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
[표 2, 방법 21, R_t = 17.6 분, or= 음성]				
<p>8-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2H- 피란-4-일옥시)사이클로펜틸)- 3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3- e]피라진 (실시예 #24 단계 H로부터 P; VV; 디하이드로- 2H-피란-4(3H)-온과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 21, R_t = 5.1 분, or= 음성]</p>		AA.177	1.65 (a)	341
<p>8-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2H- 피란-4-일옥시)사이클로펜틸)- 3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3- e]피라진 (실시예 #24 단계 H로부터 P; 4-니트로벤조산과 함께 II; SS; VV; 디하이드로- 2H-피란-4(3H)-온과 함께 FFF; NaOH와 함께 Z; R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK, NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 28, R_t = 18.6 분, or= 음성]</p>		AA.178	1.85 (a)	341

[2296]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p><i>N</i>-(3-메틸-4-(7-메틸-3<i>H</i>- 이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8- 일)사이클로펜틸)사이클로프로 판설폰아미드 (제조 #M.1.1로부터 LLLL; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 6, R_t = 14.2 분, or= 음성]</p>		AA.179	1.66 (a)	374
<p><i>N</i>-(3-메틸-4-(7-메틸-3<i>H</i>- 이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8- 일)사이클로펜틸)사이클로프로 판설폰아미드 (제조 #M.1.1로부터 LLLL; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; 로슨 시약과 함께 T; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 6, R_t = 9.3 분, or= 양성]</p>		AA.180	1.66 (a)	374
<p><i>N,N</i>-디벤질-3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8- 일)사이클로펜타민 (3- 옥소사이클로펜타카복실산 및 디벤질아민으로부터 X; FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와</p>		AA.1.181	1.18 (b)	242

[2297]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R_t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>함께 D; Pd(OH)₂와 함께 Y를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 59, R_t = 10.5 분, or=ND]</p>				
<p><i>N,N</i>-디벤질-3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜탄아민 (3-옥소사이클로펜탄카복실산 및 디벤질아민으로부터 X; FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; Pd(OH)₂와 함께 Y를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 59, R_t = 12.0 분, or=ND]</p>		AA.1.182	1.17 (b)	242
<p><i>N,N</i>-디벤질-3-(3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜탄아민 (3-옥소사이클로펜탄카복실산 및 디벤질아민으로부터 X; FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; Pd(OH)₂와 함께 Y를 사용하여 제조됨)</p> <p>[표 2, 방법 59, R_t = 13.5 분, or=ND]</p>		AA.1.183	1.11 (b)	242

[2298]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
<i>N,N</i> -디벤질-3-(3 <i>H</i> -이미다조[1,2- <i>a</i>]피롤로[2,3- <i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜탄아민 (3-옥소사이클로펜탄카복실산 및 디벤질아민으로부터 X ; FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D ; Pd(OH) ₂ 와 함께 Y 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 59, R _t = 17.1 분, or=ND]		AA.1.184	1.17 (b)	242
<i>N</i> -(2-사이클로프로필에틸)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)옥세탄-3-아민 (제조 #25 및 옥세탄-3-아민 [Synthonix]으로부터 X ; 2-사이클로프로필아세트알데하이드 [Anichem]를 사용하여 X ; 및 NaOH와 함께 D 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 55, R _t = 22.7 분, or=음성]		AA.1.185*	1.38 (a)	395
<i>N</i> -(사이클로프로필에틸)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)옥세탄-3-아민 (제조 #25 및 옥세탄-3-아민 [Synthonix]으로부터 X ; 사이클로프로판카보알데하이드를 사용하여 X ; 및 NaOH와 함께 D 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 55, R _t = 22.7 분, or=음성]		AA.1.186*	1.21 (a)	381

[2299]

입체이성체 [키랄 분리 방법]	구조	실시예 #	R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) +
사용하여 X ; 및 NaOH와 함께 D 를 사용하여 제조됨) [표 2, 방법 6, R _t = 15.9분, or=음성]				

[2300]

[2301]

[2302]

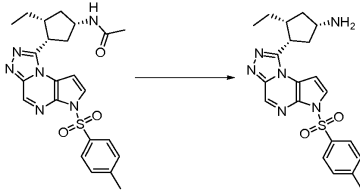
일반적 공정 BB: 아세틸 보호된 아민의 산성 가수분해

유기 용매(예: 1,4-디옥산) 중의 *N*-아세트아미드(바람직하게는 1당량)의 용액에 산(예: 6*N* 수성 HCl)(3-100당량, 바람직하게는 30-40당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 1-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 약 60-100°C(바람직하게는 약 90-100°C)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 염기(예: NaHCO₃, Na₂CO₃ 또는 NaOH, 바람직하게는 NaHCO₃) 사이에 분배시키고, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 유기 층을 무수 MgSO₄ 또는

Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2303] 일반적 공정 BB의 예시

[2304] 제조 #BB.1*: (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민



[2305]

[2306] 1,4-디옥산(78mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드(6.0g, 12.86mmol, 실시예 #8, 단계 L)의 용액에 수성 HCl(6N, 75mL, 450mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 약 95°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 DCM(50mL)으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(100mL)로 세척하였다. 수성 부분을 추가의 DCM(3 x 50mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-100% DCM/MeOH/NH₄OH(950:45:5)의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민(3.05g, 56%)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.85분; MS m/z: 425 (M+H)⁺.

[2307] 일반적 공정 CC: 염화설파모일의 형성

[2308] 환저 플라스크에 유기 용매(예: DCM 또는 톨루엔 또는 톨루엔/DCM) 중의 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량)을 충전시킨다. 아민 염을 사용하는 경우, 염기(예: TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 DIEA)(1-10당량, 바람직하게는 2.5당량)를 첨가하고, 상기 반응물을 약 1-20분(바람직하게는 약 5분) 동안 교반한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 약 1-10분(바람직하게는 약 5분) 동안 약 -50 내지 20°C(바람직하게는 약 -30°C)로 냉각시킨다. 염화설파릴 또는 염화설파릴의 용액(예: DCM 중 1M), 바람직하게는 염화설파릴(1-10당량, 바람직하게는 3.5당량)을 상기 반응 혼합물에 적가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -50 내지 0°C(바람직하게는 약 -30°C)에서 약 0.5-4시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한 다음, 주위 온도로 승온시키고, 약 1-24시간(바람직하게는 약 5시간) 동안 교반한다. 이어서, 상기 반응물을 유기 용매(예: DCM, EtOAc 또는 톨루엔)로 희석시키고, HCl 수용액(예: 0.1-6M, 바람직하게는 1M)으로 세척한다. 임의로, 상기 반응물을 분쇄된 얼음 위에 붓고, 층을 분리한다. 유기 추출물을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다.

[2309] 일반적 공정 CC의 예시

[2310] 제조 #CC.1: 아제티딘-1-설포닐 클로라이드



[2311]

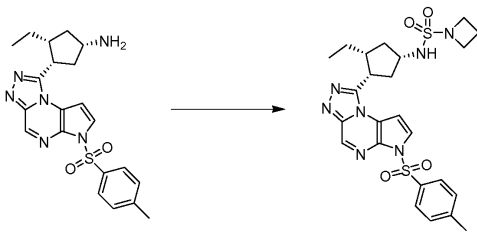
[2312] 오븐 건조된 플라스크에 아제티딘 하이드로클로라이드(2.00g, 21.38mmol), DIEA(5.60mL, 32.10mmol) 및 DCM(50mL)을 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 5분 동안 교반한 다음, 드라이아이스/MeCN 욕에서 약 5분 동안 약 -30°C로 냉각시켰다. 염화설파릴(4.30mL, 53.60mmol, Acros)을 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -30°C에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 주위 온도에서 약 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 수성 HCl(1N, 15mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(10mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 HCl(1N, 10mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 아제티딘-1-설포닐 클로라이드(1.86g, 56%)를 수득하였다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.25 - 4.01 (m, 4H), 2.51 - 2.29 (m, 2H).

[2313] 일반적 공정 DD: 설폰닐우레아의 형성

[2314] 약 -10℃ 내지 주위 온도(바람직하게는 약 0℃)에서 유기 용매(예: DMF, DMA, DCM, THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 DMF) 중의 아민(바람직하게는 1당량) 및 염기(예: TEA, DIEA, Na₂CO₃ 또는 K₂CO₃)(1-20당량, 바람직하게는 TEA 2.5당량)의 용액에 염화설폰아미드(1-5당량, 바람직하게는 2.2당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1-48시간(바람직하게는 약 2-4시간) 동안 교반한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 약 12-72시간 마다(바람직하게는 약 24시간 마다) 추가의 염화설폰아미드를 상기 반응 혼합물에 나누어 첨가하고(총 1-20당량, 바람직하게는 첨가 1회당 3당량), TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응의 진행이 멈출 때까지 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축 건조시키고/시키거나 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물에 희석시킨다. 합한 유기 추출물을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 임의로, 상기 반응물을 물로 희석시키고, 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 추가의 물로 세척하고, 진공하에 건조시킨다.

[2315] 일반적 공정 DD의 예시

[2316] 제조 #DD.1*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드-1-설폰아미드



[2317]

[2318] 플라스크에 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아민(0.200g, 0.471mmol, 실시예 #8, 단계 M) 및 DMF(4mL)를 충전시켰다. 상기 용액을 약 0℃로 냉각시킨 후, TEA(0.16mL, 1.2mmol) 및 아세트아미드-1-설폰아미드 염화이드(0.165g, 1.06mmol, 제조 #CC.1)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 수득된 잔류물에 DCM(10mL)을 첨가하였다. 상기 유기 용액을 물 및 염수(각 5mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-70% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-사이클로펜틸)아세트아미드(0.20g, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.39분; MS m/z: 544 (M+H)⁺.

표 DD.1 1-(3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 J)로부터 일반적 공정 DD를 사용하여 제조된

실시예

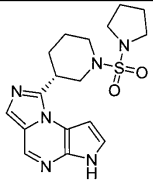
설폰닐 클로라이드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
피롤리딘-1-설폰닐 클로라이드 [ChemBridge-BB]		DD.1.1*	1.79 (b)	389

[2319]

표 DD.2 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

하이드로클로라이드(실시예 #6, 단계 H)로부터 일반적 공정 DD를 사용하여 제조된

실시예

설포닐 클로라이드	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
피롤리딘-1-설포닐 클로라이드 [ChemBridge-BB]		DD.2.1*	1.67 (b)	375

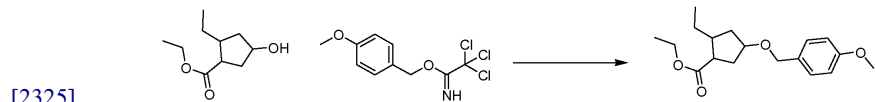
[2320]

[2321] 일반적 공정 EE: 트리클로로아세트이미데이트 유도체로부터의 에테르 형성

[2322] 약 -10 내지 5°C(바람직하게는 약 0°C)에서 유기 용매들의 혼합물(예: DCM 및 사이클로헥산)(1:1 내지 1:5, 바람직하게는 1:2) 중의 알코올(바람직하게는 1당량)에 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 유도체(1-3당량, 바람직하게는 1.6당량)를 첨가한 후, 산(예: p-톨루엔설포닉산 또는 트리플루오로메탄설포닉산)(0.05-1당량, 바람직하게는 0.08-0.1당량)을 서서히 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -10 내지 5°C(바람직하게는 약 0°C)에서 약 5-60 분(바람직하게는 약 30분) 동안 교반한다. 빙욕을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반한다. 상기 현탁액을 얼음물에 붓고, 약 5-60분(바람직하게는 약 30분) 동안 교반한다. 상기 현탁액을 유기 용매(예: DCM)로 세척하면서 여과하거나, 유기 용매(예: DCM)로 희석시킨다. 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매(예: DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2323] 일반적 공정 EE의 예시

[2324] 제조 #EE.1: 에틸 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카복실레이트



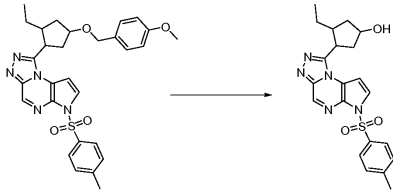
[2326] 약 0°C에서 DCM(100mL) 및 사이클로헥산(200mL) 중의 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트(37.78g, 203mmol, 제조 #P.1)의 혼합물에 4-메톡시벤질 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트(93.58g, 331mmol)를 첨가한 후, 트리플루오로메탄설포닉산(1.6mL, 18.0mmol)을 약 35분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반하였다. 빙욕을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 얼음물(500mL)에 붓고, 약 30분 동안 교반하였다. 상기 고체를 DCM(100mL)으로 세척하면서 여과하여 제거하였다. 상기 여액 중의 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3 x 200mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(200mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-100% DCM:EtOAc(95:5)의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 에틸 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카복실레이트(39.80g, 64%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_f = 2.90분; MS m/z: 307 (M+H)⁺.

[2327] 일반적 공정 FF: PMB-보호된 알코올의 탈보호

[2328] 용매들의 혼합물(예: DCM 및 물)(1:1 내지 7:1, 바람직하게는 5:1) 중의 PMB 보호된 알코올(바람직하게는 1당량)에 2,3-디클로로-5,6-디시아노-p-벤조퀴논(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 8-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반한다. 상기 고체를 유기 용매(예: DCM)로 세척하면서 여과하여 제거한다. 상기 여액 중의 층을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2329] 일반적 공정 FF의 예시

[2330] 제조 #FF.1: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀



[2331]

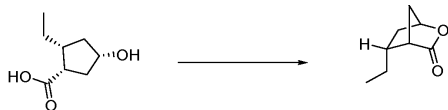
[2332] DCM(18mL) 및 물(3.5mL) 중의 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(1.153g, 2.11mmol, 제조 #EE.1로부터 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)에 2,3-디클로로-5,6-디시아노-p-벤조퀴논(0.576g, 2.54mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 DCM(150mL)로 세척하면서 여과하여 제거하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaHCO₃(2 x 40mL) 및 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 30-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피(40g)를 사용하여 정제하여 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀(0.672g, 75%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.09분; MS m/z: 426 (M+H)⁺.

[2333] 일반적 공정 GG: 락톤의 형성

[2334] 유기 용매(예: DCM) 중의 γ-알코올 카복실산(바람직하게는 1당량)에 염기(예: TEA, 3-5당량, 바람직하게는 3당량) 및 BOP-Cl(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1-5시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 유기 용매(바람직하게는 Et₂O)에 붓는다. 상기 고체를 유기 용매(예: Et₂O)로 세척하면서 여과하여 제거한다. 상기 여액을 감압하에 농축한다. 달리, 여액을 포화 수성 NaHCO₃, 1N 수성 시트르산 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2335] 일반적 공정 GG의 예시

[2336] 제조 #GG.1*: (1S,4S,5R)-5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온



[2337]

[2338] DCM(60mL) 중의 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산(0.943g, 5.96mmol, 실시예 #4, 단계 H)에 TEA(2.5mL, 18mmol) 및 BOP-Cl(1.82g, 7.15mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, Et₂O(350mL)에 부었다. 상기 고체를 Et₂O(50mL)로 세척하면서 여과하여 제거하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하였고, 이것을 DCM(5mL)에 용해시키고, Et₂O를 첨가하여 고체를 수득하였다. 상등액을 경사분리하고, 고체를 추가의 Et₂O로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하여, 약 15mol% TEA를 함유하는 (1S,4S,5R)-5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온을 수득하였다(0.912g, 99% 조약함):

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, J = 5.4, 3H).

[2339]

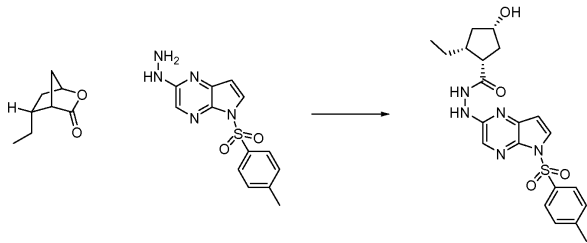
[2340] 일반적 공정 HH: 아민 또는 하이드라진에 의한 락톤의 개환

[2341] 유기 용매(예: 1,4-디옥산 또는 DCM, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 락톤(바람직하게는 1당량)에 하이드라진(1-1.5당량, 바람직하게는 1당량)을 첨가한다. 달리, 락톤(바람직하게는 1당량)을 유기 용매 또는 용매들의 혼합물(예: 1,4-디옥산, DCM 또는 DCM/DMF, 바람직하게는 DCM) 중의 아민 HCl 염 및 DIEA(1-1.5당량, 바람직하게는 1당량)의 용액에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반하거나, 약 1-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 약 40-100°C(바람직하게는 1,4-디옥산을 사용한 경우에는 약 80°C, DCM을 사용한 경우에는 환류)

에서 가열한다. 가열한 경우, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 트리메틸알루미늄(1-8당량, 바람직하게는 3당량)을 용매 없이 또는 용액(예: 클로로벤젠 중 2M, 헵탄 중 2M 또는 톨루엔 중 2M, 바람직하게는 톨루엔 중 2M)으로서 적가한 후, 임의로 유기 용매(예: 1,4-디옥산, DCM 또는 DMF, 바람직하게는 1,4-디옥산)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 0.25-16시간(바람직하게는 약 0.5시간) 동안 교반한다. 임의로, 반응 개시로부터 트리메틸알루미늄을 용매 없이 또는 상술된 바와 같은 용액으로서 첨가할 수 있다. 수성 HCl(1N, 3-10당량, 바람직하게는 8당량)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 약 10-60분(바람직하게는 약 30분) 동안 교반한다. 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)(바람직하게는 EtOAc)로 추출한다. 합한 유기 부분을 물, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2342] 일반적 공정 HH의 예시

[2343] 제조 #HH.1*: (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드



[2344]

[2345] 1,4-디옥산(12mL) 중의 (1S,4S,5R)-5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온(0.835g, 5.96mmol, 제조 #GG.1)에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(실시예 #1, 단계 D, 1.81g, 5.96mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 약 80°C에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 1,4-디옥산(25mL) 및 트리메틸알루미늄(톨루엔 중 2N, 9mL, 18mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반하였다. 수성 HCl(1N, 50mL)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 층을 분리하였다. 수성 부분을 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(10mL), 포화 수성 NaHCO₃(15mL), 염수(15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 100% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(40g)를 사용하여 정제하여 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄-카보하이드라지드(1.887g, 53%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.05분; MS m/z: 444 (M+H)⁺.

표 HH.1 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

하이드로클로라이드(실시예 #5, 단계 J)로부터 DIEA와 함께 일반적 공정 HH를 사용하여

제조된 실시예

락톤	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
β-프로피오락톤		HH.1.1*	1.02 (b)	328

[2346]

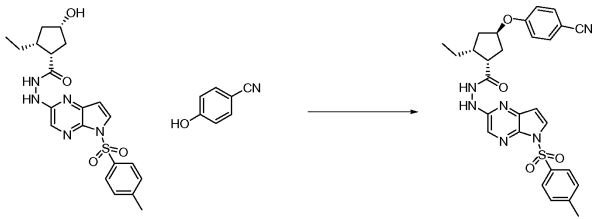
[2347] 일반적 공정 II: 알코올의 미쯔노부 반응

[2348] 유기 용매(예: THF, 벤젠, 톨루엔 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 THF) 중의 알코올(바람직하게는 1당량)에 적합한 산성 반응물(예: 카복실산, 페놀 또는 헤테로아릴 알코올, 1-3당량, 바람직하게는 1.5당량)에 이어, 트리-n-부틸포스핀, 트리페닐포스핀 또는 중합체 결합된 트리페닐포스핀(바람직하게는 중합체 결합된 트리페닐포스핀, 1-3당량, 바람직하게는 1.5당량) 및 TEA(1-6당량, 바람직하게는 4.5당량)를 첨가한다. TMAD,

1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘, DIAD 또는 DEAD(바람직하게는 DEAD, 1-3당량, 바람직하게는 1.5당량)를 적가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 5-48시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반한다. 달리, 약 0.1-24시간(바람직하게는 약 1시간) 후, 추가의 포스핀 시약(0.2-2당량, 바람직하게는 0.75당량) 및 TMAD, 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘, DIAD 또는 DEAD(0.2-1당량, 바람직하게는 0.75당량)를 첨가하여 반응이 완결되도록 유도한다. 중합체 결합된 시약을 사용한 경우, 상기 반응 혼합물을 여과하고, 용매들의 혼합물(예: DCM, EtOAc 및 MeOH, 바람직하게는 DCM에 이어 MeOH)로 세척한다. 상기 여액을 감압하에 농축한다. 중합체 결합된 시약을 사용하지 않은 경우, 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc)로 희석시킨 다음, 물, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2349] 일반적 공정 II의 예시

[2350] 제조 #II.1*: (1S,2R,4R)-4-(4-시아노페녹시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드



[2351]

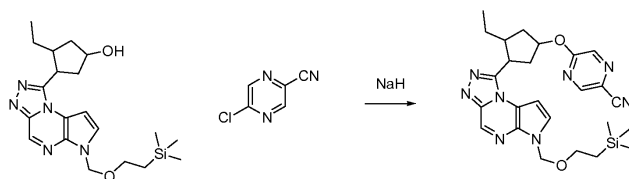
[2352] THF(15mL) 중의 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄-카보하이드라지드(0.885g, 1.99mmol, 실시예 #4, 단계 J)에 4-하이드록시벤조니트릴(0.357g, 2.99mmol), 트리페닐포스핀(0.998g, 2.99mmol, 중합체 결합됨, 3mmol/g) 및 TEA(1.3mL, 9mmol)를 첨가하였다. DEAD(0.47mL, 2.99mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반한 다음, 추가의 트리페닐포스핀(0.50g, 1.50mmol, 중합체 결합됨, 3mmol/g) 및 DEAD(0.2mL, 1.3mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 DCM(5 x 5mL)에 이어 MeOH(4 x 5mL)로 세척하면서 여과하여 제거하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 DCM 중의 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(40g)를 사용하여 정제하여 (1S,2R,4R)-4-(4-시아노페녹시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드(0.958g, 88%)를 황색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.56분; MS m/z: 545 (M+H)⁺.

[2353] 일반적 공정 JJ: 알코올에 의한 할라이드의 치환

[2354] 약 0-25℃(바람직하게는 주위 온도)에서 유기 용매(예: DMF, THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 DMF) 중의 알코올(바람직하게는 1당량)에 NaH(광유 중 60% 분산액, 1-4당량, 바람직하게는 1.2당량)를 나누어 첨가한다. 약 2-60분(바람직하게는 약 5분) 후, 할라이드(1-30당량, 바람직하게는 1.1당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 1-16시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 약 60-80℃(바람직하게는 약 70℃)에서 가열한다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 얼음물을 상기 반응 혼합물에 첨가하거나, 상기 반응 혼합물을 얼음물에 부은 다음, 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 DCM)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 감압하에 농축하였다. 달리, 합한 유기 부분을 물, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2355] 일반적 공정 JJ의 예시

[2356] 제조 #JJ.1: 5-(3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴



[2357]

[2358] DMF(1mL) 중의 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진

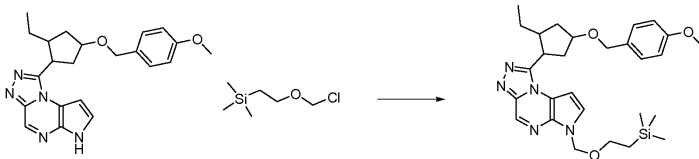
-1-일)사이클로펜타놀(0.098g, 0.24mmol, 제조 #KK.1로부터 FF를 사용하여 제조됨)에 NaH(0.012g, 0.29mmol, 광유 중 60% 분산액)를 나누어 첨가하였다. 약 5분 후, 2-클로로-5-시아노피라진(0.039g, 0.28mmol, ArkPharm)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 70°C에서 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 얼음물(2mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM(3 x 5mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 20-80% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(12g)를 사용하여 정제하여 5-(3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴(0.085g, 69%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.84$ 분; MS m/z : 505 (M+H)⁺.

[2359] 일반적 공정 KK: SEM-보호

[2360] 약 0-40°C(바람직하게는 주위 온도)에서 유기 용매(예: THF, 1,4-디옥산 또는 DMF, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 피롤 유도체(바람직하게는 1당량)에 NaH(광유 중 60% 분산액)(1-3당량, 바람직하게는 1.05당량)를 나누어 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 1-60분(바람직하게는 약 30분) 동안 교반한다. 이어서, SEM-Cl(1-3당량, 바람직하게는 1.5당량)을 첨가한다. 약 15분-24시간(바람직하게는 약 30분) 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 유기 용매(예: EtOAc) 및 물 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 용매를 감압하에 제거하여 목적 화합물을 수득한다. 달리, 상기 반응 혼합물을 교반하에 얼음물에 서서히 부어 현탁액을 제공한다. 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 목적 생성물을 제공할 수 있다. 또한, 상기 여액을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂SO₄, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킬 수 있다. 유기 부분을 분리하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 제공한다.

[2361] 일반적 공정 KK의 예시

[2362] 제조 #KK.1: 1-(2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[2363]

[2364] 1,4-디옥산(2.5mL) 중의 1-(2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.323g, 0.825mmol, 제조 #EE.1로부터 Z; 실시예 #1, 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; DIEA와 함께 B; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)의 현탁액에 NaH(0.035g, 0.866mmol, 광유 중 60% 분산액)를 나누어 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반하였다. SEM-Cl(0.15mL, 0.83mmol)을 첨가하였다. 약 30분 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc(12mL) 및 물(2mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-60% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(40g)를 사용하여 정제하여 1-(2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.372g, 86%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.96$ 분; MS m/z : 522 (M+H)⁺.

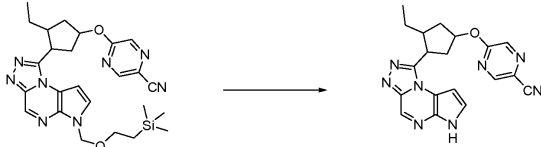
[2365] 일반적 공정 LL: SEM-탈보호

[2366] 유기 용매(예: DMF, 1,4-디옥산 또는 DCM, 바람직하게는 DCM) 중의 N-SEM-보호된 화합물(바람직하게는 1당량)의 용액에 TFA(5-70당량, 바람직하게는 50당량)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 0-40°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-20시간(바람직하게는 약 1-4시간) 동안 교반한다. 추가의 TFA(5-20당량, 바람직하게는 10당량)를 첨가할 수 있다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 1,4-디옥산)에 용해시킨다. 수성 염기(예: NaOH 또는 NH₄OH, 바람직하게는 NH₄OH, 30-200당량, 바람직하게는 120당량)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분-10시간(바람직하게는 약 30분) 동안 약 30-100°C(바람직하게는 약 60°C)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 생성물을 여과에 의해 단리한다. 달리, 상기 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂SO₄, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킬 수도 있다. 유기 부분을 분리

하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 제공한다. 몇몇 경우, 중간체 하이드록시메틸설포나미드가 단리될 수 있다.

[2367] 일반적 공정 LL의 예시

[2368] 제조 #LL.1: 5-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴



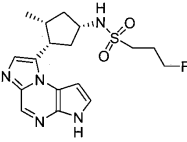
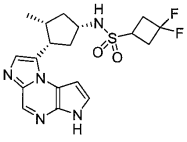
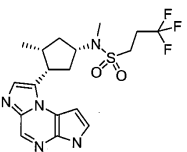
[2369]

[2370] DCM(2.5mL) 중의 5-(3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴(0.097g, 0.19mmol, 제조 #JJ.1)에 TFA(0.7mL, 10mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 1,4-디옥산(1.3mL)에 용해시켰다. 수산화암모늄(28-30% 수성 암모니아, 2.5mL, 24mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 약 60°C에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 물(4mL)을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 5-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)피라진-2-카보니트릴(0.0628g, 87%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.99$ 분; MS m/z : 375 (M+H)⁺.

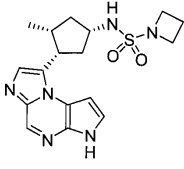
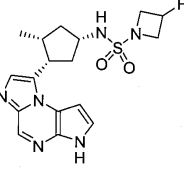
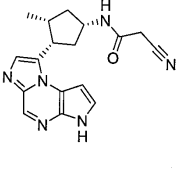
표 LL.1 일반적 공정 LL을 사용하여 제조된 실시예

실릴 보호된 피롤	생성물	실시예 #	R_t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(8-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)- <i>N</i> -((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)사이클로프로판설포나미드 (제조 #23)		LL.1.1*	1.71 (a)	389
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-에틸-4-(8-메틸-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)사이클로펜틸)- <i>N</i> -((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)사이클로프로판설포나미드 (제조 #23)		LL.1.2*	1.96 (a)	419
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(8-시아노-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설포나미드 (제조 #HHH.1)		LL.1.3*	1.64 (b)	400
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-에틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸설포닐)사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3- <i>e</i>][1,2,4]트리아졸로[4,3- <i>a</i>]피라진 (제조 #LLL.1)		LL.1.4	1.81 (a)	402

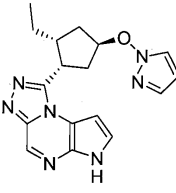
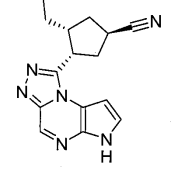
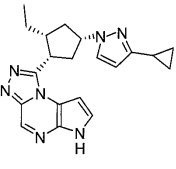
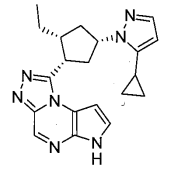
[2371]

실릴 보호된 피롤	생성물	실시에 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>3-플루오로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)프로판-1-설폰아미드 (제조 #33으로부터 FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y; 3-플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드[Hande]와 함께 K를 사용하여 제조됨)</p>		LL.1.5*	1.53 (b)	380
<p>3,3-디플루오로-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)사이클로부탄-1-설폰아미드 (제조 #33과 함께 FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y; 제조 #34 및 DIEA와 함께 K를 사용하여 제조됨)</p>		LL.1.6*	1.84 (a)	410
<p>3,3,3-트리플루오로-N-메틸-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)프로판-1-설폰아미드 (제조 #33과 함께 FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y; 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰닐 클로라이드(Matrix)와 함께 K;</p>		LL.1.7*	2.04	429

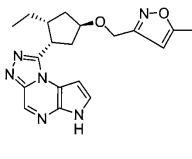
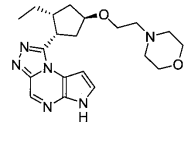
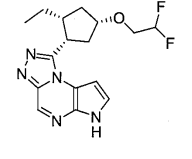
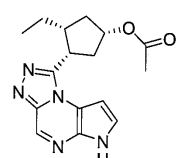
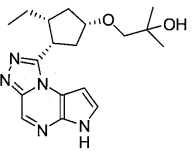
[2372]

실질 보호된 피롤	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
요오도메탄과 함께 S를 사용하여 제조됨)				
<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설포나미드 (제조 #33과 함께 FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y; ZZ; 아제티딘과 함께 AAA를 사용하여 제조됨)</p>		LL.1.8*	1.53	375
<p>3-플루오로-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설포나미드 (제조 #33과 함께 FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y; ZZ; 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드[Parkway]와 함께 AAA를 사용하여 제조됨)</p>		LL.1.9*	1.73	393
<p>2-시아노-<i>N</i>-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3<i>H</i>-이미다조[1,2-<i>a</i>]피롤로[2,3-<i>e</i>]피라진-8-일)사이클로펜틸)아세트아미드 (제조 #33과 함께 FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y; 시아노아세트산과 함께 H를 사용하여 제조됨)</p>		LL.1.10*	1.61	323

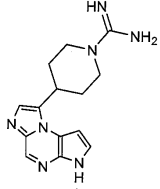
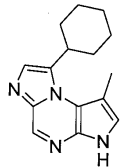
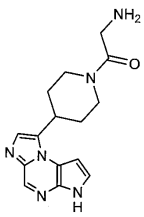
[2373]

실질 보호된 피롤	생성물	실시예 #	R _i 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((1S,2R,4R)-4-(1H-피라졸-1-일옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 # 35, 단계 H로부터 III; 및 N-하이드록시피라졸(문헌(참조: <i>Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry</i> (1995), (3), 243-7)에 기재된 바와 같이 제조됨)과 함께 JJJJ를 사용하여 제조됨)		LL.1.11	1.87	338
(1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄카보니트릴 (실시예 # 35, 단계 H로부터 III; 및 시안화나트륨과 함께 JJJJ를 사용하여 제조됨)		LL.1.12	1.75	281
1-((1S,2R,4S)-4-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #35 단계 I로부터 시안화나트륨 및 5-사이클로프로필-1H-피라졸(ChemBridge)과 함께 JJJJ를 사용하여 제조됨)		LL.1.13	1.98	362
1-((1S,2R,4S)-4-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #35 단계 I로부터 시안화나트륨 및 5-사이클로프로필-1H-피라졸(ChemBridge)과 함께 JJJJ를 사용하여 제조됨)		LL.1.14	2.02	362

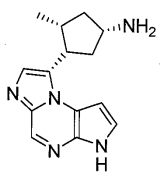
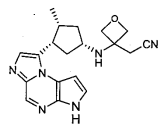
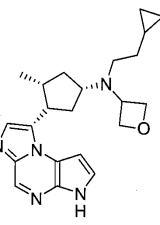
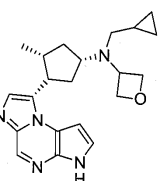
[2374]

실질 보호된 피롤	생성물	실시예 #	R ₁ 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)메틸)-5-메틸이속사졸 (제조 #HHHH.1)		LL.1.15	1.71 (b)	367
4-(2-(3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)에틸)모르폴린 (실시예 #35, 단계 H 및 4-(2-클로로에틸)모르폴린[Beta Pharma]으로부터 KOH와 함께 HHHH를 사용하여 제조됨)		LL.1.16	1.16 (b)	385
1-(4-(2,2-디플루오로에톡시)-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #35, 단계 H 및 2-브로모-1,1-디플루오로에탄 [Lancaster]으로부터 KOH와 함께 HHHH를 사용하여 제조됨)		LL.1.17	1.78 (b)	336
1-(4-(2,2-디플루오로에톡시)-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 (실시예 #35, 단계 H 및 2-브로모-1,1-디플루오로에탄 [Lancaster]으로부터 KOH와 함께 HHHH를 사용하여 제조됨)		LL.1.18	1.62 (b)	314
1-(3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)-2-메틸프로판-2-올 (실시예 #35, 단계 H 및 1-클로로-2-메틸-2-프로판올로부터 KOH와 함께		LL.1.19	1.61 (b)	344

[2375]

실질 보호된 피롤	생성물	실시예 #	R _i 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
HHHH를 사용하여 제조됨)				
4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복시이미드아미드 (1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산(Matrix)으로부터 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; DDDDD; EEEEE를 사용하여 제조됨)		LL.1.20	2.04 (r)	284
8-사이클로헥실-1-메틸-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 (8-사이클로헥실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 (WO2009152133A1)과 함께 GGG; KK; 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난과 함께 VVV를 사용하여 제조됨)		LL.1.21	2.21 (a)	255
3급-부틸 2-옥소-2-(4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)에틸카바메이트 (1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산(Matrix)으로부터 R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; DDDDD; 2-(3급-부톡시카보닐아미노)아세트산으로부터 H를 사용하여 제조됨)		LL.1.22	2.84 (r)	299

[2376]

실릴 보호된 피롤	생성물	실시예 #	R _i 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타민 (실시예 #24 단계 H 및 디벤질 아민으로부터 X; FFFFF; 제조 #E.1.1로부터 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y를 사용하여 제조됨)		LL.1.23	1.39 (a)	256
2-(3-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타미노)옥세탄-3-일)아세트니트릴 (제조 YYY.1)		LL.1.24	1.49 (a)	351
N-(2-사이클로프로필에틸)-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)옥세탄-3-아민 (실시예 #24 단계 H 및 디벤질 아민으로부터 X; FFFFF; 제조 #E.1.1로부터 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y; 옥세탄-3-온[PharmaBlock]과 함께 X; 2-사이클로프로필아세트알데하이드 [Anichem]와 함께 X를 사용하여 제조됨)		LL.1.25	1.55 (a)	380
N-(사이클로프로필에틸)-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)옥세탄-3-아민 (실시예 #24 단계 H 및 디벤질 아민으로부터 X; FFFFF; 제조 #E.1.1로부터 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y; 옥세탄-3-온[PharmaBlock]과 함께		LL.1.26	1.40 (a)	366

[2377]

실릴 보호된 피롤	생성물	실시예 #	R _i 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
X; 사이클로프로판카브알데하이드와 함께 X를 사용하여 제조됨)				

[2378]

[2379] 일반적 공정 LL.1: SEM-탈보호

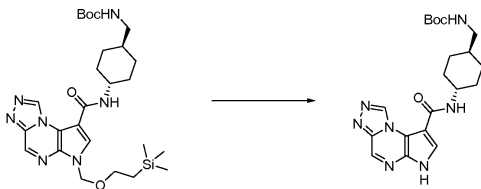
[2380]

N-SEM-보호된 화합물을 유기 용매(예: DMF, 1,4-디옥산, THF, MeOH 또는 DCM, 바람직하게는 DCM)에 용해시키거나 현탁시킨다. TFA, 캄포르실폰산 또는 HCl, 바람직하게는 TFA(5-70당량, 바람직하게는 50당량)를 첨가할 수 있고, 상기 반응 혼합물을 약 0-40°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-20시간(바람직하게는 약 1-4시간) 동안 교반한다. 임의로, 추가의 TFA(5-20당량, 바람직하게는 10당량)를 첨가할 수 있다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축한다. 달리, 상기 SEM-보호된 재료의 용액 또는 현탁액을 플루오라이드 공급원(예: TBAF 또는 LiBF₄, 바람

직하게는 TBAF)(1-20당량, 바람직하게는 6당량)으로 처리할 수 있다. 임의로, 염기(예: 수성 NaOH, 에틸렌디아민 또는 수성 NH₄OH)(1-200당량, 바람직하게는 에틸렌디아민, 2당량)를 첨가할 수 있다. 상기 반응 혼합물을 약 30분-72시간(바람직하게는 약 24시간) 동안 약 30-100℃(바람직하게는 약 60℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 임의로, 휘발 물질을 감압하에 제거한다. 상기 반응 혼합물은 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 잔류물을 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 EtOH)(바람직하게는 1,4-디옥산)에 용해시킨다. 염기(예: 수성 NaOH, 에틸렌디아민 또는 수성 NH₄OH, 바람직하게는 수성 NH₄OH, 1-200당량, 바람직하게는 120당량)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 5분-10시간(바람직하게는 약 30분) 동안 약 30-100℃(바람직하게는 약 60℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 생성물을 여과에 의해 단리한다. 방법 2: 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂SO₄, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킨다. 유기 부분을 분리하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 제공한다. 방법 3: 임의로, 물, 수성 NaHCO₃ 또는 수성 NH₄Cl(바람직하게는 물)을 첨가한다. 상기 생성물을 여과에 의해 단리할 수 있거나, 상기 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출할 수 있다. 상기 유기물을 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 제공한다. 몇몇 경우, 중간체 하이드록시메틸설포아미드가 단리될 수 있다.

[2381] 일반적 공정 LL.1의 예시

[2382] 제조 #LL.1.1: 3급-부틸(트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카복스아미도)사이클로헥실)메틸카바메이트



[2383]

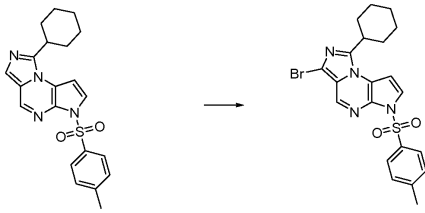
[2384] 에틸렌디아민(0.011mL, 0.16mmol)을 THF(1mL) 중의 3급-부틸(트랜스-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카복스아미도)사이클로헥실)메틸카바메이트(0.043g, 0.079mmol, 제조 #AAAAA.1 및 KOH로부터 Z; 3급-부틸 트랜스-4-아미노사이클로헥실메틸카바메이트[AMRI], HATU 및 TEA와 함께 H를 사용하여 제조됨)의 용액에 첨가하였다. TBAF(THF 중 1.0M 용액, 0.470mL, 0.470mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 60℃에서 가열하였다. 약 24시간 후, 상기 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 약 40시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 물(10mL)에 슬러리화하고, EtOAc(4 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 2-10% MeOH/DCM의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸(트랜스-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카복스아미도)사이클로헥실)메틸카바메이트(0.0094g, 29%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.55분; MS m/z: 414 (M+H)⁺.

[2385] 일반적 공정 MM: 이미다졸의 할로겐화

[2386] 유기 용매(예: DCM, MeOH 또는 THF, 바람직하게는 THF) 중의 이미다졸(바람직하게는 1당량)의 용액에 할로겐화 시약(예: 브롬, 피리디늄 하이드로브로마이드 퍼브로마이드, NCS, NBS 또는 NIS)(0.9-1.1당량, 바람직하게는 1당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 -20-150℃(바람직하게는 약 0-60℃)에서 약 10분-48시간(바람직하게는 약 30분) 동안 교반한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc, DCM 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 EtOAc) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킨다. 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 진공하에 농축하거나 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득하고, 약 0℃에서 THF(10mL) 중의 아세트산수은(II)을 THF(2mL) 중의 NBS(0.12g, 0.672mmol) 용액에 첨가한다. 약 30분 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(20mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(20mL)으로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔(40g) 상에서 EtOAc:DCM:헵탄(1:1:2)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-브로모-1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-

a]피롤로[2,3-e]피라진(0.27 g 83%)을 황갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.12$ 분; MS m/z 473, 475 (1:1)(M+H)⁺.

[2387] 제조 #MM.1: 3-브로모-1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[2388]

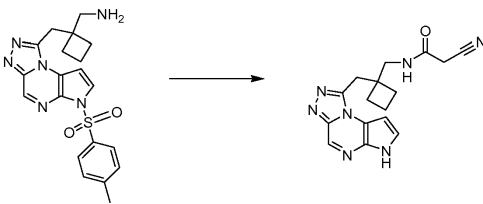
[2389] 약 0°C에서 THF(10mL) 중의 1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.27g, 0.67mmol, 제조 #13, 로슨 시약 및 아세트산수은(II)으로부터 Q를 사용하여 제조됨)의 용액에 THF(2mL) 중의 NBS(0.12g, 0.672mmol)의 용액을 첨가하였다. 약 30분 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(20mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(20mL)으로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔(40g) 상에서 EtOAc:DCM:헵탄(1:1:2)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-브로모-1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.27 g 83%)을 황갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.12$ 분; MS m/z 473, 475 (1:1)(M+H)⁺.

[2390] 일반적 공정 NN: 설포아미드 보호 그룹의 소실에 의한 카복실산 및 아민으로부터 아미드의 형성

[2391] 용매(예: DMF 또는 THF, 바람직하게는 DMF) 중의 펜던트 아미노 그룹을 갖는 1-치환된 6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(바람직하게는 1당량) 및 카복실산(1-2당량, 바람직하게는 1.5당량)의 혼합물에 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA, 1-5당량, 바람직하게는 2당량)와 함께 커플링제(예: EDC·HCl 또는 HATU)(1.0-2.0당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가한다. EDC·HCl이 커플링제로서 사용된 경우, HOBt(1-3당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가한다. 약 20-60°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 18시간) 후, 물을 첨가하고, 수성 층을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 당해 일반적 공정을 통해 제조된 중간체 및 최종 화합물은 임의로 상술된 정제 방법들 중의 하나 이상을 사용하여 정제될 수 있다.

[2392] 일반적 공정 NN의 예시

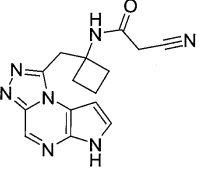
[2393] 실시예 #NN.1.1: N-((1-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로부틸)메틸)-2-시아노아세트아미드



[2394]

[2395] DMF(10mL) 중의 (1-((6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)-사이클로부틸)메탄아민(0.225g, 0.548mmol)(실시예 #1, 단계 D, 2-(1-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸)아세트산 [WO 제 9921824A1호에 기재된 바와 같이 제조됨], EDC·HCl로부터 A; TEA와 함께 B; 1,4-디옥산 중 4.0M HCl과 함께 E를 사용하여 제조됨)의 용액에 시아노아세트산(0.070g, 0.822mmol), HOBt(0.101g, 0.658mmol), EDC·HCl(0.126g, 0.658mmol) 및 DIEA(0.190mL, 1.096mmol)를 첨가하여 갈색 용액을 수득하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 물(20mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc(3 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로부틸)메틸)-2-시아노아세트아미드를 회백색 고체(0.030g, 17%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.48$ 분; MS m/z : 324 (M+H)⁺.

표 NN.1 시아노아세트산과 함께 일반적 공정 NN을 사용하여 제조된 실시예

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄아민 (실시예 #1, 단계 D 및 2-(1-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸)아세트산[문헌(참조: <i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 1999, 34, 363)에 기재된 바와 같이 제조됨] EDC·HCl로부터 A; TEA와 함께 B, HCl과 함께 E를 사용하여 제조됨)		NN.1.2	1.40 (a)	310

[2396]

[2397]

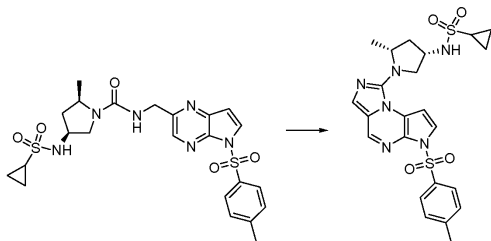
일반적 공정 00: POCl₃에 의한 폐환

[2398]

용매 없이 또는 유기 용매(예: 1,4-디옥산) 중의 우레아, 아마이드 또는 하이드라지드(1-3당량, 바람직하게는 2당량)의 용액에 POCl₃(10-200당량, 바람직하게는 100당량)을 첨가한다. 상기 혼합물을 약 1-16시간(바람직하게는 약 1-3시간) 동안 약 25-100℃(바람직하게는 약 60℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 얼음을 첨가한다. 용해시킨 후, 상기 혼합물의 pH를 염기(예: 수성 NaOH)에 의해 약 7로 조절한다. 상기 반응 혼합물로부터 생성물이 침전되면, 이것을 여과에 의해 수집할 수 있다. 달리, 상기 생성물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 중에 추출하고, 유기 층을 임의로 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축할 수도 있다.

[2399]

제조 #00.1: N-((3S,5R)-5-메틸-1-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드



[2400]

[2401]

플라스크에 (2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸-N-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸)피롤리딘-1-카복사미드(0.11g, 0.207mmol, 제조 #14로부터 E; 및 실시예 #5 단계 C 및 CDI로부터 J를 사용하여 제조됨) 및 POCl₃(1.9mL, 21mmol)을 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 60℃로 가열하여 균질 혼합물을 수득하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 분쇄된 얼음을 첨가하였다. 얼음이 녹은 후, pH 약 7이 수득될 때까지 2N 수성 NaOH를 첨가하였다. 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 N-((3S,5R)-5-메틸-1-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드(0.10g, 94%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.14분; MS m/z: 515 (M+H)⁺.

[2402]

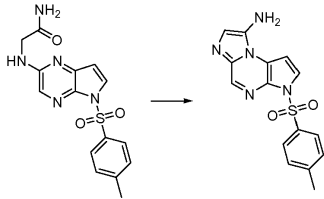
일반적 공정 00.1: POCl₃에 의한 폐환

[2403]

용매 없이 또는 유기 용매(예: 1,4-디옥산, DCE 또는 톨루엔) 중의 우레아, 아마이드 또는 하이드라지드에 POCl₃(3-200당량, 바람직하게는 100당량)을 첨가한다. 상기 혼합물을 약 1-16시간(바람직하게는 약 1-3시간) 동안 약 25-110℃(바람직하게는 약 100℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 상기

반응 혼합물을 얼음에 첨가하거나, 얼음을 첨가할 수 있다. 달리, 휘발 물질을 감압하에 제거할 수 있다. 임의로, DCM을 첨가한 후, MeOH를 서서히 첨가한 다음, 상기 혼합물을 감압하에 농축한다. 수성 층(예: 물 또는 수성 HCl)을 첨가하고, 유기 용매(예: 1,4-디옥산)를 첨가할 수 있으며, 상기 용액을 약 0.5-6시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 약 30-110℃(바람직하게는 약 100℃)로 승온시킬 수 있다. 감압하에 농축한 후, 상기 혼합물의 pH를 염기(예: 수성 NaOH 또는 NaHCO₃)에 의해 조절할 수 있고(바람직하게는 약 pH 7로), 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가한다. 상기 생성물을 여과에 의해 수집하거나 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 중에 추출할 수 있다. 유기 층을 임의로 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축할 수 있다.

[2404] 제조 #00.1.1: 3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-아민



[2405]

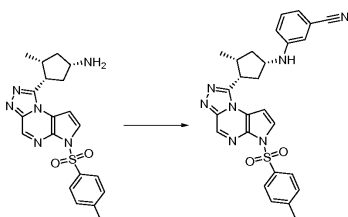
[2406] 질소하에 2-(5-토실-5H-피롤로[3,2-b]피라진-2-일아미노)아세트아미드(0.845g, 2.45mmol, 제조 #S.1.1 및 HCl로부터 E를 사용하여 제조됨)에 POCl₃(5.0mL, 54mmol)을 첨가하였다. 약 15분 후, 환류 응축기를 부착시키고, 상기 혼합물을 약 100℃로 승온시켰다. 약 2시간 후, 상기 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM(10mL)에 슬러리화하고, MeOH(10mL)로 서서히 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5분 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 MeOH(20mL)에 용해시킨 다음, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 1,4-디옥산(5mL) 및 2N 수성 HCl(5mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 약 3시간 동안 약 100℃로 승온시켰다. 상기 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 휘발 물질을 감압하에 제거하였다. 상기 수성 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃/물(1:1, 100mL) 및 DCM(50mL)에 슬러리화하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 및 DCM으로 세정하고, 건조시켜, 3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-아민(0.343g, 43%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.56분; MS m/z: 328 (M+H)⁺.

[2407] 일반적 공정 PP: 아민과 아릴 보론산의 반응

[2408] 유기 용매(예: DCM 또는 MeCN) 중의 보론산(바람직하게는 1-3당량)의 용액에 유기 염기(예: DIEA)(1-5당량, 바람직하게는 1당량), 무기 촉매(예: 아세트산구리(II) 일수화물)(0.1 내지 0.5당량, 바람직하게는 0.25당량), 아민(바람직하게는 1당량) 및 건조제(예: 4Å 분자체)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 산소로 퍼징시키고(1-5회, 바람직하게는 3회), 산소 분위기하에 약 1-24시간(바람직하게는 약 18시간) 동안 약 20-60℃(바람직하게는 약 40-50℃)에서 가열한다. 반응이 완결에 도달하지 않은 경우, 추가의 무기 촉매(예: 아세트산구리(II) 일수화물)(0.1 내지 0.5당량, 바람직하게는 0.25당량)를 첨가할 수 있다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 감압하에 농축한다.

[2409] 일반적 공정 PP의 예시

[2410] 제조 #PP.1*: 3-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)벤조니트릴



[2411]

[2412] DCM(4mL) 중의 3-시아노페닐보론산(0.143g, 0.974mmol)의 용액에 아세트산구리(II) 일수화물(0.013g, 0.122mmol) 및 4Å 분자체를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 산소로 3회 퍼징시켰다. MeCN(1mL) 중의 (1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아민(0.20

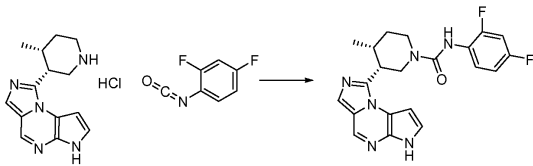
g, 0.48mmol, 제조 #19.2) 및 DIEA(0.085mL, 0.487mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 18시간 동안 약 45°C에서 가열하였다. 추가의 아세트산구리(II) 일수화물(0.013g, 0.122mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-60% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)벤조니트릴(0.16g, 48%)을 암갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.54$ 분; MS m/z: 512 (M+H)⁺.

[2413] 일반적 공정 QQ: 아민 및 이소시아네이트로부터 우레아의 형성

[2414] 유기 용매(예: THF, DCM, 또는 MeCN, 바람직하게는 DCM) 중의 아민 또는 아민 염(1당량)을 함유하는 플라스크에 임의로 염기(예: DIEA 또는 TEA, 바람직하게는 DIEA, 1-3당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 0-30분(바람직하게는 약 5분) 동안 교반한다. 이소시아네이트(1-5당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 10-60°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 18시간) 동안 교반한다. MeCN을 사용하지 않은 경우에는, 상기 유기 용매를 임의로 감압하에 제거하며, MeCN을 사용한 경우, 바람직하게는 상기 용매를 감압하에 제거한다. 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배시킬 수 있다. 층을 분리하고, 수성 층을 임의로 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 세척한다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

[2415] 일반적 공정 QQ의 예시

[2416] 실시예 #QQ.1.1*: (3R,4R)-N-(2,4-디플루오로페닐)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복사미드



[2417]

[2418] 환저 플라스크에 DCM(1.6mL) 중의 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(0.05g, 0.17mmol, 실시예 #5 단계 J) 및 DIEA(0.03mL, 0.17mmol)를 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 5분 동안 교반한 다음, 2,4-디플루오로-1-이소시아나토벤젠(0.02mL, 0.17mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM(5mL)으로 희석시키고, 물(2mL)로 세척하였다. 수성 층을 DCM(2mL)으로 역 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 RP-HPLC(표 1, 방법 e)에 의해 정제하여 (3R,4R)-N-(2,4-디플루오로페닐)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복사미드(0.014 g, 20%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 j) $R_t = 1.77$ 분; MS m/z 411 (M+H)⁺.

표 QQ.1 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진
 하이드로클로라이드(실시예 #5 단계 J)로부터 일반적 공정 QQ를 사용하여 제조된
 실시예

이소시아네이트	생성물	실시예 #	R _i 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(4-이소시아나토페닐)아세트니트릴		QQ.1.2*	1.69 (b)	414
3-이소시아나토벤조니트릴		QQ.1.3*	1.76 (b)	400
4-이소시아나토벤조니트릴		QQ.1.4*	1.74 (b)	400

[2419]

일반적 공정 RR: 아민, 헤테로아릴 아민 및 페닐 클로로포르메이트로부터 우레아의 형성

[2420]

[2421]

유기 용매 또는 용매들의 혼합물(예: THF/MeCN, THF, DCM 또는 MeCN, 바람직하게는 MeCN) 중의 헤테로아릴 아민 (1-6당량, 바람직하게는 2.1당량), 염기(예: 피리딘, DIEA 또는 TEA, 바람직하게는 TEA)(1-6당량, 바람직하게는 2당량) 및 DMAP(0.1-0.6당량, 바람직하게는 0.2당량)를 함유하는 플라스크에 약 -5 내지 25℃(바람직하게는 약 0℃)에서 페닐 클로로포르메이트(1-6당량, 바람직하게는 2.0당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 1-4시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 교반한다. 상기 유기 용매를 임의로 감압하에 제거한다. 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: EtOAc, DCM 또는 Et₂O, 바람직하게는 Et₂O) 및 물 또는 염수 사이에 분배시킬 수 있다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물 또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 카바메이트를 수득한다. 상기 조약한 카바메이트를 유기 용매(예: MeCN, THF 또는 DMF, 바람직하게는 MeCN)에 용해시키고, 유기 용매(예: MeCN, THF 또는 DMF, 바람직하게는 MeCN) 중의 아민 또는 아민 염(1-2당량, 바람직하게는 1당량) 및 염기(예: 피리딘, TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 DIEA, 1-2당량, 바람직하게는 1당량)의 용액에 첨가하고, 약 25-80℃(바람직하게는 약 70℃)에서 약 0.5-48시간(바람직하게는 약 2-18시간) 동안 교반한다. 용매를 임의로 감압하에 제거한다. 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물, 수성 염기(예: 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배시킬 수 있다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

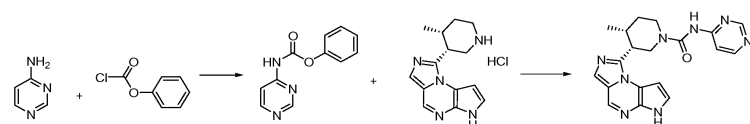
[2422]

일반적 공정 RR의 예시

[2423]

실시예 #RR.1.1*: (3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸-N-(피리미딘-4-일)피페리딘-1-카복사미드

[2424]



[2425]

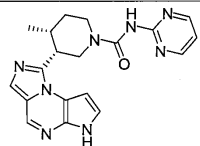
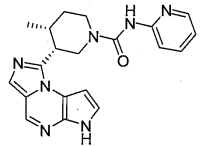
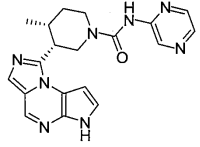
약 0℃에서 MeCN(1mL) 중의 4-아미노피리미딘(0.04g, 0.43mmol), TEA(0.07mL, 0.47mmol) 및 DMAP(0.006g,

0.05mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트(0.05mL, 0.41mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물(2mL) 및 Et₂O(5mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물(2mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 카바메이트를 제공하였다. 상기 조약한 카바메이트를 MeCN(1mL)에 용해시키고, 이것에 MeCN(1mL) 중의 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(0.06g, 0.21mmol, 실시예 #5 단계 J) 및 DIEA(0.04mL, 0.21mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 70℃로 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 잔류물을 DCM(5mL)에 용해시키고, 물(2mL), 염수(3mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 RP-HPLC(표 1, 방법 e)에 의해 정제하여 (3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸-N-(피리미딘-4-일)피페리딘-1-카복사미드(0.007g, 9%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.40분; MS m/z 377 (M+H)⁺.

표 RR.1 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진

하이드로클로라이드(실시예 #5 단계 J)로부터 일반적 공정 RR을 사용하여 제조된

실시예

헤테로아릴 아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
피리미딘-2-아민		RR.1.2*	1.29 (b)	377
피리딘-2-아민		RR.1.3*	1.95 (b)	376
피라진-2-아민		RR.1.4*	1.41 (b)	377

[2426]

일반적 공정 SS: 에스테르의 알코올로의 가수분해

[2427]

유기 용매(예: THF, MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 MeOH) 중의 에스테르(바람직하게는 1당량)의 용액을 유기 용매(예: MeOH 중의 NaOH) 중의 염기 또는 수성 염기(예: Na₂CO₃ 또는 NaOH)(1-20당량, 바람직하게는 2-10당량)에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1-16시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 교반한다. 상기 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킨다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 제공한다.

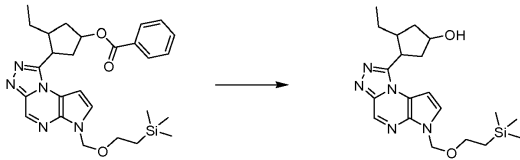
[2428]

[2429]

일반적 공정 SS의 예시

[2430]

제조 #SS.1: 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀



[2431]

[2432] MeOH(8mL) 중의 NaOH(0.088g, 2.20mmol)의 용액에 MeOH(2mL) 중의 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸 벤조에이트(0.158g, 0.312mmol, 제조 #20.2로부터 KK를 사용하여 제조됨)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, DCM(150mL)을 첨가하였다. 유기 층을 물(5mL), 포화 수성 NaHCO₃(15mL), 염수(15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥타놀(0.123g, 98%)을 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.34분; MS m/z: 402 (M+H)⁺.

[2433]

일반적 공정 TT: 에스테르의 카복실산으로의 산-매개된 전환

[2434]

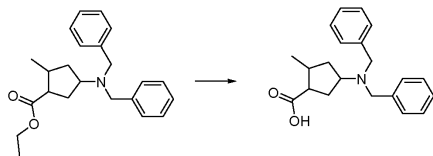
유기 용매(예: 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 에스테르(바람직하게는 1당량)의 용액에 HCl(0.5-12N, 바람직하게는 1-6N 수성; 5-100당량, 바람직하게는 10-20당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 12-120시간(바람직하게는 약 36-72시간) 동안 약 30-120°C(바람직하게는 약 60°C)에서 가열한다. 추가의 산 불안정성 그룹(예: Boc 그룹)이 존재하는 임의의 경우, 이 그룹은 또한 반응 과정에서 개열될 수 있다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, pH를 수성 무기 염기(예: NaHCO₃ 또는 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃)에 의해 약 8로 조절하고, 수성 상을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc)로 추출한다. 유기 추출물을 임의로 염수로 세척하고, 건조제(예: 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄, 바람직하게는 무수 MgSO₄)로 건조시키고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

[2435]

일반적 공정 TT의 예시

[2436]

제조 #TT.1: 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로헥탄카복실산



[2437]

[2438]

에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로헥탄카복실레이트(3.65g, 10.38mmol, 실시예 #7, 단계 H)를 HCl(6N 수성, 20mL) 및 1,4-디옥산(50mL)에 용해시키고, 수득된 혼합물을 약 72시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃(40mL)을 첨가하여 중성화하고, EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로헥탄카복실산(3.3g, 98%)을 백색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.66분; MS m/z 324 (M+H)⁺.

[2439]

일반적 공정 UU: 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트의 형성

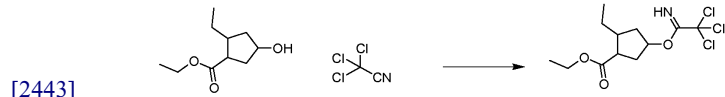
[2440]

약 -20°C 내지 30°C(바람직하게는 약 0°C)에서 유기 용매(예: Et₂O, 헵탄 또는 DCM, 바람직하게는 DCM) 중의 알코올(바람직하게는 1당량)의 혼합물에 수성 염기(예: 수성 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 바람직하게는 수성 수산화칼륨, 1-20당량, 바람직하게는 10당량)을 첨가한다. 촉매량의 산 전이 시약(바람직하게는 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트, 0.01-0.5당량, 바람직하게는 0.1당량)에 이어 2,2,2-트리클로로아세트오니트릴(1-10당량, 바람직하게는 5당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 15-60°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 5-48시간(바람직하게는 약 14시간) 동안 교반한다. 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 물, 수성 염기(예: 포화 수성 Na₂CO₃ 또는 NaHCO₃) 또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였

다. 달리, 유기 염기(예: DBU)를 당해 반응을 위한 염기로서 사용할 수도 있다. 이 경우, 약 -20℃ 내지 30℃ (바람직하게는 약 0℃)에서 유기 용매(예: Et₂O, 헵탄 또는 DCM, 바람직하게는 DCM) 중의 알코올(바람직하게는 1당량)의 혼합물에 2,2,2-트리클로로아세트니트릴(1-10당량, 바람직하게는 5당량)에 이어 유기 염기(바람직하게는 DBU)(0.2-1당량, 바람직하게는 약 0.4당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -20-30℃(바람직하게는 약 0℃)에서 약 0.5-10시간(바람직하게는 약 1시간)동안 교반한 다음, 농축한다.

[2441] 일반적 공정 UU의 예시

[2442] 제조 #UU.1: 에틸 2-에틸-4-(2,2,2-트리클로로-1-이미노에톡시)사이클로펜탄카복실레이트



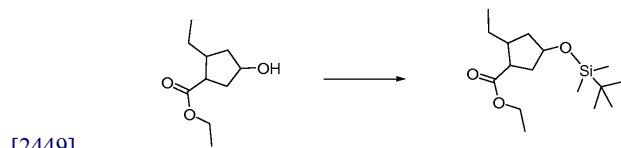
[2444] 약 0℃에서 DCM(21mL) 중의 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트(3.52g, 18.9mmol, 제조 #P.1)에 수성 수산화칼륨(50%, 21mL, 189mmol), 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트(0.64g, 1.891mmol) 및 2,2,2-트리클로로아세트니트릴(9.5mL, 95mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(4 x 60mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 50mL), 염수(60mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 헵탄 중의 15-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-(2,2,2-트리클로로-1-이미노에톡시)사이클로펜탄카복실레이트(2.80g, 45%)를 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.91분; MS m/z: 330 (M+H)⁺.

[2445] 일반적 공정 VV: TBDMS-보호된 알코올의 형성

[2446] 유기 용매(바람직하게는 DMF) 중의 알코올(바람직하게는 1당량)의 혼합물에 TBDMS-Cl(1-5당량, 바람직하게는 1.2당량) 및 이미다졸(1-10당량, 바람직하게는 2.5당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 10-60℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 교반한다. 유기 용매(예: 헵탄, 헥산 또는 펜탄, 바람직하게는 헵탄)를 첨가한다. 층을 분리하고, 바닥 층(DMF 층)을 유기 용매(예: 펜탄, 헥산 또는 헵탄, 바람직하게는 헵탄)로 추출한다. 합한 추출물을 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2447] 일반적 공정 VV의 예시

[2448] 제조 #VV.1: 에틸 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[2450] DMF(9mL) 중의 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트(4.97g, 26.7mmol, 제조 #P.1로부터 II; NaOH와 함께 SS를 사용하여 제조됨)의 용액에 TBDMS-Cl(4.83g, 32.1mmol) 및 이미다졸(4.55g, 66.8mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 교반하였다. 헵탄(30mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 바닥 층(DMF 층)을 헵탄(3 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2 x 30mL), 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 헵탄 중의 0-15% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(5.16g, 64%)를 무색 오일로서 수득하였다:

[2451] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.25 (m, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[2452] 일반적 공정 WW: 케탈의 형성

[2453] 케톤(바람직하게는 1당량), 유기 용매(예: DCM, DCE, 또는 톨루엔, 바람직하게는 DCM), 디올(예: 에틸렌 글리콜)(1-3당량, 바람직하게는 2당량) 및 산(예: p-톨루엔설폰산 일수화물)(0.1-0.5당량, 바람직하게는 0.2당량)의 용액에 임의로 탈수제(예: 트리에틸오르토포르메이트 또는 트리메틸오르토포르메이트, 바람직하게는 트리에틸오르토포르메이트, 1-4당량, 바람직하게는 1.5당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 실온 내지 약 110°C (바람직하게는 트리에틸오르토포르메이트와 같은 탈수제의 존재하에 실온 또는 바람직하게는 탈수제의 부재하에 약 110°C)에서 약 16-96시간(바람직하게는 약 24시간) 동안 교반한다. 가열한 경우, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 상기 반응 혼합물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 상기 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축한다. 방법 2: 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 직접 정제한다.

[2454] 일반적 공정 WW의 예시

[2455] 제조 #WW.1: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[2456]

[2457] 환저 플라스크에 DCM(22mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(1.5g, 8.1mmol, 실시예 #22, 단계 B)를 충전시켰다. 상기 플라스크에 에틸렌 글리콜(0.91mL, 16mmol), 트리에틸오르토포르메이트(2.0mL, 12mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.31g, 1.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였고, 이것을 최소량의 EtOAc에 용해시키고, 헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(Silicycle 25g 컬럼)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(1.6g, 83%)를 담황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) MS m/z 229 (M+H)⁺;

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (q, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (q, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

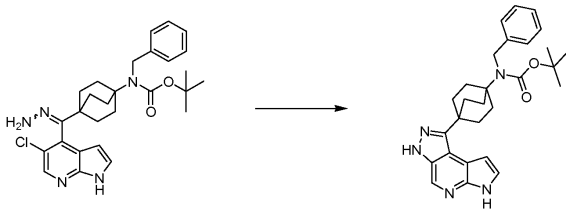
[2458]

[2459] 일반적 공정 XX: 하이드라존의 팔라듐 촉매된 커플링

[2460] 유기 용매(바람직하게는 NMP) 중의 치환된 5-클로로-4-(하이드라조노메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1당량)의 혼합물에 염기(예: K₂CO₃ 또는 3급-부톡시화나트륨, 바람직하게는 3급-부톡시화나트륨 [1-4당량, 바람직하게는 2.5당량]), 팔라듐 촉매(바람직하게는 아세트산팔라듐 [0.01-0.2당량, 바람직하게는 0.1당량]) 및 리간드(바람직하게는 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸-디-3급-부틸포스핀 [0.01-0.2당량, 바람직하게는 0.1당량])을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 10분-6시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 약 100-165°C(바람직하게는 150°C)에서 열적으로 또는 마이크로웨이브에서(바람직하게는 마이크로웨이브에서) 가열한다. 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc)로 세정하면서 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축하여 세척 용매를 제거한다. 상기 조약한 재료를 임의로 상기 반응 조건으로 다시 처리한다. 이어서, 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc) 및 물 사이에 분배시키고, 수성 상을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc)로 추출하고, 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2461] 일반적 공정 XX의 예시

[2462] 제조 #XX.1: 3급-부틸 벤질(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트



[2463]

[2464]

마이크로웨이브 반응 바이알에 3급-부틸 벤질(4-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-)(하이드라조노)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(0.700g, 1.38mmol, 실시예 #29 단계 G) 및 NMP(11mL)를 충전시켰다. 3급-부톡시화나트륨(0.331g, 3.44mmol), 아세트산팔라듐(0.031g, 0.138mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸-디-3급-부틸포스핀(0.076g, 0.138mmol)을 각각 순차적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 바이오티지(Biotage) 마이크로웨이브에서 약 2시간 동안 약 150°C에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 150). 상기 반응 혼합물을 EtOAc(약 15mL)로 세척하면서 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, EtOAc를 감압하에 제거하였다. 잔류하는 재료를 마이크로웨이브 바이알에 옮기고, 3급-부톡시화나트륨(0.331g, 3.44mmol), 아세트산팔라듐(0.031g, 0.138mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸-디-3급-부틸포스핀(0.076g, 0.138mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 바이오티지 마이크로웨이브에서 약 2시간 동안 약 160°C에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 150). 상기 반응 혼합물을 EtOAc(약 20mL)로 세척하면서 셀라이트® 패드에 통과시켰다. 물(15mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물(3 x 10mL) 및 염수(5 x 15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 남아있는 질은 잔류물을 헵탄 중의 10-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부형제로서 0.5당량의 EtOAc와 함께 3급-부틸 벤질(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(0.281g, 39.5%)를 담갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.57분; MS m/z: 472 (M+H)⁺.

[2465]

일반적 공정 YY: α, β-불포화된 설폰아미드에 대한 아민, 아민 염 또는 헤테로사이클의 마이클 부가

[2466]

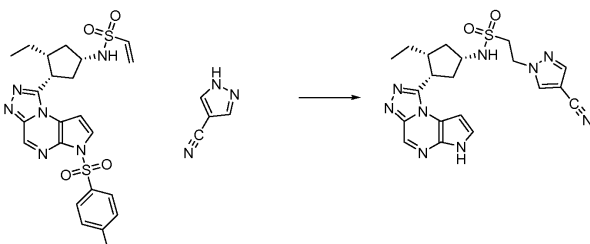
유기 용매 또는 용매들의 혼합물(예: THF, n-PrOH, 물, EtOH, THF/PrOH, THF/EtOH, 바람직하게는 n-PrOH) 중의 α, β-불포화된 설폰아미드(1-3당량, 바람직하게는 1.0당량) 및 아민, 아민 염 또는 헤테로사이클(1-10당량, 바람직하게는 4당량)의 혼합물에 임의로 염기(예: DIEA 또는 TEA 0-25당량, 바람직하게는 DIEA 10-20당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 25-100°C(바람직하게는 약 60-80°C)에서 약 2-72시간(바람직하게는 약 18-20시간) 동안 교반한다. LC/MS, HPLC 및/또는 TLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 아민, 아민 염 또는 헤테로사이클(1-10당량, 바람직하게는 2당량) 및/또는 공용매(예: EtOH)를 첨가할 수 있다. 약 25-100°C(바람직하게는 약 80°C)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 계속 반응시킨다. 염기-불안정성 보호 그룹(예: 토실)이 존재하는 경우, 상기 화합물을 탈보호시킬 수 있다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에 도달시키고, 상기 유기 용매를 임의로 감압하에 제거한다. 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배시킬 수 있다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

[2467]

일반적 공정 YY의 예시

[2468]

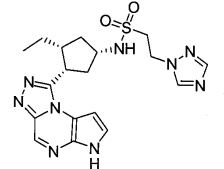
실시예 #YY.1.1*: 2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설폰아미드



[2469]

[2470] n-PrOH(2.0mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설폰아미드(0.065g, 0.13mmol, 실시예 #8 단계 M 및 2-클로로에탄설폰일 클로라이드로부터 TEA와 함께 K.1를 사용하여 제조됨), DIEA(0.30mL, 1.7mmol) 및 1H-피라졸-4-카보니트릴(0.047g, 0.51mmol, American Custom Chemicals Corp)의 혼합물을 약 60℃에서 약 2시간, 이어서 약 80℃에서 약 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 DCM(10mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(5mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)에탄설폰아미드(0.024g, 42%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.63분; MS m/z: 454 (M+H)⁺.

표 YY.1 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에탄설폰아미드(실시예 #8 단계 M 및 2-클로로에탄설폰일 클로라이드로부터 TEA와 함께 K.1를 사용하여 제조됨)로부터 일반적 공정 YY를 사용하여 제조된 실시예

아민	구조	실시예 #	(표 1, 방법) R _t 분 (방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1H-1,2,4-트리아졸		YY.1.2*	1.41 (b)	430

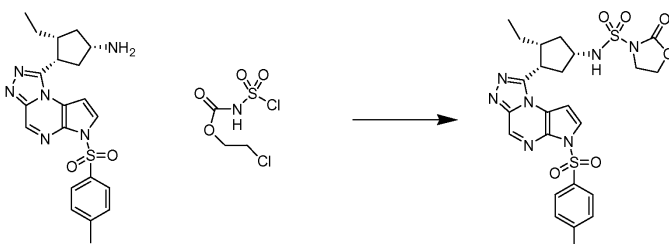
[2471]

[2472] 일반적 공정 ZZ: 옥사졸리디논 설폰우레아의 형성

[2473] 유기 용매(바람직하게는 DCM) 중의 아민 또는 아민 염(1당량) 및 2-클로로에틸 클로로설폰닐카바메이트(문헌(참조: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006 16, 3367-3370)에 기재된 바와 같이 제조됨)(1-3당량, 바람직하게는 1당량)의 혼합물에 염기(예: DIEA 또는 TEA, 바람직하게는 TEA [2-5당량, 바람직하게는 3당량]) 및 임의로 DMAP(1-3당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가하고, 주위 온도에서 약 10분-6시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다. DMAP가 사용된 경우, 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물 또는 염수 사이에 분배시키고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축할 수 있다.

[2474] 일반적 공정 ZZ의 예시

[2475] 제조 #ZZ.1*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-옥소옥사졸리디논-3-설폰아미드



[2476]

[2477] DCM(2.4mL) 중의 2-클로로에틸 클로로설폰닐카바메이트(문헌(참조: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006 16, 3367-3370)에 기재된 바와 같이 제조됨; 0.052g, 0.236mmol) 및 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아민(0.100g, 0.236mmol, 실시예 #8 단계 M)의 혼합물에

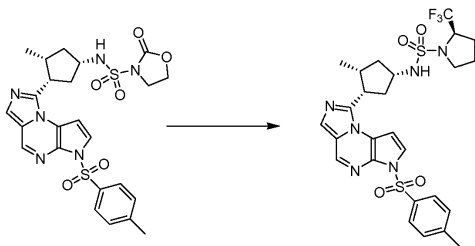
TEA(0.098mL, 0.71mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-설포나미드(0.098g, 65%)를 담갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.18$ 분; MS m/z 574 (M+H)⁺.

[2478] 일반적 공정 AAA: 옥사졸리딘은 설포우레아로부터 설포닐우레아의 형성

[2479] 유기 용매(바람직하게는 MeCN) 중의 옥사졸리딘(바람직하게는 1당량)의 용액에 아민 또는 아민의 하이드로클로라이드 염(1-2당량, 바람직하게는 1.5당량) 및 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA)(1-4당량, 바람직하게는 2당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 마이크로웨이브에서 약 0.5-1시간(바람직하게는 0.5시간) 동안 약 100-150°C(바람직하게는 120°C)에서 조사시킨다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 임의로 감압하에 농축하여 잔류물을 수득한다. 상기 반응 혼합물 또는 잔류물을 임의로 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc), 물, 수성 용액(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 염화암모늄(바람직하게는 포화 수성 염화암모늄) 또는 염수 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 설포닐우레아를 수득한다.

[2480] 일반적 공정 AAA의 예시

[2481] 제조 #AAA.1*: (R)-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-설포나미드



[2482]

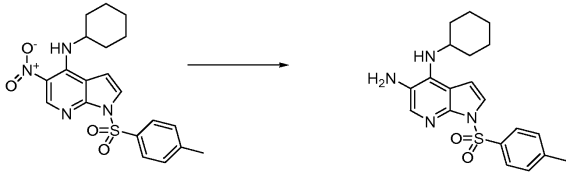
[2483] MeCN(1.4mL) 중의 (R)-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-설포나미드(0.200g, 0.261mmol, 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(WO 제 2009152133호) 및 (1S,2R,4S)-4-아세트아미도-2-메틸사이클로펜탄카복실산 [에틸 4-아미노-2-메틸-사이클로펜탄 카복실레이트(WO 제2009152133호)로부터 G, AA 및 Z를 사용하여 제조됨]으로부터 H, OO, BB 및 ZZ를 사용하여 제조됨) 및 (R)-2-트리플루오로메틸피롤리딘(0.055g, 0.392mmol)의 용액에 TEA(0.073mL, 0.523mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 CEM 마이크로웨이브에서 약 0.5시간 동안 약 120°C에서 조사하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-70% EtOAc 의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-N-((1S,3R,4S)-3-메틸-4-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-설포나미드(0.12g, 75%, 72% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.79$ 분; MS m/z : 611 (M+H)⁺.

[2484] 일반적 공정 BBB: 니트로 그룹의 환원

[2485] 유기 용매(바람직하게는 EtOH) 중의 니트로-함유 화합물(바람직하게는 1당량)의 용액에 염화주석(II) 이수화물 (1-3당량, 바람직하게는 1당량)을 첨가하고, 상기 반응물을 약 25-80°C(바람직하게는 약 75°C)에서 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 교반한다. 임의로, 추가 부분의 염화주석(II) 이수화물(1-5당량, 바람직하게는 2당량)을 상기 반응 혼합물에 첨가할 수 있으며, 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 5-14시간) 동안 계속 가열할 수 있다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축한다. 상기 조약한 혼합물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 염기(예: 1N NaOH 또는 포화 수성 NaHCO₃)로 희석시킬 수 있다. 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매 (예: EtOAc 및/또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2486] 일반적 공정 BBB의 예시

[2487] 제조 #BBB.1: N-4-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4,5-디아민



[2488]

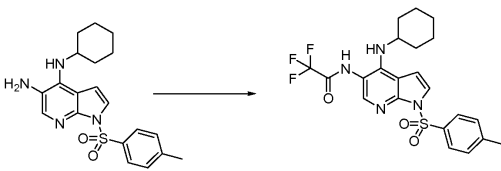
[2489] EtOH(2.5mL) 중의 N-사이클로헥실-5-니트로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민(0.111g, 0.268mmol, 실시예 #21 단계 D로부터 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드와 함께 K.1; 사이클로헥실아민과 함께 L을 사용하여 제조됨)의 혼합물에 염화주석(II) 이수화물(0.060g, 0.268mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 75분 동안 약 75°C에서 가열하였다. 염화주석(II) 이수화물(0.030g, 0.134mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 5시간 동안 약 75°C에서 가열하였다. 추가의 염화주석(II) 이수화물(0.060g, 0.268mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 14시간 동안 약 75°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(25mL)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(25mL) 및 염수(25mL)로 세척하였다. 유기 부분을 분리하였다. 수성 부분을 EtOAc(3 x 25mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 N-4-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4,5-디아민(0.081g, 79%)을 갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.82분; MS m/z 385 (M+H)⁺.

[2490] 일반적 공정 CCC: 아미드의 형성

[2491] 약 0-25°C(바람직하게는 0°C)에서 유기 용매(예: DCM 또는 THF, 바람직하게는 DCM) 중의 아민 또는 아민 염(1당량)의 혼합물에 유기 염기(TEA 또는 DIEPA, 바람직하게는 TEA)(용매 없이 또는 유기 용매(바람직하게는 DCM) 중의 용액으로서) 1-3당량(바람직하게는 1당량) 및 아실화제(예: 무수물 또는 산 클로라이드, 바람직하게는 무수물)(용매 없이 또는 유기 용매(바람직하게는 DCM) 중의 용액으로서) 1-3당량(바람직하게는 1당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 5분-6시간(바람직하게는 약 10분) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 임의로 포화 수성 NaHCO₃, 물 또는 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2492] 일반적 공정 CCC의 예시

[2493] 제조 #CCC.1: N-(4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드



[2494]

[2495] DCM(2.0mL) 중의 N-4-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4,5-디아민(제조 #BBB.1, 0.080g, 0.208mmol)의 0°C 용액에 TEA(DCM 중 2M, 0.104mL, 0.208mmol) 및 TFAA(DCM 중 2M, 0.104mL, 0.208mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(2mL) 및 물(2mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 부형제로서의 40mol% 디클로로메탄과 함께 N-(4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(0.089g, 83%, 90% 순도)를 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.88분; MS m/z 481 (M+H)⁺.

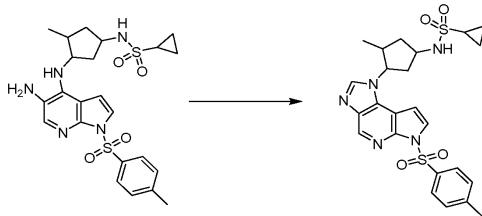
[2496] 일반적 공정 DDD: 용합된 이미다졸을 형성하기 위한 폐환

[2497] 유기 용매(예: DMF, DCM, 1,4-디옥산 또는 MeOH, 바람직하게는 MeOH) 중의 디아민(바람직하게는 1당량)의 용액에 상응하는 폐환 시약(예: TMOF)(1-10당량, 바람직하게는 1-2당량)을 첨가한다. (TMOF를 사용하는 경우, 촉매량의 산(예: TsOH)(0.005-0.5당량, 바람직하게는 0.01당량)을 임의로 상기 반응 혼합물에 첨가한다). 달리, 오르토-치환된 아미도아미노아릴 또는 헤테로아릴 화합물(바람직하게는 1당량)의 용액을 유기 용매(예: DMF 또는 THF) 중에서 탈수제(예: TPP, POCl₃ 또는 HCl)(5-100당량, 바람직하게는 TPP 10당량)를 사용하여 폐환한다. 상기 반응 혼합물을 약 1-24시간(바람직하게는 약 12-16시간) 동안 약 25-120°C(바람직하게는 약 65°C)에서 가열

하고, 주위 온도로 냉각시키고, 임의로 감압하에 농축하여 잔류물을 수득한다. 상기 잔류물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc), 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2498] 일반적 공정 DDD의 예시

[2499] 제조 #DDD.1: N-(3-에틸-4-(6-토실이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[2500]

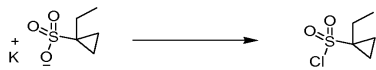
[2501] MeOH(3.09mL) 중의 N-(3-(5-아미노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.095g, 75% 순도, 0.142mmol, 제조 #27 및 제조 #000.1로부터 DIEA와 함께 L; TsCl 및 NaH와 함께 K.1; 및 BBB를 사용하여 제조됨) 및 TMOF(0.016mL, 0.147mmol)의 용액에 톨루엔-4-설폰산 수화물(0.0003g, 0.0015mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 14시간 동안 약 65℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하여 조약한 고체를 수득하였다. 상기 고체를 EtOAc(10mL)에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃(5mL), 물(5mL) 및 염수(5mL)로 세척하였다. 유기 부분을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 N-(3-에틸-4-(6-토실이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.075g, 99%)를 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.15 분; MS m/z: 514 (M+H)⁺.

[2502] 일반적 공정 EEE: 염화설폰닐의 형성

[2503] 염화티오닐(2-30당량, 바람직하게는 20-25당량) 중의 설폰산 또는 설포네이트의 칼륨 염(바람직하게는 1당량)의 용액에 DMF(0.01-0.10당량, 바람직하게는 0.09당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 8-24시간(바람직하게는 약 12-16시간) 동안 약 50-100℃(바람직하게는 약 80℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 0-25℃(바람직하게는 약 0℃)로 냉각시키고, 물로 희석시킨다. 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc) 및 물 또는 염수 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2504] 일반적 공정 EEE의 예시

[2505] 제조 #EEE.1: 1-에틸사이클로프로판-1-설폰닐 클로라이드



[2506]

[2507] 염화티오닐(3.58mL, 49.1mmol) 중의 칼륨 1-에틸사이클로프로판-1-설포네이트(0.420g, 2.23mmol, 제조 #JJJ.1)의 혼합물에 DMF(0.016mL, 0.20mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 80℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 0℃로 냉각시킨 후, 물(10mL)을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM(20mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 부분을 DCM(3 x 10mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 1-에틸사이클로프로판-1-설폰닐 클로라이드(0.52g, 83% 수율, 60% 순도)를 주황색 오일로서 수득하였다:

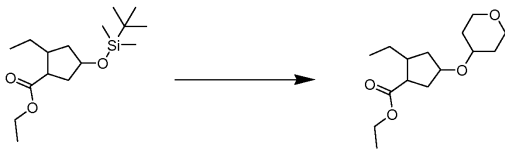
[2508] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.09 (q, J = 7.4, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5, 3H).

[2509] 일반적 공정 FFF: 환원 조건하에서의 에테르의 생성

[2510] 주위 온도에서 MeCN 중의 TBDMS 에테르(1.0당량)의 용액에 트리에틸 실란(1-2당량 바람직하게는 1.5당량) 및 브롬화비스무트(III)(0.05-0.2당량, 바람직하게는 0.06당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 25-60℃(바람직하게는 약 25℃)에서 약 0.5-5분(바람직하게는 1-3분) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물에 임의로 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킬 수 있는 알데하이드 또는 케톤(1-6당량, 바람직하게는 1.5당량)을 첨가한다. TLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 트리에틸 실란(1-2당량 바람직하게는 1.5당량) 및/또는 브롬화비스무트(III)(0.05-0.2당량, 바람직하게는 0.06당량) 및/또는 알데하이드 또는 케톤(1-6당량, 바람직하게는 1.5당량)을 첨가할 수 있다. 약 25-60℃(바람직하게는 약 25℃)에서 약 15분-24시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 계속 반응시킨다. 상기 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과한다. 셀라이트® 패드를 추가의 유기 용매(바람직하게는 헵탄 또는 MeCN)로 세정할 수 있으며, 상기 여액을 감압하에 농축한다. 방법 2: 반응 혼합물을 아크로디스크(Acrodisc®)를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축한다.

[2511] 일반적 공정 FFF의 예시

[2512] 제조 #FFF.1: 에틸 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜탄카복실레이트



[2513] MeCN(4.5mL) 중의 에틸 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(0.200g, 0.666mmol, 실시예 #22 단계 D)의 용액에 트리에틸실란(0.160mL, 1.00mmol) 및 브롬화비스무트(III)(0.020g, 0.045mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1분 동안 교반한 다음, 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온(0.100g, 0.998mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 아크로디스크®를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 재료를 헵탄 중의 10-100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜탄카복실레이트(0.253g, 94%)를 무색 오일로서 수득하였다:

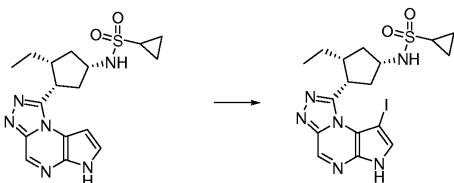
[2515] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
 4.13 (q, J = 7.1, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 2.80 (q, J = 8.5, 1H), 2.16 (dt, J = 13.3, 7.7, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.43 (ddd, J = 11.1, 7.4, 5.2, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 3H).

[2516] 일반적 공정 GGG: 피롤계 헤테로사이클의 요오드화

[2517] 유기 용매(예: DMF) 중의 피롤계 헤테로사이클(바람직하게는 1당량)에 약 0℃ 내지 40℃(바람직하게는 주위 온도)에서 염기(예: KOH)(1-10당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 2-45분(바람직하게는 약 5분) 동안 교반한다. 요오드(0.95-1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)를 소량씩 나누어 첨가하고, 상기 혼합물을 10-100분(바람직하게는 약 30분) 동안 교반한다. 상기 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(사용된 DMF 1mL에 대해 10mL)에 첨가하고, 목적 화합물을 여과에 의해 수집하고, 추가의 물로 세척하고, 건조시킨다.

[2518] 일반적 공정 GGG의 예시

[2519] 제조 #GGG.1: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(8-요오도-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[2520] DMF(20mL) 중의

N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.396g, 1.06mmol, WO 제2009152133호에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 KOH(0.190g, 3.38mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 요오드(0.268g, 1.058mmol)를 소량씩 나누어 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(200mL)에 적가하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(8-요오도-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.494g, 93%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.83$ 분; MS m/z 501 (M+H)⁺.

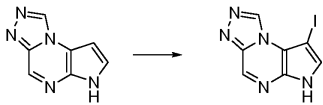
[2522] 일반적 공정 GGG.1: 피롤계 헤테로사이클의 요오드화, 염소화 또는 브롬화

[2523] 유기 용매(예: DMF, THF, MeCN, MeOH, AcOH, CHCl₃ 또는 DCM, 바람직하게는 DMF) 중의 피롤계 헤테로사이클(바람직하게는 1당량)에 임의로 약 0-40°C(바람직하게는 0°C)에서 염기(예: TEA, NaOAc, K₂CO₃ 또는 KOH)(1-10당량)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 2-45분(바람직하게는 약 5분) 동안 교반한다. 할로겐 공급원(예: I₂, Br₂, NBS, 피리디늄 트리브로마이드, NCS 또는 NIS)(0.95-1.2당량, 바람직하게는 1.0당량)을 용매 없이 또는 용매(예 DMF) 중의 용액으로서 나누어 적가한다. 냉각시킨 경우에는 빙욕을 제거하고, 상기 혼합물을 실온에서 약 0.1-2시간(바람직하게는 약 40분) 동안 교반한다. 임의로, 티오황산나트륨 또는 중아황산나트륨과 같은 시약을 물 중의 용액으로서 첨가하거나 상기 반응 혼합물을 상기 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 5-60분(바람직하게는 약 30분) 동안 교반할 수 있다. 상기 혼합물을 물 또는 포화 수성 NH₄Cl(바람직하게는 DMF 1mL당 물 10mL를 사용함)로 희석시키거나 이에 첨가할 수 있다. 상기 목적 화합물을 여과에 의해 수집하거나 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 사용하여 추출하고, Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축할 수 있다.

[2524] 일반적 공정 GGG.1의 예시

[2525] 제조 #GGG.1.1: 8-요오도-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진

[2526]



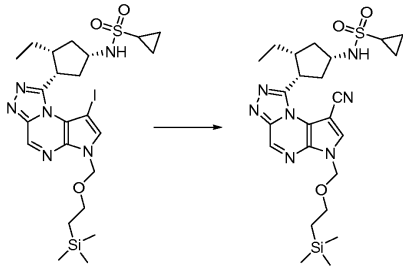
[2527] 질소하에 6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.500g, 3.14mmol, 제조 #BBBBB.1 및 NaOH로부터 D를 사용하여 제조됨) 및 DMF(16mL)의 용액을 약 0°C로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 약 5분 동안 교반하였다. N-요오도석신이미드(0.707g, 3.14mmol)를 첨가하였다. 약 40분 후, 5% 수성 티오황산나트륨(10mL)을 첨가하였다. 냉각욕을 제거하였다. 약 30분 동안 교반한 후, 물(15mL)을 첨가하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하였다. 상기 필터 케이크를 물(2 x 5mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(4 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 물(10mL)에 슬러리화한 다음, 여과하고, 물(2 x 1mL)로 세정하였다. 상기 고체를 진공하에 건조시켜, 모노-요오드화 재료 대 디-요오드화 재료를 대략 4:1 비로 함유하는 갈색 고체(0.689g)를 수득하였다. 8-요오도-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.506g, 57%): LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.39$ 분; MS m/z 286 (M+H)⁺.

[2528] 일반적 공정 HHHH: 헤테로사이클의 시안화

[2529] 유기 용매(예: 1,4-디옥산, NMP 또는 DMF, 바람직하게는 DMF) 중의 헤테로아릴 할라이드(바람직하게는 1당량)의 용액에 시안화칼륨(1-4당량, 바람직하게는 2.5당량), 요오드화구리(I)(1-4당량, 바람직하게는 2.5당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.01-0.05당량, 바람직하게는 0.01당량) 및 18-크라운-6(0.01-1.0당량, 바람직하게는 0.06-0.07당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 0.5-10시간(바람직하게는 약 4시간) 동안 약 25-120°C(바람직하게는 약 110°C)에서 가열한다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 상기 유기 용매를 임의로 감압하에 제거한다. 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배시킬 수 있다. 층을 분리하고, 수성 층을 임의로 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 세척한다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2530] 일반적 공정 HHHH의 예시

[2531] 제조 #HHH.1*: N-((1S,3S,4R)-3-(8-시아노-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[2532]

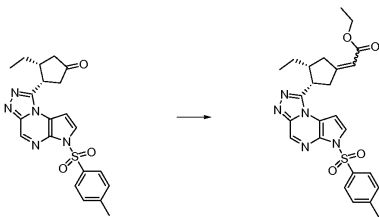
[2533] DMF(1.2mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(8-요오도-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.1g, 0.16mmol, 제조 #GGG.1로부터 KK를 사용하여 제조됨)의 용액에 시안화칼륨(0.03g, 0.40mmol), 요오드화구리(I)(0.076g, 0.40mmol), 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0)(0.002g, 0.002mmol) 및 18-크라운-6(0.003g, 0.01mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 110°C에서 약 4시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(15mL) 및 물(8mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(15mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 N-((1S,3S,4R)-3-(8-시아노-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.069g, 82%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.50분; MS m/z: 530 (M+H)⁺.

[2534] 일반적 공정 III: 케톤의 호너-워즈워드-에몬스 반응

[2535] 약 0-50°C(바람직하게는 실온)에서 유기 용매(바람직하게는 THF) 중의 염기(바람직하게는 NaH)(1-5당량, 바람직하게는 1.2당량)를 충전시킨 플라스크에 베타-케토포스포네이트(1-5당량, 바람직하게는 1.25당량)를 첨가한다. 수소 가스의 방출이 멈춘 후, 유기 용매(바람직하게는 THF) 중의 케톤(바람직하게는 1당량)의 용액을 첨가한다. 약 1-20시간(바람직하게는 약 4시간) 후, 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc) 및 수성 상(예: 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킨다. 유기 층을 분리하고, 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2536] 일반적 공정 III의 예시

[2537] 제조 #III.1: (E)-에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트



[2538]

[2539] THF(5mL) 중의 NaH(0.034g, 0.85mmol)의 슬러리에 실온에서 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(0.177mL, 0.886mmol)를 첨가하였다. 약 30분 후, THF(1mL) 중의 (3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온(0.300g, 0.708mmol, 제조 #25)의 용액을 첨가하였다. 약 4시간 후, EtOAc(20mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(20mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔(40g) 상에서 EtOAc/헵탄/DCM(2:1:1)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트(0.260g, 74%)를 제공하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.54분; MS m/z: 494 (M+H)⁺.

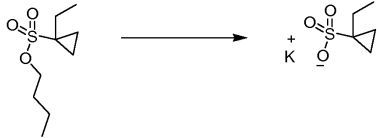
[2540] 일반적 공정 JJJ: 설포산칼륨의 형성

[2541] 유기 용매(바람직하게는 1,4-디옥산) 및 물 중의 설포네이트(바람직하게는 1당량)의 용액에 티오시안산칼륨(1-3

당량, 바람직하게는 1당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 5-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 약 80-100℃(바람직하게는 약 100℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축한다.

[2542] 일반적 공정 JJJ의 예시

[2543] 제조 #JJJ.1: 칼륨 1-에틸사이클로프로판-1-설포네이트



[2544]

[2545] 1,4-디옥산(2.79mL) 및 물(2.79mL) 중의 부틸 1-에틸사이클로프로판-1-설포네이트(0.46g, 2.23mmol, 제조 #6 단계 A 및 에틸 요오다이드로부터 KKK를 사용하여 제조됨)의 용액에 티오시안산칼륨(0.12mL, 2.23mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 100℃로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하여 칼륨 1-에틸사이클로프로판-1-설포네이트(0.42g, 100%)를 백색의 결정성 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.70 - 1.58 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.5, 3H), 0.80 (q, J = 3.8, 2H), 0.32 (q, J = 3.8, 2H).

[2546]

[2547] 일반적 공정 KKK: 설포네이트의 알킬화

[2548] 약 -78 내지 0℃(바람직하게는 -78℃)로 냉각된 유기 용매(바람직하게는 THF) 중의 설포네이트(바람직하게는 1당량)의 용액에 유기 염기(예:n-BuLi, KHMS 또는 LDA, 바람직하게는 n-BuLi)(1-3당량, 바람직하게는 1당량) 및 알킬화 시약(예: 요오도메탄, 요오도에탄 또는 트리플루오로에틸 요오다이드)(1-5당량, 바람직하게는 1.2당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 -78 내지 25℃(바람직하게는 -78℃)에서 약 1-24시간(바람직하게는 2시간) 동안 교반한다. 임의로, 상기 반응물을 주위 온도로 승온시키고, 약 1-24시간(바람직하게는 2시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄을 첨가하여 쉐킷시킨다. 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc) 및 물 또는 염수 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2549] 일반적 공정 KKK의 예시

[2550] 제조 #KKK.1: 부틸 1-메틸사이클로프로판-1-설포네이트



[2551]

[2552] 약 -78℃에서 THF(8mL) 중의 부틸 사이클로프로판설포네이트(1.5g, 8.4mmol, 제조 #6 단계 A)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 1.6M, 5.26mL, 8.42mmol) 및 요오도메탄(0.684mL, 10.9mmol)을 동시에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 약 -78℃에서 약 2시간, 이어서 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NH₄Cl(7mL)을 첨가하여 쉐킷시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(15mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 5 내지 25% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 부틸 1-메틸사이클로프로판-1-설포네이트(0.8g, 49%)를 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.17 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

[2553]

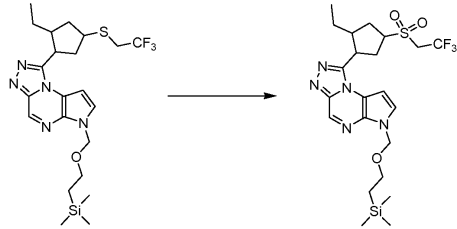
[2554] 일반적 공정 LLL: 티오에테르의 설포네이트로의 산화

[2555] 유기 용매(바람직하게는 DCM) 중의 티오에테르(바람직하게는 1당량)의 용액에 산화제(예: m-CPBA, 옥손, 바람직하게는 m-CPBA)(1-4당량, 바람직하게는 2당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 0.25-24시간(바람직하게는 약 0.5시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 임의로 여과하고, 추가의 DCM으로 세척하고, 여액을

감압하에 농축한다. 상기 반응 혼합물을 임의로 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃)를 첨가하여 켄칭시키고, 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 DCM) 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 설폰을 수득한다.

[2556] 일반적 공정 LLL의 예시

[2557] 제조 #LLL.1: 1-(2-에틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸설포닐)사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[2558]

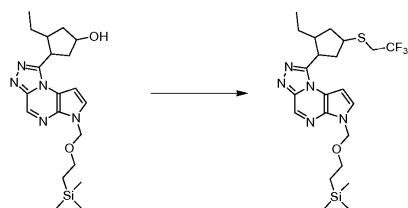
[2559] DCM(0.667mL) 중의 1-(2-에틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸티오)사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.100g, 0.200mmol, 제조 #MMM.1)의 혼합물에 m-CPBA(0.090g, 0.400mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(5mL)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수성 부분을 DCM(2 x 10mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-60% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-2-에틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸설포닐)사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.095g, 89%, 93% 순도)을 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.63분; MS m/z: 532 (M+H)⁺.

[2560] 일반적 공정 MMM: 티올을 사용하는 미쯔노부 반응

[2561] 유기 용매(바람직하게는 THF) 중의 아조디카복실레이트(예: DIAD, DEAD 또는 TMAD, 바람직하게는 DIAD)(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량)의 용액에 포스핀 시약(예: PPh₃ 또는 P(n-Bu)₃, 바람직하게는 P(n-Bu)₃)(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량), 알코올(바람직하게는 1당량), TEA(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량) 및 티올(1-1.5당량, 바람직하게는 1.2당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 1-24시간(바람직하게는 16시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 임의로 감압하에 농축하여 잔류물을 수득한다. 상기 반응 혼합물 또는 잔류물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc) 및 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 티오에테르를 수득한다.

[2562] 일반적 공정 MMM의 예시

[2563] 제조 #MMM.1: 1-(2-에틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸티오)사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[2564]

[2565] 오븐 건조된 플라스크에 DIAD(0.177mL, 0.896mmol) 및 THF(3.74mL)를 충전시켰다. 상기 반응 플라스크를 0°C로 냉각시킨 후, P(n-Bu)₃(0.221mL, 0.896mmol), 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀(0.300g, 0.747mmol, 제조 #20으로부터 KK 및 SS를 사

용하여 제조됨), TEA(0.125mL, 0.896mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄티올(0.080mL, 0.896mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL) 및 EtOAc(10mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(3 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 오일을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-60% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-에틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸티오)사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.165g, 44%)을 주황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.02분; MS m/z: 500 (M+H)⁺.

[2566] 일반적 공정 NNN: 이소시아네이트를 형성하기 위한 커티우스 재배열

[2567] 유기 용매(예: t-BuOH 또는 톨루엔, 바람직하게는 t-BuOH) 중의 카복실산(바람직하게는 1당량)의 용액에 DPPA(1-3당량, 바람직하게는 1-1.1당량) 및 유기 염기(예: TEA)(2-4당량, 2.2당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 25-110°C(바람직하게는 t-BuOH의 경우 약 70°C 및 톨루엔의 경우 110°C)에서 약 0.5-16시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 임의로 감압하에 농축하여 잔류물을 수득한다. 상기 반응 혼합물 또는 잔류물을 임의로 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc) 및 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2568] 일반적 공정 NNN의 예시

[2569] 제조 #NNN.1: N-(3-이소시아나토-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[2570]

[2571] t-BuOH(55mL) 중의 4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(4.10g, 16.58mmol, 실시예 #24 단계 I로부터 Y; K; 및 Z를 사용하여 제조됨) 및 DPPA(3.58mL, 16.58mmol)의 용액에 TEA(5.0mL, 36.5mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2시간 동안 약 70°C로 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하여 조약한 잔류물을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-이소시아나토-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(3.25g, 80%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.49분; MS m/z: 245 (M+H)⁺.

[2572] 일반적 공정 000: 이소시아네이트의 가수분해

[2573] 유기 용매(바람직하게는 THF) 중의 이소시아네이트(바람직하게는 1당량)의 혼합물에 수성 염기 또는 산(예: 수성 NaOH, LiOH 또는 HCl)(10-50당량, 바람직하게는 20당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 5-36시간 동안 약 30-100°C에서(바람직하게는 약 16시간 동안 약 50°C에서) 가열한다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc) 및 물, 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃) 또는 염수 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 층을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2574] 일반적 공정 000의 예시

[2575] 제조 #000.1: N-(3-아미노-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[2576]

[2577] THF(2.0mL) 중의 N-(3-이소시아나토-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(1.00g, 4.09mmol, 제조 #NNN.1)의 혼합물에 수성 LiOH(4N, 20.5mL, 82mmol)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 50°C로 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 물(5mL) 및 EtOAc(10mL) 사이에 분배시킨다. 유기 부분을 분리하고, 수성 부분을 DCM(3 x 20mL)으로 추출한다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하

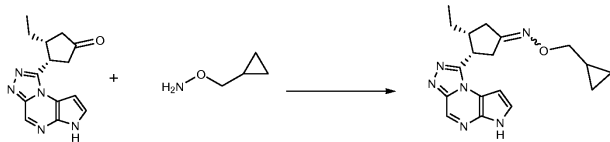
여 조약한 N-(3-아미노-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.66g, 74%)를 백색 고체로서 수득한다: LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.020$ 분; MS m/z : 219 (M+H)⁺.

[2578] 일반적 공정 PPP : 케톤으로부터 옥심 에테르의 형성

[2579] 유기 용매(바람직하게는 EtOH) 중의 케톤(바람직하게는 1당량)의 용액에 O-알킬 하이드록실아민(1-10당량, 바람직하게는 약 1당량)을 첨가한다. O-알킬 하이드록실아민이 하이드로클로라이드 염인 경우, 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 TEA)(1-5당량, 바람직하게는 약 1.5당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 12-24시간(바람직하게는 약 18시간) 동안 교반한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 O-알킬 하이드록실아민(1-10당량, 바람직하게는 약 1당량)을 첨가할 수 있다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 5시간) 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거한다.

[2580] 일반적 공정 PPP의 예시

[2581] 실시예 #PPP.1.1: (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온 O-사이클로프로필메틸 옥심



[2582]

[2583] EtOH(1mL) 중의 (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온 (0.05g, 0.19mmol, 실시예 #AA.1.59)의 용액에 TEA(0.04mL, 0.28mmol) 및 O-(사이클로프로필메틸)하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.02g, 0.19mmol, Huhu Technologies)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 추가의 O-(사이클로프로필메틸)하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.02g, 0.19mmol, Huhu Technologies)을 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 1-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온 O-사이클로프로필메틸 옥심(0.051g, 80%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.94$ 분; MS m/z : 339 (M+H)⁺.

표 PPP.1 PPP 및 (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온(실시예 #AA.1.59)를 사용하여 제조된 실시예

하이드록실아민	구조	실시예 #	R _t 분 (표 1 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
O-(2-(메틸설포닐)에틸)하이드록실아민 (Huhu Technologies)		PPP.1.2	1.63 (a)	391
O-(사이클로부틸메틸)하이드록실아민 (Huhu Technologies)		PPP.1.3	2.15-2.12 (a)	353
O-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)하이드록실아민 (Huhu Technologies)		PPP.1.4	1.72 (a)	369

[2584]

[2585]

[2586]

일반적 공정 QQQ: TFA를 사용하는 3급-부틸 에스테르의 카복실산으로의 산-매개된 전환

3급-부틸 에스테르(바람직하게는 1당량)에 TFA(10-400당량, 바람직하게는 200-250당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 -20 내지 60°C(바람직하게는 약 25°C)에서 약 0.5-16시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 유지시킨다. 추가의 산 불안정성 그룹(예: Boc 그룹)이 존재하는 임의의 경우, 상기 그룹이 또한 반응 과정에서 개열될 수 있다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축한다. 수득된 잔류물을 추가로 정제하지 않고 사용할 수 있거나, 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 DCM)에 용해시키고 수성 무기 염기(예: NaHCO₃ 또는 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃)로 세척한다. 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

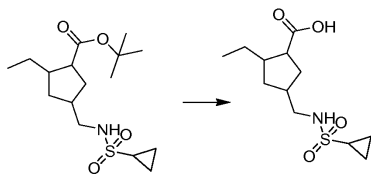
[2587]

일반적 공정 QQQ의 예시

[2588]

제조 #QQQ.1: 4-(사이클로프로판설폰아미도메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실산

[2589]



[2590]

TFA(4mL, 51.9mmol) 중의 3급-부틸 4-(사이클로프로판설폰아미도메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(0.080g, 0.241mmol, 제조 #21 및 사이클로프로필설폰일 클로라이드로부터 K를 사용하여 제조됨)를 약 25°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하여 조약한 4-(사이클로프로판설폰아미도메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실산(0.066g, 100%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.81분; MS m/z: 276 (M+H)⁺.

[2591]

일반적 공정 RRR: 알킨의 알켄으로의 환원

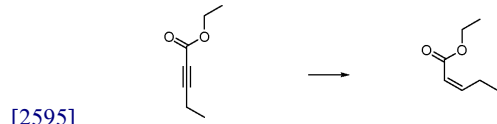
[2592]

수소화 촉매(바람직하게는 린들러 촉매)(0.001 내지 1당량, 바람직하게는 0.01당량)를 충전시킨 플라스크에 용매(바람직하게는 THF) 및 과-환원 방지를 위한 첨가제(예: 피리딘 또는 퀴놀린, 바람직하게는 피리딘)를 5:1 내지 20:1(바람직하게는 10:1) 비로 첨가한 다음 알킨(1당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 5-30분(바람직

하계는 약 10분) 동안 수소로 살포하고, 벌룬을 통해 수소 분위기를 유지시킨다. 약 1-40시간(바람직하게는 약 15시간) 후, 상기 반응 혼합물을 여과하고, 유기 용매(바람직하게는 Et₂O)로 희석시키고, 포화 수성 CuSO₄에 이어 물로 세척한다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2593] 일반적 공정 RRR의 예시

[2594] 제조 #RRR.1: (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트



[2596] THF(100mL) 및 피리딘(10.00mL) 중의 린들러 촉매(0.844g, 0.396mmol)의 슬러리에 에틸 펜트-2-이노에이트(5.22mL, 39.6mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 수소로 살포하고, 벌룬을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 약 15시간 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, Et₂O(30mL)로 희석시키고, 포화 수성 CuSO₄(40mL)에 이어 물(40mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 조약한 (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트(5g, 98%)를 제공하였다.

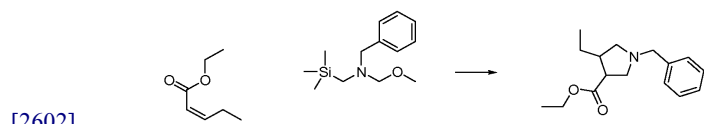
[2597] ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.21 (m, 1H).

[2598] 일반적 공정 SSS: 피롤리딘을 형성하기 위한 1,3-쌍극성 폐환 부가반응

[2599] 약 0-45°C(바람직하게는 실온)에서 유기 용매(바람직하게는 DCM) 중의 1,3-쌍극성 전구체(0.5-3당량, 바람직하게는 1당량) 및 친쌍극자체(0.5-3당량, 바람직하게는 1당량)의 용액에 산(바람직하게는 TFA)(0.001-1당량, 바람직하게는 0.01당량)을 첨가한다. 약 1-60시간(바람직하게는 약 48시간) 후, 상기 혼합물을 진공하에 농축하여 조약한 폐환-부가물(cyclo-adduct)을 제공한다.

[2600] 일반적 공정 SSS의 예시

[2601] 제조 #SSS.1: 시스-에틸 1-벤질-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트



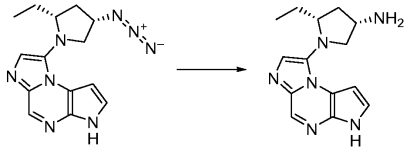
[2603] DCM(50mL) 중의 N-벤질-1-메톡시-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민(9.98mL, 39.0mmol) 및 (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트(5g, 39.0mmol, 제조 #RRR.1)의 용액에 실온에서 TFA(0.030mL, 0.390mmol)를 첨가하였다. 약 2일 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 조약한 시스-에틸 1-벤질-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트(9.8g, 96%)를 오일로서 제공하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 0.51분; MS m/z: 262 (M+H)⁺.

[2604] 일반적 공정 TTT: 아지드의 아민으로의 수소화

[2605] EtOH, MeOH, EtOAc 또는 THF(바람직하게는 EtOH) 중의 아지드(바람직하게는 1당량)에 촉매(예: 20wt% 탄소 담지 수산화팔라듐 또는 10wt% 탄소 담지 팔라듐)(바람직하게는 탄소 담지 수산화팔라듐, 0.05-0.5당량, 바람직하게는 0.15당량)를 첨가하고, 상기 혼합물을 주위 온도에서 수소 분위기하에 1-24시간, 바람직하게는 약 2시간 동안 교반한다. 상기 촉매를 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 농축하여 목적 생성물을 수득한다.

[2606] 일반적 공정 TTT의 예시

[2607] 제조 #TTT.1: (3S,5R)-5-에틸-1-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-3-아민



[2608]

[2609] EtOH(15mL) 중의 8-((2R,4S)-4-아지도-2-에틸피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.136g, 0.459mmol, 실시예 #3 단계 E 및 3급-부틸 브로모아세테이트로부터 S; HCl와 함께 E; (2R,4S)-4-아지도-2-메틸피롤리딘((2R,4S)-3급-부틸 4-아지도-2-메틸피롤리딘-1-카복실레이트로부터 문헌(참조: Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611)에 기재된 바와 같이 제조됨)과 함께 H; 이어서 HCl와 함께 E; NaOH와 함께 OO; D를 사용하여 제조됨)의 용액에 20% 탄소 담지 수산화팔라듐(0.05g, 0.071mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 대기압의 수소하에 2시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 셀라이트® 패드를 통해 여과하여 제거하고, 용매를 감압하에 제거하여 (3S,5R)-5-에틸-1-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-3-아민(0.11g, 89%)을 회백색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.00$ 분; MS m/z 271 (M+H)⁺.

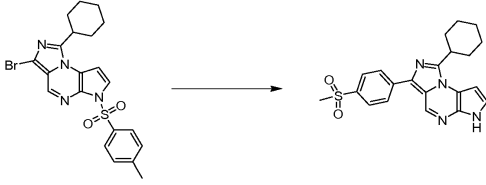
[2610] 일반적 공정 UUU: 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드와 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 반응에 이은 토실 탈보호

[2611] 용매(예: THF, DME, DMF, 1,4-디옥산, DME/물, 1,4-디옥산/물, 톨루엔/EtOH/물, 1,4-디옥산/EtOH/물, 물; 바람직하게는 1,4-디옥산/EtOH/물) 중의 아릴 할라이드(바람직하게는 1당량), 보론산 또는 보로네이트 에스테르(1-1.75당량, 바람직하게는 1.1당량) 및 무기 염기(예: 불화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산세슘, 바람직하게는 탄산세슘)(2-16당량, 바람직하게는 2.5당량)의 혼합물에 팔라듐 촉매(예: 트리스(벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스(아세나토)트리페닐포스핀팔라듐(II), 중합체-결합된 파이버캣(FibreCat™) 1032, (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)디클로로팔라듐(II)과 DCM과의 착물 또는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II); 바람직하게는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(0.01-0.20당량, 바람직하게는 0.1당량))를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 1-24시간(바람직하게는 약 6시간) 동안 약 40-120℃(바람직하게는 약 60℃)에서 열적 가열하거나, 마이크로웨이브(바람직하게는 램프 시간 5분, 최대 전력 300와트, 최대 압력 250psi)에서 약 5-60분(바람직하게는 약 20분) 동안 약 100-200℃(바람직하게는 약 120℃)에서 가열한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1. 물을 함유하는 반응물의 경우, 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc)로 희석시킨다. 층을 분리하고, 유기 용액을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 또는 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 중간체를 수득할 수 있다. 방법 2. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 임의로 상술된 정제 방법들 중의 하나 이상을 사용하여 정제하여 중간체를 수득한다. 상기 중간체에 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF/MeOH, 바람직하게는 1,4-디옥산) 및 수성 염기(예: 수성 Na_2CO_3 또는 수성 NaOH, 1-30당량, 바람직하게는 수성 NaOH의 경우 2-3당량, 바람직하게는 수성 Na_2CO_3 의 경우 15-20당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 25-100℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 1-16시간) 동안 열 교반하거나, 마이크로웨이브에서(바람직하게는 램프 시간 5분, 최대 전력 300와트, 최대 압력 250psi) 약 10-60분(바람직하게는 약 15분) 동안 약 80-200℃(바람직하게는 약 100℃)에서 교반한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 수성 염기(예: 수성 Na_2CO_3 , 10-20당량, 바람직하게는 10당량 또는 수성 NaOH, 1-5당량, 바람직하게는 1-2당량) 및/또는 공용매(예: EtOH)를 첨가한다. 상기 반응을 약 25-100℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 0.25-3시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 열적으로 또는 마이크로웨이브에서 약 10-60분(바람직하게는 약 15분) 동안 약 80-100℃(바람직하게는 약 100℃)에서 지속시킨다. 추가의 염기 불안정성 그룹(예: 에스테르 또는 시아노 그룹)이 존재하는 임의의 경우, 상기 그룹이 또한 가수분해될 수 있다. 상기 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1. 유기 용매를 임의로 감압하에 제거하고, 수성 용액을 적합한 수성 산(예: 수성 HCl)을 첨가하여 중성화한다. 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 및 유기 용액을 무수 Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 목적 화합물을 수득한다. 방법 2. 유기 용매를 임의로 감압하에 제거하고, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na_2SO_4 또

는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 목적 화합물을 수득한다. 방법 3. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 후속 방법들 중 하나에 의해 직접 정제하여 목적 화합물을 수득한다.

[2612] 일반적 공정 UUU의 예시

[2613] 실시예 #UUU.1: 1-사이클로헥실-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[2614]

[2615] 마이크로웨이브 바이알에 3-브로모-1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.050g, 0.11mmol, 제조 #MM.1), 4-(메틸설포닐)페닐보론산(0.023g, 0.12mmol, Acros), 탄산세슘(0.086g, 0.26mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(0.0066g, 0.000094mmol) 및 1,4-디옥산(0.42mL), EtOH(0.42mL) 및 물(0.21mL)을 충전시켰다. 상기 바이알을 마개로 막고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 약 20분 동안 약 120℃로 가열하였다(램프 시간 5분, 최대 전력 300와트, 최대 압력 250psi). 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 고체를 수득하였고, 이것을 1,4-디옥산(1.0mL)에 용해시키고, 마이크로웨이브 바이알에 옮겼다. 수성 2N NaOH(0.11mL, 0.21mmol)을 첨가하고, 상기 바이알을 마개로 막았다. 상기 용액을 마이크로웨이브에서 약 15분 동안 약 100℃로 가열하였다(최대 전력 300W, 최대 압력 250psi, 램프 시간 5분). DCM(10mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(5mL)을 상기 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 용액을 추가의 DCM(5mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 담갈색 고체를 수득하였다. DCM(1mL)을 첨가하자마자, 황색 침전물이 형성되었으며, 이것을 진공 여과에 의해 수집하고, 뷰흐너 깔대기에서 밤새 건조시켜 1-사이클로헥실-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.017g, 41%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.39분; MS m/z: 395 (M+H)⁺.

표 UUU.1 3-브로모-1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(제조 #MM.1)으로부터 일반적 공정 UUU를 사용하여 제조된 실시예

보론산 또는 보로네이트 에스테르	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설포나미드		UUU.1.1	2.25 (a)	410

[2616]

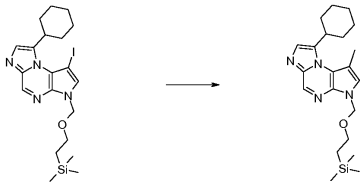
[2617] 일반적 공정 VVV: 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드와 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 반응

[2618] 용매(예: THF, DME, DMF, 1,4-디옥산, DME/물, 1,4-디옥산/물, 톨루엔/EtOH/물, 1,4-디옥산/EtOH/물 또는 물; 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 아릴 할라이드(바람직하게는 1당량), 보론산 또는 보로네이트 에스테르(1-1.75당량, 바람직하게는 1.1당량) 및 무기 염기(예: 불화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산세슘, 바람직하게는 탄산세슘)(1.1-16당량, 바람직하게는 2당량)의 혼합물에 팔라듐 촉매(예: 트리스(벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스(아세나토)트리페닐포스핀팔라듐(II), 중합체-결합된 파이버켓™ 1032, (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)디클로로팔라듐(II)과 DCM과의 착물 또는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II); 바람직하게는 트리스(벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 0.01-0.20당량, 바람직하게는 0.1당량) 및 리간드(예: 트리사이클로헥실포스핀, 트리-3급-부틸-포스판; 바람직하게는 트리사이클로헥실포스핀)(0.01-1.0당량, 바람직하게는 0.16당량))를 임의로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 1-24시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 약 40-120℃(바람직하게는 약 85℃)에서 열적 가열하거나, 마이크로웨이브에서 약 5-60분(바람직하게는 약 20분) 동안 약 100-200℃(바람직하게는 약 120℃)에서 가열한다(바람직하게는 램프 시간 5분, 최대 전력 300와트, 최

대 압력 250psi). 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1. 물을 함유하는 반응물의 경우, 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc)에 희석시킬 수 있다. 층을 분리하고, 유기 용액을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 목적 화합물을 수득한다. 방법 2. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 임의로 상술된 정제 방법들 중의 하나 이상을 사용하여 정제하여 목적 화합물을 수득한다. 방법 3. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에 농축한다.

[2619] 일반적 공정 VVV의 예시

[2620] 제조 #VVV.1: 8-사이클로헥실-1-메틸-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[2621]

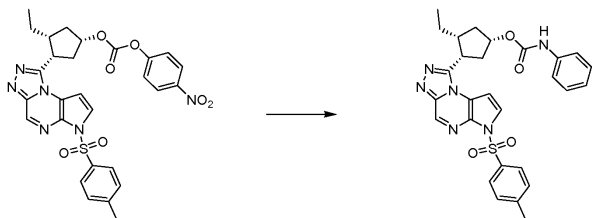
[2622] 1,4-디옥산(1mL) 중의 8-사이클로헥실-1-요오도-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.100g, 0.201mmol, 8-사이클로헥실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진[WO 제2009152133A1호]와 함께 GGG, KK를 사용하여 제조됨)의 용액에 탄산세슘(0.131g, 0.403mmol), 트리사이클로헥실포스핀(톨루엔 중 20wt% 용액, 0.045g, 0.032mmol), Pd₂(dba)₃(0.018g, 0.020mmol) 및 트리메틸보레이트(0.033g, 0.262mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 탈기시키고, 약 2시간 동안 약 85℃에서 가열하였다. 상기 촉매를 여과 제거하였다. 상기 여액을 농축하고, RP-HPLC(표 1, 방법 s)에 의해 정제하여 8-사이클로헥실-1-메틸-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.032g, 41%)을 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.41분; MS m/z: 385 (M+H)⁺.

[2623] 일반적 공정 WWW: 카바메이트의 형성

[2624] 약 -20℃ 내지 80℃(바람직하게는 약 40℃)에서 유기 용매(예: THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 아민(2-10당량, 바람직하게는 5당량) 및 DMAP(0-5당량, 바람직하게는 2당량)에 카보네이트 또는 유기 용매(예: THF 또는 1,4 디옥산, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 카보네이트의 용액(바람직하게는 1당량)을 첨가한다. 약 1-16시간(바람직하게는 약 2시간) 후, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하거나, 임의로 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc)에 희석시키고, 물 및 수성 염기(예: 포화 수성 Na₂CO₃ 또는 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2625] 일반적 공정 WWW의 예시

[2626] 제조 #WWW.1: (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실 페닐카바메이트



[2627]

[2628] 약 40℃에서 1,4-디옥산(1mL) 중의 아닐린(0.063g, 0.677mmol) 및 DMAP(0.033g, 0.271mmol)에 1,4-디옥산(1mL) 중의 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실 4-니트로페닐 카보네이트(0.080g, 0.135mmol, 실시예 #42 단계 N으로부터 제조됨)의 용액을 첨가하였다. 약 2시간 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 0-40% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(12g)에 의해 정제하여 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥실 페

닐카바메이트(0.0468g, 63%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.58$ 분; MS m/z : 545 (M+H)⁺.

[2629]

일반적 공정 XXX: 보호 그룹의 소실에 의한 우레아 형성

[2630]

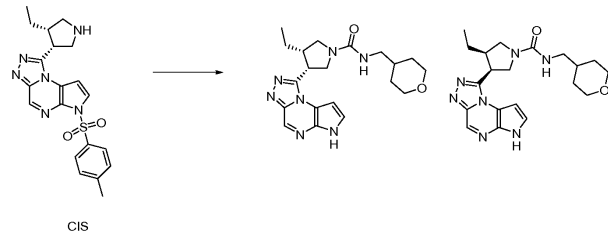
약 20-80°C(바람직하게는 약 20°C)에서 유기 용매(예: DCM, THF 또는 DMF, 바람직하게는 THF) 중의 아민 또는 아민 염(1-3당량, 바람직하게는 1-2당량)의 용액 또는 슬러리에 임의로 유기 염기(예: TEA, DIEA, 피리딘, 바람직하게는 DIEA)(1-10당량, 바람직하게는 1-5당량)에 이어 CDI(1-5당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가한다. 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 1-3시간) 후, 제2 아민 또는 아민 염(1-10당량, 바람직하게는 1-3당량)을 용매 없이 또는 유기 용매(예: DCM, THF 또는 DMF, 바람직하게는 THF) 중의 용액 또는 슬러리로 첨가한다. 상기 반응물을 약 20-80°C에서 약 2-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 유지시킨다. 반응이 완결되지 않은 경우, 상기 반응물을 약 40-80°C(바람직하게는 55°C)에서 가열할 수 있다. 또한, 추가의 아민 또는 아민 염(1-50당량, 바람직하게는 20당량) 및/또는 DMAP(1-10당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가할 수 있다. 상기 반응물을 약 20-80°C에서 약 24-96시간(바람직하게는 72시간) 동안 유지시킨다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의한 바, 반응이 완결되지 않은 경우, 이것을 반복할 수 있다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 상기 반응 혼합물을 임의로 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 염기(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 포화 수성 Na₂CO₃, 바람직하게는 포화 수성 NaHCO₃) 사이에 분배시킨다. 달리, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 상기 잔류물을 상기와 같이 분배시킨다. 어느 경우에도, 이어서 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 진공하에 농축하거나 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축할 수 있다. 임의로, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 직접 정제한다.

[2631]

일반적 공정 XXX의 예시

[2632]

제조 #XXX.1: (시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)피롤리딘-1-카복사미드



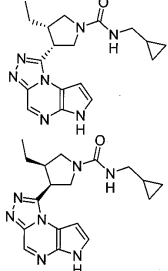
[2633]

[2634]

THF(1.00mL) 중의 1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 · 하이드로클로라이드(0.075g, 0.168mmol, 실시예 #36, 단계 F)의 용액에 DIEA(0.150mL, 0.861mmol) 및 CDI(0.027g, 0.168mmol)를 첨가하였다. 약 1시간 후, 4-아미노메틸테트라하이드로피란(0.020g, 0.17mmol, Acros)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 24시간 동안 약 55°C에서 가열하였다. DMAP(0.021g, 0.168mmol)를 첨가하고, 약 55°C에서 약 48시간 동안 계속 교반하였다. 4-아미노메틸테트라하이드로피란(0.400g, 3.47mmol, Acros)을 첨가하고, 약 55°C에서 약 24시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 재료를 RP-HPLC(표 1, 방법 m)에 의해 정제하여 (시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)피롤리딘-1-카복사미드(0.007g, 10%)를 생성물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.32$ 분; MS m/z : 398 (M+H)⁺.

표 XXX.1 일반적 공정 XXX를 사용하는, 보호 그룹의 소실에 의한 우레아 형성(실시에

#36, 단계 F로부터 제조됨)

출발 재료 아민	생성물	실시에 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사이클로프로필메탄아민		XXX.1	1.62 (a)	354

[2635]

[2636]

일반적 공정 YYY: 마이클 부가

[2637]

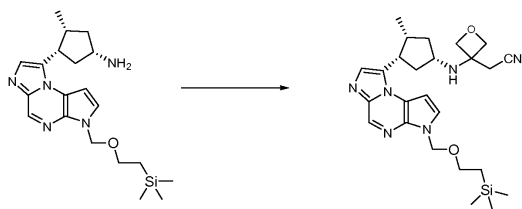
임의로 유기 용매(예: DMF, EtOH 또는 MeCN, 바람직하게는 DMF) 중의 친핵체(예: 아민 또는 알코올, 바람직하게는 1당량) 및 마이클 수용체(0.5-30당량, 바람직하게는 2-5당량)의 혼합물에 임의로 유기 염기(예: TEA, DIEA 또는 DBU, 바람직하게는 DBU, 1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 2-60시간(바람직하게는 약 12-16시간) 동안 약 20-120°C(바람직하게는 약 80°C)에서 가열한다. 임의로 추가의 마이클 수용체(0.5-30당량, 바람직하게는 2-5당량)를 첨가한 후, 임의로 유기 염기(예: TEA, DIEA 또는 DBU, 바람직하게는 DBU, 1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 2-60시간(바람직하게는 약 2-5시간) 동안 약 20-120°C(바람직하게는 약 80°C)에서 가열한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 상기 반응 혼합물을 상술된 조건으로 다시 처리한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 임의로, DCM을 첨가하고, 상기 현탁액을 여과한다. 상기 반응 혼합물 또는 임의로 상기 여액을 감압하에 농축한다.

[2638]

일반적 공정 YYY의 예시

[2639]

제조 #YYY.1: 2-(3-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)옥세탄-3-일)아세트니트릴



[2640]

[2641]

DMF(6mL) 중의 (1S,3R,4S)-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸아민(0.605g, 1.569mmol, 제조 #33으로부터 FFFFF; 제조 #E.1.1과 함께 GGGGG; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK; Y를 사용하여 제조됨)의 용액에 2-(옥세탄-3-일리덴)아세트니트릴(0.298g, 3.14mmol, J. Med. Chem. 2010, 53(8), 3227)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 15시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 2-(옥세탄-3-일리덴)아세트니트릴(0.149g, 1.569mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 3.5시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축하고, 상기 잔류물을 DCM 중의 0% 내지 10% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 헵탄 중의 50% 내지 100% EtOAc에 이어 DCM 중의 10% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 두 번째로 정제하여 2-(3-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸아미노)옥세탄-3-일)아세트니트릴(0.262g, 33%)을 점성의 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.75분; MS m/z 481 (M+H)⁺.

[2642] 일반적 공정 ZZZ: 카보닐-함유 화합물에 대한 그리냐드 또는 알킬 리튬 부가

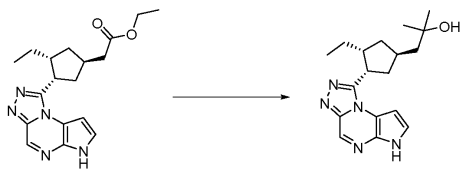
[2643] 유기 용매(예: THF, 1,4-디옥산, Et₂O, 바람직하게는 THF) 중의 카보닐-함유 화합물(바람직하게는 1당량)의 용액을 약 -78℃ 내지 50℃(바람직하게는 약 0℃)로 냉각시킨 다음, 유기 용매(예: THF 또는 Et₂O, 바람직하게는 THF) 중의 첨가제(예: 염화리튬)(1-10당량, 바람직하게는 4당량)를 임의로 첨가한다. 상기 반응 용액에 유기 용매(예: THF 또는 Et₂O, 바람직하게는 Et₂O) 중의 그리냐드 시약 또는 알킬 리튬의 용액을 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 -78℃ 내지 50℃에서 약 15분-2시간(바람직하게는 약 0℃에서 약 20분) 동안 교반한 다음, 임의로 주위 온도로 승온시키고, 약 2-16시간(바람직하게는 약 4시간) 동안 교반한다. 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가 부분 또는 부분들의 유기 용매(예: THF 또는 Et₂O, 바람직하게는 Et₂O) 중의 그리냐드 시약 또는 알킬 리튬의 용액을 첨가하여 반응이 완결되도록 유도한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 임의로 약 -78℃ 내지 0℃(바람직하게는 약 -78℃)로 냉각시키고, NH₄Cl 포화 수용액을 첨가하여 켄칭시킨다. 상기 혼합물을 임의로 약 5-30분(바람직하게는 약 5분) 동안 교반한 다음, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가한다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2644] 일반적 공정 ZZZ의 예시

[2645] 실시예

#ZZZ.1:

1-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메틸프로판-2-올



[2646]

[2647] 약 0℃에서 THF(4mL) 중의 에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트(0.166g, 0.486mmol, 실시예 #38, 단계 H)의 용액에 THF 중의 염화리튬(0.5M, 3.9mL)에 이어 Et₂O 중의 메틸마그네슘 브로마이드(3.0M, 0.65mL)를 첨가하였다. 약 20분 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 약 -78℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH₄Cl(약 5mL)을 첨가하였다. 약 5분 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, EtOAc(약 10mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 EtOAc/MeOH로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-2-메틸프로판-2-올(0.118g, 74%)을 발포체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.64분; MS m/z 328 (M+H)⁺.

표 ZZZ.1 메틸마그네슘 브로마이드와 함께 일반적 공정 ZZZ를 사용하여 제조된 실시예

에스테르	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
에틸 2-((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #BBBB.1*로부터 W.1; 제조 #BBBB.1로부터 AA, 표 2, 방법 3을 사용하여 제조됨)		ZZZ.1.1*	1.63 (a)	328
에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(트리플루오로메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (실시예 #BBBB.1.1*)		ZZZ.1.2*	2.33 (a)	395

[2648]

[2649]

일반적 공정 AAAA: DBU에 의한 설폰아미드의 탈보호

[2650]

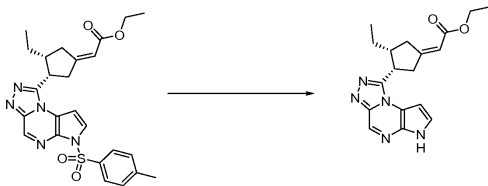
유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF/MeOH, MeCN, 바람직하게는 MeCN) 중의 설폰아미드, 예를 들면, 설폰닐-보호된 피롤(바람직하게는 1당량)을 함유하는 플라스크에 DBU(1-30당량, 바람직하게는 5-6당량)를 첨가한다. 상기 혼합물을 약 20-100°C(바람직하게는 약 실온)에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 24시간) 동안 교반한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 상기 반응물을 약 1-48시간(바람직하게는 약 12-24시간) 동안 약 30-100°C(바람직하게는 약 45°C)에서 가열한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 DBU(1-20당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의한 바, 반응이 완결되지 않은 경우, 이것을 반복할 수 있다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1. 유기 용매를 임의로 감압하에 제거하고, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물 또는 염수를 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 목적 화합물을 수득한다. 방법 2. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 후속 방법들 중 하나에 의해 직접 정제한다.

[2651]

일반적 공정 AAAA의 예시

[2652]

제조 #AAAA.1: (E/Z)-에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트



[2653]

[2654]

MeCN(20mL) 중의 (E/Z)-에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트(2.00g, 4.05mmol, 제조 #III.1)의 용액에 DBU(3.70mL, 24.51mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 24시간 동안 약 45°C에서 가열하였다. DBU(1.00mL, 6.63mmol)를 첨가하고, 약 24시간 동안 약 45°C에서 계속 가열하였다. 추가의 DBU(1.00mL, 6.63mmol)를 첨가하고, 약 24시간 동안 약 45°C에서 계속 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 재료를 실리카 겔 상에서 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 (E/Z)-에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트(0.70g, 51%)를 갈색 발포체로서 수득하였

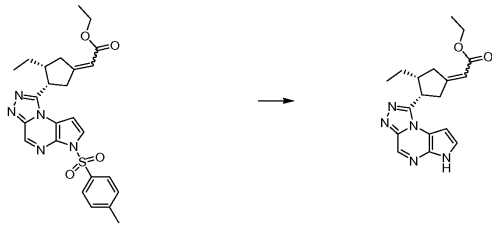
다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.90-1.95$ 분; MS m/z : 340 (M+H)⁺.

[2655] 일반적 공정 BBBB: TBAF에 의한 설포아미드의 탈보호

[2656] 약 -30 내지 65°C(바람직하게는 0°C)에서 유기 용매(바람직하게는 THF) 중의 설포아미드(바람직하게는 1당량)의 용액에 TBAF(1-10당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가한다. 반응이 완결되도록 유도하기 위해 추가의 TBAF(1-10당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가할 수 있다. 일단 반응이 허용가능한 수준까지 진행되면, 상기 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc) 및 수성 상(예: 물 또는 염수) 사이에 분배시킨다. 유기 층을 분리하고, 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고/시키거나 여과한 후, 감압하에 농축한다.

[2657] 일반적 공정 BBBB의 예시

[2658] 제조 #BBBB.1*: 에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트



[2659]

[2660] 약 0°C에서 THF(30mL) 중의 에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트(1.9g, 3.85mmol, 제조 #III.1)의 용액에 TBAF의 용액(11.55mL, 11.55mmol, THF 중 1M)을 첨가하였다. 약 30분 후, 추가의 TBAF(7.70mL, 7.70mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 약 1시간 후, EtOAc 및 염수를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-((3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트(1.3g, 100%)를 입체이성체들의 혼합물로서 제공하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.86$ 및 1.90분; MS m/z : 340 (M+H)⁺.

표 BBBB.1 일반적 공정 BBBB를 사용하여 제조된 실시예

설포아미드	생성물	실시예 #	R_t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-3-(트리플루오로메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (제조 #32 제조 #31 HATU 및 DIEA와 함께 H; 및 OO를 사용하여 제조됨)		BBBB.1.1	2.62 (a)	409
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설포아미드 (제조 #30 및 제조 #Z.1과 함께 H; 및 OO를 사용하여 제조됨)		BBBB.1.X	2.04 (a)	456

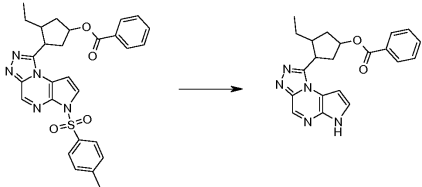
[2661]

[2662] 일반적 공정 CCCC: KCN에 의한 설포아미드의 탈보호

[2663] 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF, 바람직하게는 MeOH) 중의 설폰아미드, 예를 들면, 설포닐-보호된 피롤(바람직하게는 1당량)을 함유하는 플라스크에 KCN(1-3당량, 바람직하게는 2.2당량)을 유기 용매(예: 1,4-디옥산, MeOH 또는 THF, 바람직하게는 MeOH) 중의 용액으로서 또는 고체로서 첨가한다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 1-18시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반한다. 상기 유기 용매를 임의로 감압하에 제거하고, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가한다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축 건조시키고, 후속 방법들 중 하나에 의해 직접 정제한다.

[2664] 일반적 공정 CCCC의 예시

[2665] 제조 #CCCC.1: 3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 벤조에이트



[2666]

[2667] MeOH(16mL) 중의 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 벤조에이트(5.00g, 7.84mmol, 실시예 #4 단계 J로부터 벤조산과 함께 II 및 B를 사용하여 제조됨)의 혼합물에 MeOH(16mL) 중의 시안화칼륨(0.74mL, 17mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 물(20mL) 및 DCM(20mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3 x 10mL)으로 추출하였다. 이어서, 상기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조악한 오일을 수득하였다. 상기 조악한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 벤조에이트(2.30g, 78%)를 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.08분; MS m/z: 376 (M+H)⁺.

표 CCCC.1 KCN과 함께 일반적 공정 D를 사용하여 제조된 실시예

설폰아미드	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)-N-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)옥세탄-3-아민 (실시예 #8 단계 M으로부터 옥세탄-3-온 [PharmaBlock]과 함께 X; 및 5-메틸이속사졸-3-카르알데하이드와 함께 X를 사용하여 제조됨)		CCCC.1.1*	1.57 (a)	422

[2668]

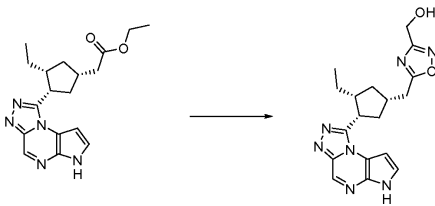
[2669] 일반적 공정 DDDD: 옥사디아졸의 형성

[2670] 유기 용매(예: DMF, NMP, THF, MeOH/톨루엔, p-디옥산 또는 MeOH, 바람직하게는 MeOH/톨루엔) 중의 카복실산 에스테르(바람직하게는 1당량)의 용액에 염기(예: K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃, 2-10당량, 바람직하게는 2-4당량) 및 아세트이미드아미드(1-20당량, 바람직하게는 4-10당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사하에 약 15분 내지 2시간(바람직하게는 약 45분) 동안 약 100-160°C(바람직하게는 약 130°C)에서 가열한다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 아세트이미드아미드(1-20당량, 바람직하게는 3-10당량) 및/또는 염기(예: K₂CO₃ 또는 Cs₂CO₃, 2-10당량, 바람직하게는 2-4당량)를 첨가할 수 있다. 상기 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사하에 약 15분 내지 2시간(바람직하게는 약 45분) 동안 약 100-160°C(바람직하게는 약 130-140°C)에서 가열한다. 아세트이미드아미드 및/또는 염기를 첨가하거나 첨가하지 않고서 추가로 가열을 임의로 반복한다. 달리, 유기 용매(예: THF 또는 p-디옥산, 바람직하게는 THF) 중의 아세트이미드아미드(1-20당량, 바람직하게는 4-10당량)의 용액을 염기(예: NaH, 1-5당량, 바람직하게는 3

당량)에 첨가한다. 약 0.5- 2시간(바람직하게는 약 0.5시간) 후, 카복실산 에스테르(바람직하게는 1당량)를 첨가한다. 약 0.25-3시간(바람직하게는 약 0.25시간) 후, 상기 반응 혼합물을 약 1-48시간(바람직하게는 약 4시간) 동안 약 40-120℃(바람직하게는 약 70℃)에서 가열한다. 상기 반응물을 가열한 경우, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 상기 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1. 유기 용매를 임의로 감압하에 제거하고, 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물, 염수 또는 포화 NH₄Cl을 첨가하고, 층을 분리한다. 유기 용액을 물, 염수 또는 포화 NH₄Cl로 세척하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 목적 화합물을 수득한다. 방법 2. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 직접 정제한다.

[2671] 일반적 공정 DDDD의 예시

[2672] 제조 #DDDD.1: (5-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메탄올



[2673]

[2674] 톨루엔(1.00mL) 및 MeOH(1.000mL) 중의 에틸 2-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트(0.195g, 0.571mmol, 실시예 #38, 단계 H)의 용액에 (Z)-N',2-디하이드록시아세티미드아미드(0.515g, 5.71mmol, Tyger) 및 K₂CO₃(0.195g, 1.41mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 CEM 마이크로웨이브에서 약 130℃에서 각각 약 45분 동안 2회 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 300). (Z)-N',2-디하이드록시아세티미드아미드(0.200g, 2.22mmol, Tyger)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브에서 약 45분 동안 약 140℃에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 300). (Z)-N',2-디하이드록시아세티미드아미드(0.200g, 2.22mmol, Tyger) 및 K₂CO₃(0.100g, 0.725mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브에서 약 45분 동안 약 140℃에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 300). 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 물(20mL) 및 EtOAc(50mL)에 용해시켰다. 수성 층을 EtOAc(5 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 잔류물을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 실리카 겔 상에서 EtOAc 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 (5-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메탄올(0.042g, 20%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.67분; MS m/z: 368 (M+H)⁺.

표 DDDD.1 (Z)-N'-하이드록시-메톡시아세티미드아미드와 함께 일반적 공정 DDDD를

사용하여 제조된 실시예

에스테르	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 1, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
에틸 2-(((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-3-(트리플루오로메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트 (실시예 #BBB.1.1*)		DDDD.1.1*	2.41 (a)	449

[2675]

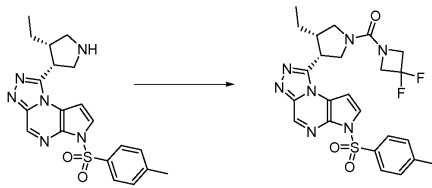
[2676] 일반적 공정 EEEE: 포스겐을 사용하는 우레아의 형성

[2677] 약 0℃에서 불활성 분위기하에 유기 용액(예: DCM) 중의 포스겐(1-1.5당량, 바람직하게는 1.2당량, 톨루엔 중 20% 용액)의 용액에 유기 용매(예: DCM, THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 DCM) 및 유기 염기(예: TEA,

DIEA, 피리딘, 1-10당량, 바람직하게는 5당량, 바람직하게는 TEA) 중의 아민 또는 아민 염(바람직하게는 1당량)의 용액 또는 슬러리를 첨가한다. 약 0°C에서 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 40분) 후, 제2 아민 또는 아민 염(1-10당량, 바람직하게는 1-3당량)을 용매 없이 또는 유기 용매(예: DCM, THF 또는 DMF, 바람직하게는 DCM) 및 유기 염기(예: TEA, DIEA, 피리딘, 1-10당량, 바람직하게는 5당량, 바람직하게는 TEA) 중의 용액 또는 슬러리로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 0.5-24시간(바람직하게는 45분) 동안 교반한다. 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 임의로 첨가하면서 수성 염기(예: 수성 NH₄OH 또는 포화 수성 Na₂CO₃)를 첨가한다. 이어서, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 물 또는 염수로 세척하고, 진공하에 농축하거나 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

[2678] 일반적 공정 EEEE의 예시

[2679] 제조 #EEEE.1: (3,3-디플루오로아제티딘-1-일)((시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)메탄온



[2680]

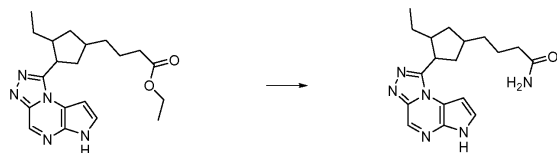
[2681] N₂ 벌분하에 약 0°C에서 DCM(1.5mL) 중의 포스겐(0.400mL, 0.761mmol, 톨루엔 중 20%)의 용액에 DCM(5.0mL) 및 TEA(0.430mL, 3.08mmol) 중의 1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.250g, 0.609mmol, 실시예 #36, 단계 F)의 용액을 첨가하였다. 약 40분 후, 약 0°C에서, DCM(5.0mL) 중의 3,3-디플루오로아제티딘·하이드로클로라이드(0.095g, 0.731mmol, Matrix) 및 TEA(0.430mL, 3.08mmol)의 용액을 적가하고, 약 0°C에서 약 45분 동안 교반하였다. 포화 수성 중탄산나트륨(2mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(2 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(25mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 갈색 잔류물을 수득하였다. 상기 조악한 재료를 실리카 겔 상에서 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 (3,3-디플루오로아제티딘-1-일)((시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)피롤리딘-1-일)메탄온 (0.208g, 65%)을 갈색 잔류물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.17분; MS m/z: 530 (M+H)⁺.

[2682] 일반적 공정 FFFF: 에스테르로부터 아미드의 형성

[2683] 에스테르(바람직하게는 1당량)를 충전시킨 압력 반응기에 양성자성 용매(예: 에탄올, 메탄올 또는 물, 바람직하게는 메탄올) 중의 암모니아의 용액을 첨가한다. 상기 반응기를 밀봉시키고, 온도를 약 주위 온도 내지 약 200°C(바람직하게는 약 85°C)로 유지시킨다. 약 1일 내지 10일(바람직하게는 약 2일) 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 조악한 아미드를 제공한다.

[2684] 일반적 공정 FFFF의 예시

[2685] 실시예 #FFFF.1: 4-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄아미드



[2686]

[2687] 에틸 4-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄오에이트(0.080g, 0.217mmol, 제조 #25 및 (E)-에틸 4-(디에톡시포스포닐)부트-2-에노에이트로부터 III, W를 사용하여 제조됨) 및 암모니아(MeOH 중 7N, 6.2mL, 43.3mmol). 상기 반응 용기를 밀봉시키고, 약 85°C로 가열하였다. 약 2일 후, 상기 관을 실온으로 냉각시키고, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 4-((3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄아미드(0.074g, 100%)를 고체로서 수득하였고, 이것

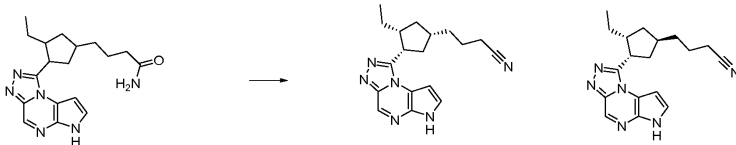
을 추가로 정제하지 않고 사용하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 0.50$ 분; MS m/z : 341 (M+H)⁺.

[2688] 일반적 공정 GGGG: 1급 아미드로부터 니트릴의 형성

[2689] 유기 용매(예: DCM, THF, DCE, 바람직하게는 DCM) 중의 1급 아미드(바람직하게는 1당량)의 용액에 탈수제(예: TFAA 또는 SOCl₂, 바람직하게는 TFAA)(1-20당량, 바람직하게는 10당량)를 첨가한다. 10 내지 60°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-20시간(바람직하게는 약 4시간) 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축한다.

[2690] 일반적 공정 GGGG의 예시

[2691] 실시예 #GGGG.1: 4-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄니트릴 및 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄니트릴



[2692]

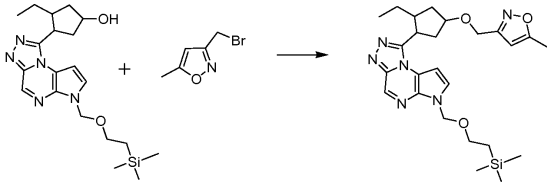
[2693] DCM(3mL) 중의 4-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄아미드 (0.090g, 0.264mmol, 실시예 #FFFF.1)의 용액에 TFAA(0.373mL, 2.64mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 키랄 제조용 HPLC(표 2, 방법 33)에 의해 정제하여 4-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄니트릴(0.013g, 15%)($r_t = 16.1$ 분, or = 음성)(LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.79$ 분; MS m/z : 323 (M+H)⁺) 및 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)부탄니트릴(0.010g, 12%)($R_t = 13.7$ 분, or = 음성)(LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.79$ 분; MS m/z : 323 (M+H)⁺)을 고체로서 제공하였다.

[2694] 일반적 공정 HHHH: KOH 또는 NaOH 및 TBAB에 의한 O-알킬화

[2695] 알코올(바람직하게는 1당량)에 수성 염기(예: 50% w/v KOH 또는 50% w/v NaOH, 1-60당량, 바람직하게는 11-24당량) 및 용매(예: 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 1,4-디옥산)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 45-100°C(바람직하게는 약 70°C)로 가열한다. 상기 반응 혼합물에 알킬 할라이드 또는 메실레이트(1-30당량, 바람직하게는 8-16당량) 및 TBAB(0.05-2당량, 바람직하게는 0.08-1.6당량)를 첨가하고, 약 8-48시간(바람직하게는 약 24시간) 동안 교반한다. 달리, 첨가 순서를 반대로 할 수도 있다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 임의로 추가량의 염기(예: 50% w/v 수성 KOH 또는 50% w/v 수성 NaOH, 1-60당량, 바람직하게는 11-24당량), 용매(예: 1,4-디옥산 또는 THF 바람직하게는 1,4-디옥산), 알킬 할라이드 또는 메실레이트(1-30당량, 바람직하게는 8-16 당량) 및/또는 TBAB(0.05-2당량, 바람직하게는 0.08-1.5당량)를 첨가하고서, 상기 반응물을 약 2-48시간(바람직하게는 약 8-24시간) 동안 약 25-100°C(바람직하게는 약 70°C)에서 다시 가열할 수 있다. 이 과정을 반응이 더 이상 진행되지 않을 때까지 반복한다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 임의로 물 또는 염수의 첨가와 함께 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가하고, 층을 분리한다. 이어서, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수 또는 물로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다. 방법 2: 침전물을 함유하는 반응 혼합물을 여과할 수 있다. 상기 여액에 임의로 물 또는 염수의 첨가와 함께 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수 또는 물로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 또는 경사분리하고, 감압하에 농축한다.

[2696] 일반적 공정 HHHH의 예시

[2697] 제조 #HHHH.1: 3-(((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)메틸)-5-메틸이속사졸



[2698]

[2699]

3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀(0.072g, 0.179mmol, 실시예 #35, 단계 H), 수성 KOH(50% w/v 0.118g, 2.10mmol) 및 1,4-디옥산(0.1mL)의 혼합물을 약 70°C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물에 3-(브로모메틸)-5-메틸이속사졸(0.063g, 0.359mmol, Maybridge) 및 TBAB(0.004g, 0.01mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 3-(브로모메틸)-5-메틸이속사졸(0.063g, 0.36mmol, Maybridge) 및 수성 KOH(50% w/v 0.118g, 2.10mmol)를 첨가하고 약 24시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(10mL) 및 물(5mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)메틸)-5-메틸이속사졸(0.064g, 72%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.58분; MS m/z: 497 (M+H)⁺.

[2700]

일반적 공정 IIII: 메실레이트의 형성

[2701]

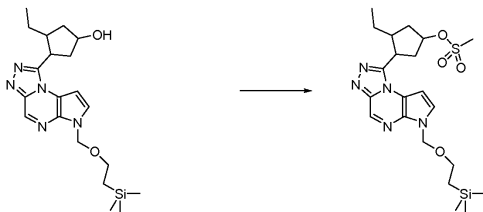
유기 용매(예: DCM) 중의 알코올(바람직하게는 1당량)의 용액에 약 0-40°C(바람직하게는 실온)에서 유기 염기(예: TEA 또는 후니그 염기)(1-4당량, 바람직하게는 2당량)를 첨가한 다음, 이 온도에서 메실 클로라이드(1-2당량 바람직하게는 1.1당량)를 적가한다. 상기 반응 혼합물이 실온 이하로 냉각된 경우, 이것을 이 온도에서 약 1-3시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 교반한 다음, 밤새 교반하면서 임의로 주위 온도까지 승온시킨다. 상기 생성물을 하기 방법들 중 하나에 의해 후처리할 수 있다. 1) 반응 혼합물을 농축한다. 2) 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축한다.

[2702]

일반적 공정 IIII의 예시

[2703]

제조 #IIII.1: 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 메탄설포네이트



[2704]

[2705]

메실 클로라이드(0.067mL, 0.866mmol)를 DCM(8mL) 중의 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀(0.316g, 0.787mmol, 실시예 #35 단계 H) 및 TEA(0.219mL, 1.57mmol)의 용액에 적가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 0 내지 60% EtOAc)에 의해 정제하여 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 메탄설포네이트(0.29g, 77%)를 백색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.53분; MS m/z 480 (M+H)⁺.

[2706]

일반적 공정 JJJJ: 친핵체에 의한 알킬 메실레이트, 토실레이트 또는 할라이드의 치환

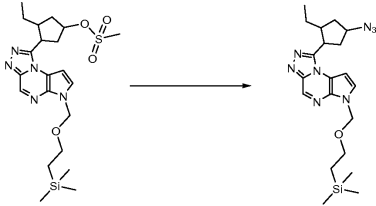
[2707]

환저 플라스크에 알킬 메실레이트, 토실레이트 또는 할라이드(바람직하게는 1당량) 및 유기 용매(예: DMF, DMA, NMP 또는 DMSO, 바람직하게는 DMF)를 충전시킨다. 상기 반응 플라스크에 친핵체(예: 비제한적으로 아지드, 시아나이드, 티오아세테이트, 피라졸 및 트리아졸)(1-10당량, 바람직하게는 5.0당량)의 나트륨 염 또는 칼륨 염(바람직하게는 나트륨 염)을 나누어 첨가한다. 상기 친핵체가 아직 나트륨 염 또는 칼륨 염이 아닌 경우, 염기(예: 광유 중 60% NaH)(1-10당량, 바람직하게는 사용되는 친핵체에 대한 등물량)를 첨가한다. 상기 혼합물을

약 10-100℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 20시간) 동안 교반한다. HPLC, LC/MS 또는 TLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 사용된 친핵체 및/또는 염기 추가량(사용된 초기량의 5-300%, 바람직하게는 10%)를 첨가할 수 있고, 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 계속 반응시킨다. 상기 반응물을 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM, 바람직하게는 EtOAc) 및 물 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 제공한다.

[2708] 일반적 공정 JJJJ의 예시

[2709] 제조 #JJJ.1: 1-((1S,2R,4R)-4-아지도-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[2710]

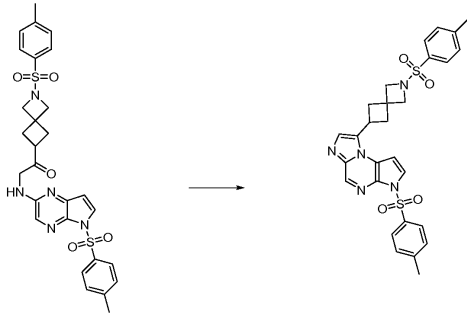
[2711] 환저 플라스크에 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 메탄설포네이트(0.83g, 1.7mmol, 제조 #III.1) 및 DMF(7.0mL)를 충전시켰다. 상기 반응 플라스크에 아지드화나트륨(0.56g, 8.6mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 20시간 동안 교반하였다. 또 다른 부분의 아지드화나트륨(0.056g, 0.86mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(20mL) 및 물(20mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 1-(4-아지도-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.65g, 88%)을 갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.85분; MS m/z: 427 (M+H)⁺.

[2712] 일반적 공정 KKKK: TFAA 또는 PFPAA를 사용하는 xg케톤의 폐환

[2713] 임의로 유기 용매(예: 아세토니트릴 또는 DCM, 바람직하게는 아세토니트릴)에 용해된 케톤(바람직하게는 1당량)에 약 0℃ 내지 50℃(바람직하게는 주위 온도)에서 TFA/TFAA(2-100당량/10-60당량, 바람직하게는 2당량/10당량) 또는 PFPAA(2-30당량, 바람직하게는 10당량) 또는 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판산/PFPAA(1-10당량/5-50당량, 바람직하게는 2당량/10당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 승온시키고, 약 0℃ 내지 약 80℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 0.5-48시간(바람직하게는 약 2-4시간) 동안 교반한다. 반응을 완결시키기 위해 추가의 TFAA 또는 PFPAA(2-10당량)를 첨가할 수 있다. 반응을 퀸칭시키기 위해 MeOH를 임의로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축한다. 달리, 상기 조약한 혼합물을 임의로 농축한 후, 무기 염기(예: 수성 NaHCO₃ 또는 K₂CO₃)의 수용액 및 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 사이에 분배시킬 수도 있다. 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매(예: EtOAc 및/또는 DCM)로 추가로 추출한다. 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2714] 일반적 공정 KKKK의 예시

[2715] 제조 #KKKK.1: 3-토실-8-(2-토실-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[2716]

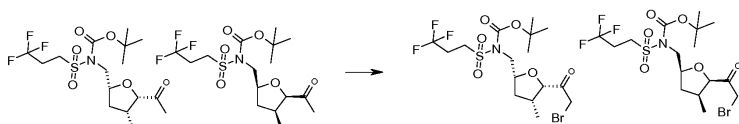
[2717] MeCN(5mL) 중의 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)-1-(2-토실-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에탄온 (0.631g, 1.089mmol, 2-토실-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실산[문헌(참조: J. Org. Chem, 2010, 75, 5941)에 기재된 바와 같이 제조됨] 및 트리메틸실릴 디아조메탄과 함께 R; 실시예 #3 단계 E와 함께 S; TFA와 함께 E를 사용하여 제조됨)의 용액에 PFPAA(2.15mL, 10.9mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 2시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM(30mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(50mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 30mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 상기 조약한 재료를 헵탄 중의 50-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3-토실-8-(2-토실-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.467g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.53분; MS m/z 562 (M+H)⁺.

[2718] 일반적 공정 LLLL: 케톤 또는 알데하이드로부터 브로모케톤의 형성

[2719] 약 -20 내지 20°C(바람직하게는 약 0°C)에서 유기 용매(DCM 또는 DCE, 바람직하게는 DCM) 중의 케톤 또는 알데하이드(바람직하게는 1당량)에 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 DIEA, 1-20당량, 바람직하게는 5-10당량)를 첨가한 다음, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(1-8당량, 바람직하게는 4.5당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 동일한 온도에서 약 0.5 내지 6시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한다. 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 임의로 첨가한다. 수성 용액(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 물)을 첨가한다. 층을 분리하고, 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 추출하고, 유기 층 또는 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 TMS-보호된 에놀 중간체를 수득한다. 상기 중간체를 약 -20 내지 60°C(바람직하게는 실온)에서 유기 용매(DCM 또는 DCE, 바람직하게는 DCM)에 용해시키고, 무기 염기(예: NaHCO₃ 또는 Na₂CO₃, 바람직하게는 NaHCO₃, 1-20당량, 바람직하게는 4당량) 및 NBS(1-3당량, 바람직하게는 1당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 동일한 온도에서 약 1-48시간(바람직하게는 약 18시간) 동안 교반한다. 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 용액(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 물)을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2720] 일반적 공정 LLLL의 예시

[2721] 제조 #LLLL.1: 3급-부틸-(시스-5-(2-브로모아세틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸(3,3,3-트리플루오로프로필설포닐)카바메이트



[2722]

[2723] 약 0°C에서 DCM(5mL) 중의 3급-부틸(시스-5-아세틸-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸(3,3,3-트리플루오로프로필설포닐)카바메이트(0.54g, 1.3mmol, 제조 #MMMM.1로부터 M.1을 사용하여 제조됨)의 용액에 DIEA(2.03mL, 11.6mmol) 및 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(1.06mL, 5.82mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 0°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃(10mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(2 x

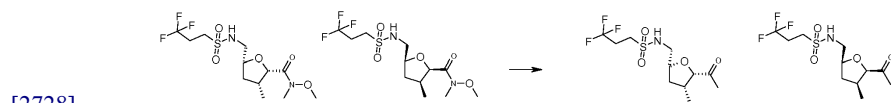
10mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM(5mL) 및 NaHCO₃(0.435g, 5.17mmol)에 용해시키고, NBS(0.230g, 1.294mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(30mL) 및 DCM(30mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 DCM(2 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 생성물을 헵탄 중의 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸-(시스-5-(2-브로모아세틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸(3,3,3-트리플루오로프로필설포닐)카바메이트(0.472g, 73%)를 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.76분; MS m/z: 494, 496 (M-H)⁻.

[2724] 일반적 공정 MMM: 바인랩 아미드로부터 케톤의 형성

[2725] 유기 용매(예: DCM, MeCN, 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 THF) 중의 바인랩 아미드(바람직하게는 1당량)에 약 -30 내지 40℃(바람직하게는 약 -10℃)에서 그리냐드 또는 알킬 리튬 시약(1-10.0당량, 바람직하게는 6당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -30 내지 40℃(바람직하게는 약 -10℃)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 5시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 수성 산(예: 수성 HCl) 및 이어서 물로 킨칭시키고, 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM) 및 물 사이에 분배시킨다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 유기 용매로 추출하고, 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척할 수 있다. 유기 층을 임의로 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축한다.

[2726] 일반적 공정 MMM의 예시

[2727] 제조 #MMM.1: N-((시스-5-아세틸-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포나미드



[2728]

[2729] THF(5mL) 중의 시스-N-메톡시-N,3-디메틸-5-((3,3,3-트리플루오로프로필설포나미도)메틸)테트라하이드로푸란-2-카복사미드(0.70g, 1.9mmol, 제조 #43으로부터 HCl과 함께 E; 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(Matrix)와 함께 K; NaOH와 함께 Z; N,0-디메틸하이드록실아민 염산과 함께 H를 사용하여 제조됨)의 용액에 약 -10℃에서 메틸마그네슘 브로마이드(Et₂O 중 3N, 3.86mL, 11.6mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -10℃에서 약 5시간 동안 교반하였다. 수성 HCl(1N, 9.66mL, 9.66mmol)을 첨가하여 반응물을 킨칭시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL) 및 DCM(20mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하였다. 상기 생성물을 헵탄 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((시스-5-아세틸-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포나미드(0.57g, 93%)를 투명한 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.02 분; MS m/z: 318 (M+H)⁺.

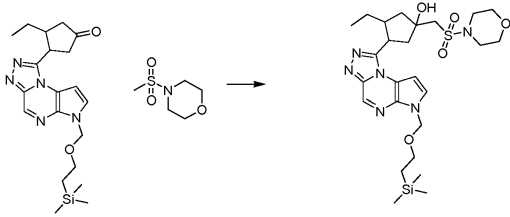
[2730] 일반적 공정 NNNN: 케톤으로부터 β-하이드록시설포나미드의 형성

[2731] 약 -20 내지 20℃(바람직하게는 약 0℃)에서 유기 용매(DCM 또는 THF, 바람직하게는 THF) 중의 임의로 치환된 메틸 설포나미드(1-8당량, 바람직하게는 1.5당량)에 알킬 리튬 시약(예: n-BuLi, t-BuLi 또는 LDA, 바람직하게는 n-BuLi, 1-20당량, 바람직하게는 1-2당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 -20 내지 20℃(바람직하게는 약 0℃)에서 약 0.5-72시간(바람직하게는 약 1시간) 시간 동안 교반한다. 수득된 용액을 약 -20 내지 20℃(바람직하게는 약 0-5℃)에서 유기 용매(DCM 또는 THF, 바람직하게는 THF) 중의 케톤(바람직하게는 1.0당량)의 용액에 적가한다. 상기 반응물을 약 -20 내지 20℃(바람직하게는 약 0-5℃)에서 약 1-72시간(바람직하게는 약 48시간) 동안 교반한다. 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 수성 용액(예: 포화 수성 NaHCO₃ 또는 물)을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2732] 일반적 공정 NNNN의 예시

[2733] 제조 #NNNN.1: 3-에틸-1-(모르폴리노설포닐메틸)-4-(6-((2-(트리메틸실릴) 에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-

e)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀



[2734]

[2735]

약 0℃에서 THF(4mL) 중의 4-(메틸설포닐)모르폴린(0.217g, 1.314mmol, 제조 #41)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5M, 0.53mL, 1.3mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 수득된 용액을 약 0℃에서 THF(4mL) 중의 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀(0.350g, 0.876mmol, 실시예 #35 단계 G)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉장고에서 약 48시간 동안 약 4℃로 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(5mL) 및 DCM(5mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 용액을 DCM(2 x 5mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하였다. 상기 생성물을 0-2% MeOH/DCM의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 이어, RP-HPLC(표 1, 방법 1)에 의해 정제하여 3-에틸-1-(모르폴리노설포닐메틸)-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀(0.17g, 34%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.32$ 및 2.42 분; MS m/z : 565 (M+H)⁺.

[2736]

일반적 공정 0000: 카보네이트의 형성

[2737]

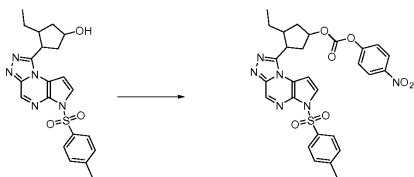
약 -20℃ 내지 80℃(바람직하게는 주위 온도)에서 유기 용매(바람직하게는 피리딘) 중의 알코올(바람직하게는 1당량)에 DMAP(0.1-5당량, 바람직하게는 0.3당량) 및 클로로포름에이트(1-10당량, 바람직하게는 2당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -20℃ 내지 80℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 1-16시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하거나 임의로 여과하고, 유기 용매(바람직하게는 EtOAc)로 희석시키고, 물 및 수성 염기(예: 포화 수성 Na₂CO₃ 또는 NaHCO₃) 또는 포화 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2738]

일반적 공정 0000의 예시

[2739]

제조 #0000.1: (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀 4-니트로페닐 카보네이트



[2740]

[2741]

피리딘(10mL) 중의 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀(1.20g, 2.82mmol, 실시예 #41, 단계 N)이 풍부한 스칼레믹(scalemic) 혼합물에 DMAP(0.103g, 0.846mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포름에이트(0.853g, 4.23mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하고, DCM 중의 0-30% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀 4-니트로페닐 카보네이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(0.72g, 43%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.64$ 분; MS m/z : 591 (M+H)⁺.

[2742]

일반적 공정 PPPP: 카바메이트의 형성에 이은 설포나미드 가수분해

[2743]

약 -20 내지 60℃(바람직하게는 주위 온도)에서 유기 용매(바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 카보네이트(바람직하게는 1당량)에 아민(2-10당량, 바람직하게는 5당량) 및 임의로 DMAP(0-5당량, 바람직하게는 0당량)를 첨가한다. 약 1-16시간(바람직하게는 약 1시간) 후, 수성 수산화나트륨(1-2N, 바람직하게는 1N; 1-10당량, 바람직하게는 4당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 25-100℃(바람직하게는 약 60℃)에서 약 10분-5시간(바람직하게는

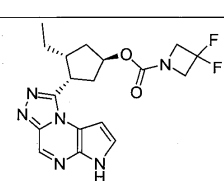
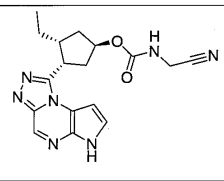
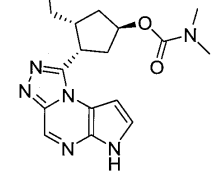
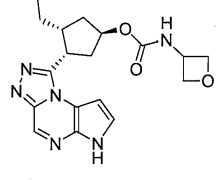
약 30분) 동안 교반하고, 상기 반응물을 가열한 경우에는, 주위 온도로 냉각시킨다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하거나, 층을 분리하고, 수성 층을 유기 용매(바람직하게는 DCM)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 물, 수성 염기(예: 포화 수성 Na₂CO₃ 또는 NaHCO₃) 또는 포화 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 감압하에 농축한다.

[2744] 제조 #PPPP.1: (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 사이클로프로필카바메이트

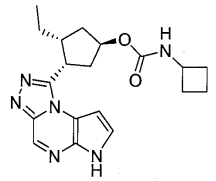
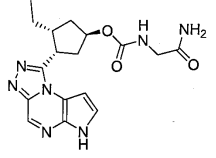
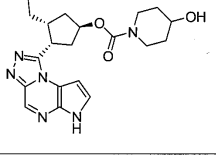
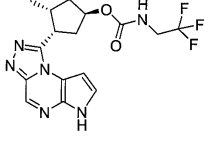
[2745] 

[2746] 1,4-디옥산(1.5mL) 중의 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(실시예 #41 단계 0, 0.211g, 0.357mmol)가 풍부한 스칼레믹 혼합물에 사이클로프로필아민(0.102g, 1.79mmol)을 첨가하였다. 약 1시간 후, 1N 수성 수산화나트륨(1.5mL, 1.5mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 약 60°C에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3 x 5mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc 중의 0-10% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 사이클로프로필카바메이트(0.085g, 67%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.73분; MS m/z: 355 (M+H)⁺.

표 PPPP.1 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(실시예 #41 단계 0)가 풍부한 스칼레믹 혼합물로부터 제조된 실시예

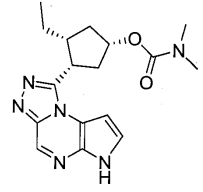
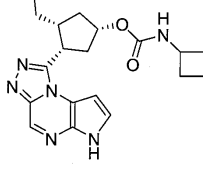
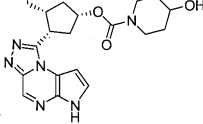
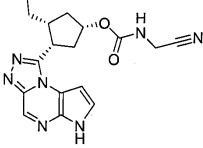
아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 [Matrix]		PPPP.1.1	1.94 (b)	391
2-아미노아세토니트릴		PPPP.1.2	1.64 (b)	354
디메틸아민		PPPP.1.3	1.75 (b)	343
옥세탄-3-아민		PPPP.1.4	1.54 (b)	371

[2747]

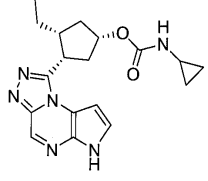
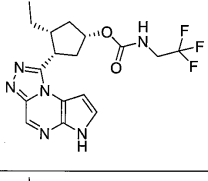
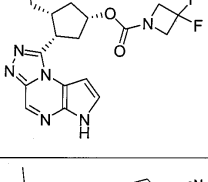
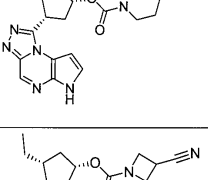
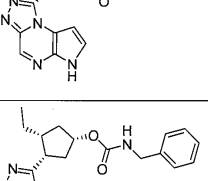
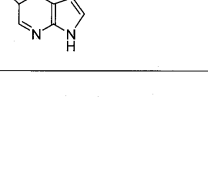
아민	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사이클로부탄아민		PPPP.1.5	1.89 (b)	369
2-아미노아세트나이트릴		PPPP.1.6	1.42 (b)	372
피페리딘-4-올		PPPP.1.7	1.39 (b)	399
2,2,2-트리플루오로에탄아민		PPPP.1.8	1.80 (b)	397

[2748]

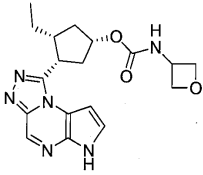
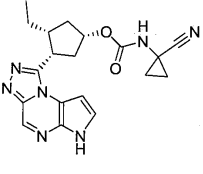
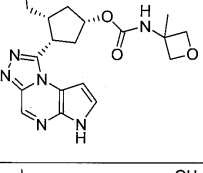
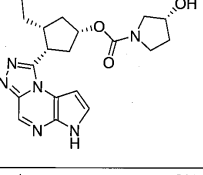
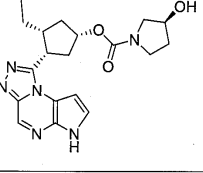
표 PPPP.2 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 사이클로부틸카보네이트(실시예 #42 단계 N)가 풍부한 스칼레믹 혼합물로부터 제조된 실시예

아민	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
디메틸아민		PPPP.2.1	1.66 (b)	343
사이클로부탄아민		PPPP.2.2	1.17 (c)	369
피페리딘-4-올		PPPP.2.3	1.63 (b)	399
2-아미노아세토니트릴		PPPP.2.4	1.67 (b)	354

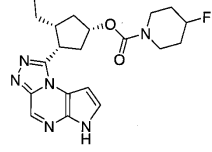
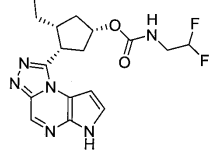
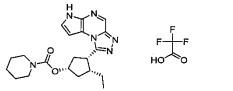
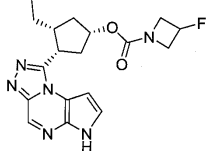
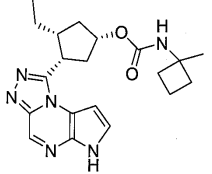
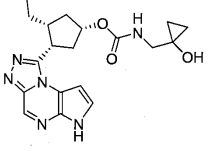
[2749]

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
사이클로프로판아민		PPPP.2.5	1.75 (b)	355
2,2,2-트리플루오로에탄아민		PPPP.2.6	1.90 (b)	397
3,3-디플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 [Matrix]		PPPP.2.7	1.91 (b)	391
피페리딘-4-카보니트릴		PPPP.2.8	1.81 (b)	408
아제티딘-3-카보니트릴 하이드로클로라이드 [Astatech]		PPPP.2.9	1.76 (b)	380
페닐메탄아민		PPPP.2.10	2.01 (b)	405

[2750]

아민	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
옥세탄-3-아민		PPPP.2.11	1.62 (b)	371
1-아미노사이클로프로판카보니트릴 하이드로클로라이드 [Astatech]		PPPP.2.12	1.77 (b)	380
3-메틸옥세탄-3-아민 [Synthonix]		PPPP.2.13	1.69 (b)	385
(R)-피롤리딘-3-올		PPPP.2.14	1.62 (b)	385
(S)-피롤리딘-3-올		PPPP.2.15	1.61 (b)	385

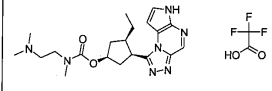
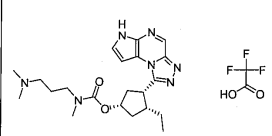
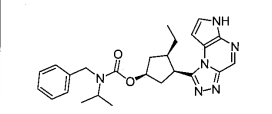
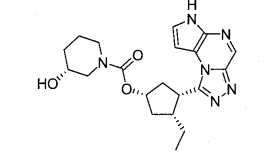
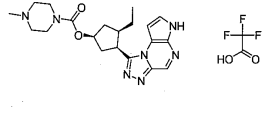
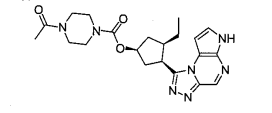
[2751]

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-플루오로피페리딘 하이드로클로라이드		PPPP.2.16	1.92 (b)	401
2,2-디플루오로에탄아민 [Matrix]		PPPP.2.17	1.82 (b)	379
피페리딘		PPPP.2.18	1.41 (v)	383
3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 [Acesys]		PPPP.2.19	1.81 (b)	373
1-메틸사이클로부탄아민 [Matrix]		PPPP.2.20	1.98 (b)	383
1-(아미노메틸)사이클로프로판올 [ChemPacific]		PPPP.2.21	1.72 (b)	385

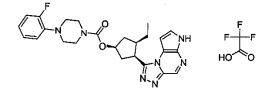
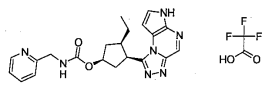
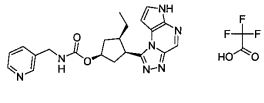
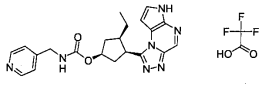
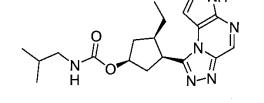
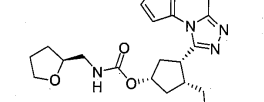
[2752]

아민	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-메틸옥세탄-3-아민 [Synthonix]		PPPP.2.22	1.68 (b)	385
(3-메틸옥세탄-3-일)메탄아민 [Synthonix]		PPPP.2.23	1.68 (b)	399
2-메틸프로판-2-아민		PPPP.2.24	0.81 (u)	371
2,2-디메틸프로판-1-아민		PPPP.2.25	0.84 (u)	385
2-메톡시에탄아민		PPPP.2.26	0.66 (u)	373
(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)메탄아민		PPPP.2.27	0.96 (u)	541

[2753]

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N1,N1,N2-트리메틸에탄-1,2-디아민		PPPP.2.28	0.56 (u)	400
N1,N1,N3-트리메틸프로판-1,3-디아민		PPPP.2.29	0.59 (u)	414
N-벤질프로판-2-아민		PPPP.2.30	0.92 (u)	447
(R)-피페리딘-3-올		PPPP.2.31	0.70 (u)	399
1-메틸피페라진		PPPP.2.32	0.53 (u)	398
1-(피페라진-1-일)에탄올		PPPP.2.33	0.66 (u)	426

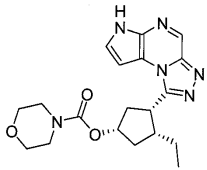
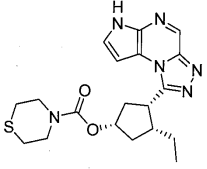
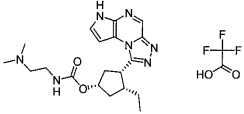
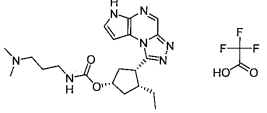
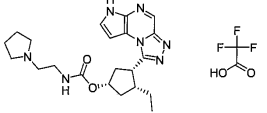
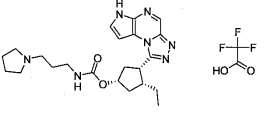
[2754]

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(2-플루오로페닐)피페라진		PPPP.2.34	0.89 (u)	478
피리딘-2-일메탄아민		PPPP.2.35	0.54 (u)	406
피리딘-3-일메탄아민		PPPP.2.36	0.54 (u)	406
피리딘-4-일메탄아민		PPPP.2.37	0.54 (u)	406
2-메틸프로판-1-아민		PPPP.2.38	0.80 (u)	371
(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메탄아민		PPPP.2.39	0.71 (u)	399

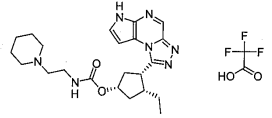
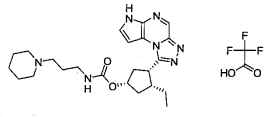
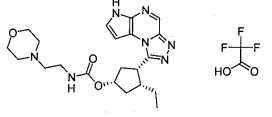
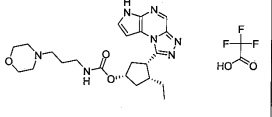
[2755]

아민	생성물	실시예 #	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메탄아민		PPPP.2.40	0.71 (u)	399
3-(사이클로프로필아미노)프로판니트릴		PPPP.2.41	0.72 (u)	408
디이소부틸아민		PPPP.2.42	0.97 (u)	427
아제티딘		PPPP.2.43	0.72 (u)	355
2-메톡시-N-메틸에탄아민		PPPP.2.44	0.72 (u)	387

[2756]

아민	생성물	실시예 #	R _f 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
모르폴린		PPPP.2.45	0.70 (u)	385
티오모르폴린		PPPP.2.46	0.78 (u)	401
N1,N1-디메틸에탄-1,2-디아민		PPPP.2.47	0.53 (u)	386
N1,N1-디메틸프로판-1,3-디아민		PPPP.2.48	0.54 (u)	400
2-(피롤리딘-1-일)에탄아민		PPPP.2.49	0.55 (u)	412
3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-아민		PPPP.2.50	0.56 (u)	426

[2757]

아민	생성물	실시에 #	R _t 분 (표 2, 방법)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(피페리딘-1-일)에탄아민		PPPP.2.51	0.57 (u)	426
3-(피페리딘-1-일)프로판-1-아민		PPPP.2.52	0.58 (u)	440
2-모르폴리노에탄아민		PPPP.2.53	0.54 (u)	428
3-모르폴리노프로판-1-아민		PPPP.2.54	0.55 (u)	442

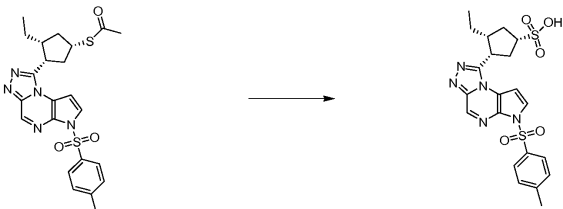
[2758]

[2759] 일반적 공정 QQQQ: 알킬 티오아세테이트의 알킬 설포산으로의 산화

[2760] 알킬 티오아세테이트(바람직하게는 1당량) 및 포름산(30-100당량, 바람직하게는 36당량)의 혼합물에 수성 H₂O₂(~30%, 3-10당량, 바람직하게는 5당량)를 적가한다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 1-8시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 교반한다. 상기 반응물을 포화 수성 Na₂S₂O₃로 킨칭시키고, 유기 용매(예: DCM)로 추출한다. 유기 추출물을 감압하에 농축한다. 수득된 잔류물을 임의로 유기 용매(예: EtOAc) 및 염수 사이에 분배시킨다. 수성 추출물을 감압하에 농축하고, 수득된 잔류물을 임의로 유기 용매 또는 유기 용매들의 혼합물(예: MeOH, DCM 또는 MeOH/DCM, 바람직하게는 MeOH/DCM) 중에서 연화시키고, 여과한다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 임의로 정제한다.

[2761] 일반적 공정 QQQQ의 예시

[2762] 제조 #QQQQ.1: (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-설포산



[2763]

[2764] S-(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 에탄티오에이트(0.28g, 0.58mmol, 제조 #25, 단계 E 및 DIBAL-H로부터 P를; 칼륨 티오아세테이트와 함께 IIII 및 JJJJ를 사용하여 제조됨) 및 포름산(0.80mL, 20.8mmol)의 혼합물에 수성 H₂O₂(~30%, 0.30mL, 2.9mmol)를 적가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 Na₂S₂O₃(25mL)로 킨칭시키고, DCM(2 x 25mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 감압하에 농축하였다. 수득된 잔류물을

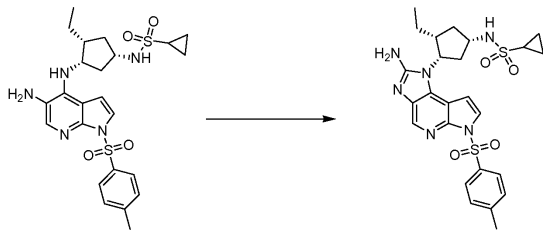
EtOAc 및 염수(각 25mL) 사이에 분배시켰다. 수성 추출물을 감압하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 MeOH/DCM(1:1, 50mL)에 부분적으로 용해시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 RP-HPLC(표 1, 방법 y)에 의해 정제하여 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-설폰산(0.058g, 20%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.60$ 분; MS m/z : 490 (M+H)⁺.

[2765] 일반적 공정 RRRR: 브롬화시안에 의한 디아민의 폐환

[2766] 유기 용매(예: MeOH 또는 EtOH, 바람직하게는 MeOH) 중의 치환된 디아민(1당량)의 혼합물에 브롬화시안 또는 MeCN 중의 브롬화시안(1-10당량, 바람직하게는 8.0당량)을 첨가한다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거한다.

[2767] 일반적 공정 RRRR의 예시

[2768] 제조 #RRRR.1*: N-((1S,3S,4R)-3-(2-아미노-6-토실이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[2769]

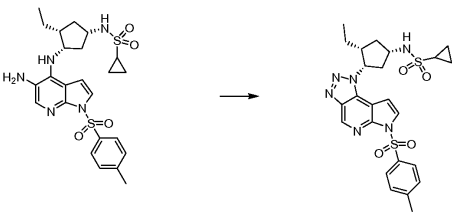
[2770] MeOH(3.0mL) 중의 N-((1S,3S,4R)-3-(5-아미노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.200g, 0.301mmol, 실시예 #23 단계 I)의 용액에 브롬화시안(MeCN 중 5M, 0.482mL, 2.41mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3S,4R)-3-(2-아미노-6-토실이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.11g, 67%)를 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.00$ 분; MS m/z : 543 (M+H)⁺.

[2771] 일반적 공정 SSSS: NaNO₂에 의한 디아민의 폐환

[2772] 디아민(바람직하게는 1당량) 및 산성 수용액(예: 물 중 6M HCl)의 혼합물을 약 0°C로 냉각시킨다. 이어서, NaNO₂ 수용액(1-5당량, 바람직하게는 1-2당량)을 첨가하고, 상기 반응물을 약 0°C에서 약 1-6시간(바람직하게는 약 2-3시간) 동안 유지시킨 다음, 실온으로 서서히 승온시키거나, 첨가 직후에 실온으로 서서히 승온시킨다. 약 1-18시간(바람직하게는 약 12-16시간) 후, 상기 반응물을 물로 세척하면서 여과하여 고체를 수집한다.

[2773] 일반적 공정 SSSS의 예시

[2774] 제조 #SSSS.1*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실피롤로[2,3-b][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[2775]

[2776] N-((1S,3S,4R)-3-(5-아미노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.15g, 0.23mmol, 실시예 #23 단계 I) 및 수성 HCl(6N, 1.0mL, 6.00mmol)의 혼합물을 약 0°C로 냉각시켰다. 물(0.2mL) 중의 NaNO₂(0.022g, 0.32mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 반응물을 약 0°C에서 교반하였다. 약 3시간 후, 상기 반응물을 실온으로 승온시켰다. 약 15.5시간 후, 상기 반응물을 물(10mL)로 세척하면서 진

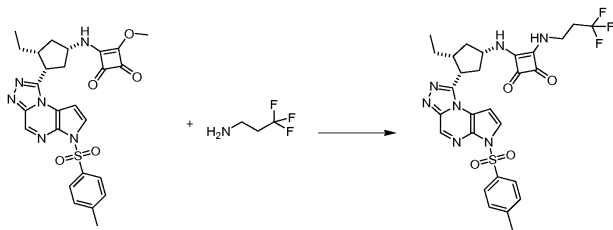
공 여과에 의해 여과하여 황색 고체를 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM 중의 0-20% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실피롤로[2,3-b][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.088g, 74%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.44$ 분; MS m/z : 529 (M+H)⁺.

[2777] 일반적 공정 TTTT: 스쿠아라미드의 형성

[2778] 3-아미노-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(바람직하게는 1당량), 아민(1-5당량, 바람직하게는 2당량), 유기 염기(예: DIEA 또는 TEA)(1-10당량, 바람직하게는 DIEA 5-6당량) 및 적합한 유기 용매(예: MeOH 또는 DCE, 바람직하게는 MeOH)의 혼합물을 약 40 내지 65°C(바람직하게는 약 50°C)에서 가열한다. 약 1-24시간(바람직하게는 약 12-18시간) 후, 상기 반응물을 물로 세척하면서 여과하여 고체를 수집한다.

[2779] 일반적 공정 TTTT의 예시

[2780] 제조 #TTTT.1*: 3-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온



[2781]

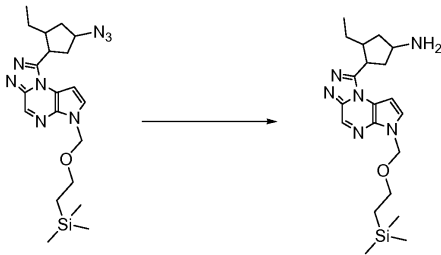
[2782] 3-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(0.090g, 0.17mmol, 제조 #29), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민 하이드로클로라이드(0.050g, 0.337mmol, Fluorochem Limited), DIEA(0.18mL, 1.0mmol) 및 MeOH(1.2mL)의 혼합물을 약 50°C에서 가열하였다. 약 18시간 후, 상기 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 고체를 MeOH(약 3-5mL)로 세척하면서 진공 여과를 통해 수집한 다음, 약 60°C의 진공 오븐에서 건조시켜 3-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온(0.083g, 79%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.27$ 분; MS m/z : 616 (M+H)⁺.

[2783] 일반적 공정 UUUU: 아지드의 아민으로의 환원

[2784] 적합한 유기 용매(예: THF 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 THF) 및 물 중의 아지드(바람직하게는 1당량)의 용액에 트리페닐포스핀(1-2당량, 바람직하게는 1.2당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 실온 내지 80°C(바람직하게는 약 45°C)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 7시간) 동안 교반한다. 가열한 경우에는, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 상기 반응 혼합물을 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1. 반응 혼합물을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc)에 희석시키고, 물을 첨가한다. 층을 분리하고, 유기 용액을 임의로 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 또는 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거한다. 방법 2. 반응 혼합물을 감압하에 농축한다.

[2785] 일반적 공정 UUUU의 예시

[2786] 제조 #UUUU.1: 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민



[2787]

[2788]

환자 플라스크에 1-(4-아지도-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.650g, 1.52mmol, 제조 #25로부터 NaOH와 함께 D; NaBH₄와 함께 KK; P; NaN₃과 함께 IIII; JJJJ를 사용하여 제조됨), THF(8.0mL) 및 물(1.6mL)을 충전시켰다. 상기 플라스크에 트리페닐포스핀(0.480g, 1.83mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 7시간 동안 약 45°C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20mL) 및 물(15mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여, 방치시 응고되는 오일을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 1-10% DCM/MeOH/DEA(900:90:10)의 구배로 용리시키는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축하여 오일을 수득한 다음, 이것을 진공 펌프에서 밤새 건조시켜 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민을 점성 오일(0.49g, 80%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.85분; MS m/z 401 (M+H)⁺.

[2789]

일반적 공정 VVVV: 헤테로아릴 할라이드로부터 케톤의 형성

[2790]

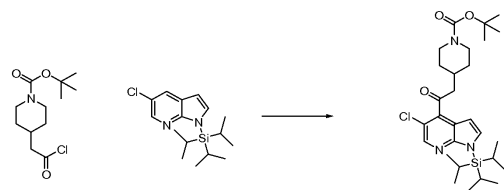
약 -100°C 내지 0°C(바람직하게는 약 -78°C)에서 유기 용매(예: THF) 중의 헤테로아릴 할라이드(바람직하게는 1당량)의 용액에 알킬 리튬 염기(1-2당량)(바람직하게는 3급-부틸리튬, 1.3당량)를 적가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -100°C 내지 0°C(바람직하게는 약 -78°C)에서 약 15분 내지 5시간(바람직하게는 약 1시간) 동안 교반한다. 아실화제(예: 산 클로라이드, 바인랩 아마이드 또는 아실이미다졸, 예를 들면, 바람직하게는 산 클로라이드, 1-3당량, 바람직하게는 1.5당량)의 용액. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에 도달하도록 하고, 물을 첨가한다. 층을 분리한 다음, 수성 층을 유기 용매(예: DCM 또는 EtOAc)로 추출한다. 이어서, 합한 유기 층을 물 및/또는 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 또는 NaSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다.

[2791]

일반적 공정 VVVV의 예시

[2792]

제조 #VVVV.1: 3급-부틸 4-(2-(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트



[2793]

[2794]

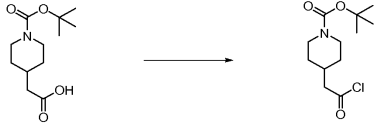
약 -78°C에서 THF(5.5mL) 중의 5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.338g, 1.09mmol, Adesis)의 용액에 2급-부틸리튬(1.015mL, 1.421mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -78°C에서 약 1시간 동안 교반한 다음, THF(2mL) 중의 3급-부틸 4-(2-클로로-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.429g, 1.64mmol, 제조 #VVVV.1)의 현탁액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -78°C에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 주위 온도에 도달하도록 하였다. 물(5mL)을 첨가하고, 상기 생성물을 DCM(3 x 10mL) 중에서 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 헵탄 중의 0-30% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-(2-(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.147g, 25%)를 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 r) R_t = 3.97분; MS m/z: 534/536 (M+H)⁺

[2795] 일반적 공정 WWWW: 산 클로라이드의 형성

[2796] 유기 용매(예: DCM 또는 DCE, 바람직하게는 DCM) 중의 카복실산(바람직하게는 1당량)의 용액에 염화옥살릴(1-5당량, 바람직하게는 1-2당량) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.05-0.5당량, 바람직하게는 0.1당량)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 0 내지 50℃(바람직하게는 주위 온도)에서 약 30분 내지 15시간(바람직하게는 3시간) 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 추가로 정제하지 않고 후속 단계에 사용한다.

[2797] 일반적 공정 WWWW의 예시

[2798] 제조 #WWW.1: 3급-부틸 4-(2-클로로-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트



[2799]

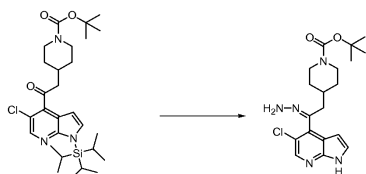
[2800] 주위 온도에서 DCM(79mL) 중의 2-(1-(3급-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)아세트산(3.84g, 15.78mmol)(에틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트(Oakwood)로부터 M, Z를 사용하여 제조됨)의 용액에 염화옥살릴(1.658mL, 18.94mmol) 및 DMF(0.115g, 1.58mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 3급-부틸 4-(2-클로로-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트(4.13g, 100%)를 담황색 고체로서 수득하였다. 상기 생성물을 추가로 정제하지 않고 후속 단계에 사용하였다.

[2801] 일반적 공정 XXXX: 하이드라존의 형성

[2802] 유기 용매(바람직하게는 EtOH) 중의 케톤(바람직하게는 1당량)의 혼합물에 하이드라진(5-100당량, 바람직하게는 45-55당량) 및 아세트산(1-10당량, 바람직하게는 4-6당량)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도 내지 환류 온도(바람직하게는 환류 온도)에서 약 1-24시간(바람직하게는 약 16시간) 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 재료를 유기 용매(예: DCM)에 흡수시키고, 무수 MgSO₄ 또는 NaSO₄로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거한다.

[2803] 일반적 공정 XXXX의 예시

[2804] 제조 #XXX.1: 3급-부틸 4-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-하이드라조노에틸)피페리딘-1-카복실레이트



[2805]

[2806] EtOH(6.4mL) 중의 3급-부틸 4-(2-(5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.00g, 1.87mmol)의 현탁액에 무수 하이드라진(2.94mL, 94.0mmol) 및 AcOH(0.536mL, 9.36mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 재료를 DCM에 흡수시키고, 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하고, DCM(3mL)을 첨가하였다. 상기 고체를 여과에 의해 제거하고, 여액을 DCM 중의 0-10% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, E/Z 이성체의 1/1 혼합물로 이루어진 3급-부틸 4-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-하이드라조노에틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.324g, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 r) R_t = 1.46 및 1.53 분; MS m/z: 392/394 및 392/394 (M+H)⁺.

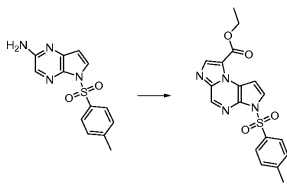
[2807] 일반적 공정 YYYY: α-할로알데하이드에 의한 폐환

[2808] α-할로알데하이드(1-20당량, 바람직하게는 1.5당량) 및 보호된 2-아미노-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량)에 임의로 유기 용매(예: DCE, DMF, 1,4-디옥산, EtOH, n-부탄올 또는 톨루엔, 바람직하게는 n-부탄올 또는 1,4-디옥산)를 산 촉매(예: TsOH 또는 황산)(0.05-0.2당량)의 존재 또는 부재하에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 실온 내지 150℃(바람직하게는 약 90℃)에서 약 30분-72시간(바람직하게는 약 48시간) 동안

교반한다. 임의로, 상기 반응 혼합물을 약 100-150℃(바람직하게는 약 130℃)에서 약 30분-15시간(바람직하게는 약 9시간) 동안 마이크로웨이브 가열 처리할 수 있다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 상기 반응물을 약 25-100℃(바람직하게는 약 70℃)에서 약 2-48시간(바람직하게는 약 8-24시간) 동안 다시 가열 처리할 수 있다. TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우, 유기 용매(예: 1,4-디옥산) 중의 추가 부분 또는 부분들의 α-할로알데하이드(1-20당량, 바람직하게는 2.5당량)를 첨가하고, 약 실온 내지 150℃(바람직하게는 약 125℃)에서 계속 반응시킬 수 있다. 휘발 물질을 감압하에 제거한다. 임의로, 상기 조약한 혼합물을 물, 수성 NH₄Cl 또는 수성 NaHCO₃로 희석시킨다. 상기 생성물을 여과에 의해 단리시킬 수 있거나, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가할 수 있다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 유기 용매(예: EtOAc 및/또는 DCM)로 추출할 수 있다. 합한 유기 층을 임의로 추가의 수성 용액(예: 수성 NH₄Cl, 수성 NaHCO₃, 물 및/또는 염수)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2809] 일반적 공정 YYYY의 예시

[2810] 제조 #YYYY.1: 에틸 3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-카복실레이트



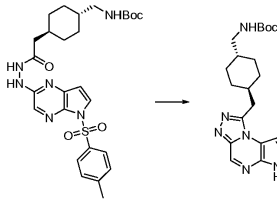
[2811]

[2812] 에틸 2-클로로-3-옥소프로파노에이트(1.60g, 7.65mmol, US 제2009005359A1호에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 1,4-디옥산(10.0mL)의 용액을 질소하에 5-토실-5H-피롤로[3,2-b]피라진-2-아민(1.45g, 5.03mmol, 제조 #E.1.1)에 첨가하였다. 무수 부탄-1-올(30.0mL)을 첨가하고, 환류 응축기를 부착시키고, 장치를 밀봉시켰다. 약 30분 후, 상기 혼합물을 약 80℃로 승온시켰다. 상기 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 에틸 2-클로로-3-옥소프로파노에이트(2.78g, 13.3mmol) 및 1,4-디옥산(5mL)의 용액을 첨가하였다. 약 30분 후, 상기 반응 혼합물을 약 80℃로 승온시켰다. 약 30분 후, 상기 혼합물을 약 125℃로 승온시켰다. 약 48시간 후, 상기 갈색 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 휘발 물질을 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 5-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-카복실레이트(1.16g, 60%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.52분; MS m/z 385 (M+H)⁺.

[2813] 일반적 공정 ZZZZ: SOCl₂에 의한 폐환

[2814] 용매 없이 또는 유기 용매(예: 1,4-디옥산, DCE 또는 톨루엔, 바람직하게는 1,4-디옥산) 중의 용액으로서의 아미드, 우레아, 하이드라지드 또는 케톤(바람직하게는 1당량)에, 임의로 완충 공용매(예: 피리딘 또는 TEA, 바람직하게는 TEA)와 함께, SOCl₂(1.3-200당량, 바람직하게는 3당량)를 용매 없이 또는 유기 용매(예: 1,4-디옥산, DCE 또는 톨루엔) 중의 용액으로서 첨가한다. 임의로, 첨가하는 동안 상기 반응 용기를 약 -10 내지 25℃(바람직하게는 약 0℃)로 냉각시킨다. 달리, 첨가 순서를 반대로 할 수도 있다. 상기 반응 혼합물을 약 0.5 내지 24시간(바람직하게는 약 2시간) 동안 약 30 내지 100℃(바람직하게는 약 80℃)로 승온시킨다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 휘발 물질을 임의로 감압하에 제거하고, 유기 용매(예: DCM, 1,4-디옥산 또는 EtOAc, 바람직하게는 EtOAc)를 첨가한다. 유기 층을, 임의로 냉각시키면서, 수성 용액(예: 수성 HCl, 수성 NaOH, 수성 NaHCO₃, 수성 NH₄Cl, 수성 Na₂CO₃ 또는 물, 바람직하게는 수성 Na₂CO₃)으로 세척하고, 상기 생성물을 상술된 정제 방법들 중의 하나 이상을 사용하여 단리한다. 임의로, 보호 그룹의 후속 제거를 상기 열거된 일반적 공정들을 사용하여 수행할 수 있다.

[2815] 제조 #ZZZZ.1: 3급-부틸(트랜스-4-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로헥실)메틸카바메이트



[2816]

[2817]

염화티오닐(0.030mL, 0.41mmol)을 질소하에 3급-부틸(트랜스-4-(2-옥소-2-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라지닐)에틸)사이클로헥실)메틸-카바메이트(0.127g, 0.228mmol, 트랜스-(4-아미노메틸사이클로헥실)아세트산 하이드로클로라이드[AstaTech]로부터 M; 실시예 #1, 단계 D, HATU, TEA로부터 H를 사용하여 제조됨), TEA(0.160mL, 1.15mmol) 및 1,4-디옥산(2.3mL)의 용액에 적가하였다. 환류 응축기를 부착시키고, 상기 반응 혼합물을 약 80℃로 승온시켰다. 약 2시간 후, 상기 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 수성 Na₂CO₃(2M, 3.4mL, 6.8mmol)을 첨가하고, 상기 2상 혼합물을 약 80℃로 승온시켰다. 약 2시간 후, 느린 속도의 탈보호로 인해 수성 NaOH(2M, 0.570mL, 1.14mmol)를 첨가하였다. 약 17시간 후, 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 용액을 물(5mL)로 희석시킨 다음, EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 2-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸(트랜스-4-((6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)메틸)사이클로헥실)메틸카바메이트(0.0565g, 63%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.85분; MS m/z: 385 (M+H)⁺.

[2818]

일반적 공정 AAAAA: 아릴 할라이드로부터 카복실산 또는 에스테르의 형성

[2819]

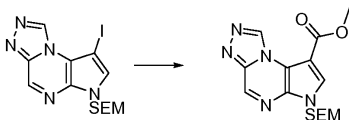
아릴 또는 헤테로아릴 할라이드(바람직하게는 1당량)를 유기 용매(예: DMF, 1,4-디옥산, THF, Et₂O 또는 톨루엔, 바람직하게는 DMF 또는 THF)에 용해 또는 현탁시킨다. 상기 할라이드를 염기(예: n-, t- 또는 2급-부틸리튬)(1-3당량) 또는 그리냐드 시약(예: 이소프로필 마그네슘 브로마이드)(1-3당량)을 사용하여 금속 교환시킨 다음, CO₂로 트랩핑하여 카복실산을 수득한 후 산성 후처리할 수 있다. 달리, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드를 염기(예: Cs₂CO₃, K₂CO₃ 또는 TEA)(1-10당량, 바람직하게는 TEA, 2당량)로 처리할 수도 있다. 임의로, MeOH(1-200당량, 바람직하게는 50당량)를 첨가한다. 팔라듐 공급원, 예를 들면 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)-CH₂Cl₂ 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II), 비스(트리페닐포스핀)디클로로팔라듐 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.02-1당량, 바람직하게는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)-CH₂Cl₂ 부가물, 0.1당량)을 첨가한다. 상기 혼합물을 CO 분위기에 위치시킨 다음, 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 4.5시간) 동안 약 40-120℃(바람직하게는 약 100℃)로 승온시킨다. 상기 반응물을 임의로 나트륨 메톡사이드 또는 수성 NaOH(1-100당량)를 사용하여 퀘칭시키고, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가한다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 유기 용매(예: EtOAc 및/또는 DCM)로 추출할 수 있다. 합한 유기 층을 임의로 추가의 수성 용액(예: 염수)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2820]

일반적 공정 AAAAA의 예시

[2821]

제조 #AAAAA.1: 메틸 6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카복실레이트



[2822]

[2823]

질소로 퍼징시킨 8-요오도-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.050g, 0.12mmol, 제조 #GGG.1.1 및 NaH로부터 KK를 사용하여 제조됨), TEA(0.034mL, 0.24mmol), MeOH(0.25mL, 6.2mmol) 및 DMF(0.6mL)의 용액에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.0098g, 0.012mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 CO로 퍼징시키고, CO 벌룬을 상기 반응 용기에 부착시켰다. 상기 혼합물을 약 100℃로 승온시켰다. 약 4.5시간 후, 상기 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 물(5mL)

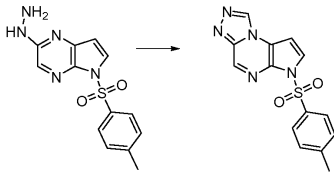
L)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 25-75% EtOAc/헵탄의 구배로 30분에 걸쳐 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-카복실레이트(0.0311g, 74%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.74분; MS m/z: 348 (M+H)⁺.

[2824] 일반적 공정 BBBB: 오르토에스테르의 폐환

[2825] 오르토에스테르(1-20당량, 바람직하게는 10당량) 및 보호된 2-하이드라지닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진(바람직하게는 1당량)에 임의로 유기 용매(예: DCE, DMF, 1,4-디옥산 또는 톨루엔, 바람직하게는 DMF)를 산 촉매(예: TsOH 또는 TFA)(0.05-0.2당량)의 존재 또는 부재하에 첨가한다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 방치시키거나 약 0.5-24시간(바람직하게는 약 17시간) 동안 약 30-100℃(바람직하게는 약 100℃)로 승온시킬 수 있다. 휘발 물질을 감압하에 제거할 수 있다. 임의로, 상기 조약한 혼합물을 물, 수성 NH₄Cl 또는 수성 NaHCO₃으로 희석시킬 수 있다. 상기 생성물을 여과에 의해 단리하고, 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)를 첨가할 수 있다. 달리, 유기 용매를 상기 수성 혼합물에 직접 첨가할 수도 있다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 유기 용매(예: EtOAc 및/또는 DCM)로 추출할 수 있다. 합한 유기 층을 임의로 추가의 수성 용액(예: 수성 NH₄Cl, 수성 NaHCO₃, 물 및/또는 염수)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2826] 일반적 공정 BBBB의 예시

[2827] 제조 #BBBB.1: 6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[2828]

[2829] 트리에틸 오르토포르메이트(76.0mL, 456mmol)를 질소하에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(13.8g, 45.4mmol, 실시예 #1, 단계 D) 및 DMF(45mL)의 혼합물에 첨가하였다. 환류 응축기를 부착시키고, 상기 혼합물을 약 100℃로 승온시켰다. 약 17시간 후, 상기 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 휘발 물질을 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 물(100mL)에 슬러리화한 다음, 여과하고, 물로 세정하였다. 수성 상을 EtOAc(200mL)로 추출하였다. 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 상기 재료를 상기 침전물과 합한 다음, DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(10.4g, 73%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.59분; MS m/z 314 (M+H)⁺.

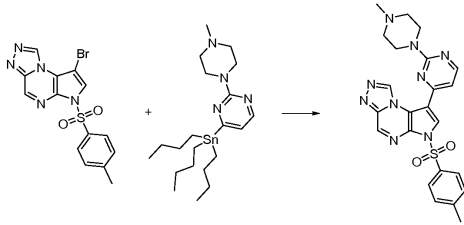
[2830] 일반적 공정 CCCC: 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드의 스틸 커플링

[2831] 유기 용매(예: DMF, 1,4-디옥산 또는 톨루엔, 바람직하게는 DMF) 중의 아릴, 헤테로아릴 또는 비닐 스타난(바람직하게는 1.3당량) 및 아릴, 헤테로아릴 또는 알케닐 할라이드(바람직하게는 1당량)의 탈기된 용액에 염기(예: Cs₂CO₃, K₂CO₃ 또는 TEA)(1-10당량)를 첨가할 수 있다. 임의로, LiCl(1-10당량, 바람직하게는 3당량), CsF(1-10당량, 바람직하게는 1.5당량) 및/또는 CuI(0.05-0.5당량, 바람직하게는 0.2당량)와 같은 첨가제를 첨가할 수 있다. 팔라듐(0) 공급원, 예를 들면 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐, 또는 팔라듐(II) 공급원, 예를 들면 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 또는 아세트산팔라듐(0.01-0.2당량, 바람직하게는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 바람직하게는 0.1당량)을 첨가한다. 상기 혼합물을 약 0.5 내지 72시간(바람직하게는 약 4시간) 동안 약 40 내지 150℃(바람직하게는 약 80℃)에서 열적으로 또는 마이크로웨이브를 사용하여 승온시킨다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 휘발 물질을 감압하에 제거할 수 있고, 상기 조약한 혼합물을 물, 수성 NH₄Cl, 수성 NaHCO₃ 및 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM)로 희석시킨다. 고체가 존재하는 경우, 수득된 반응 혼합물을 여과하여 이를 제거한다. 수득된 여액의 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 유기 용매로 추출할 수 있다. 합한 유기 층을 임의로 추가의 수성 용액(예: 염수)로 세척한 다음, 무수

Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시킨다.

[2832] 일반적 공정 CCCCC의 예시

[2833] 제조 #CCCC.1: 8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[2834]

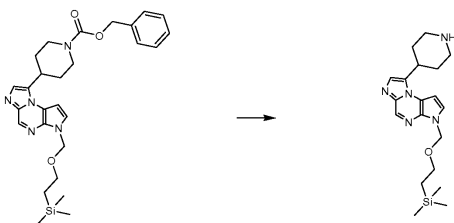
[2835] 질소하에 8-브로모-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.030g, 0.076mmol, 제조 #BBBB.1 및 NaOH로부터 D; NBS와 함께 GGG.1; TsCl 및 NaH와 함께 K.1을 사용하여 제조됨), 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리부틸스탄닐)피리미딘(0.054g, 0.12mmol, 제조 #39), LiCl(0.010g, 0.24mmol), CuI(0.003g, 0.02mmol), CsF(0.017g, 0.12mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.009g, 0.008mmol)을 함유하는 바이알을 배기시킨 다음, 질소로 다시 충전시켰다. 1,4-디옥산(0.5mL)을 첨가하고, 상기 반응물을 통해 약 30분 동안 질소를 버블링하였다. 상기 반응 용기를 밀봉시키고, 상기 혼합물을 약 80°C로 승온시켰다. 약 4시간 후, 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 물(5mL) 및 EtOAc(5mL)로 희석시킨 다음, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(5mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 40분에 걸쳐 용리시키는 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.026g, 69%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.56분; MS m/z 490 (M+H)⁺.

[2836] 일반적 공정 DDDDD: 실란을 사용하는 Cbz-보호된 아민의 탈보호

[2837] Cbz-보호된 아민(바람직하게는 1당량) 및 실란(예: 트리에틸실란, t-BuMe₂SiH, 바람직하게는 트리에틸실란, 10-500당량, 바람직하게는 100당량)의 용액에 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 TEA, 0.1-10당량, 바람직하게는 0.2당량) 및 팔라듐 촉매(예: 염화팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II), 트리스(벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 비스(아세나토)트리페닐포스핀팔라듐(II) 또는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II); 바람직하게는 염화팔라듐(II), 0.01-0.20당량, 바람직하게는 0.1당량)을 첨가한다. 상기 반응물을 약 1 내지 48시간(바람직하게는 약 8시간) 동안 약 40 내지 180°C(바람직하게는 약 120°C)에서 가열한다. 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에 농축한다. 상기 반응 혼합물을 임의로 적합한 유기 용매(예: EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하여 후처리한다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

[2838] 일반적 공정 DDDDD의 예시

[2839] 제조 #DDDD.1: 8-(피페리딘-4-일)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진



[2840]

[2841] 트리에틸실란(18.3mL, 115mmol) 중의 벤질 4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.580g, 1.15mmol, 1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-4-카복실산(Matrix)으로부터 R; 실시예 #3 단계 E로부터 S; TFA와 함께 E; PFPAA와 함께 KKKK; NaOH와 함께 D; KK를 사용하여 제조됨), TEA(0.03mL, 0.229mmol), 염화팔라듐(II)(0.020g, 0.115mmol)의 용액을 약 8시간 동안 약 120°C에서 가열하였다. 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 생성물을 DCM 중의

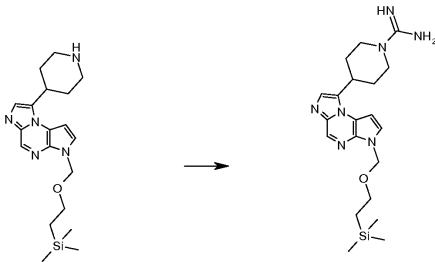
0-10%(90:9:1)(MeOH/DCM/DEA)의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 8-(피페리딘-4-일)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.234g, 55%)을 갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.93$ 분; MS m/z : 372 (M+H)⁺.

[2842] 일반적 공정 EEEEE: 구아니딘의 형성

[2843] 유기 용매(예: DMF, MeCN, 1,4-디옥산 또는 THF, 바람직하게는 DMF) 중의 아민(바람직하게는 1당량)에 수성 염기(예: 수성 Na₂CO₃, NaOH, K₂CO₃ 또는 NaHCO₃, 바람직하게는 Na₂CO₃, 2-20당량, 바람직하게는 2-10당량) 또는 유기 염기(예: TEA 또는 DIEA, 바람직하게는 DIEA, 1-5당량, 바람직하게는 4당량)를 첨가하고, 1H-피라졸-1-카복스이미드 하이드로클로라이드(1-10.0당량, 바람직하게는 3당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 10-40°C(바람직하게는 실온)에서 약 2-90시간(바람직하게는 약 72시간) 동안 교반하고, 하기 방법들 중의 하나를 사용하여 후처리한다. 방법 1: 유기 용매(예: Et₂O, EtOAc 또는 DCM) 및 물을 첨가하고, 층을 분리한다. 수성 층을 추가의 유기 용매로 추출하고, 합한 유기 층을 임의로 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시킨 다음, 경사분리 또는 여과한 후, 감압하에 농축할 수 있다. 방법 2: 반응 혼합물을 직접 정제한다.

[2844] 일반적 공정 EEEEE의 예시

[2845] 제조 #EEEE.1: 4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복스이미드아미드



[2846]

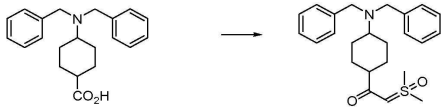
[2847] DMF(2mL) 중의 8-(피페리딘-4-일)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.100g, 0.269mmol, 제조 #DDDD.1), 1H-피라졸-1-카복스이미드아미드, 하이드로클로라이드(0.118g, 0.807mmol) 및 DIEA(0.188mL, 1.08mmol)의 용액을 실온에서 약 72시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 RP-HPLC(표 1, 방법 1)에 의해 정제하여 4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-카복스이미드아미드(0.037g, 33%)를 갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.82$ 분; MS m/z : 414 (M+H)⁺.

[2848] 일반적 공정 FFFFF: 설폭소늄 일라이드의 형성

[2849] 유기 용매(예: THF, 2-메틸 테트라하이드로푸란 또는 MTBE, 바람직하게는 THF) 중의 카복실산(바람직하게는 1당량)의 현탁액에 유기 염기(예: 후니그 염기 또는 TEA, 바람직하게는 TEA)(1.2-3.5당량, 바람직하게는 3.5당량) 및 활성화제(예: DCC 또는 HATU, 바람직하게는 HATU)(1-1.5당량, 바람직하게는 1.01당량)를 첨가한다. 상기 반응물을 10 내지 40°C, 바람직하게는 주위 온도에서 약 1-20시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 교반한다. 별도의 플라스크에서, 트리메틸설폭소늄 클로라이드(1.25-5당량, 바람직하게는 3당량)를 유기 용매(예: THF, 2-메틸 테트라하이드로푸란 또는 MTBE, 바람직하게는 THF) 중의 염기(예: 3급-부톡시화나트륨 또는 3급-부톡시화칼륨)(3-5당량, 바람직하게는 3.15당량)의 현탁액에 첨가한다. 상기 반응물을 약 60 내지 70°C(바람직하게는 65°C)에서 약 2-4시간(바람직하게는 약 3시간) 동안 교반한다. 상기 현탁액을 약 -5 내지 5°C로 냉각시키고, 상기 활성화된 에스테르 용액을 약 20-60분에 걸쳐 적가한다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 5°C에서 약 1-20시간(바람직하게는 약 1-2시간) 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 약 0 내지 40°C(바람직하게는 주위 온도)에서 약 2-50분에 걸쳐 물을 적가하여 켄칭시키고, 주위 온도에서 약 0.2-20시간(바람직하게는 약 18시간) 동안 교반한다. 상기 반응물을 감압하에 농축하여 휘발 물질을 제거한 다음, 유기 용매(예: EtOAc) 및 물 사이에 분배시킬 수 있다. 수성 층을 임의로 추가의 유기 용매(예: EtOAc)로 추출할 수 있다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 수득한다.

[2850] 일반적 공정 FFFFF의 예시

[2851] 제조 #FFFFF.1: 2-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-디메틸설포소늄-2-옥소-에틸리드



[2852]

[2853]

250mL 플라스크에, THF(60mL) 중의 4-(디벤질아미노)사이클로헥산카복실산(5.6g, 17.3mmol), HATU(6.75g, 17.4mmol) 및 TEA(8.45mL, 60.6mmol)를 가하여 백색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 500mL 플라스크에, THF(60mL) 중의 트리메틸설포소늄 클로라이드(6.82g, 51.9mmol) 및 3급-부톡시화칼륨(6.44g, 54.5mmol)을 가하여 또 다른 백색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 약 65°C에서 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5°C로 냉각시켰다. 상기 활성화된 에스테르 용액을 약 50분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0-5°C에서 약 90분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0-5°C에서 약 25분에 걸쳐 물(120mL)을 적가하여 쉼시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 0-5°C에서 약 30분, 이어서 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하여 백색 현탁액을 수득하였다. 상기 현탁액을 EtOAc(300mL) 및 물(200mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(50mL) 및 염수(3 x 40mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 고온의 MeOH(100mL)에 용해시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 오일을 고온의 MeOH(60mL)에 용해시키고 농축하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 약 55°C에서 MeOH(36mL) 및 물(12mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 주위 온도로, 이어서 약 5°C로 냉각시켰다. 추가의 3:1 MeOH/물(40mL)을 상기 현탁액에 첨가하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 1:1 MeOH/물(20mL)에 이어 헵탄(20mL)으로 세척하였다. 수집된 습윤 케이크를 약 60°C의 가열된 진공 오븐에서 약 72시간 동안 건조시켜 2-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-디메틸설포소늄-2-옥소-에틸리드(5.44g, 79%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.42, 1.45분; MS m/z 398 (M+H)⁺.

[2854]

일반적 공정 GGGGG: 설포소늄 일라이드와 아민의 반응

[2855]

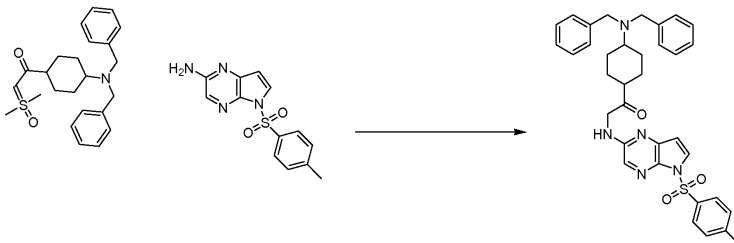
설포소늄 일라이드(바람직하게는 1당량) 및 아민(0.7-2당량, 바람직하게는 1.2당량)의 혼합물에 촉매(예: [Ir(COD)Cl]₂, [(COD)Ir(OMe)]₂, (COD)Ir(acac), Ir(COD)₂BF₄, Ir(COD)₂BARf, Rh₂(OAc)₂, Rh₂(TFA)₄, [Ru(cym)Cl]₂, RuCl₂(PPh₃)₃, RuCl₂(DMSO)₄, 바람직하게는 [Ir(COD)Cl]₂)(0.01-0.1당량, 바람직하게는 0.04당량)를 첨가한다. 탈기된 유기 용매(예: DCM, DCE, MeCN, THF, 2-메틸 테트라하이드로푸란, CHCl₃, 톨루엔 또는 DMF, 바람직하게는 DCE)를 첨가한다. 상기 반응물을 약 10-20분 동안 N₂로 퍼징시키고, 약 20-90°C(바람직하게는 약 70°C)에서 약 1-96시간(바람직하게는 약 3-6시간) 동안 교반한다. 임의로, TLC, LC/MS 또는 HPLC에 의해 모니터링했을 때 반응이 완결되도록 진행되지 않은 경우에는, 추가의 촉매(바람직하게는 [Ir(COD)Cl]₂ 당량)를 상기 반응 혼합물에 첨가할 수 있다. 일단 반응이 허용가능한 수준으로 진행되면, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 생성물을 제공할 수 있다.

[2856]

일반적 공정 GGGGG의 예시

[2857]

제조 #GGGGG.1: 1-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온



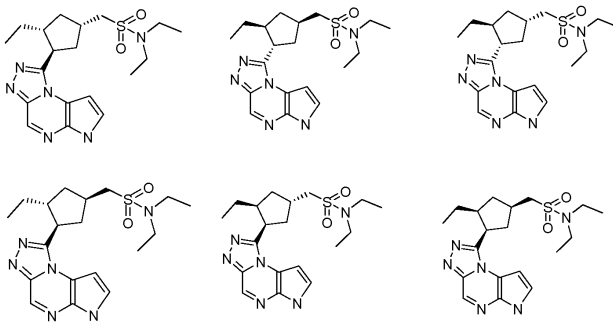
[2858]

[2859]

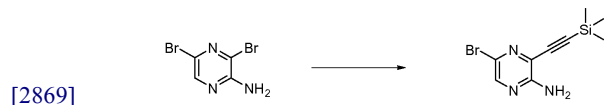
100mL 2구 환저 플라스크에, 2-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-디메틸설포소늄-2-옥소-에틸리드(5.4g, 13.6mmol, 제조 #FFFFF.1), 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민(4.7g, 16.3mmol, 제조 #E.1.1) 및 [Ir(COD)Cl]₂(0.365g, 0.543mmol, Alfa Aesar)를 첨가하였다. 상기 반응 용기를 약 10분 동안 N₂로 퍼징시켰다. 상기 반응 용기에, 탈기된 DCE(25mL)를 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10분

동안 N₂로 퍼징시키고, N₂ 분위기하에 약 70°C에서 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 5-70% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.8g, 65%)을 유리질 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.24 및 3.26분; MS m/z 608 (M+H)⁺.

- [2860] 실시예 #1:
- [2861] 실시예 #1.1: N,N-디에틸-1-((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)메탄설폰아미드,
- [2862] 실시예 #1.2: N,N-디에틸-1-((1R,3S,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)메탄설폰아미드,
- [2863] 실시예 #1.3: N,N-디에틸-1-((1S,3S,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)메탄설폰아미드,
- [2864] 실시예 #1.4: N,N-디에틸-1-((1R,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)메탄설폰아미드,
- [2865] 실시예 #1.5: N,N-디에틸-1-((1S,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)메탄설폰아미드, 및
- [2866] 실시예 #1.6: N,N-디에틸-1-((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥틸)메탄설폰아미드

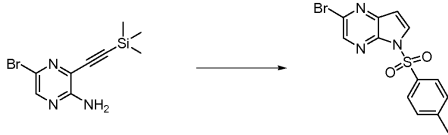


- [2867]
- [2868] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민



- [2869]
- [2870] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따듯한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

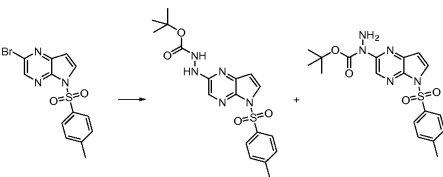
[2871] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[2872]

[2873] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.58$ 분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

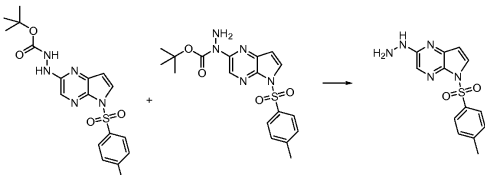
[2874] 단계 C: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



[2875]

[2876] 플라스크에 Pd₂(dba)₃(3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6')-트리소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 상기 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 10분 동안 약 80°C에서 가열하고, 주위 온도로 냉각시켰다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)을 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 상기 반응물을 약 80°C에서 가열하였다. 약 50분 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트®(높이 1cm x 직경 6cm)로 토핑된 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해 EtOAc(3 x 150mL)로 세척하면서 여과하였다. 상기 여액에 물(300mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수(각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 상기 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 [주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 [소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.47$ 분; MS m/z: 404 (M+H)⁺.

[2877] 단계 D: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진

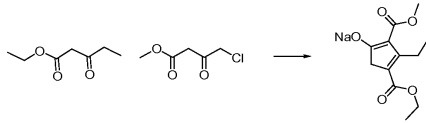


[2878]

[2879] 1,4-디옥산(290mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(49.2g, 122mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 226mL, 902mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2.5시간 동안 약 60°C에서 가열한 다음, 약 15-20°C로 냉각시켰다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, EtOAc(3 x 50mL)로 세척한 다음, Et₂O(60mL)로 연화시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 진공하에 일정 증량까지 건조시켜 고체 35.6g을 수득하였다. 상기 고체를 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc의 혼합물(1:1, 400mL)과 함께 교반하였다. 약 1시간 후, 상기 고체를 진공 여과에

의해 수집하고, 빙냉수(3 x 30mL) 및 EtOAc(3 x 30mL)로 세척하고, 진공 오븐 중에서 일정 중량까지 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황갈색 고체(21.2g, 57%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.88$ 분; MS m/z : 304 (M+H)⁺.

[2880] 단계 E: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



[2881]

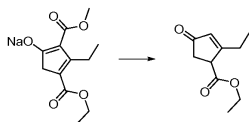
[2882] 환저 플라스크에 THF(1.5L)를 충전시킨 후, NaH(광유 중 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)를 나누어 첨가하였다. 추가의 THF(500mL)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 -10℃로 냉각시키고, 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.80mol)를 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지시키기 위해 약 1시간에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반하여 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 19시간 동안 약 50℃에서 가열하여 적색빛이 도는 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하고, 수득된 액체를 비이커에 옮기고, 물(350mL)로 희석시켰다. 상기 혼합물을 빙욕에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 상기 필터 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 약 1시간 동안 진공하에 건조시켰다. 상기 고체를 Et₂O(1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(1.5L)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 수득된 고체를 톨루엔(1L)으로 공비시켜 고체를 수득하였고, 이것을 Et₂O(1L)에 다시 현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 필터 케이크를 Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ

3.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

[2883]

[2884] 단계 F: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄-2-엔카복실레이트



[2885]

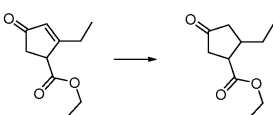
[2886] 5L 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(316g, 1205mmol), KCl(126g, 1687mmol, JT-Baker), AcOH(241mL, 4218mmol, JT-Baker), 톨루엔(1850mL) 및 물(130mL)을 충전시켰다. 상기 반응물을 약 6시간 동안 환류하에 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, NaHCO₃(8% 수성, 3.5L)에 적가하였다. 수득된 2상 혼합물을 MTBE(2 x 1.5L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1L)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 조약한 재료 191g을 수득하였고, 이것을 진공 증류(97-99℃, 0.600mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄-2-엔카복실레이트(160g, 69%)를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m,

1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

[2887]

[2888] 단계 G: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[2889]

[2890] 환저 플라스크에 10wt% Pd/C(10g, 9.4mmol)를 충전시켰다. 상기 플라스크를 약 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 EtOAc(400mL)를 첨가하였다. 냉각육을 제거하고, 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(47.8g, 263mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 통해 약 5분 동안 수소 가스를 버블링한 다음, 상기 혼합물을 수소 분위기하에 약 48시간 동안 교반하였다. 수소 공급원을 제거하고, 상기 혼합물을 약 5분 동안 질소로 버블링하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 상기 필터 케이크를 EtOAc(400mL)로 세정하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(시스:트랜스 약 9:1 혼합물)(48.0g, 99%)를 황색 액체로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H).

[2891]

[2892]

[2893] 단계 H: 에틸 2-에틸-4-메틸렌사이클로펜탄카복실레이트



[2894]

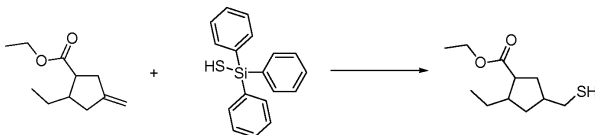
[2895] THF(69.5mL) 중의 KOt-Bu(3.65g, 32.6mmol) 및 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(11.6g, 32.6mmol)의 용액을 약 -10℃로 냉각시켰다. 온도를 약 0℃로 유지시키면서 THF(17.4mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(4.00g, 21.7mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 불용성 재료를 여과에 의해 제거하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 수득된 재료를 헵탄 중의 0-20% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔(120g) 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-메틸렌사이클로펜탄카복실레이트(2.55g, 64%)를 무색 액체로서 제공하였다:

¹H NMR (d-DMSO) δ 4.88 - 4.78 (m, 2H), 4.16 - 3.96 (m, 2H), 2.66 - 2.31 (m, 4H), 2.24 - 1.82 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.22 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 0.85 (m, 3H).

[2896]

[2897]

[2898] 단계 I: 에틸 2-에틸-4-(머캅토메틸)사이클로펜탄카복실레이트



[2899]

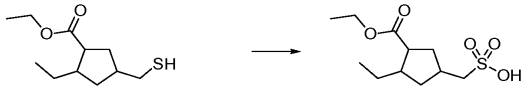
[2900] 톨루엔(3.95mL) 중의 에틸 2-에틸-4-메틸렌사이클로펜탄카복실레이트(0.720g, 3.95mmol), 트리페닐실란티올(1.329g, 4.54mmol) 및 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(0.195g, 1.185mmol)을 약 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 헵탄 중의 0-10% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔(40g) 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일을 수득하였다. 수득된 오일을 DCM(4mL)에 용해시키고, TFA(1.52mL, 19.7mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 재료를 헵탄 중의 0-15% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔(40g) 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-(머캅토메틸)사이클로펜탄카복실레이트(0.620g, 72%)를 무색 오일로서 제공하였다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.13 - 4.01 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.15 - 1.87 (m, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.83 (m, 3H).

[2901]

[2902]

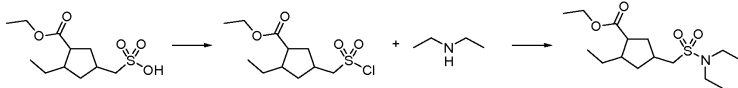
[2903] 단계 J: (3-(에톡시카보닐)-4-에틸사이클로펜틸)메탄설포산



[2904]

[2905] DCM(50.7mL) 중의 에틸 2-에틸-4-(머캅토메틸)사이클로펜탄카복실레이트(2.50g, 11.6mmol)의 교반 용액에 약 0℃에서 에탄퍼옥소산(7.29mL, 34.7mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 농축하여 조약한 (3-(에톡시카보닐)-4-에틸사이클로펜틸)메탄설포산(3.18g, 104%)을 암갈색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.39$ 분; MS m/z : 265 (M+H)⁺.

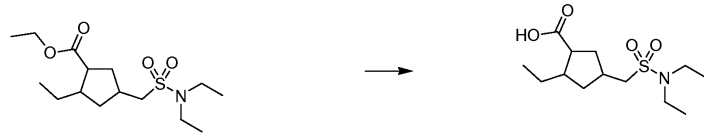
[2906] 단계 K: 에틸 4-((N,N-디에틸설포모일)메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[2907]

[2908] DCM(10mL) 및 DMF(10mL) 중의 (3-(에톡시카보닐)-4-에틸사이클로펜틸)메탄설포산(3.18g, 12.03mmol)의 용액을 약 0℃로 냉각시켰다. 온도를 약 0℃로 유지시키면서 염화옥살릴(24.1mL, 48.1mmol)을 적가하였다. 첨가를 마친 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 DMF(10mL)에 용해시킨 후, 약 0℃에서 DMF(10mL) 중의 TEA(2.51mL, 18.03mmol) 및 디에틸아민(0.937mL, 9.02mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 재료를 헵탄 중의 10-60% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔(120g) 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 4-((N,N-디에틸설포모일)메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(0.570g, 30%)를 황색 오일로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.60$ 분; MS m/z : 320 (M+H)⁺.

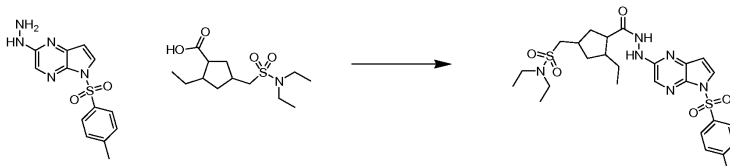
[2909] 단계 L: 4-((N,N-디에틸설포모일)메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실산



[2910]

[2911] NaOH(1N 수성, 10mL, 10mmol) 중의 에틸 4-((N,N-디에틸설포모일)메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(0.570g, 1.784mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 72시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM(10mL)으로 분배시켰다. 수성 상을 6N 수성 HCl을 첨가하여 약 pH = 4로 산성화하였다. 상기 용액을 DCM(10mL)으로 분배시켰다. 수성 상을 DCM(2 x 10mL)으로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 4-((N,N-디에틸설포모일)메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실산(0.375g, 72%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.95$ 분; MS m/z : 292 (M+H)⁺.

[2912] 단계 M: N,N-디에틸-1-(3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸)메탄설포아미드

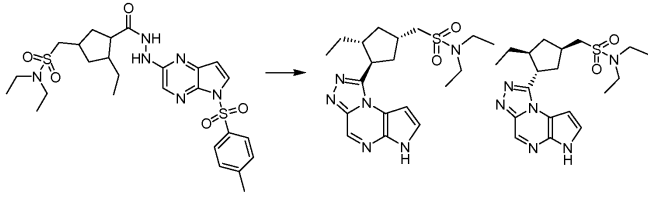


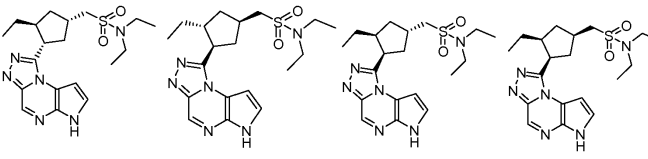
[2913]

[2914] DCM(6.4mL) 중의 2-하이드라진-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.390g, 1.287mmol, 실시예 #1 단계 D), 4-((N,N-디에틸설포모일)메틸)-2-에틸사이클로펜탄카복실산(0.375g, 1.287mmol) 및 HATU(0.538g, 1.416mmol)의 현탁액에 TEA(0.538mL, 3.86mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(50mL) 및 DCM(50mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 DCM(2 x 50mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 DCM 중의 20-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔(120g) 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디에틸-1-(3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라

진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(0.730g, 98%)를 갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.39$ 분; MS m/z : 577 (M+H)⁺.

[2915] 단계 N: N,N-디에틸-1-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드



[2916] 

[2917] 1,4-디옥산(12.7mL) 중의 N,N-디에틸-1-(3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(0.730g, 1.27mmol) 및 TEA(0.529mL, 3.80mmol)의 혼합물에 SOCl_2 (0.185mL, 2.53mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO_3 (30mL) 및 DCM(30mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 DCM(2 x 30mL)으로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 감압하에 농축하고, DCM 중의 0-60% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔(80g) 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 고체를 수득하였다. 수득된 고체를 Na_2CO_3 (2M 수성, 2mL), EtOH(2mL) 및 1,4-디옥산(2mL)에 현탁시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, RP-HPLC(표 1, 방법 d)에 의해 정제하여 N,N-디에틸-1-(3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(0.300g, 58%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.89$ 분; MS m/z : 405 (M+H)⁺. 상기 고체를 일반적 공정 AA를 사용하여 추가로 정제하여, N,N-디에틸-1-((1S,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(표 2, 방법 27, $R_t = 11.8$ 분, or = 음성)(0.021g, 7%)[실시예 #1.1]; N,N-디에틸-1-((1R,3S,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(표 2, 방법 27, $R_t = 11.1$ 분, or = 양성)(0.018g, 6%)[실시예 #1.2]; N,N-디에틸-1-((1S,3S,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(표 2, 방법 27, $R_t = 10.7$ 분, or = 양성)(0.018g, 6%)[실시예 #1.3]; N,N-디에틸-1-((1R,3R,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(표 2, 방법 28, $R_t = 20.1$ 분, or = 음성)(0.031g, 11%)[실시예 #1.4]; N,N-디에틸-1-((1S,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(표 2, 방법 27, $R_t = 12.8$ 분, or = 양성)(0.002g, 1%)[실시예 #1.5]; 및 N,N-디에틸-1-((1R,3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄설폰아미드(표 2, 방법 27, $R_t = 12.8$ 분, or = 양성)(0.001g, 1%)[실시예 #1.6]를 수득하였다.

[2918] 실시예 #2*: N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린



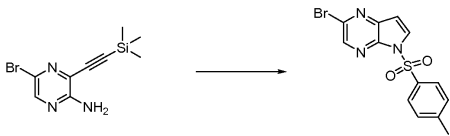
[2920] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민



[2921]

[2922] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적 가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

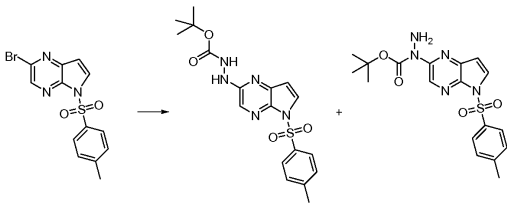
[2923] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[2924]

[2925] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합 물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조악한 고체를 DCM(15mL)에 용해 시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.58분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

[2926] 단계 C: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트

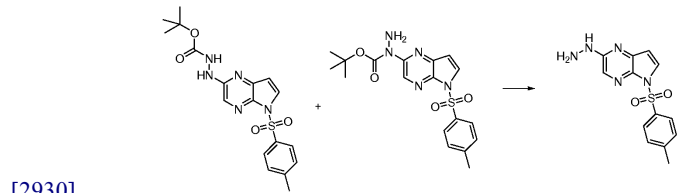


[2927]

[2928] 플라스크에 Pd₂(dba)₃(3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 1,4-디옥산(453mL)을 가하였다. 상기 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 10분 동안 약 80°C에서 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)을 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 상기 반응물을 약 80°C에서 가열하였다. 약 50분 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트®(높이 1cm x 직경 6cm)로 토평된 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해 EtOAc(3 x 150mL)로 세척하면서 여과하였다. 상기 여액에 물(300mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수(각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 상기 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및

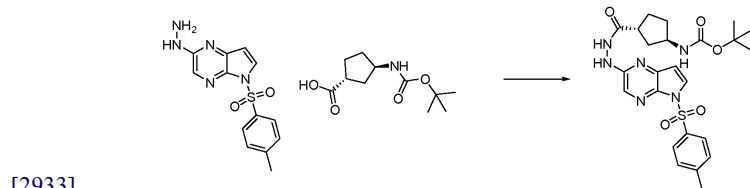
3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.47$ 분; MS m/z : 404 (M+H)⁺.

[2929] 단계 D: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



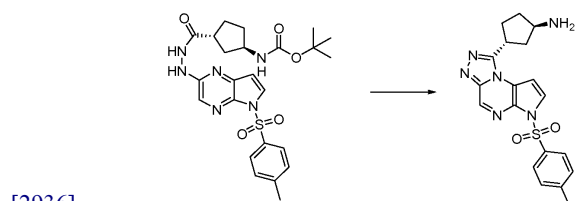
[2931] 1,4-디옥산(290mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(49.2g, 122mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 226mL, 902mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2.5시간 동안 약 60°C에서 가열한 다음, 약 15-20°C로 냉각시켰다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, EtOAc(3 x 50mL)로 세척한 다음, Et₂O(60mL)로 연화시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 일정 중량까지 진공하에 건조시켜, 고체 35.6g을 수득하였다. 상기 고체를 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc의 혼합물(1:1, 400mL)과 함께 교반하였다. 약 1시간 후, 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(3 x 30mL) 및 EtOAc(3 x 30mL)로 세척하고, 진공 오븐 중에서 일정 중량까지 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황갈색 고체(21.2g, 57%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.88$ 분; MS m/z : 304 (M+H)⁺.

[2932] 단계 E: 3급-부틸(1R,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트



[2934] DCM(98mL) 중의 (1R,3R)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산(2.25g, 9.81mmol, Acros)에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.98g, 9.81mmol), HATU(3.73g, 9.81mmol) 및 TEA(5.5mL, 39mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반한 다음, DCM(300mL)으로 희석시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(2 x 80mL), 포화 수성 NaHCO₃(80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 50-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(220g)를 사용하여 정제하여 3급-부틸(1R,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(5.03g, 100%)를 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.18$ 분; MS m/z : 513 (M-H)⁻.

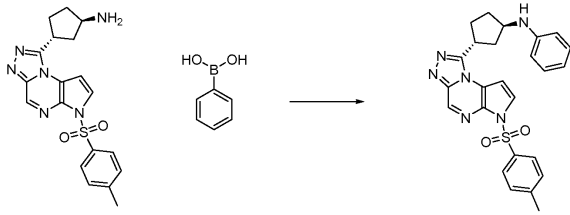
[2935] 단계 F: (1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민



[2937] 1,4-디옥산(103mL) 중의 3급-부틸(1R,3R)-3-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)사이클로펜틸카바메이트(5.03g, 9.78mmol)에 DIEA(7.2mL, 41mmol) 및 SOCl₂(2.3mL, 31mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 0-20% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(330g)를 사용하여 정제하여 (1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민(2.65g, 68%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법

b) $R_t = 1.55$ 분; MS m/z : 397 (M+H)⁺.

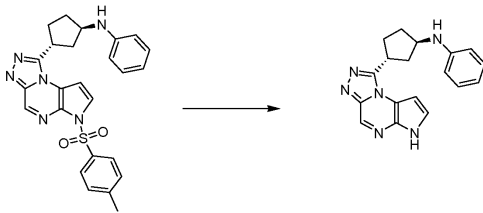
[2938] 단계 G: N-((1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린



[2939]

[2940] 100mL 환저 플라스크에 페닐보론산(0.123g, 1.01mmol), 디아세톡시구리 일수화물(0.010g, 0.05mmol), 분말화된 4Å 분자체(0.375g) 및 DCM(4mL)을 순차적으로 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 교반한 다음, DCM(2mL) 및 MeCN(2mL) 중의 (1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민(0.20g, 0.50mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 상기 플라스크에 산소 벌룬을 장착시켰다. 상기 플라스크를 산소로 퍼징시킨 후, 약 18시간 동안 약 40°C에서 가열하였다. 추가의 디아세톡시구리 일수화물(0.010g, 0.05mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 산소 분위기하에 약 3일 동안 약 45°C에서 가열하였다. DCM(50mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 DCM(20mL)으로 세척하면서 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 DCM 중의 30-80% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(20g)를 사용하여 정제하여 N-((1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린(0.106g, 45%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.39$ 분; MS m/z : 473 (M+H)⁺.

[2941] 단계 H: N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린

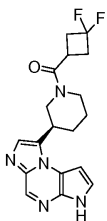


[2942]

[2943] 1,4-디옥산(1mL) 중의 N-((1R,3R)-3-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린(0.106g, 0.224mmol)에 NaOH(1N 수성, 1.12mL, 1.12mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. AcOH(0.5mL)를 첨가하고, 상기 조약한 반응 혼합물을 RP-HPLC(표 1, 방법 j)에 의해 정제하여 N-((1R,3R)-3-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아닐린(0.053g, 74%)을 담황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.84$ 분; MS m/z : 319 (M+H)⁺.

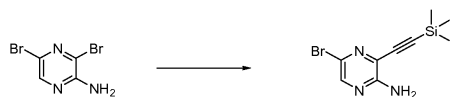
[2944] 실시예 #3*:

(R)-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄온



[2945]

[2946] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민

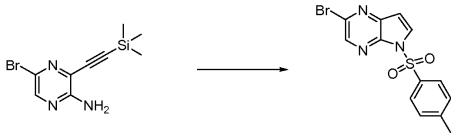


[2947]

[2948] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리

(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0℃에서 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0℃에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60℃, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60℃; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

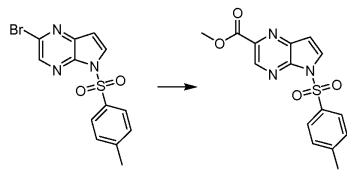
[2949] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[2950]

[2951] 약 0℃에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.58분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

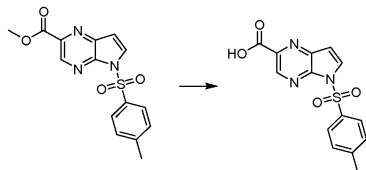
[2952] 단계 C: 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트



[2953]

[2954] 5L 환저 플라스크 내에서 DMF(2.50L) 중의 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(50.0g, 142mmol)의 주황색 용액에 CO를 약 2분 동안 버블링하였다. 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) 디클로라이드(9.96g, 14.2mmol), TEA(59mL, 423mmol) 및 MeOH(173.0mL, 4259mmol)를 첨가하고, 상기 플라스크에 CO의 벌룬을 장착시켰다. 상기 혼합물을 CO 분위기(1기압)하에 약 95℃에서 가열하였다. 밤새 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 냉각시키고, 얼음물(3.2L)에 부었다. 상기 혼합물을 약 10분 동안 교반하고, 침전물을 물로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 1시간 동안 건조시켰다. 상기 조약한 재료를 DCM에 용해시키고, 잔류하는 물로부터 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔을 첨가하고, 감압하에 농축하여 크로마토그래피에 대해 준비시켰다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부형제로서의 5mL DCM과 함께 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(40.7g, 86%, 93% 순도)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.35분; MS m/z 332 (M+H)⁺.

[2955] 단계 D: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산

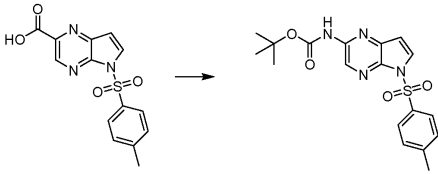


[2956]

[2957] 2L 환저 플라스크 내에서 1,4-디옥산(715mL) 중의 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(17.8g, 53.6mmol)의 황색 용액에 HCl(6N 수성, 714mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 약 16시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 침전물을 수집하고, 물

로 세척하고, 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산(14.4g, 85%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.63$ 분; MS m/z 316 (M-H)⁻.

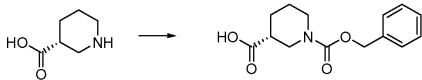
[2958] 단계 E: 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트



[2959]

[2960] 500mL 환저 플라스크에, t-BuOH(200mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산(14.4g, 45.3mmol), 디페닐포스포릴 아지드(9.78mL, 45.3mmol) 및 TEA(13.9mL, 100mmol)를 첨가하여 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 혼합물을 약 16시간 동안 약 70°C에서 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 불용성 재료를 여과에 의해 제거하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 재료를 헵탄 중의 25-60% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(9.75g, 54%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.79$ 분; MS m/z 389 (M+H)⁺.

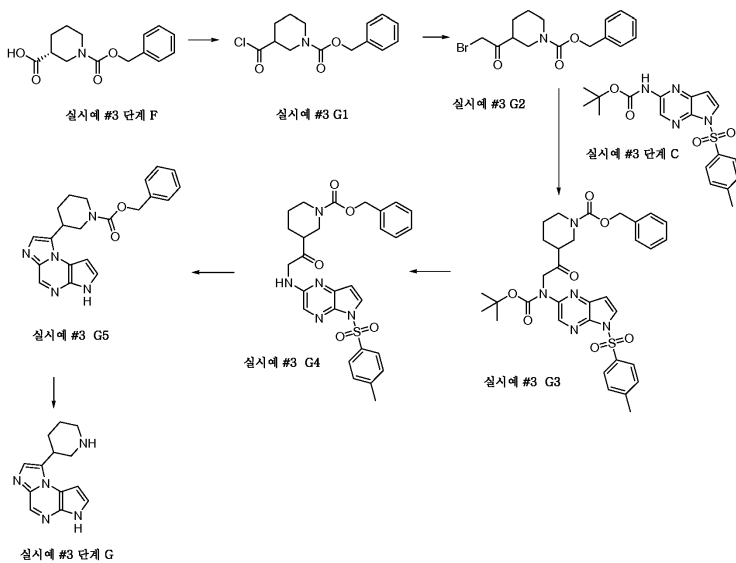
[2961] 단계 F: (R)-1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-3-카복실산



[2962]

[2963] (R)-피페리딘-3-카복실산(3.0g, 23mmol), 벤질 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 카보네이트(5.79g, 23.2mmol) 및 Na₂CO₃(6.15g, 58.1mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 96시간 동안 물 및 1,4-디옥산(1:1, 200mL) 중에서 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 층을 1N 수성 HCl로 산성화하고, EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(150mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 조약한 (R)-1-(벤질옥시카보닐)-피페리딘-3-카복실산(11.6g, 191%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.80$ 분; MS m/z 264 (M+H)⁺.

[2964] 단계 G: (R)-8-(피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로브로마이드 및 (S)-8-(피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로브로마이드

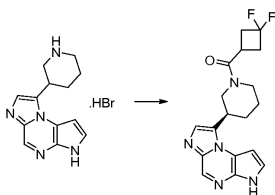


[2965]

[2966] 염화옥살릴(8.41mL, 96mmol)를 DCM(120mL) 중의 (R)-1-(벤질옥시카보닐)피페리딘-3-카복실산(11.5g, 43.7mmol, 실시예 #3, 단계 F)의 용액에 첨가한 후, DMF(0.5mL, 6.55mmol)를 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 조약한 산 클로라이드(실시예 #3 G1)를 황색 반고체로

서 수득하였고, 이것을 THF 및 MeCN(1:1, 160mL)에 용해시키고, 약 0℃에서 THF 및 MeCN(1:1, 160mL) 중의 트리메틸실릴디아조메탄(Et₂O 중 2M, 78mL, 155mmol)에 첨가하였다. 첨가를 마친 후, 상기 반응 혼합물을 약 0℃에서 약 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 HBr(48% 수성, 40mL, 354mmol)을 적가하여 켄칭시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100mL)에 용해시켰다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃(100mL) 및 염수(25mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 5 내지 45% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 조약한 벤질 3-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(실시예 #3 G2)를 무색 오일로서 수득하였다. DMF(20mL) 중의 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.55g, 14mmol)의 혼합물에 약 0℃에서 DMF(20mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(실시예 #3 단계 F)(5.00g, 12.9mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 이 온도에서 약 30분 동안 교반한 다음, 및 약 0℃에서 DMF(40mL) 중의 조약한 벤질 3-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(실시예 #3 G2)(5.26g, 15.5mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도로 승온시키면서 약 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NH₄Cl 및 EtOAc(각 70mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 추가로 염수(60mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 Boc-보호된 아미노메틸케톤(실시예 #3 G3)을 황색 오일로서 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 후속 단계에 사용하였다. 상기 오일을 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 40mL)에 용해시키고, 상기 용액을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 DCM(각 200mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수(150mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 아미노메틸케톤(실시예 #3 G4)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. 이것을 1,4-디옥산(100mL)에 용해시키고, 로슨 시약(1.94g, 4.80mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. NaOH(2N 수성, 3mL)를 첨가하고, 약 4시간 동안 약 90℃에서 계속 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 포화 수성 NH₄Cl(120mL)을 첨가하였다. 수성 상을 DCM(2 x 100mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 조약한 이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진(실시예 #3 G5)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. 이것을 HBr(AcOH 중 33%, 10mL)에 현탁시켰다. 수득된 혼합물을 약 10분 동안 교반한 다음, EtOAc(80mL)로 희석시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 철저히 세척하여 (R)-8-(피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로브로마이드 및 (S)-8-(피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로브로마이드[er = 80:20](2.61g, 62.9% 전체)를 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 0.63분; MS m/z 242 (M+H)⁺; 키랄 분석용 LC (표 1, 방법 29) R_t = 17.75분, or = 음성 및 R_t = 20.33분, or = 양성.

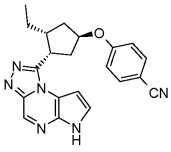
[2967] 단계 H: (R)-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄온



[2968]

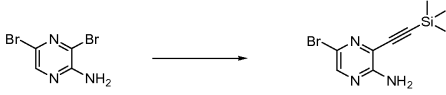
[2969] DMF(4mL) 중의 (R)-8-(피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로브로마이드 및 (S)-8-(피페리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로브로마이드[er = 80:20](0.30g, 0.93mmol), DIEA(0.52mL, 3.0mmol) 및 3,3-디플루오로사이클로부탄카복실산(0.35g, 3.1mmol, Waterstone)의 용액에 EDC·HCl(0.21g, 1.1mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 25℃에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 수성 Na₂CO₃(2M, 25mL) 및 DCM(25mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서(12g) DCM 중의 0-5% MeOH를 사용하여 정제한 후, 일반적 공정 AA(표 2, 방법 23, R_t = 16.4분, or = 양성)를 사용하여 정제하여 (R)-(3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로사이클로부틸)-메탄온(0.10g, 30%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.85분; MS m/z: 360 (M+H)⁺.

[2970] 실시예 #4*: 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴



[2971]

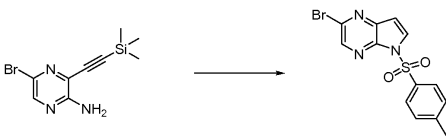
[2972] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민



[2973]

[2974] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜, 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

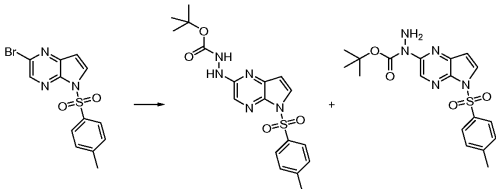
[2975] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[2976]

[2977] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드(2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.58분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

[2978] 단계 C: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트

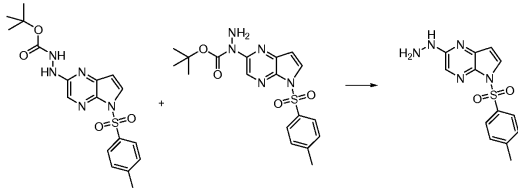


[2979]

[2980] 플라스크에 Pd₂(dba)₃(3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 1,4-디옥산(453mL)을 가하였다. 상기 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80°C에서 약 10분 동안 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)을 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 상기 반응물을 약 80°C에서 가열하였다. 약 50분 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트®(높이 1cm x 직경 6cm)로 토핑된 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해

EtOAc(3 x 150mL)로 세척하면서 여과하였다. 상기 여액에 물(300mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수 (각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 상기 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 및 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물 (18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.47분; MS m/z: 404 (M+H)⁺.

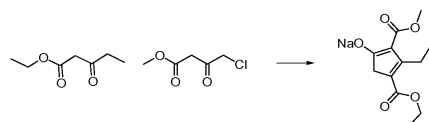
[2981] 단계 D: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[2982]

[2983] 1,4-디옥산(290mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(49.2g, 122mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 226mL, 902mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2.5시간 동안 약 60℃에서 가열한 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, EtOAc(3 x 50mL)로 세척한 다음, Et₂O(60mL)로 연화시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 일정 중량까지 진공하에 건조시켜 고체 35.6g을 수득하였다. 상기 고체를 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(1:1, 400mL)의 혼합물과 함께 교반하였다. 약 1시간 후, 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(3 x 30mL) 및 EtOAc(3 x 30mL)로 세척하고, 진공 오븐 중에서 일정 중량까지 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황갈색 고체(21.2g, 57%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.88분; MS m/z: 304 (M+H)⁺.

[2984] 단계 E: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트

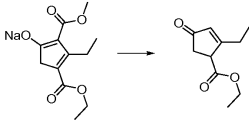


[2985]

[2986] 환저 플라스크에 THF(1.5L)를 충전시킨 후, NaH(광유 중 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)을 나누어 첨가하였다. 추가의 THF(500mL)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 -10℃로 냉각시키고, 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.80mol)를 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지시키기 위해 약 1시간에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반하여 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 19시간 동안 약 50℃에서 가열하여 적색빛이 도는 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하고, 수득된 액체를 비이커에 옮기고, 물(350mL)로 희석시켰다. 상기 혼합물을 빙욕에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 상기 필터 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 약 1시간 동안 진공하에 건조시켰다. 상기 고체를 Et₂O(1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(1.5L)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 수득된 고체를 톨루엔(1L)으로 공비시켜 고체를 수득하였고, 이것을 Et₂O(1L)에 다시 현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 필터 케이크를 Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.94 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[2988] 단계 F: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트

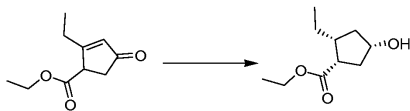


[2989]

[2990] 5L 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(316g, 1205mmol), KCl(126g, 1687mmol, JT-Baker), AcOH(241mL, 4218mmol, JT-Baker), 톨루엔(1850mL) 및 물(130mL)을 충전시켰다. 상기 반응물을 약 6시간 동안 환류하에 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, NaHCO₃(8% 수성, 3.5L)에 적가하였다. 수득된 2상 혼합물을 MTBE(2 x 1.5L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1L)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 조약한 재료 191g을 수득하였고, 이것을 진공 증류(97-99 °C, 0.600mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(160g, 69%)를 수득하였다:

[2991]

[2992] 단계 G: (1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트

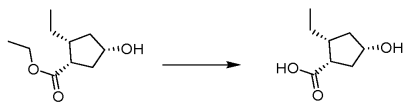


[2993]

[2994] 톨루엔(50mL) 중의 염화구리(I)(0.136g, 1.37mmol), (S)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(0.854g, 1.37mmol) 및 NaOt-Bu(0.132g, 1.37mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반한 다음, 약 5 °C로 냉각시키고, 폴리메틸하이드로실록산(12mL, 55mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5°C에서 약 40분 동안 교반한 다음, 약 -12°C로 냉각시켰다. 톨루엔(50mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(5.00g, 27.4mmol) 및 t-BuOH(14mL, 148mmol)의 용액을 한번에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 -12°C에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 MeOH(50mL)를 첨가하여 켄칭시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 MeOH(35mL)에 용해시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 EtOAc(100mL)로 연화시키고, 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 헵탄 중의 0-10% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(280g)를 사용하여 정제하여 (1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트(1.11g, 22%)를 수득하였다:

[2995]

[2996] 단계 H: (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산



[2997]

[2998] NaOH(1N 수성, 12mL, 12mmol)를 (1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트(1.11g, 5.96mmol)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3일 동안 교반한 다음, Et₂O(3 x 25mL)로 추출하였다. 상기 Et₂O 추출물을 폐기시키고, 수성 부분을 약 0°C로 냉각시켰다. pH가 약 2로 되도록 HCl(5N 수성)을 서서히 첨가하였다. 수득된 수성 현탁액을 EtOAc(3 x 40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산(0.943g, 100%)을 투명한 오일로서 수득하였다:

[2999]

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.36 (tdd, J = 2.6, 4.9, 7.4, 1H), 2.95 (td, J = 2.4, 7.3, 1H), 2.41 (dt, J = 7.7, 14.1, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 0.96 (q, J = 7.4, 3H).

[3000] 단계 I: (1S,4S,5R)-5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온



[3001]

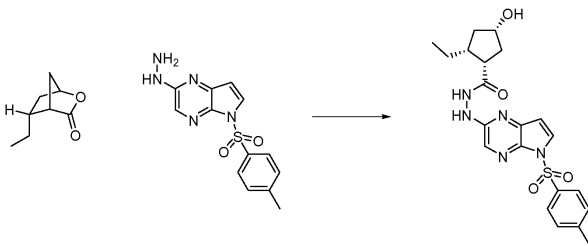
[3002] DCM(60mL) 중의 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산(0.943g, 5.96mmol)에 TEA(2.5mL, 18mmol) 및 BOP-Cl(1.821g, 7.15mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, Et₂O(350mL)에 부었다. 상기 고체를 Et₂O(50mL)로 세척하면서 여과에 의해 제거하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하였고, 이것을 DCM(5mL)에 용해시키고, Et₂O를 첨가하여 고체를 수득하였다. 상등액을 경사분리하고, 상기 고체를 추가의 Et₂O로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하여, 약 15mol% TEA를 함유하는 조약한 (1S,4S,5R)-5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온(0.912g, 99%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃)

δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, J = 5.4, 3H).

[3003]

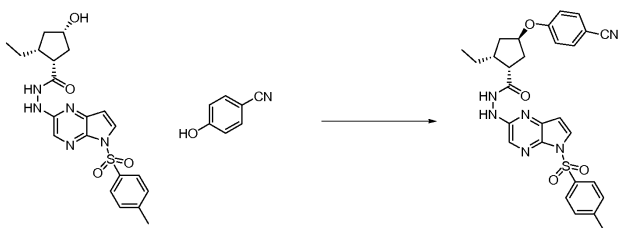
[3004] 단계 J: (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드



[3005]

[3006] 1,4-디옥산(12mL) 중의 (1S,4S,5R)-5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온(0.835g, 5.96mmol)에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(단계 D, 1.810g, 5.96mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 약 80°C에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 1,4-디옥산(25mL) 및 트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 2N, 9mL, 18mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반한 다음, HCl(1N 수성, 50mL)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 부분을 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(10mL), 포화 수성 NaHCO₃(15mL), 염수(15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 100% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(40g)를 사용하여 정제하여 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드(1.887g, 71%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.05분; MS m/z: 444 (M+H)⁺.

[3007] 단계 K: (1S,2R,4R)-4-(4-시아노페녹시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드

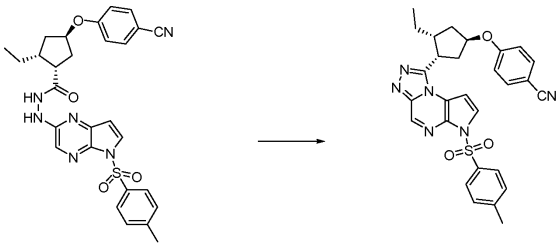


[3008]

[3009] THF(15mL) 중의 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드(0.885g, 1.99mmol)에 4-하이드록시벤조니트릴(0.357g, 2.99mmol), 트리페닐포스핀(0.998g, 2.99mmol, 중합체 결합됨, 3mmol/g) 및 TEA(1.3mL, 9mmol)를 첨가하였다. DEAD(0.47mL, 2.99mmol)를 적가하였

다. 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반한 다음, 추가의 트리페닐포스핀(0.50g, 1.5mmol, 중합체 결합됨, 3mmol/g) 및 DEAD(0.2mL, 1.3mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 DCM(5 x 5mL)에 이어 MeOH(4 x 5mL)로 세척하면서 여과하여 제거하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 DCM 중의 0-40% EtOAc의 구배로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피(40g)를 사용하여 정제하여 (1S,2R,4R)-4-(4-시아노페녹시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드(0.958g, 88%)를 황색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.56$ 분; MS m/z: 545 (M+H)⁺.

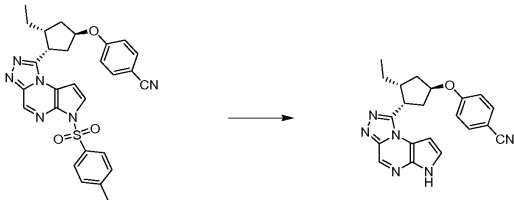
[3010] 단계 L: 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴



[3011]

[3012] 1,4-디옥산(18mL) 중의 (1S,2R,4R)-4-(4-시아노페녹시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드(0.958g, 1.76mmol)에 DIEA(1.2mL, 7.0mmol) 및 염화티오닐(0.4mL, 5.3mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 20-80% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(80g)를 사용하여 정제하여 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴(0.620g, 67%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.65$ 분; MS m/z: 527 (M+H)⁺.

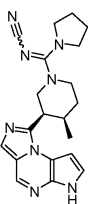
[3013] 단계 M: 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴



[3014]

[3015] 1,4-디옥산(16mL) 중의 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴(0.826g, 1.57mmol)에 Na₂CO₃(2N 수용액, 16mL, 31mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 층을 분리하고, 수성 부분을 EtOAc(3 x 40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃(2 x 30mL), 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 일반적 공정 AA(표 2, 방법 17, $R_t = 19.2$ 분, or = 음성)를 사용하여 정제하여 4-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸옥시)벤조니트릴(0.298g, 51%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.07$ 분; MS m/z: 373 (M+H)⁺.

[3016] 실시예 #5*: N-(((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피롤리딘-1-일)메틸렌)시안아미드



[3017]

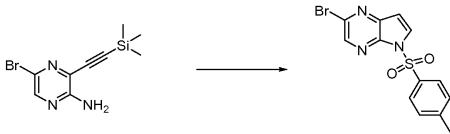
[3018] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민



[3019]

[3020] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따듯한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

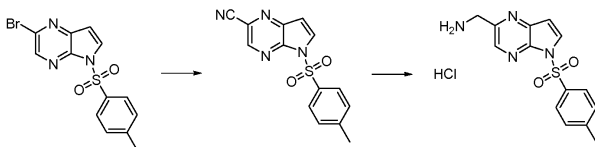
[3021] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3022]

[3023] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3회에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.58분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

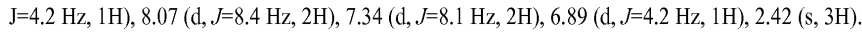
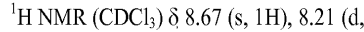
[3024] 단계 C: (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드



[3025]

[3026] 5L 반응기에 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(98.8g, 281mmol), 아연 분진(3.50g, 53.3mmol), 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트(4.0g, 12mmol) 및 라세믹-2-(디-3급-부틸포스포노)-1,1'-비나프탈(9.8g, 24.7mmol)을 충전시켰다. 상기 플라스크에, 후속 단계에서 첨가되는 시안화아연(10.0g, 157mmol)이 담긴 분말 첨가 장치를 장착시켰다. 상기 용기를 약 30분 이하 동안 아르곤으로 퍼징시킨 다음, 아르곤 살포된 DMA(2L)를 상기 반응기에 첨가하였다. 아르곤 분위기를 유지시키면서 상기 혼합물을 교반하고 약 50°C로 가열하였다. 수득된 암갈색 용액을, 상기 분말 첨가 장치로부터 시안화아연을 약 15분에 걸쳐 나누어 첨가하면서 약 95°C로 추가로 가열하였다. 약 95°C에 도달하자 마자, 상기 갈색 혼합물을 추가로 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켜, 염의 침전을 유도하였다. 상기 혼합물을 필터-조제를 함유하는 뷰흐너 깔대기를 통해 여과하고, 상기 필터 케이크를 DMA(20mL)로 세척하였다. 상기 조약한 생성물의 DMA 중 용액을 냉각된(<10°C) 물(16L)에 첨가하고, 약 30분 동안 교반하였다. 수득된 현탁액을 여과하고, 상기 필터 케이크를 물(1L)로 다시 세정하였다. 수득된 습윤 케이크를 약 50°C의 진공 오븐에서 건조시켰다. 상기 조약한 고체를 DCM(1.5L)에 용해시키고, 무수 MgSO₄로 추가로 건조시켰다. 여과한 후, 상기 용액을, 우세한 불순물만이 패드로부터 용출되는 것으로 검출될 때까지, DCM을 용리액으로 사용하면서 실리카 패드(140g)에 통과시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 고체를 주위 온도에서 약 5시간 동안 MeOH/DCM(4:1, 조약한 고체 1g당 용매 10부피)로 연화시켰다. 상기 고체를 여과하고, MeOH(300mL)로 세척하였다. 상기 생성물을 진공 오븐에서 건조

시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(58.8g, 70%)을 백색 고체로서 제공하였다:



[3027]

[3028]

2-L 316-스테인레스강 압력 반응기에 5wt% Pd/C(15.4g의 63.6wt% 물 흡윤 재료, 5.6g 건조 기준, 2.6mmol Johnson Matthey A503032-5), 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(55g, 184mmol), THF(1.1L), 탈이온수(165mL), HCl(37wt% 수성, 30mL, 369mmol) 및 퀴놀린(1.1mL, 9.0mmol)을 충전시켰다. 상기 용기를 퍼징시키고, 가압하고, 고압 저장소로부터 공급되는 수소로 40psi에서 유지시켰다. 상기 혼합물을 약 25°C에서 격렬하게 휘저었다. 약 5시간 후, 상기 반응기를 통풍시키고, 질소로 퍼징시켜, 용해된 수소의 대부분을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다. 상기 반응기 및 촉매 케이크를 THF:물(1:1, 2 x 40mL)로 세정하였다. 합한 여액 및 세정액을 농축하고, EtOH(500mL)를 첨가한 다음 감압하에 제거하였다. EtOH(2 x 500mL)를 사용하여 2회 더 공비시킨 후, 상기 조약한 잔류물을 감압하에 농축하여 잔류물(76g)을 수득하고, 이것을 EtOH(550mL)에 현탁시키고, 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 냉각된 EtOH(50mL)로 세척하였다. 상기 흡윤 케이크를 진공 오븐에서 건조시켜 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(51.2g, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.44$ 분; MS m/z : 303 (M+H)⁺.

[3029]

단계 D: 4-메틸피페리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드



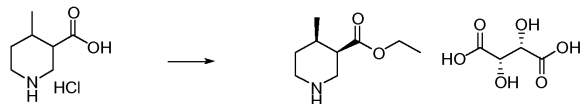
[3030]

[3031]

600mL 스테인레스강 반응기에서 AcOH(380mL)를 4-메틸니코틴산 하이드로클로라이드(50.5g, 291mmol, Maybridge) 및 PtO₂(5.05g, 22.2mmol, Johnson Matthey)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 220psi 수소하에 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하였다. 상기 상등 용액을 나일론 막을 통해 여과하고, 촉매만이 남을 때까지 충분한 양의 AcOH로 세정하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 투명한 오일을 수득하였으며, 이것은 주위 온도로 냉각되자마자 응고되어, 부형제로서의 AcOH와 함께 조약한 4-메틸피페리딘-3-카복실산(88.94g, 170% 조약함)이 수득되었다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 0.44$ 분; MS m/z : 144 (M+H)⁺.

[3032]

단계 E: (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트



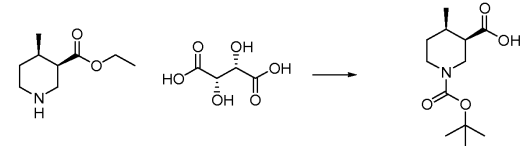
[3033]

[3034]

AcOH(2:1, 300g) 중의 조약한 라세미성 4-메틸피페리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드(~70% 화학적 순도, 시스:트랜스 약 15:1)를 EtOH(1500mL)에 용해시키고, 약 15분 동안 HCl(기체)로 살포하였다. 상기 반응 혼합물에 별론을 설치하여 팽창이 가능하도록 한 다음, 약 85°C로 가열하였다. 약 48시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축하여, 라세미성 에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드(260g)를 함유하는 걸쭉한 시럽을 제공하였다. 상기 에스테르에 CHCl₃(1000mL)에 이어 포화 수성 NaHCO₃(500mL) 및 NH₄OH(15% 수성, 500mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 CHCl₃(1000mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하여 조약한 에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트(200g)를 오일로서 제공하였다. MeOH(200mL) 중의 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트(150g, 1001mmol)의 슬러리에 EtOAc(3000mL) 중의 조약한 에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트(200g, 1168mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 3시간 동안 신속하게 교반하고, 수득된 고체를 여과에 의해 수집하여 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트 염을 백색 고체(245g)로서 제공하였다(시스:트랜스 약 15:1, 시스 입체이성체의 경우 er = 48:52). 상기 고체를 MeOH(1000mL)에 용해시키고, 고체가 형성되기 시작할 때까지 EtOAc(3000mL)를 서서히 첨가하였다. 약 30분 후, 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 부분적으로 진공하에 건조시켜, (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트를 함유하는 입체-풍부 혼합물을 백색 고체(145g)로서 제공하였다(시스:트랜스 약 15:1, (3R,4R):(3S,4S) 거울상이성체의 경우 er = 60:40). 상기 고체를 MeOH(1000mL)에 용해시키고, 4개의 부분으로 나누었다. 각 부분(250mL)을

MeOH(500mL)로 희석시키고, 고체가 형성될 때까지 상기 용액에 EtOAc(3000mL)를 서서히 첨가하였다. 약 4-15시간 후, 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜, 부분적으로 분할된 (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트의 다수의 부분들을 제공하고, 이들을 합하고, MeOH(1000mL)에 용해시키고, EtOAc(4000mL)를 서서히 첨가하였다. 약 1시간 동안 교반한 후, 상기 고체를 여과에 의해 수집하여 (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트(4.5g)를 제공하였다(시스:트랜스 약 15:1, (3R,4R):(3S,4S) 거울상이성체의 경우 er = 98:2), 키랄 분석용 LC (표 2, 방법 30) 소량 이성체 $R_t = 12.2$ 분; MS m/z: 343 (M+(2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트+Na)⁺; 주요 이성체 $R_t = 10.6$ 분; MS m/z: 343 (M+(2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트+Na)⁺

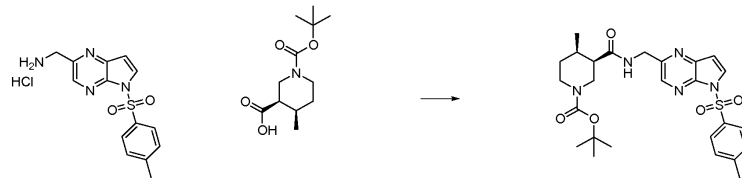
[3035] 단계 F: (3R,4R)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산



[3036]

[3037] (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트(36.9g, 115mmol)를 충전시킨 플라스크에 HCl 용액(6N 수성, 191mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60°C로 가열하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 약 90°C로 가열하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물에 NaHCO₃(122g, 1148mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(37.6g, 172mmol)에 이어 1,4-디옥산(500mL) 및 물(500mL)의 혼합물을 첨가하였다. 약 2시간 후, Et₂O(500mL) 및 물(500mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 1N 수성 HCl에 의해 pH를 약 4로 조절하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 백색 고체를 제공하였다. 상기 고체를 헵탄에 슬러리화하고, 여과하여 (3R,4R)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(25g, 89%)을 백색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.90$ 분; MS m/z: 244 (M+H)⁺.

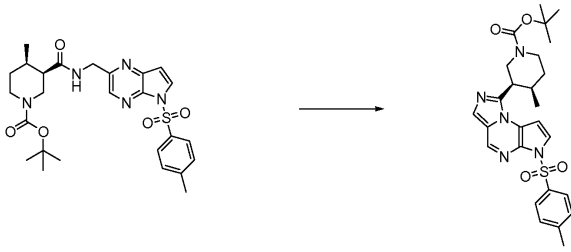
[3038] 단계 G: (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트



[3039]

[3040] DCM(700mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(34.0g, 100mmol, 실시예 #5, 단계 C), (3R,4R)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(24.43g, 100mmol) 및 HATU(38.2g, 100mmol)의 슬러리에 DIEA(52.6mL, 301mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 45분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NaHCO₃(300mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔(330g) 상에서 헵탄 중의 33-100% EtOAc를 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3R,4R)-3급-부틸-4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(53g, 100%)를 옅은 황색의 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.40$ 분; MS m/z: 528 (M+H)⁺.

[3041] 단계 H: (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



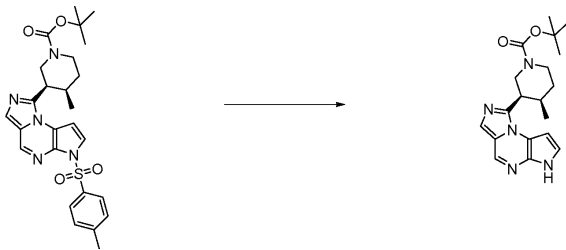
[3042]

[3043]

1,4-디옥산(500mL) 중의 (3R,4R)-3급-부틸-4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸-카바모일)-피페리딘-1-카복실레이트(53g, 100mmol) 및 로슨 시약(22.4g, 55.2mmol)의 혼합물을 약 1시간 동안 약 80℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, EtOAc(1000mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(700mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 추가의 포화 수성 NaHCO₃(700mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 1,4-디옥산(500mL)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산수은(II)(54.0g, 127mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 25℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 Na₂S₂O₃(500mL)/물(500mL)+DCM(1000mL)로 분배시켰다. 층을 셀라이트[®]를 통해 여과하고, 상기 셀라이트[®] 패드를 DCM(500mL)으로 세척하였다. 합한 층을 분리한 다음, 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃(800mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔(330g) 상에서 DCM 중의 0-40% EtOAc를 사용하여 정제하여 (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(40.5g, 79%)를 황색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.62분; MS m/z: 510 (M+H)⁺.

[3044]

단계 I: (3R,4R)-3급-부틸-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



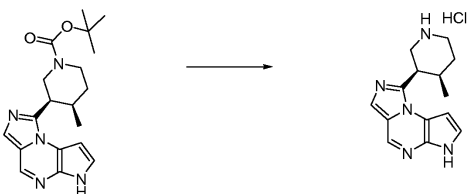
[3045]

[3046]

1,4-디옥산(160mL) 중의 (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(40g, 78mmol)의 용액에 NaOH(1N 수성, 157mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 1시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 HCl(4N 수성, 50mL)로 분배시키고, DCM(2 x 300mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(400mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 상기 생성물을 실리카 겔(330g) 상에서 DCM 중의 1-5% MeOH를 사용하여 정제하여 (3R,4R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(30g, 99%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.00분; MS m/z: 356 (M+H)⁺.

[3047]

단계 J: 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드



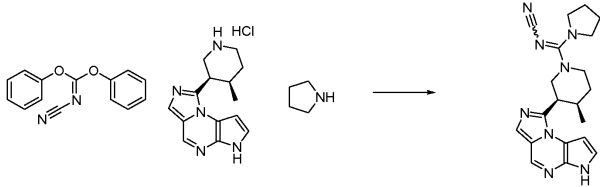
[3048]

[3049]

1,4-디옥산(400mL) 중의 (3R,4R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(27.9g, 78mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 58.9mL, 235mmol)을 첨가하였다. 수득된 현탁액을 약 1시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 여과하고, 1,4-디

옥산(100mL)에 이어 Et₂O(100mL)로 세척하여, 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(20.6g, 89%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.27분; MS m/z: 256 (M+H)⁺.

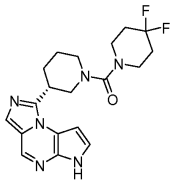
[3050] 단계 K: N-(((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피롤리딘-1-일)-메틸렌)시안아미드



[3051]

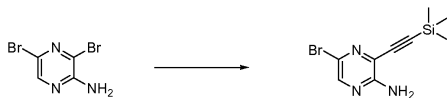
[3052] MeCN(5mL) 중의 디페닐 시아노카본이미데이트(0.163g, 0.685mmol) 및 DIEA(0.239mL, 1.371mmol)의 용액에 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(0.20g, 0.68mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 피롤리딘(1.0mL, 12mmol)에 용해시키고, 밀봉된 마이크로웨이브 용기로 옮겼다. 상기 반응물을 CEM 마이크로웨이브에서 약 30분 동안 약 120°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, RP-HPLC(표 1, 방법 i)에 의해 정제하여 N-(((3R,4R)-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-일)(피롤리딘-1-일)-메틸렌)시안아미드(0.030g, 11%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.62분; m/z: 377 (M+H)⁺

[3053] 실시예 #6*: (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메탄온



[3054]

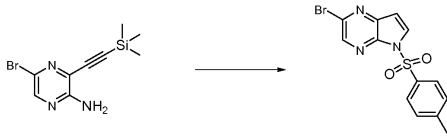
[3055] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민



[3056]

[3057] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

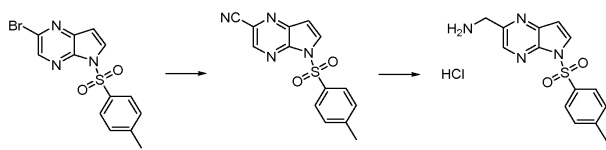
[3058] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3059]

[3060] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.58$ 분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

[3061] 단계 C: (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드



[3062]

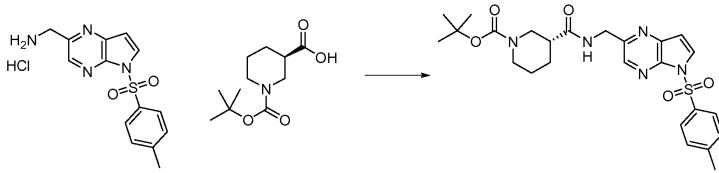
[3063] 5L 반응기에 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(98.8g, 281mmol), 아연 분진(3.50g, 53.3mmol), 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트(4.0g, 12mmol) 및 라세믹-2-(디-3급-부틸포스포노)-1,1'-비나프틸(9.8g, 24.7mmol)을 충전시켰다. 상기 플라스크에, 후속 단계에서 첨가되는 시안화아연(10.0g, 157mmol)이 담긴 분말 첨가 장치를 장착시켰다. 상기 용기를 약 30분 이하 동안 아르곤으로 퍼징시킨 다음, 아르곤 살포된 DMA(2L)를 상기 반응기에 첨가하였다. 아르곤 분위기를 유지시키면서 상기 혼합물을 교반하고 약 50°C로 가열하였다. 수득된 암갈색 용액을, 상기 분말 첨가 장치로부터 시안화아연을 약 15분에 걸쳐 나누어 첨가하면서, 약 95°C로 추가로 가열하였다. 약 95°C에 도달하자 마자, 상기 갈색 혼합물을 추가로 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켜, 염의 침전을 유도하였다. 상기 혼합물을 필터-조제를 함유하는 뷰흐너 깔대기를 통해 여과하고, 상기 필터 케이크를 DMA(20mL)로 세척하였다. 상기 조약한 생성물의 DMA 중 용액을 냉각된(<10°C) 물(16L)에 첨가하고, 약 30분 동안 교반하였다. 수득된 현탁액을 여과하고, 상기 필터 케이크를 물(1L)로 다시 세정하였다. 수득된 습윤 케이크를 약 50°C의 진공 오븐에서 건조시켰다. 상기 조약한 고체를 DCM(1.5L)에 용해시키고, 무수 MgSO₄로 추가로 건조시켰다. 여과한 후, 상기 용액을, 우세한 불순물만이 패드로부터 용출되는 것으로 검출될 때까지, 추가의 용매로 세척하면서 실리카 패드(140g)에 통과시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 고체를 주위 온도에서 약 5시간 동안 MeOH/DCM(4:1, 조약한 고체 1g당 용매 10 부피)로 연화시켰다. 상기 고체를 여과하고, MeOH(300mL)로 세척하였다. 상기 생성물을 진공 오븐에서 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(58.8g, 70%)을 백색 고체로서 제공하였다:

[3064]

[3065] 2-L 316-스테인레스강 압력 반응기에 5wt% Pd/C(15.4g의 63.6wt% 물 흡윤 재료, 5.6g 건조 기준, 2.6mmol, Johnson Matthey A503032-5), 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(55g, 184mmol), THF(1.1L), 탈이온수(165mL), HCl(37wt% 수성, 30mL, 369mmol) 및 퀴놀린(1.1mL, 9.0mmol)을 충전시켰다. 상기 용기를 퍼징시키고, 가압하고, 고압 저장소로부터 공급되는 수소로 40psi에서 유지시켰다. 상기 혼합물을 약 25°C에서 격렬하게 휘저었다. 약 5시간 후, 상기 반응기를 통풍시키고, 질소로 퍼징시켜, 용해된 수소의 대부분을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다. 상기 반응기 및 촉매 케이크를 THF:물(1:1, 2 x 40mL)로 세정하였다. 합한 여액 및 세정액을 농축하고, EtOH(500mL)를 첨가한 다음 감압하에 제거하였다. EtOH(2 x 500mL)로 2회 더 용매를 교환시킨 후, 상기 조약한 잔류물을 감압하에 농축하여 잔류물(76g)을 수득하고, 이것을 EtOH(550mL)에 현탁시키고, 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 냉각된 EtOH(50mL)로 세척하였다. 상기 습윤 케이크를 진공 오븐에서 건조시켜 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(51.2g, 82%)를 백색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t =$

1.44분; MS m/z: 303 (M+H)⁺.

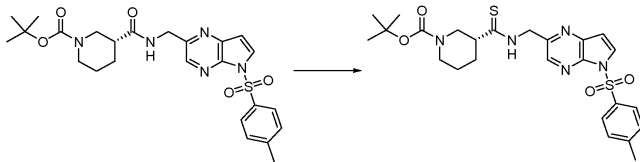
[3066] 단계 D: (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)-피페리딘-1-카복실레이트



[3067]

[3068] DCM(78mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(5g, 14.7mmol)의 용액에 DIEA(7.7mL, 44.3mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 약 10분 동안 교반한 후, (R)-N-Boc-피페리딘-3-카복실산(3.38g, 14.7mmol, CNH-Technologies) 및 HATU(5.61g, 14.7mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하고, 여기에 물(30mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 조약한 (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(7.58g, 94%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.30분; MS m/z: 514 (M+H)⁺.

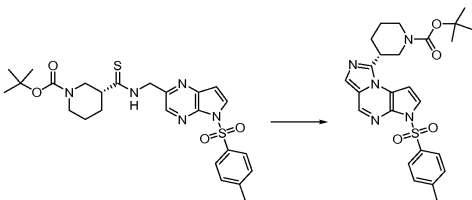
[3069] 단계 E: (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)-피페리딘-1-카복실레이트



[3070]

[3071] 1,4-디옥산(130mL) 중의 (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)-피페리딘-1-카복실레이트(7.58g, 13.8mmol)의 용액에 로슨 시약(3.37g, 8.32mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 60°C로 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 EtOAc(40mL)로 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃(3 x 40mL), 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)피페리딘-1-카복실레이트(5.6g, 74%, UV 순도 97%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.60분; MS m/z: 530 (M+H)⁺.

[3072] 단계 F: (R)-3급-부틸 3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

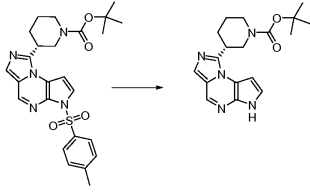


[3073]

[3074] 1,4-디옥산(96mL) 중의 (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)-피페리딘-1-카복실레이트(5.61g, 10.3mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산수은(II)(4.38g, 10.3mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하였다. 상기 셀라이트[®] 패드를 EtOAc(50mL)로 세정하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 EtOAc(40mL)에 용해시키고, 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃(2 x 40mL), 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-3급-부틸 3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.4g,

87%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.49$ 분; MS m/z : 496 (M+H)⁺.

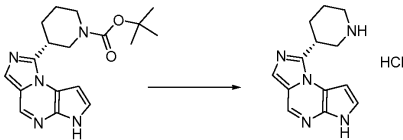
[3075] 단계 G: (R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[3076]

[3077] 1,4-디옥산(54mL) 중의 (R)-3급-부틸 3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.44g, 8.96mmol)의 용액에 NaOH(2N 수성, 8.9mL, 18mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 3시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(30mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(20mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 EtOAc(40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.80g, 92%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.85$ 분; MS m/z : 342 (M+H)⁺.

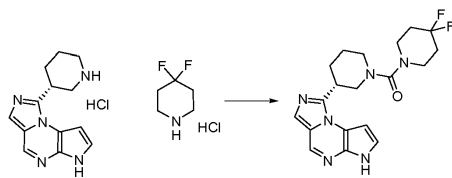
[3078] 단계 H: (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드



[3079]

[3080] 환저 플라스크에 (R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.8g, 8.20mmol), 1,4-디옥산(24mL) 및 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 6.2mL, 24.6mmol)을 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 18시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, Et₂O(40mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 15분 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, Et₂O(50mL)로 세척한 다음, 약 60°C의 진공 오븐에서 건조시켜 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드를 회백색 고체(2.4g, 94%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 0.81$ 분; MS m/z 242 (M+H)⁺.

[3081] 단계 I: (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메탄온

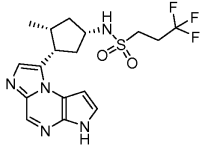


[3082]

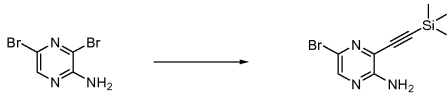
[3083] 피리딘(7.2mL) 중의 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(0.24g, 0.76mmol)의 용액에 CDI(0.14g, 0.87mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 50°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI(0.02g, 0.14mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 4,4-디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(0.12g, 0.76mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 55°C로 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 약 2일 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 잔류물을 DCM(5mL)에 용해시키고, 물(2mL)로 세척하였다. 수성 층을 DCM(2mL)로 역추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(3mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하

여 (R)-(3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-일)(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메탄온 (0.146g, 49%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.70$ 분; MS m/z : 389 (M+H)⁺.

[3084] 실시예 #7: N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드

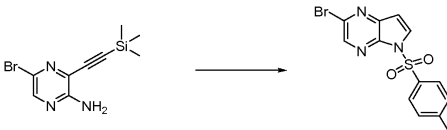


[3085]
[3086] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민



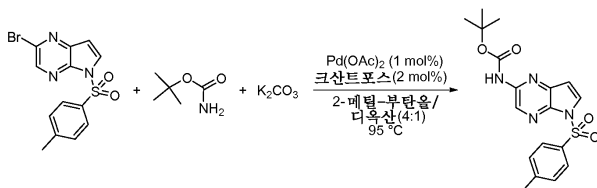
[3087]
[3088] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.51$ 분; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

[3089] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3090]
[3091] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.58$ 분; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

[3092] 단계 C: 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트



[3093]
[3094] 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 카바메이트(14.9g, 128mmol), 325 메쉬 탄산칼륨(35.3g, 256mmol), 아세트산팔라듐(0.19g, 0.85mmol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포)크산텐 (Xantphos)(0.99g, 1.70mmol)을 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 환류 응축기가 장착된 3구 1L 원통형 반응기에 충

전시켰다. 상기 고체를 120분 이상 동안 아르곤으로 퍼징시켰다. 2-메틸-부탄올(240mL) 및 1,4-디옥산(60mL)을 별도의 500mL 환저 플라스크에 충전시키고, 60분 이상 동안 아르곤으로 퍼징시켰다. 상기 용매 혼합물을 양압의 아르곤하에 캐놀러를 사용하여 1L 플라스크로 옮기고, 온도를 약 95°C로 상승시키고, 상기 반응 혼합물을 양압의 아르곤하에 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 40°C로 냉각시키고, THF(100mL)를 첨가하고, 2인치의 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 반응 혼합물을 2개의 동등한 배치(약 200mL)로 나누고, 각각의 배치를 따로따로 정제하였다. 각각의 배치를 THF(250mL)로 희석시키고, 자기 교반 막대가 장착된 1L 원통형 플라스크로 옮겼다. 물(250mL) 중의 L-시스테인(0.76g), 중탄산칼륨(1.52g) 및 염화나트륨(0.76g)의 용액을 상기 플라스크에 첨가하고, 약 2-4시간 동안 교반하였다. 수성 층을 분리하였다. 유기 층과 함께 유지되는 폐물질 층의 형성이 관찰되었다. 유기 층을 염화나트륨 포화 용액(100mL)으로 세척하고, 수성 층을 분리하였다. 목탄(0.76g)을 상기 플라스크에 첨가하고, 약 2-4시간 동안 교반하고, 2인치의 셀라이트 패드를 통해 여과하고, THF(30mL)로 세정하고, 약 60°C에서 진공하에 농축하여 오일/고체 슬러리를 수득하였다. 이소프로판올(50mL) 및 헵탄(15mL)의 혼합물을 상기 오일/고체 슬러리에 첨가하고, 진공하에 농축하여 담황색 고체를 수득하였다. 이소프로판올(90mL)을 상기 고체에 첨가하고, 약 60°C로 가열하고, 약 1시간 동안 혼합하였다. 상기 혼합물을 교반하면서 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과 제거하고, 헵탄(40mL)으로 세정하고, 약 50°C의 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 상기 2개의 배치를 합하여 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(12.87g)를 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ

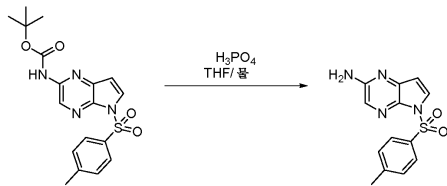
10.11 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

1

[3095]

[3096]

단계 D: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민



[3097]

[3098]

3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(14.0g, 36.0mmol) 및 테트라하이드로푸란(28mL)을 자기 교반 막대를 함유하는 500mL 환저 플라스크에 충전시켰다. 인산(10당량, 85%, 20.8mL, 360mmol)을 니들 및 시린지를 통해 약 5분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가하자마자, 거품이 발생하고 고체가 형성되었다. 수득된 슬러리를 약 65°C(욕 온도)로 가열하였고; 상기 온도에 도달하자마자 모든 고체가 용해되었다. 약 1시간 후에는 출발 재료가 존재하지 않았다. 상기 고온의 반응 혼합물을 테트라하이드로푸란(115mL)으로 희석시킨 다음, 상기 용액을 실온으로 냉각시켰다. 물(145mL) 중의 3염기성 인산칼륨(35.3g, 360mmol)의 용액을 제조하고, 격렬하게 교반하면서 약 20분에 걸쳐 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 2상 혼합물을 THF 및 물을 사용하여 별도의 깔대기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기 층을 500mL 환저 플라스크로 옮겼다. 물(100mL)을 상기 플라스크에 첨가하고, 유기물을 감압하에 제거하였다. 이에 의해 물 중의 고체 현탁액이 생성되었으며, 이것을 약 30분 동안 슬러리화하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 단리하고, 진공 오븐에 넣어 약 16시간 동안 건조시켰다(오븐 온도 약 50°C). 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민이 회백색 고체(10.1g, 97%)로서 단리되었다.

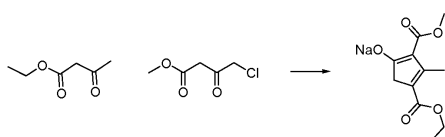
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.88-7.84 (m, 3H),

7.64 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.4, 2H), 6.55 (d, J=4.0, 1H), 6.31 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

[3099]

[3100]

단계 E: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



[3101]

[3102]

12L 환저 플라스크에서, NaH(광유 중 60% 분산액, 159g, 3985mmol)를 교반된 무수 THF(4004mL)에 나누어 첨가하여 회색 현탁액을 수득하였다. 상기 혼합물을 얼음/염육에서 약 5°C로 냉각시킨 후, 무수 THF(200mL) 중의

에틸 아세토아세테이트(506mL, 3985mmol, Alfa Aesar)를 첨가 깔대기를 통해 약 1시간에 걸쳐 적가하였으며, 이 시간 동안 온도를 약 18℃로 점진적으로 상승시켰다. 첨가를 마친 후, 상기 반응물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 무수 THF(200mL) 중의 메틸 4-클로로아세토아세테이트(230mL, 1993mmol, Oakwood)의 용액을 첨가 깔대기를 통해 약 1시간에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 약 16시간 동안 약 50℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 상기 주황색 고체를 약 5℃로 냉각시키고, 얼음/물 혼합물(2L)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 약 30분 동안 진공 없이 회전증발기(rotovap)에서 회전시켜 혼합하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(750mL)로 세척하였다. 일단 용매의 대부분(약 90%)이 제거되면, 습윤 고체를 MeCN(750mL)으로 연화시키고, 약 30분 동안 교반한 후, 상기 고체를 Et₂O(2 x 500mL)로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 약 16시간 동안 공기 중에서 건조시킨 후에 약 55℃에서 진공하에 건조시켜, 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(485g, 98%)를 수득하였다:

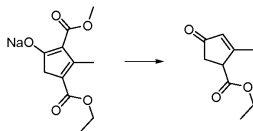
¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (q, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[3103]

[3104]

단계 F: 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[3105]

[3106]

5L 환저 플라스크에서, 톨루엔(1200mL) 및 물(1200mL) 중의 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로-펜타-1,3-디에놀레이트(485g, 1954mmol), KCl(204g, 2736mmol, JT Baker) 및 AcOH(392mL, 6839mmol, JT Baker)를 약 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 주위 온도로 냉각시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 12L 플라스크에 붓고, 물(3L)로 희석시켰다. 고체 NaHCO₃(450g, 5.3mol)을 약 1시간에 걸쳐 교반하에 조심스럽게 나누어 첨가하였다. 추가로 약 30분 동안 교반한 후, 염기성의 수성 상을 분리하고, 추가로 Et₂O(4 x 400mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(4 x 500mL) 및 포화 염수(500mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하였고, 이것을 진공 증류(약 92-94℃, 약 0.4mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(229g, 69%)를 황색 오일로서 수득하였다:

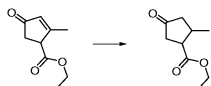
¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 -

6.01 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32 - 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[3107]

[3108]

단계 G: 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[3109]

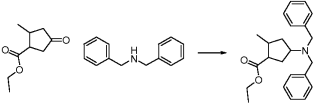
[3110]

10wt% Pd/C(7.6g, 7.1mmol)를 충전시킨 환저 플라스크에 약 0℃에서 질소 분위기하에 EtOAc(580mL)를 첨가하였다. 냉각육을 제거하고, 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(60.0g, 357mmol)를 첨가하였다. 약 5분 동안 상기 혼합물을 통해 수소 가스를 버블링한 다음, 상기 혼합물을 수소 분위기(1기압)하에 약 48시간 동안 교반하였다. 수소 공급원을 제거하고, 상기 혼합물을 약 5분 동안 질소로 버블링하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 상기 필터 케이크를 EtOAc(500mL)로 세정하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(59.9g, 99%)를 황색 액체로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.23-4.14 (m, 2H), 3.18 (ddd, $J=5.6, 6.8, 8.1$ Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J=1.7, 5.5, 18.7$ Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.15 (ddd, $J=1.7, 7.9, 18.3$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

[3111]

[3112] 단계 H: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트



[3113]

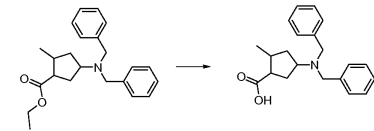
[3114] 환저 플라스크에 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(10.0g, 58.8mmol) 및 DCE(180mL)를 충전시켰다. 상기 용액을 약 0°C로 냉각시키고, AcOH(5.7mL, 100mmol) 및 디벤질아민(11.3mL, 58.8mmol)을 적가하여, 걸쭉한 현탁액의 형성을 유도하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10°C로 승온시키고, 트리아세톡시붕소수소화나트륨(21.2g, 100mmol)을 나누어 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 교반된 포화 수성 NaHCO_3 (300mL)에 서서히 붓고, 약 20분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(3 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 황색 오일을 헵탄 중의 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(15.5g, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다:

[3114]

$^1\text{H NMR}$ (피리딘- d_5) δ 7.53 (dd, $J=0.9, 7.9$ Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=7.9, 16.6$ Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, $J=10.5, 22.5$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

[3115]

[3116] 단계 I: 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산

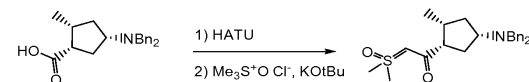


[3117]

[3118] 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(3.65g, 10.38mmol)를 HCl(6N 수성, 20mL) 및 1,4-디옥산(50mL)의 혼합물에 용해시키고, 수득된 혼합물을 약 72시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 상을 포화 수성 NaHCO_3 (40mL)을 첨가하여 중성화하고, EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축하여 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(3.3g, 98%)을 백색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.66$ 분; MS m/z 324 (M+H) $^+$. 단계 A, 제조 #33의 과정을 사용하여 (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산을 수득한다.

[3118]

[3119] 단계 J: 2-(2-메틸-4-(디벤질아미노)사이클로펜틸)-디메틸설폭소늄-2-옥소-에틸리드



[3120]

[3121] 트리메틸설폭소늄 클로라이드(26.1g, 198mmol), THF(202mL) 및 3급-부톡시화칼륨(23.35g, 202mmol)을 질소 블랭킷하에 500mL 재킷 플라스크에 가하였다. 상기 현탁액을 약 65°C에서 약 2시간 동안 교반한 후, 약 0°C로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, (1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(21.4g, 66.2mmol)을 THF(134mL)에 용해시켰다. HATU(31.4g, 83mmol) 및 트리에틸아민(11.53mL, 83mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 약 4시간 동안 혼합하였다. 상기 설포 일라이드 현탁액을 약 0 내지 -5°C로 유지시키면서, 상기 활성화된 에스테르 용액을 여과한 후 약 3시간에 걸쳐 상기 일라이드 현탁액에 적가하였다. 수득된 담황색 현탁액을 약

[3121]

5℃에서 약 8시간 동안 교반하였다. 물(340mL) 및 THF(30mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 25℃에서 약 30분 동안 교반하였다. 수성 염화나트륨(15% w/v, 60mL)을 상기 용액에 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(60mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 NaCl(15% w/v, 3x100mL)로 세척하였다. 상기 용액을 농축하고, 조약한 오일을 메탄올(150mL)에 용해시키고, 물(150mL)을 상기 슬러리에 첨가하고, 이것을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 후, 약 10℃로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 상기 백색 고체를 여과하고, 냉각된 1:1 MeOH/H₂O(20mL) 및 물(60mL)로 세척하였다. 상기 고체를 진공 오븐에서 건조시켜 2-(2-메틸-4-(디벤질아미노)사이클로펜틸)-디메틸설폭소늄-2-옥소-에틸리드(23.8g, 90% 수율)를 수득하였다.

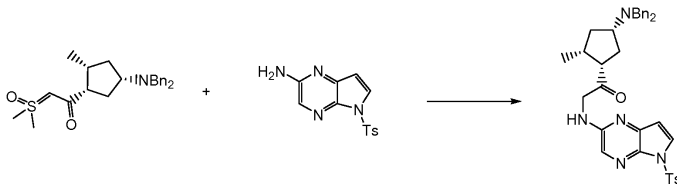
¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 (ddd, *J* = 15.0, 10.7, 4.6 Hz, 8H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.71 – 3.52 (m, 4H), 3.39 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.05 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[3122]

[3123]

단계 K: 1-((1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온



[3124]

[3125]

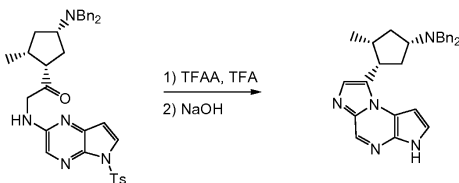
40mL 바이알에, 2-(2-메틸-4-(디벤질아미노)사이클로펜틸)-디메틸설폭소늄-2-옥소-에틸리드(4.02g, 10.1mmol), 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민(2.92g, 10.1mmol) 및 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)이리듐(I) 이량체(0.17g, 0.3mmol, Alfa Aesar)를 가하였다. 상기 반응 용기를 약 10분 동안 N₂로 퍼징시켰다. 상기 반응 용기에, 탈기된 CH₂Cl(13mL)을 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 N₂로 퍼징시키고, N₂ 분위기에 약 70℃에서 약 68시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 헵탄 중의 0-25% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-((1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(8.61g, 56%)을 황갈색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 – 7.80 (m, 4H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 9H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.23 – 4.04 (m, 2H), 3.63 – 3.48 (m, 4H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 1.94 – 1.71 (m, 3H), 1.37 – 1.23 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H).

[3126]

[3127]

단계 L: (1S,3S,4R)-N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민



[3128]

[3129]

250mL 환저 플라스크에 아세토니트릴(60mL) 중의 1-((1S,2R,4S)-4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(11.2g, 17.51mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 빙욕으로 냉각시키고, TFA(2.70mL, 35.0mmol) 및 TFAA(24.46mL, 175mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 승온시키고 약 40℃에서 약 42시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 메탄올(7mL)로 켄칭시켰다. 주위 온도로 승온시키고, 약 1시간 동안 교반한 후, 이것을 에틸 아세테이트(100mL) 및 수성 탄산나트륨(10% w/v, 200mL)에 부었다. 층을 분리하고, 유기 층을 농축하였다. 상기 잔류물을 THF(120mL)에 용해시키고, 2N 수산화나트륨(35.0mL, 70.0mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60℃로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 2-메틸-테트라하이드로푸란(100mL) 및 염수(100mL)를 첨가하고, 층을 분

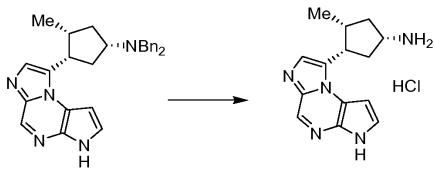
리하였다. 수성 층을 2-메틸-테트라하이드로푸란(50mL)으로 세척하고, 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하였다. 유기 층을 농축하고, EtOH(100mL)에 용해시키고, 목탄(500mg)으로 약 1시간 동안 처리하였다. 상기 목탄을 여과 제거하고, 에탄올을 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 약 50℃로 승온된 CHCl₃(50mL)에 흡수시키고, 헵탄(50mL)을 첨가하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 상기 생성물을 수집하고, 1:2 CHCl₃:헵탄(30mL)으로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 (1S,3S,4R)-N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민을 황갈색 고체(5.1g, 67%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 8H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 17.6, 8.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.59 (m, 4H), 3.41 – 3.17 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.32 – 2.06 (m, 3H), 1.49 – 1.30 (m, 1H), 0.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[3130]

[3131]

단계 M: (1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드



[3132]

[3133]

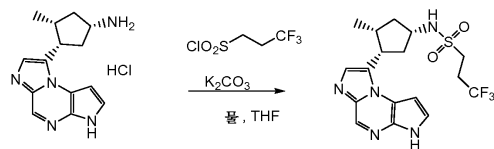
1.8L 스테인레스강 압력 병에 (1S,3S,4R)-N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민(49g, 112mmol), 10% Pd(OH)₂/C(20g, Johnson Mathey) 및 에탄올(750ml)을 질소하에 가하였다. 상기 반응기를 질소에 이어 수소로 퍼징시켰다. 상기 용기를 수소로 약 30psi까지 가압하였다. 상기 혼합물을 약 50℃에서 약 22시간 동안 휘저었다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 유리 섬유 필터를 함유하는 뷰흐너 깔대기를 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 진한 HCl(12M, 16.7mL)을 첨가하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 에탄올(100mL) 및 EtOAc(100mL)에 현탁시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 1:1 EtOAc:EtOH(30mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 (1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드를 회백색 고체(33.3g, 86%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.65 – 8.42 (m, 4H), 7.88 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz, 1H), 3.75 – 3.52 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 31.4, 17.8, 8.8 Hz, 2H), 1.54 (dt, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 0.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[3134]

[3135]

단계 N: N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드



[3136]

[3137]

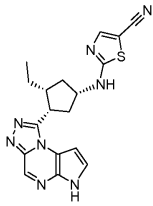
2L 플라스크에 (1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민 하이드로클로라이드(248.0g, 733mmol), 물(1240ml), THF(124ml) 및 활성 탄소(24.12g)를 첨가하고, 약 10분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 물(100mL) 및 THF(24mL)의 혼합물로 세정하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 탄산 칼륨(668g, 4836mmol) 및 THF(1736ml)를 첨가하고, THF(620ml) 중의 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰일 클로라이드(315g, 1524mmol, Matrix)의 용액을 약 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 층을 분리하고, 수성 층을 THF(500mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 염화암모늄(3 x100mL)으로 세척하고, 대략 1L 까지 농축하였다. 물(1770mL)을 약 50℃에서 서서히 첨가하고, 상기 슬러리를 약 23℃로 냉각시켰다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 중 35% THF(750mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켰다. 상기 조약한 재료를 MeOH(4.5L)에 용해시키고, 활성 탄소(28.3g)로 처리하였다. 셀라이트[®]를 통해 여과하고 MeOH(500mL)로 세

정한 후, 상기 용액을 감압하에 대략 1L까지 농축하고, 물(800mL)을 약 50℃에서 서서히 첨가한 다음, 35℃로 냉각시킨 후, 추가의 물(360mL)을 첨가하였다. 상기 생성물을 여과에 의해 수집하고, 1:1 MeOH:물(2 x 350mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드(215.3g, 71%)를 백색의 결정성 고체로서 수득하였다(용점 225℃).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.99 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 1H), 6.62 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.61 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.20 – 0.99 (m, 1H), 0.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

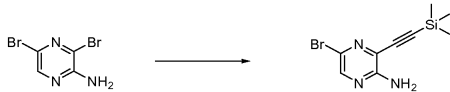
[3138]

[3139] 실시예 #8*: 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)티아졸-5-카보니트릴



[3140]

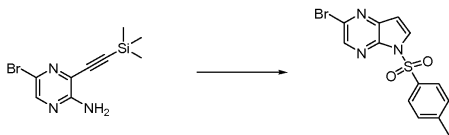
[3141] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민



[3142]

[3143] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0℃로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0℃에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60℃, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60℃; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

[3144] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진

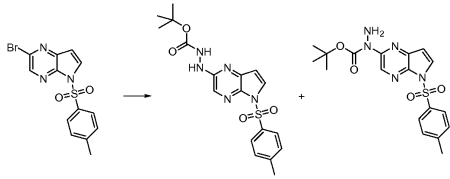


[3145]

[3146] 약 0℃에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.58분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

[3147] 단계 C: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-

5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



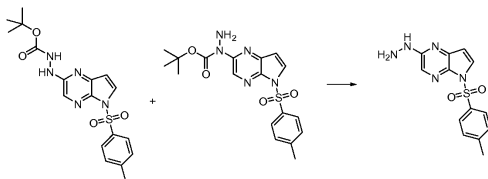
[3148]

[3149]

플라스크에 Pd₂(dba)₃(3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 1,4-디옥산(453mL)을 가하였다. 상기 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 80℃에서 약 10분 동안 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)을 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 상기 반응물을 약 80℃에서 가열하였다. 약 50분 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트®(높이 1cm x 직경 6cm)로 토퍼된 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해 EtOAc(3 x 150mL)로 세척하면서 여과하였다. 상기 여액에 물(300mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수(각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 상기 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 및 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.47분; MS m/z: 404 (M+H)⁺.

[3150]

단계 D: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



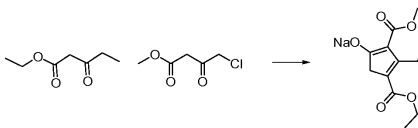
[3151]

[3152]

1,4-디옥산(290mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(49.2g, 122mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 226mL, 902mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2.5시간 동안 약 60℃에서 가열한 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, EtOAc(3 x 50mL)로 세척한 다음, Et₂O(60mL)로 연화시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 일정 중량까지 진공하에 건조시켜 고체 35.6g을 수득하였다. 상기 고체를 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc의 혼합물(1:1, 400mL)과 함께 교반하였다. 약 1시간 후, 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(3 x 30mL) 및 EtOAc(3 x 30mL)로 세척하고, 진공 오븐 중에서 일정 중량까지 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황갈색 고체(21.2g, 57%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.88분; MS m/z: 304 (M+H)⁺.

[3153]

단계 E: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트

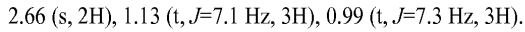
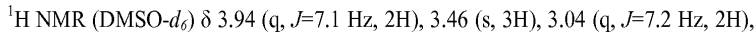


[3154]

[3155]

환저 플라스크에 THF(1.5L)를 충전시킨 후, NaH(광유 중 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)를 나누어 첨가하였다. 추가의 THF(500mL)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 -10℃로 냉각시키고, 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.80mol)를 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지시키기 위해 약 1시간에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위

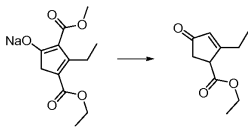
온도에서 약 0.5시간 동안 교반하여 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 19시간 동안 약 50℃에서 가열하여 적색빛이 도는 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하고, 수득된 액체를 비이커에 옮기고, 물(350mL)로 희석시켰다. 상기 혼합물을 빙욕에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 상기 필터 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 약 1시간 동안 진공하에 건조시켰다. 상기 고체를 Et₂O(1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(1.5L)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 수득된 고체를 톨루엔(1L)으로 공비시켜 고체를 수득하였고, 이것을 Et₂O(1L)에 다시 현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 필터 케이크를 Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다:



[3156]

[3157]

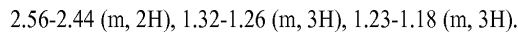
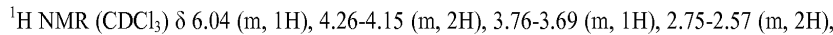
단계 F: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[3158]

[3159]

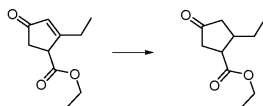
5L 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(316g, 1205mmol), KCl(126g, 1687mmol, JT-Baker), AcOH(241mL, 4218mmol, JT-Baker), 톨루엔(1850mL) 및 물(130mL)을 충전시켰다. 상기 반응물을 약 6시간 동안 환류하에 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, NaHCO₃(8% w/v 수성, 3.5L)에 적가하였다. 수득된 2상 혼합물을 MTBE(2 x 1.5L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1L)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 조약한 재료 191g을 수득하였고, 이것을 진공 증류(97-99℃, 0.600mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(160g, 69%)를 수득하였다:



[3160]

[3161]

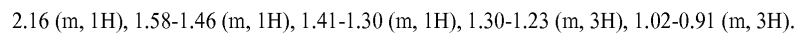
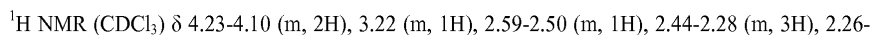
단계 G: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜타카복실레이트



[3162]

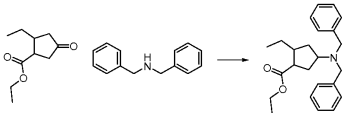
[3163]

환저 플라스크에 10wt% Pd/C(10g, 9.4mmol)를 충전시켰다. 상기 플라스크를 약 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 EtOAc(400mL)를 첨가하였다. 냉각을 제거하고, 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(47.8g, 263mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 통해 약 5분 동안 수소 가스를 버블링한 다음, 상기 혼합물을 수소 분위기하에 약 48시간 동안 교반하였다. 수소 공급원을 제거하고, 상기 혼합물을 약 5분 동안 질소로 버블링하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 상기 필터 케이크를 EtOAc(400mL)로 세정하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜타카복실레이트(시스:트랜스 약 9:1 혼합물)(48.0g, 99%)를 황색 액체로서 수득하였다:



[3164]

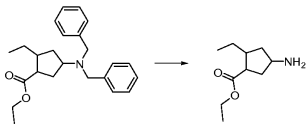
[3165] 단계 H: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[3166]

[3167] 환저 플라스크에 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(95.9g, 521mmol) 및 DCE(1.8L)를 충전시켰다. 상기 용액을 약 0℃로 냉각시키고, AcOH(45mL, 780mmol) 및 디벤질아민(120mL, 625mmol)을 적가하여, 걸쭉한 현탁액의 형성을 유도하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10℃로 승온시키고, 추가의 DCE(500mL)를 첨가하였다. 트리아세톡시붕소수소화나트륨(166g, 781mmol)을 나누어 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 교반된 포화 수성 NaHCO₃(1.5L)에 서서히 부은 후, 고체 NaHCO₃(175g)을 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고, 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조악한 황색 오일을 헵탄 중의 0-20% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(136.6g, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.26분; MS m/z: 366 (M+H)⁺

[3168] 단계 I: 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



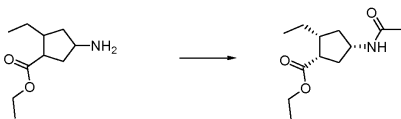
[3169]

[3170] EtOH(1.0L) 중의 20wt% C 담지 Pd(OH)₂(12.9g, 18.4mmol)의 슬러리를 함유하는 용기에 에틸 4-(디벤질아미노)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(129g, 352mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 30psi의 수소하에 약 50℃에서 약 90분 동안 진탕시켰다. 수소 공급원을 제거한 후, 질소 분위기를 도입하고, 수득된 혼합물을 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(64.5g, 99%)를 황색 시럽으로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H).

[3171]

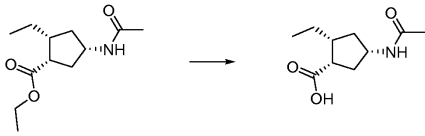
[3172] 단계 J: (1S,2R,4S)-에틸 4-아세트아미도-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[3173]

[3174] 피리딘(214mL, 2645mmol) 중의 에틸 4-아미노-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(49.0g, 264mmol)의 용액을 약 0℃로 냉각시켰다. 아세트산 무수물(125mL, 1322mmol)을 첨가하고, 약 0℃에서 약 15분 동안 계속 교반하였다. 수득된 용액을 주위 온도로 승온시키고, 약 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 감압하에 농축하고, EtOAc(500mL) 및 HCl(1N 수성, 200mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 HCl(1N 수성, 200mL), 포화 수성 NaHCO₃(2 x 200mL) 및 염수(150mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, EtOAc(600mL)로 세척하면서 플로리실[®] 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축하여 회백색 고체(52g)를 수득하고, 이것을 일반적 공정 AA(표 2, 방법 24, R_t = 8.2분, or=양성)를 사용하여 정제하여 (1S,2R,4S)-에틸 4-아세트아미도-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(20.3g, 34%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.82분; MS m/z: 228 (M+H)⁺.

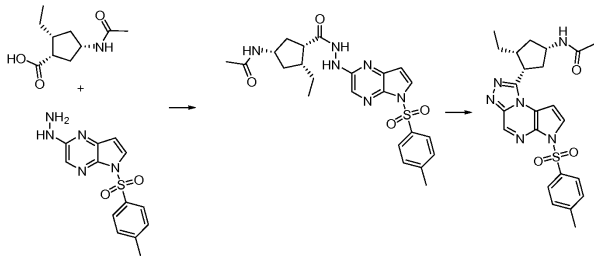
[3175] 단계 K: (1S,2R,4S)-4-아세트아미도-2-에틸사이클로펜탄카복실산



[3176]

[3177] (1S,2R,4S)-에틸 4-아세트아미도-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(9.44g, 41.5mmol)를 함유하는 플라스크에 NaOH(2N 수성, 141mL, 282mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 12시간 동안 교반한 후, 상기 반응물을 6N 수성 HCl(50mL)을 첨가하여 약 pH 1로 산성화하고, EtOAc(3 x 500mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 (1S,2R,4S)-4-아세트아미도-2-에틸사이클로펜탄카복실산(7.25g, 88%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.51분; MS m/z: 200 (M-H)⁺.

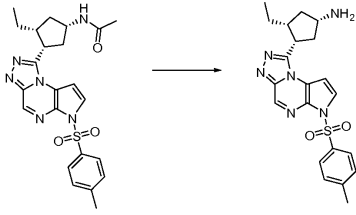
[3178] 단계 L: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드



[3179]

[3180] DCM(90mL) 중의 (1S, 2R, 4S)-4-아세트아미도-2-에틸사이클로펜탄카복실산(3.03g, 15.2mmol)의 혼합물에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(4.20g, 13.8mmol, 실시예 #4, 단계 D), HATU(5.53g, 14.5mmol) 및 TEA(7.72mL, 55.4mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 후, 상기 반응물을 물(60mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)-사이클로펜틸)아세트아미드(7.0g, 90%, 87% 순도)를 황갈색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.96분; MS m/z: 485 (M+H)⁺. 1,4-디옥산(100mL) 중의 불순한 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)-사이클로펜틸)아세트아미드(9.40g, 19.4mmol)의 용액에 TEA(8mL, 58mmol) 및 염화티오닐(1.9mL, 27.1mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 80°C에서 가열한 다음, 약 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(각 100mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 EtOAc 중의 50-100% EtOAc/MeOH/Et₂NH(90:9:1)의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드(6.00g, 66%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.03분; MS m/z: 467 (M+H)⁺.

[3181] 단계 M: (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄아민



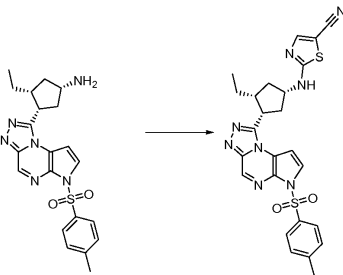
[3182]

[3183]

1,4-디옥산(78mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세트아미드(6.0g, 12.86mmol, 실시예 #8 단계L)의 용액에 HCl(6N 수성, 75mL, 450mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 약 95℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 DCM(50mL)으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(100mL)으로 세척하였다. 수성 부분을 추가의 DCM(3 x 50mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-100% DCM/MeOH/NH₄OH(950:45:5)의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아민(3.05g, 56%)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.85분; MS m/z: 425 (M+H)⁺.

[3184]

단계 N: 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)티아졸-5-카보니트릴



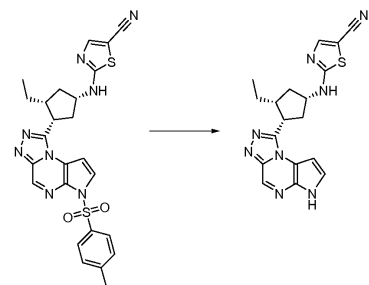
[3185]

[3186]

(1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아민(0.20g, 0.47mmol), EtOH(1.3mL), DIEA(0.33mL, 1.88mmol) 및 2-클로로티아졸-5-카보니트릴(0.082g, 0.56mmol, Ark Pharm)의 혼합물을 CEM 마이크로웨이브에서 약 30분 동안 약 150℃에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 최대 램프 5분, 최대 와트 300). 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 오일을 DCM(10mL)에 용해시키고, 물(2 x 10mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 혼합물을 DCM 중의 0-70% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)티아졸-5-카보니트릴(0.21g, 84%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.53분; MS m/z: 533 (M+H)⁺.

[3187]

단계 O: 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)티아졸-5-카보니트릴



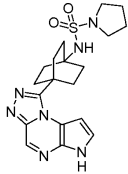
[3188]

[3189]

2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)

티아졸-5-카보니트릴(0.21g, 0.39mmol), 1,4-디옥산(4.5mL), EtOH(3.5mL) 및 Na₂CO₃(2N 수성, 5.8mL, 15.7mmol)의 혼합물을 약 12시간 동안 약 50°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 AcOH(0.3mL)를 첨가하여 pH 7로 중성화하고, 물(2 x 5mL)로 세척하고, DCM(3 x 5mL)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸아미노)-티아졸-5-카보니트릴(0.09g, 60%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.95분; MS m/z: 379 (M+H)⁺.

[3190] 실시예 #9: N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드

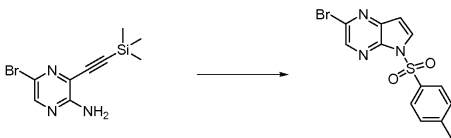


[3191] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민



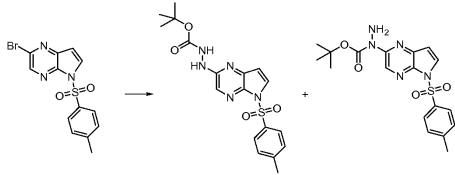
[3193] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따듯한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

[3195] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3196] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.58분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

[3198] 단계 C: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



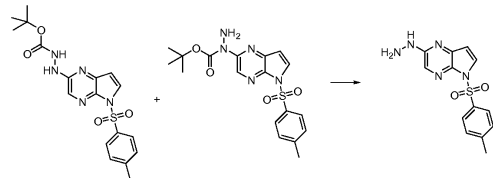
[3199]

[3200]

플라스크에 Pd₂(dba)₃(3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 상기 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 10분 동안 약 80℃에서 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)를 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 상기 반응물을 약 80℃에서 가열하였다. 약 50분 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트®(높이 1cm x 직경 6cm)로 토평된 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해 EtOAc(3 x 150mL)로 세척하면서 여과하였다. 상기 여액에 물(300mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수(각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 상기 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.47분; MS m/z: 404 (M+H)⁺.

[3201]

단계 D: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



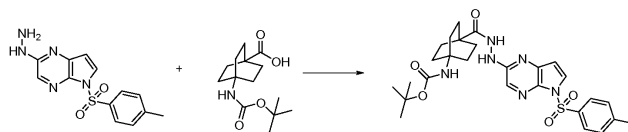
[3202]

[3203]

1,4-디옥산(290mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(49.2g, 122mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 226mL, 902mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2.5시간 동안 약 60℃에서 가열한 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, EtOAc(3 x 50mL)로 세척한 다음, Et₂O(60mL)로 연화시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 진공하에 일정 중량까지 건조시켜 조약한 고체 35.6g을 수득하였다. 상기 고체를 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc의 혼합물(1:1, 400mL)과 함께 교반하였다. 약 1시간 후, 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(3 x 30mL) 및 EtOAc(3 x 30mL)로 세척하고, 진공 오븐 중에서 일정 중량까지 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황갈색 고체(21.2g, 57%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.88분; MS m/z: 304 (M+H)⁺.

[3204]

단계 E: 3급-부틸 4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일 카바메이트



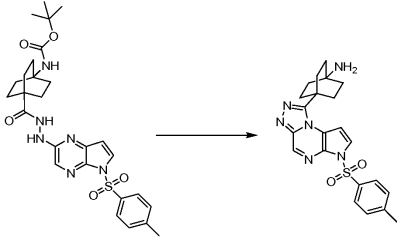
[3205]

[3206]

환저 플라스크에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(3.75g, 11.1mmol), 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산(3.0g, 11mmol, Prime Organics), HATU(4.23g, 11.1mmol), TEA(6.2mL, 44mmol) 및 DCM(65mL)을 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(30mL)로 희석시키고, 형성된 초기 층을 분리하였다. 잔류하는 수성 유

화액을 셀라이트[®]를 통해 여과하였다. 상기 여액 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 DCM(60mL)으로 추출하였다. 유기 층을 물(3 x 50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트를 갈색 무정형 고체(5.38g, 87%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.40분; MS m/z 555 (M+H)⁺.

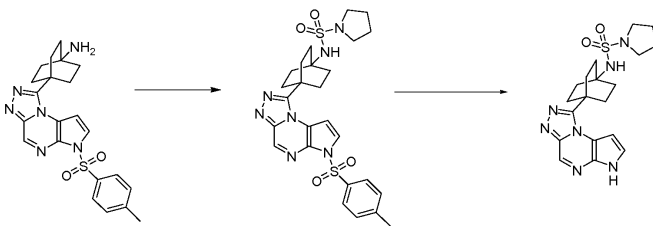
[3207] 단계 F: 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민



[3208]

[3209] 1,4-디옥산(110mL) 중의 3급-부틸 4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트(6.1g, 11.0mmol), TEA(6.1mL, 44.0mmol)의 용액에 SOCl₂(2.0mL, 27.5mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 80°C에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(3 x 50mL)으로 세척하였다. 수성 부분을 여과하여 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민을 갈색 고체(1.17g, 24%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.28분; MS m/z: 437 (M+H)⁺. 잔류하는 여액을 EtOAc(10mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 3급-부틸 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일카바메이트(3.5g)를 수득하였다. 상기 조약한 Boc-보호된 재료를 1,4-디옥산(38mL)에 용해시키고, HCl(1,4-디옥산 중 4N, 8mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 3시간 동안 약 50°C에서 가열하였다. 형성된 침전물을 여과하고, DCM(50mL)에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃(3 x 20mL)으로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 부분을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 추가의 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민을 갈색 고체(2.3g, 2개의 단계에 대해 50%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.28분; MS m/z: 437 (M+H)⁺.

[3210] 단계 G: N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드

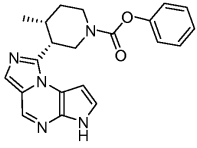


[3211]

[3212] 환저 플라스크에 DMA(2.75mL) 중의 4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민(0.12g, 0.28mmol), DIEA(0.48mL, 2.8mmol)를 충전시켰다. 피롤리딘-1-설폰닐 클로라이드(0.07g, 0.41mmol, Matrix)를 적가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. K₂CO₃(0.190g, 1.37mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드를 수득하였고, 이것을 NaOH(1N 수성, 1.10mL, 1.10mmol) 및 1,4-디옥산(1mL)에 용해시키고, 약 1시간 동안 약 50°C에서 가열하였다. 상기 조약한 재료를 제조용 역상 HPLC(표 2, 방법 1)에 의해 정제하여 N-(4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)바이사이클로

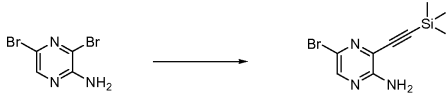
[2.2.2]옥탄-1-일)피롤리딘-1-설폰아미드(0.042g, 37%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.81분; MS m/z 416 (M+H)⁺.

[3213] 실시예 #10*: (3R,4R)-페닐 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-c]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[3214]

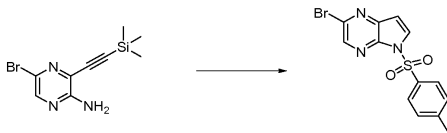
[3215] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민



[3216]

[3217] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

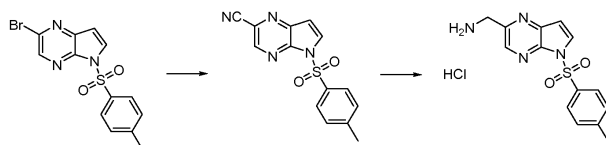
[3218] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3219]

[3220] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설폰일 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.58분; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

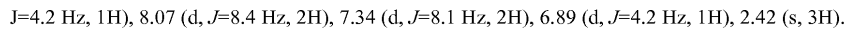
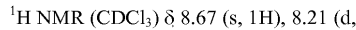
[3221] 단계 C: (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드



[3222]

[3223] 5L 반응기에 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(98.8g, 281mmol), 아연 분진(3.50g, 53.3mmol), 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트(4.0g, 12mmol) 및 라세믹-2-(디-3급-부틸포스포노)-1,1'-비나프틸(9.8g, 24.7mmol)을 충전시켰다. 상기 플라스크에, 후속 단계에서 첨가되는 시안화아연(10.0g, 157mmol)이 담긴 분말 첨가 장치를 장착시켰다. 상기 용기를 약 30분 이하 동안 아르곤으로 퍼징시킨 다음, 아르곤 살포된 DMA(2L)를 상기 반응기에 첨가하였다. 아르곤 분위기를 유지시키면서 상기 혼합물을 교반하고 약 50°C로 가열하였다. 수

득된 암갈색 용액을, 상기 분말 첨가 장치로부터 시안화아연을 약 15분에 걸쳐 나누어 첨가하면서 약 95℃로 추가로 가열하였다. 약 95℃에 도달하자마자, 상기 갈색 혼합물을 추가로 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켜, 염의 침전을 유도하였다. 상기 혼합물을 필터-조제를 함유하는 뷰흐너 깔대기를 통해 여과하고, 상기 필터 케이크를 DMA(20mL)로 세척하였다. 상기 조약한 생성물의 DMA 중 용액을 냉각된(<10℃) 물(16L)에 첨가하고, 약 30분 동안 교반하였다. 수득된 현탁액을 여과하고, 상기 필터 케이크를 물(1L)로 다시 세정하였다. 수득된 습윤 케이크를 약 50℃의 진공 오븐에서 건조시켰다. 상기 조약한 고체를 DCM(1.5L)에 용해시키고, 무수 MgSO₄로 추가로 건조시켰다. 여과한 후, 상기 용액을, 미세한 불순물만이 패드로부터 용출되는 것으로 검출될 때까지 DCM을 용리액으로 사용하면서 실리카 패드(140g)에 통과시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 고체를 주위 온도에서 약 5시간 동안 MeOH/DCM(4:1, 조약한 고체 1g당 용매 10 부피)으로 연화시켰다. 상기 고체를 여과하고, MeOH(300mL)로 세척하였다. 상기 생성물을 진공 오븐에서 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(58.8g, 70%)을 백색 고체로서 제공하였다:



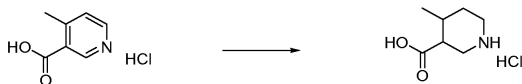
[3224]

[3225]

2-L 316-스테인레스강 압력 반응기에 5wt% Pd/C(15.4g의 63.6wt% 물 습윤 재료, 5.6g 건조 기준, 2.6mmol Johnson Matthey A503032-5), 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(55g, 184mmol), THF(1.1L), 탈이온수(165mL), HCl(37wt% 수용액, 30mL, 369mmol) 및 퀴놀린(1.1mL, 9.0mmol)을 충전시켰다. 상기 용기를 퍼징시키고, 가압하고, 고압 저장소로부터 공급되는 수소로 40psi에서 유지시켰다. 상기 혼합물을 약 25℃에서 격렬하게 휘저었다. 약 5시간 후, 상기 반응기를 통풍시키고, 질소로 퍼징시켜, 용해된 수소의 대부분을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다. 상기 반응기 및 촉매 케이크를 THF:물(1:1, 2 x 40mL)로 세정하였다. 합한 여액 및 세정액을 농축하고, EtOH(500mL)를 첨가한 다음 감압하에 제거하였다. EtOH(2 x 500mL)를 사용하여 2회 더 공비시킨 후, 상기 조약한 잔류물을 감압하에 농축하여 잔류물(76g)을 수득하고, 이것을 EtOH(550mL)에 현탁시키고, 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 냉각된 EtOH(50mL)로 세척하였다. 상기 습윤 케이크를 진공 오븐에서 건조시켜 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(51.2g, 82%)를 백색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.44분; MS m/z: 303 (M+H)⁺.

[3226]

단계 D: 4-메틸피페리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드



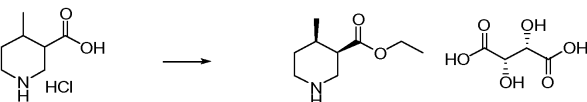
[3227]

[3228]

600mL 스테인레스강 반응기에서 AcOH(380mL)를 4-메틸니코틴산 하이드로클로라이드(50.5g, 291mmol, Maybridge) 및 PtO₂(5.05g, 22.2mmol, Johnson Matthey)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 220psi 수소하에 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하였다. 상기 상등 용액을 나일론 막을 통해 여과하고, 촉매만이 남을 때까지 충분한 양의 AcOH로 세정하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 투명한 오일을 수득하였으며, 이것은 주위 온도로 냉각되자마자 응고되어, 부형제로서의 AcOH와 함께 조약한 4-메틸피페리딘-3-카복실산(88.94g, 170%)이 수득되었다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 0.44분; MS m/z: 144 (M+H)⁺.

[3229]

단계 E: (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트



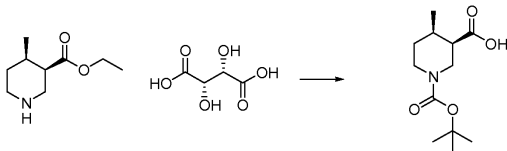
[3230]

[3231]

AcOH(2:1, 300g) 중의 조약한 라세미성 4-메틸피페리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드(~70% 화학적 순도, 시스:트랜스 약 15:1)를 EtOH(1500mL)에 용해시키고, 약 15분 동안 HCl(기체)로 살포하였다. 상기 반응 혼합물에 별론을 설치하여 팽창이 가능하도록 한 다음, 약 85℃로 가열하였다. 약 48시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축하여, 라세미성 에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실산 하이드로클로라이드(260g)를 함유하는 걸쭉한 시럽을 제공하였다. 상기 에스테르에 CHCl₃(1000mL)에 이어 포화 수용액 NaHCO₃(500mL) 및 NH₄OH(15% 수용액, 500mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수용액 층을 추가로

CHCl₃(1000mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하여 조악한 에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트(200g)를 오일로서 제공하였다. MeOH(200mL) 중의 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석신산(150g, 1001mmol)의 슬러리에 EtOAc(3000mL) 중의 조악한 에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트(200g, 1168mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 3시간 동안 신속하게 교반하고, 수득된 고체를 여과에 의해 수집하여 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석신네이트 염을 백색 고체(245g)로서 제공하였다(시스:트랜스 약 15:1,시스 입체이성체의 경우 er = 48:52). 상기 고체를 MeOH(1000mL)에 용해시키고, 고체가 형성되기 시작할 때까지 EtOAc(3000mL)를 서서히 첨가하였다. 약 30분 후, 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 부분적으로 진공하에 건조시켜, (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석신네이트를 함유하는 입체-풍부 혼합물을 백색 고체(145g)로서 제공하였다(시스:트랜스 약 15:1, (3R,4R):(3S,4S) 거울상이성체의 경우 er = 60:40). 상기 고체를 MeOH(1000mL)에 용해시키고, 4개의 부분으로 나누었다. 각 부분(250mL)을 MeOH(500mL)로 희석시키고, 고체가 형성될 때까지 상기 용액에 EtOAc(3000mL)를 서서히 첨가하였다. 약 4-15시간 후, 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜, 부분적으로 분할된 (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석신네이트의 다수의 부분들을 제공하고, 이들을 합하고, MeOH(1000mL)에 용해시키고, EtOAc(4000mL)를 서서히 첨가하였다. 약 1시간 동안 교반한 후, 상기 고체를 여과에 의해 수집하여 (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석신네이트(4.5g)를 제공하였다(시스:트랜스 약 15:1, (3R,4R):(3S,4S) 거울상이성체의 경우 er = 98:2), 키랄 분석용 LC (표 2, 방법 30) 소량 이성체 R_t = 12.2분; MS m/z: 343 (M+(2S,3S)-2,3-디하이드록시석신네이트+Na)⁺; 주요 이성체 R_t = 10.6분; MS m/z: 343 (M+(2S,3S)-2,3-디하이드록시석신네이트+Na)⁺

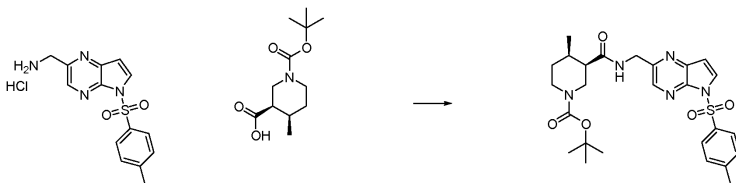
[3232] 단계 F: (3R,4R)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산



[3233]

[3234] (3R,4R)-에틸 4-메틸피페리딘-3-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-디하이드록시석신네이트(36.9g, 115mmol)를 충전시킨 플라스크에 HCl 용액(6N 수성, 191mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60°C로 가열하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 약 90°C로 가열하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물에 NaHCO₃(122g, 1148mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(37.6g, 172mmol)에 이어 1,4-디옥산(500mL) 및 물(500mL)의 혼합물을 첨가하였다. 약 2시간 후, Et₂O(500mL) 및 물(500mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 1N 수성 HCl에 의해 pH를 약 4로 조절하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 백색 고체를 제공하였다. 상기 고체를 헵탄에 슬러리화하고 여과하여 (3R,4R)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(25g, 89%)을 백색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.90분; MS m/z: 244 (M+H)⁺.

[3235] 단계 G: (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트

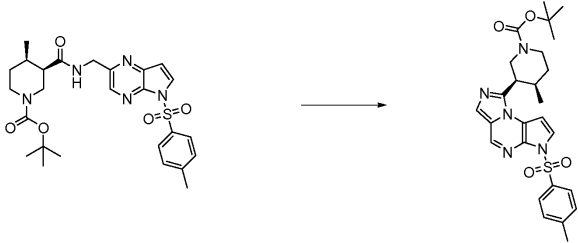


[3236]

[3237] DCM(700mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(34.0g, 100mmol, 실시예 #5, 단계 C), (3R,4R)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-3-카복실산(24.43g, 100mmol) 및 HATU(38.2g, 100mmol)의 슬러리에 DIEA(52.6mL, 301mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 45분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NaHCO₃(300mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔(330g) 상에서 헵탄 중의 33-100% EtOAc를

사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3R,4R)-3급-부틸-4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(53g, 96%)를 옅은 황색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.40$ 분; MS m/z: 528 (M+H)⁺.

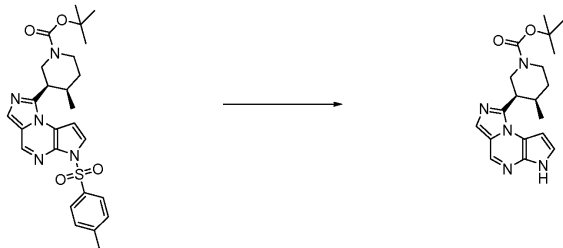
[3238] 단계 H: (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[3239]

[3240] 1,4-디옥산(500mL) 중의 (3R,4R)-3급-부틸-4-메틸-3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸-카바모일)-피페리딘-1-카복실레이트(53g, 100mmol) 및 로슨 시약(22.4g, 55.2mmol)의 혼합물을 약 1시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, EtOAc(1000mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(700mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 추가의 포화 수성 NaHCO₃(700mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 1,4-디옥산(500mL)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산수은(II)(54.0g, 127mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 25°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 Na₂S₂O₃(500mL)/물(500mL)+DCM(1000mL)으로 분배시켰다. 층을 셀라이트[®]를 통해 여과하고, 상기 셀라이트[®] 패드를 DCM(500mL)으로 세척하였다. 합한 층을 분리한 다음, 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃(800mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔(330g) 상에서 DCM 중의 0-40% EtOAc를 사용하여 정제하여 (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(40.5g, 79%)를 황색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.62$ 분; MS m/z: 510 (M+H)⁺.

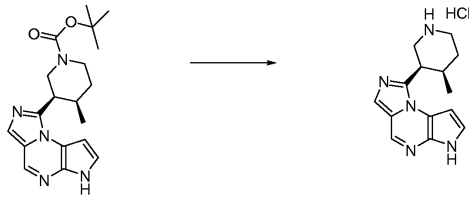
[3241] 단계 I: (3R,4R)-3급-부틸-3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[3242]

[3243] 1,4-디옥산(160mL) 중의 (3R,4R)-3급-부틸 4-메틸-3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(40g, 78mmol)의 용액에 NaOH(1N 수성, 157mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 1시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 HCl(4N 수성, 50mL)로 분배시키고, DCM(2 x 300mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(400mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 상기 생성물을 실리카 겔(330g) 상에서 DCM 중의 1-5% MeOH를 사용하여 정제하여 (3R,4R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(30g, 99%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.00$ 분; MS m/z: 356 (M+H)⁺.

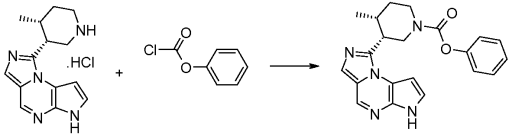
[3244] 단계 J: 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드



[3245]

[3246] 1,4-디옥산(400mL) 중의 (3R,4R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(27.9g, 78mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 58.9mL, 235mmol)을 첨가하였다. 수득된 현탁액을 약 1시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 여과하고, 1,4-디옥산(100mL)에 이어 Et₂O(100mL)로 세척하여, 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(20.6g, 89%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.27분; MS m/z: 256 (M+H)⁺.

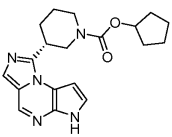
[3247] 단계 K: (3R,4R)-페닐 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[3248]

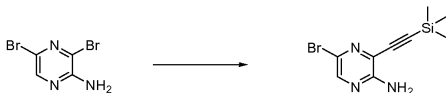
[3249] 약 0°C에서 MeCN(1mL) 중의 1-((3R,4R)-4-메틸피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(0.06g, 0.21mmol)의 용액에 TEA(0.06mL, 0.41mmol), THF(0.6mL) 및 DMAP(0.006g, 0.050mmol)에 이어 페닐 클로로포르메이트(0.026mL, 0.206mmol)를 첨가하고, 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 DCM(3mL)에 용해시키고, 물(2mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 DCM(5mL)에 용해시키고, 물(2mL) 및 염수(2mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 RP-HPLC(표 1, 방법g)에 의해 정제하여 (3R,4R)-페닐 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.010g, 11%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.95분; MS m/z 376 (M+H)⁺.

[3250] 실시예 #11*: (R)-사이클로펜틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[3251]

[3252] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민

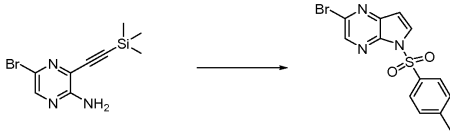


[3253]

[3254] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따듯

한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.51$ 분; MS m/z : 270, 272 (M+H)⁺.

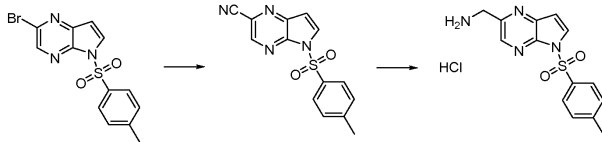
[3255] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3256]

[3257] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.58$ 분; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

[3258] 단계 C: (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드



[3259]

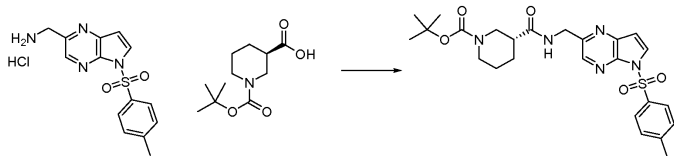
[3260] 5L 반응기에 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(98.8g, 281mmol), 아연 분진(3.50g, 53.3mmol), 팔라듐 (II) 트리플루오로아세테이트(4.0g, 12mmol) 및 라세믹-2-(디-3급-부틸포스피노)-1,1'-비나프틸(9.8g, 24.7mmol)을 충전시켰다. 상기 플라스크에, 후속 단계에서 첨가되는 시안화아연(10.0g, 157mmol)이 담긴 분말 첨가 장치를 장착시켰다. 상기 용기를 약 30분 이하 동안 아르곤으로 퍼징시킨 다음, 아르곤 살포된 DMA(2L)를 상기 반응기에 첨가하였다. 아르곤 분위기를 유지시키면서 상기 혼합물을 교반하고 약 50°C로 가열하였다. 수득된 암갈색 용액을, 상기 분말 첨가 장치로부터 시안화아연을 약 15분에 걸쳐 나누어 첨가하면서 약 95°C로 추가로 가열하였다. 약 95°C에 도달하자마자, 상기 갈색 혼합물을 추가로 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켜, 염의 침전을 유도하였다. 상기 혼합물을 필터-조제를 함유하는 뷰흐너 깔대기를 통해 여과하고, 상기 필터 케이크를 DMA(20mL)로 세척하였다. 상기 조약한 생성물의 DMA 중 용액을 냉각된(<10°C) 물(16L)에 첨가하고, 약 30분 동안 교반하였다. 수득된 현탁액을 여과하고, 상기 필터 케이크를 물(1L)로 다시 세정하였다. 수득된 습윤 케이크를 약 50°C의 진공 오븐에서 건조시켰다. 상기 조약한 고체를 DCM(1.5L)에 용해시키고, 무수 MgSO₄로 추가로 건조시켰다. 여과한 후, 상기 용액을, 우세한 불순물만이 패드로부터 용출되는 것으로 검출될 때까지, 추가의 용매로 세척하면서 실리카 패드(140g)에 통과시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 고체를 주위 온도에서 약 5시간 동안 MeOH/DCM(4:1, 조약한 고체 1g당 용매 10 부피)로 연화시켰다. 상기 고체를 여과하고, MeOH(300mL)로 세척하였다. 상기 생성물을 진공 오븐에서 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(58.8g, 70%)을 백색 고체로서 제공하였다:

[3261] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

[3262] 2-L 316-스테인레스강 압력 반응기에 5wt% Pd/C(15.4g의 63.6wt% 물 흡윤 재료, 5.6g 건조 기준, 2.6mmol, Johnson Matthey A503032-5), 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카보니트릴(55g, 184mmol), THF(1.1L), 탈이온 수(165mL), HCl(37wt% 수성, 30mL, 369mmol) 및 퀴놀린(1.1mL, 9.0mmol)을 충전시켰다. 상기 용기를 퍼징시키고, 가압하고, 고압 저장소로부터 공급되는 수소로 40psi에서 유지시켰다. 상기 혼합물을 약 25°C에서 격렬하게 휘저었다. 약 5시간 후, 상기 반응기를 통풍시키고, 질소로 퍼징시켜, 용해된 수소의 대부분을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다. 상기 반응기 및 촉매 케이크를 THF:물(1:1, 2 x 40mL)로 세정하였다. 합한 여액 및 세정액을 농축하고, EtOH(500mL)를 첨가하였다. EtOH(2 x 500mL)에 의해 2회 더 용매를 교환시킨 후, 상기 조약한 잔류물을 감압하에 농축하여 잔류물(76g)을 수득하고, 이것을 EtOH(550mL)에 현탁

시키고, 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 냉각된 EtOH(50mL)로 세척하였다. 상기 습윤 케이크를 진공 오븐에서 건조시켜 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(51.2g, 82%)를 백색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.44$ 분; MS m/z : 303 (M+H)⁺.

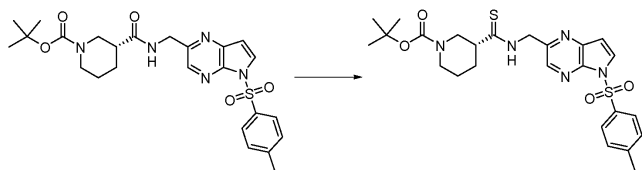
[3263] 단계 D: (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트



[3264]

[3265] DCM(78mL) 중의 (5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(5g, 14.7mmol)의 용액에 DIEA(7.7mL, 44.3mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 약 10분 동안 교반한 후, (R)-N-Boc-피페리딘-3-카복실산(3.38g, 14.7mmol, CNH-Technologies) 및 HATU(5.61g, 14.7mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 1시간 동안 교반한 다음, 물(30mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO_3 (30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 조약한 (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(7.58g, 94%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.30$ 분; MS m/z : 514 (M+H)⁺.

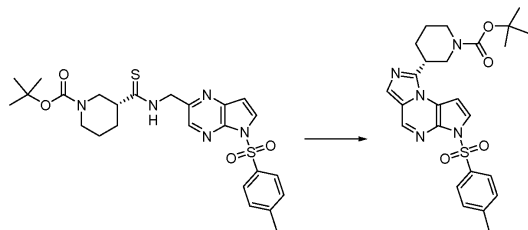
[3266] 단계 E: (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)-피페리딘-1-카복실레이트



[3267]

[3268] 1,4-디옥산(130mL) 중의 (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모일)-피페리딘-1-카복실레이트(7.58g, 13.8mmol)의 용액에 로슨 시약(3.37g, 8.32mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 60°C로 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 EtOAc(40mL)에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 (3 x 40mL), 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)피페리딘-1-카복실레이트(5.6g, 74%, UV 순도 97%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.60$ 분; MS m/z : 530 (M+H)⁺.

[3269] 단계 F: (R)-3급-부틸 3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

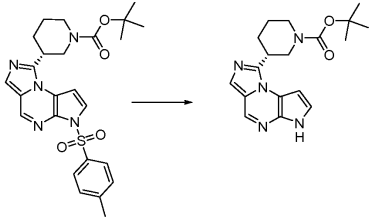


[3270]

[3271] 1,4-디옥산(96mL) 중의 (R)-3급-부틸 3-((5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)메틸카바모티오일)-피페리딘-1-카복실레이트(5.61g, 10.3mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산수은(II)(4.38g, 10.3mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 상기 셀라이트®

패드를 EtOAc(50mL)로 세정하고, 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 EtOAc(40mL)에 용해시키고, 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃(2 x 40mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-3급-부틸 3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.4g, 87%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.49분; MS m/z: 496 (M+H)⁺.

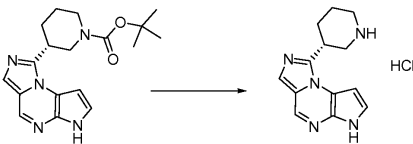
[3272] 단계 G: (R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



[3273]

[3274] 1,4-디옥산(54mL) 중의 (R)-3급-부틸 3-(6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.44g, 8.96mmol)의 용액에 NaOH(2N 수성, 8.9mL, 18mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 3시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(30mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(20mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 EtOAc(40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.80g, 92%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.85분; MS m/z: 342 (M+H)⁺.

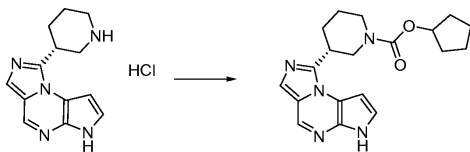
[3275] 단계 H: (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드



[3276]

[3277] 환저 플라스크에 (R)-3급-부틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.8g, 8.20mmol), 1,4-디옥산(24mL) 및 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 6.2mL, 24.6mmol)을 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 18시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, Et₂O(40mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 15분 동안 교반하였다. 상기 고체를 Et₂O(50mL)로 세척하면서 진공 여과에 의해 수집한 다음, 약 60°C의 진공 오븐에서 건조시켜 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(2.4g, 94%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 0.81분; MS m/z 242 (M+H)⁺.

[3278] 단계 I: (R)-사이클로펜틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

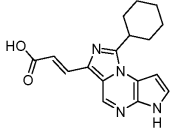


[3279]

[3280] THF(1mL) 중의 (R)-1-(피페리딘-3-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진 하이드로클로라이드(0.06g, 0.19mmol)의 용액에 TEA(0.08mL, 0.57mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도에서 약 10분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 사이클로펜틸 클로로포르메이트(0.02mL, 0.15mmol, Waterstone)를 첨가하고, 상기 혼합물을 약 45°C에서 약 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하

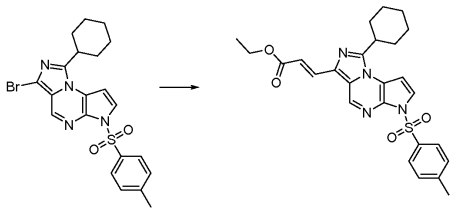
에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM(5mL)에 용해시키고, 물(5mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2mL)으로 역 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-사이클로펜틸 3-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.015g, 21%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.87분; MS m/z: 354 (M+H)⁺.

[3281] 실시예 #12: (E)-3-(1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)아크릴산



[3282]

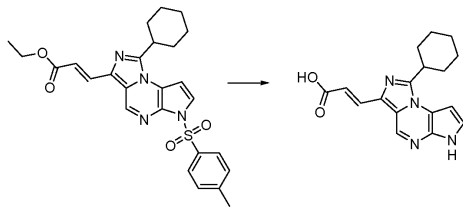
[3283] 단계 A: (E)-에틸 3-(1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)아크릴레이트



[3284]

[3285] THF(1mL) 중의 3-브로모-1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.026g, 0.056mmol, 제조 #MM.1) 및 PdCl₂(dppf)·DCM 부가물(0.005g, 0.006mmol)의 용액에 (E)-에틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트(0.052g, 0.23mmol) 및 Na₂CO₃(0.021g, 0.20mmol)에 이어 물(0.25mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 65°C로 가열하였다. 약 15시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 실리카 겔(12g) 상에서 헵탄 중의 20-80% EtOAc:DCM(1:1)으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여, (E)-에틸 3-(1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)아크릴레이트(0.045g, 70%)를 황색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.15분; MS m/z: 493 (M+H)⁺.

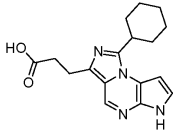
[3286] 단계 B: (E)-3-(1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)아크릴산



[3287]

[3288] 1,4-디옥산(5mL) 중의 (E)-에틸 3-(1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)아크릴레이트(0.064g, 0.13mmol)의 용액에 NaOH(2N 수성, 1.30mL, 2.60mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 65°C로 가열하였다. 약 15시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 상기 반응 혼합물의 pH를 진한 HCl에 의해 약 pH 1로 조절하였다. 상기 혼합물을 부분적으로 진공하에 농축하여 1,4-디옥산을 제거하고, 수득된 황색 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 (E)-3-(1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)아크릴산(0.015g, 37.2%)을 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.85분; MS m/z: 311 (M+H)⁺.

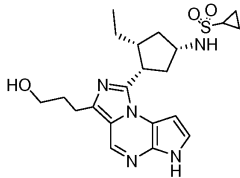
[3289] 실시예 #13: 3-(1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)프로판산



[3290]

[3291] 1,4-디옥산(3mL) 중의 에틸 3-(1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)프로판오에이트(0.031g, 0.063mmol, 실시예 #12 단계 A로부터 W를 사용하여 제조됨)의 용액에 NaOH(2N 수성, 1.57mL, 3.13mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 65°C로 가열하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 상기 혼합물의 pH를 1N 수성 HCl에 의해 약 1로 조절하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 실리카 겔(12g) 상에서 DCM 중의 2-10% MeOH로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(1-사이클로헥실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-3-일)프로판산(0.005g, 26%)을 황갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.68$ 분; MS m/z: 313 (M+H)⁺.

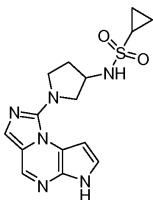
[3292] 실시예 #14*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(3-하이드록시프로필)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3293]

[3294] 약 0°C에서 THF(3mL) 중의 N-((1S,3S,4R)-3-(3-allyl-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.090g, 0.16mmol, 제조 #12, 제조 #Z.1, HATU 및 DIEA와 함께 H; 및 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)의 용액에 BH₃·DMS(THF 중 2M, 0.040mL, 0.079mmol)를 첨가하였다. 약 2시간 후, 추가의 BH₃·DMS(THF 중 2M, 0.040mL, 0.079mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 총 약 6시간 후, H₂O₂(30% 수성, 0.324mL, 3.17mmol) 및 NaOH(2N 수성, 0.793mL, 1.58mmol)의 예비혼합된 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 15시간 동안 교반한 후, EtOAc(20mL) 및 물(20mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수(20mL)로 세척하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 잔류물을 실리카 겔(12g) 상에서 EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(3-하이드록시프로필)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.025g, 37%)를 백색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.70$ 분; MS m/z: 432 (M+H)⁺.

[3295] 실시예 #15: N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드

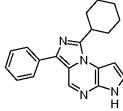


[3296]

[3297] DCM(10mL) 중의 3급-부틸 1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일카바메이트(0.175g, 0.511mmol, 실시예 #D.1.42)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 1.28mL, 5.11mmol)을 첨가하였다. 약 4시간 후, 주위 온도에서, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM(10mL)에 현탁시키고, DIEA(0.446mL, 2.56mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하여, 거의 균일한 혼합물을 생성하였다. 상기 혼합물에 사이클로프로판설폰일 클로라이드(0.079g, 0.56mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 2시간 후, 추가의 사이클로프로판-설폰일 클로라이드(0.079g, 0.56mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 약 6시간 후, 포화 수성 NaHCO₃(10mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3 x 10mL)으로 추출하였

다. 합한 유기 층을 진공하에 농축하고, 실리카 겔(40g) 상에서 DCM 중의 50-90% MeCN으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)사이클로프로판-설폰아미드(0.125g, 70%)를 황갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.42$ 분; MS m/z : 347 (M+H)⁺.

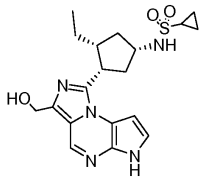
[3298] 실시예 #16: 1-사이클로헥실-3-페닐-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진



[3299]

[3300] THF(1mL) 중의 3-브로모-1-사이클로헥실-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.27g, 0.056mmol, 제조 #MM.1) 및 PdCl₂(dppf)·DCM 부가물(0.0046g, 0.0056mmol)의 용액에 물(0.25mL) 중의 페닐보론산(0.12g, 0.098mmol) 및 Na₂CO₃(0.009g, 0.084mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60°C로 가열하였다. 약 6시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(5mL) 및 염수(5mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 1,4-디옥산(5mL)에 용해시키고, NaOH(2N 수성, 1mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 65°C로 가열하였다. 약 15시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, HCl(1N 수성, 3mL) 및 EtOAc(5mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 상기 잔류물을 실리카 겔(12g) 상에서 DCM 중의 20-80% EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-사이클로헥실-3-페닐-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.005g, 28%)을 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.75$ 분; MS m/z : 317 (M+H)⁺.

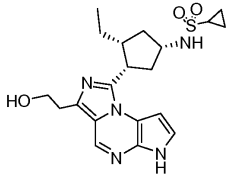
[3301] 실시예 #17*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(하이드록시메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3302]

[3303] 1,4-디옥산(5mL) 및 물(1.7mL) 중의 N-((1S,3S,4R)-3-(3-allyl-6-토실-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.17g, 0.299mmol, 제조 #12, 제조 #Z.1, HATU 및 DIEA와 함께 H; 및 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)의 용액에 과요오드산 나트륨(0.26g, 1.2mmol)에 이어 사산화오스튬(물 중 4wt%, 0.117mL, 0.015mmol)을 첨가하였다. 주위 온도에서 약 48시간 후, 상기 반응 혼합물을 물(약 50mL) 및 EtOAc(30mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 알데하이드를 EtOH(10mL)에 용해시키고, NaBH₄(0.023g, 0.599mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 주위 온도에서 약 2시간 후, HCl(1N 수성, 3mL)을 첨가하였다. 약 30분 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(30mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(30mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조약한 알코올을 1,4-디옥산(10mL)에 용해시키고, NaOH(2N 수성, 1.5mL, 2.99mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 80°C로 가열하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(30mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(30mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, 실리카 겔 상에서 DCM 중의 10-50% MeCN으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(하이드록시메틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.007g, 6%)를 황색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.59$ 분; MS m/z : 404 (M+H)⁺.

[3304] 실시예 #18*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(2-하이드록시에틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



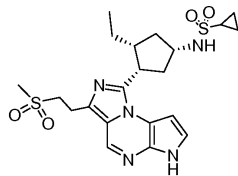
[3305]

[3306]

1,4-디옥산(5mL) 및 물(1.67mL) 중의 N-((1S,3S,4R)-3-(3-allyl-6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-에틸사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드(0.170g, 0.299mmol, 제조 #12, 제조 #Z.1, HATU 및 DIEA와 함께 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)의 용액에 과요오드산 나트륨(0.26g, 1.198mmol)에 이어 사산화오스뮴(물 중 4wt%, 0.12mL, 0.015mmol)을 첨가하였다. 약 4시간 후, 주위 온도에서, 상기 반응 혼합물을 물(약 50mL)로 희석시키고, 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 상기 조악한 알데하이드를 EtOH(10mL)에 용해시키고, NaBH₄(0.023g, 0.60mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 주위 온도에서 약 2시간 후, HCl(1N 수성, 약 3mL)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 30분 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(20mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(20mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조악한 알코올을 1,4-디옥산(10mL)에 용해시키고, NaOH(2N 수성, 1.50mL, 2.99mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 80°C로 가열하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(30mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(30mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, DCM 중의 5% MeOH로 용리시키는 실리카 겔(40g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(2-하이드록시에틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드(0.025g, 20%)를 황색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.67분; MS m/z: 418 (M+H)⁺.

[3307]

실시예 #19*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(2-(메틸설포닐)에틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드



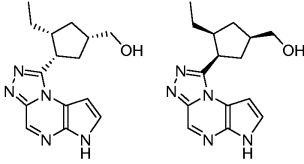
[3308]

[3309]

1,4-디옥산(5mL) 및 물(1.5mL) 중의 N-((1S,3S,4R)-3-(3-allyl-6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)-4-에틸사이클로헥틸)사이클로프로판설폰아미드(0.28g, 0.48mmol, 제조 #12, 제조 #Z.1, HATU 및 DIEA와 함께 H; 로슨 시약 및 트리플루오로아세트산수은(II)과 함께 Q를 사용하여 제조됨)의 용액에 과요오드화나트륨(0.21g, 0.97mmol)에 이어 사산화오스뮴(물 중 4wt%, 0.19mL, 0.024mmol)을 첨가하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(10mL) 및 물(10mL)로 희석시키고, 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조악한 알데하이드를 EtOH(5mL)에 용해시키고, NaBH₄(0.18g, 4.8mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 4시간 후, HCl(1N 수성, 10mL) 및 DCM(20mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 조악한 알코올(0.061g)을 제공하였다. 상기 조악한 알코올의 DCM(1mL) 중 용액에 DIEA(0.047mL, 0.27mmol)에 이어 메탄설포닐 클로라이드(0.0092mL, 0.12mmol)를 첨가하였다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(10mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(10mL)으로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, DMF(1.0mL)로 희석시켰다. 나트륨 메탄티올레이트(0.075g, 1.1mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 주위 온도에서 약 15시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 약 50°C로 가열하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, DCM(10mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(10mL)으로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, DCM 중의 20-80% MeCN으로 용리시키는 실리카 겔(40g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 티오에테르를 함유하는 분획을 합하고, 진공하에 농축하였다. 상기 조악한 티오에테르를 DCM(1mL)에 용해시키고, 옥손(OXONE[®]) 테트라부틸암모늄 염(0.114g, 0.320mmol)으로 처리하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 DMSO(1mL)로 희석시키고, 부분적으로 진공하에 농축하여 DCM을 제거하였다. 상기 조악한 혼합물을 RP-HPLC(표 1, 방법 k)에

의해 정제하였다. 목적하는 설폰을 함유하는 분획을 합하고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 추가로 실리카 겔(12g) 상에서 DCM 중의 5% MeOH로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(3-(2-(메틸설포닐)에틸)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 (0.002g, 1.4%)를 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.82$ 분; MS m/z: 480 (M+H)⁺.

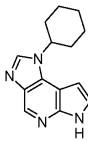
[3310] 실시예 #20: (시스-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄올



[3311]

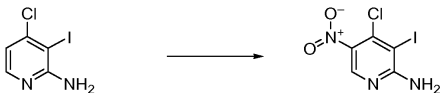
[3312] 1,4-디옥산(2.7mL) 중의 5-((시스-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메톡시)피라진-2-카보니트릴(0.145g, 0.267mmol, 제조 #11로부터 LAH와 함께 P; 5-클로로피라진-2-카보니트릴[ArkPharm]과 함께 JJ; TFA와 함께 TT; 실시예 #1 단계 D, HATU 및 TEA로부터 A; TEA와 함께 B를 사용하여 제조됨)의 용액에 Na₂CO₃(2N 수성, 2.7mL)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 50°C에서 가열하였다. EtOH(2mL)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응물을 약 50°C에서 약 16시간 동안 유지시킨 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 재료를 RP-HPLC(표 1, 방법 d)에 의해 정제하여 (시스-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메탄올(0.024g, 31%)을 생성물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.63$ 분; MS m/z 286 (M+H)⁺.

[3313] 실시예 #21: 1-사이클로헥실-1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[3314]

[3315] 단계 A: 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민



[3316]

[3317] 진한 H₂SO₄(45mL) 중의 4-클로로-3-요오도피리딘-2-아민(4.00g, 15.7mmol, Adesis)의 용액을 빙욕에서 약 0°C로 냉각시켰다. 질산칼륨(3.50g, 34.6mmol)을 약 10분에 걸쳐 4번에 나누어 첨가하였다. 수득된 용액을 약 0°C에서 약 1시간, 이어서 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 분쇄된 얼음(총 부피 1L) 위에 서서히 부어 고체의 형성을 유도하고, 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민(2.2g, 47%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.48$ 분; MS m/z 298 (M-H)⁻.

[3318] 단계 B: 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민



[3319]

[3320] THF(90mL) 중의 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민(5.30g, 17.7mmol)의 용액에 TEA(15.0mL, 108mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징시켰다. 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)디클로라이드(0.62g, 0.88mmol, Strem), 요오드화구리(I)(0.17g, 0.89mmol) 및 트리메틸실릴아세틸렌(5.4mL, 39mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징시켰다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하고,

THF(200mL)로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. DCM(100mL)을 상기 잔류물에 첨가하고, 형성된 침전물을 여과하고, 수집하여, 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(0.77g)을 수득하였다. 잔류하는 여액을 감압하에 농축하고, 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 재료를 0.77g의 침전물과 합하여 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(2.22g, 47%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.62$ 분; MS m/z 268 (M-H)⁻.

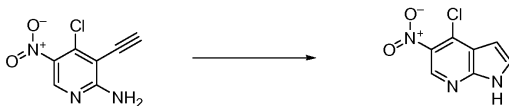
[3321] 단계 C: 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민



[3322]

[3323] DMF(30mL) 중의 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(2.36g, 8.76mmol)의 용액에 알루미늄 나 담지 불화칼륨(40wt%, 3.2g, 22mmol)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 약 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 활성 목탄(0.23g)을 첨가하고, 상기 현탁액을 DMF(200mL)로 세척하면서 셀라이트[®]를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 석유 에테르(50mL, 비점 30-60°C)로 처리하였다. 상기 고체를 여과하고, 석유 에테르(4 x 25mL, 비점 30-60°C)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민(2.12g, 89%)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.32$ 분; MS m/z 196 (M-H)⁻.

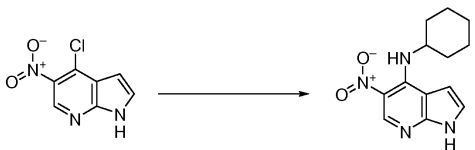
[3324] 단계 D: 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[3325]

[3326] DMF(3mL) 중의 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민(0.16g, 0.81mmol)의 용액에 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)로듐(I) 이량체(0.02g, 0.04mmol) 및 트리스(4-플루오로페닐)포스핀(0.128g, 0.405mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 15분 동안 아르곤을 버블링시켜 탈기시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 45분 동안 약 80°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에테르(10mL)에 현탁시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.132g, 83%, 대략 6mL의 DMF 및 대략 3mL의 트리스(4-플루오로페닐)포스핀을 함유함)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.05$ 분; MS m/z 198 (M+H)⁺.

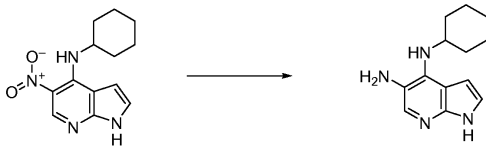
[3327] 단계 E: N-사이클로헥실-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민



[3328]

[3329] DMF(5mL) 중의 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.182g, 0.921mmol)의 용액에 사이클로헥실아민(0.55g, 5.5mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc(100mL) 및 물(20mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물(3 x 25mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여, N-사이클로헥실-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민(0.20, 57%)을 갈색 잔류물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.53$ 분; MS m/z 261 (M+H)⁺.

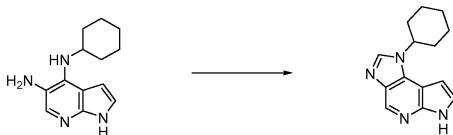
[3330] 단계 F: N-사이클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4,5-디아민



[3331]

[3332] EtOH(10mL) 중의 N-사이클로헥실-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민(0.15g, 0.57mmol)의 용액에 염화주석(II) 이수화물(0.65g, 2.9mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 55°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc(75mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(25mL)을 첨가하였다. 형성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, EtOAc(25mL)로 세척하고, 폐기시켰다. 상기 여액을 포화 수성 NaHCO₃(3 x 20mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여, N-사이클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4,5-디아민(0.107g, 87%)을 갈색 잔류물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.21분; MS m/z 231 (M+H)⁺.

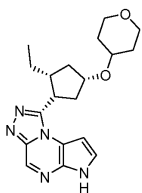
[3333] 단계 G: 1-사이클로헥실-1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[3334]

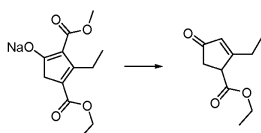
[3335] 트리에틸 오르토포르메이트(1mL, 6mmol) 중의 N-사이클로헥실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4,5-디아민(0.084g, 0.36mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.002g, 0.011mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. p-톨루엔설폰산 일수화물(0.002g, 0.011mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 80°C에서 교반하였다. 약 1시간 후, p-톨루엔설폰산 일수화물(0.002g, 0.011mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 80°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 반응물을 RP-HPLC(표 1, 방법 m)에 의해 정제하여 1-사이클로헥실-1,6-디하이드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.002g, 2%)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.90분; MS m/z 241 (M+H)⁺.

[3336] 실시예 #22: 1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[3337]

[3338] 단계 A: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[3339]

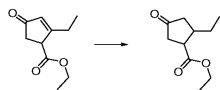
[3340] 5L 환저 플라스크에서, 톨루엔(1850mL) 및 물(130mL) 중의 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(316g, 1205mmol, [실시예 #1, 단계 E]), KCl(126g, 1687mmol) 및 AcOH(241mL, 4218mmol, JT Baker)를 약 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 NaHCO₃ 수용액(3.5L, 8%)에 적가하였다. 수성 층을 MTBE(2 x 1.5L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1L)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 진공 증류(80-98°C, 0.6mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트

트(160.4g, 69%)를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 - 6.02 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.75 (m, J = 0.9, 1.8, 3.8, 6.7, 1H), 2.69 (dd, J = 3.1, 18.4, 1H), 2.61 (dd, J = 6.9, 18.4, 1H), 2.52 (dq, J = 7.4, 24.2, 1H), 2.40 (dq, J = 7.4, 16.1, 1H), 1.30 (t, J = 7.2, 3H), 1.21 (t, J = 7.4, 3H).

[3341]

[3342] 단계 B: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[3343]

[3344] 1L 환저 재킷 플라스크에, 톨루엔(250mL) 중의 염화구리(I)(0.679g, 6.86mmol), (S)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(4.27g, 6.86mmol) 및 3급-부톡시화나트륨(0.6.59g, 6.86mmol)을 가하여 갈색 용액을 수득하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하였고, 이후에 상기 용액이 갈색으로 되었다. 상기 용액을 약 5°C로 냉각시키고, 폴리메틸하이드로실록산(18.29mL, 274mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 5°C에서 약 40분 동안 교반하였다. 상기 용액을 약 -15°C로 냉각시키고, 톨루엔(250mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄-2-엔카복실레이트(25.00g, 137mmol) 및 3급-부틸 알코올(69.9mL, 741mmol)의 용액을 한번에 첨가하고, 상기 반응물을 약 -15°C에서 약 120시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1:1 에탄올/톨루엔(350mL) 및 셀라이트® 545(25g)를 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 약 3시간 동안 교반하고, 주위 온도로 승온시켰다. 상기 반응 혼합물을 헵탄으로 채이싱하면서 진공하에 농축하였다. 헵탄(350mL)을 잔류물에 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 상기 여액을 진공하에 농축하고, 상기 조약한 생성물을 7 컬럼 용적에 걸쳐 헵탄 중의 10 내지 50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트를 부분입체이성체의 스칼레믹 혼합물로서, 우세하게는 (1S, 2R)-에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(13.68g, 54%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[3344]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (qd, J = 7.1, 1.5, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.55 (m, J = 4.7, 3.5, 1.7, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 3H), 2.21 (m, J = 11.6, 9.8, 1.3, 1H), 1.53 (m, J = 14.8, 7.4, 6.1, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.1, 3H), 0.98 (t, J = 7.4, 3H).

[3345]

[3346] 단계 C: 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트



[3347]

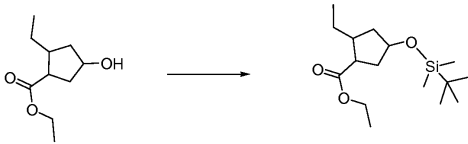
[3348] MeOH(183mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(12.82g, 69.6mmol, 86% ee, 우세하게는 1S, 2R)의 용액에 붕수소화나트륨(3.29g, 87mmol)을 나누어 첨가하였다. 상기 현탁액을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(200mL)을 첨가하고, 상기 반응물을 약 3시간 동안 교반하였다. 형성된 백색 침전물을 여과하고, Et₂O(100mL)로 세척하였다. 상기 여액을 Et₂O(300mL)에 부었다. 상기 고체를 여과하고, Et₂O(50mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O(2 x 150mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 150mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, (욕 온도 약 25°C 및 진공 >50psi를 유지시키면서) 감압하에 농축하여 조약한 생성물을 걸쭉한 담황색 오일로서 수득하였다. 상기 오일을 펜탄(5 x 80mL)으로 세척하였다. 합한 펜탄 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 오일을 수득하였고, 이것을 1:1 EtOAc:펜탄을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트를 부분입체이성체의 스칼레믹 혼합물로서, 우세하게는 (1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트(12.38g, 96%)를 투명한 오일로서 수득하였다;

[3348]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.43 - 3.17 (m, 1H), 2.88 (td, J = 7.1, 2.2, 1H), 2.40 (dt, J = 14.0, 7.8, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4, 3H).

[3349]

[3350] 단계 D: (에틸 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트



[3351]

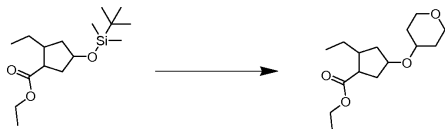
[3352] DMF(18mL) 중의 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트(10.0g, 53.7mmol)의 용액에 TBDMS-Cl(9.72g, 64.5mmol) 및 이미다졸(9.15g, 134mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 교반하였다. 헵탄(50mL)을 상기 반응물에 첨가하고, 층을 분리하였다. 바닥 층을 헵탄(2 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2 x 30mL), 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 에틸 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(15.87g, 52.8mmol, 98%)를 무색 오일로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 4.13 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 1.50 - 1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 12H), 0.05 (s, 6H).

[3353]

[3354] 단계 E: 에틸 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜탄카복실레이트



[3355]

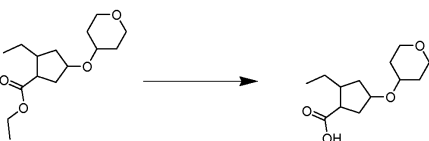
[3356] MeCN(2.2mL) 중의 에틸 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(0.100g, 0.333mmol)의 용액에 트리에틸실란(0.080mL, 0.499mmol) 및 브롬화비스무트(III)(0.010g, 0.022mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1분 동안 교반한 후, 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온(0.050g, 0.499mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 아크로디스크[®]를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. MeCN(4.5mL) 중의 에틸 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실레이트(0.200g, 0.666mmol)의 용액에 트리에틸실란(0.160mL, 1.00mmol) 및 브롬화비스무트(III)(0.020g, 0.045mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1분 동안 교반한 후, 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온(0.100g, 0.998mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 아크로디스크[®]를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물들을 각각 DCM(2mL)에 용해시키고, 합하고, 상기 조약한 재료를 헵탄 중의 10-100% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜탄카복실레이트(0.253g, 98%)를 무색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

4.13 (q, J = 7.1, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 2.80 (q, J = 8.5, 1H), 2.16 (dt, J = 13.3, 7.7, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.43 (ddd, J = 11.1, 7.4, 5.2, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 3H).

[3357]

[3358] 단계 F: 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜탄카복실산

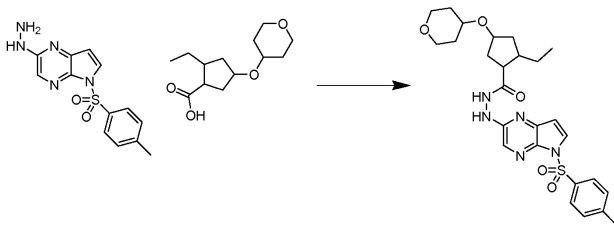


[3359]

[3360] p-디옥산(15mL) 중의 에틸 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜탄카복실산(0.250g, 0.925mmol)의 용액에 수성 NaOH(1M, 5.00mL, 5.00mmol)을 첨가하여 무색 용액을 수득하였다. 상기 반응물을

약 8시간 동안 약 70℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 용액을 Et₂O(30mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O(30mL)로 추출하였다. 유기 층을 남겨 두었다. 수성 층을 5N HCl(2mL)에 의해 약 pH 2로 산성화하였다. 상기 용액을 Et₂O(30mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O(3 x 30mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여, 6mol%의 1,4-디옥산을 부형제로서 함유하는 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜탄카복실산(0.194g, 85%)을 무색 오일로서 수득하였다; LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.71분; MS m/z: 243 (M+H)⁺.

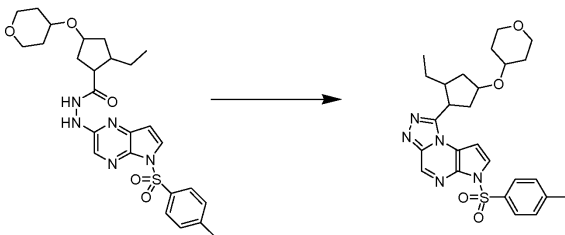
[3361] 단계 G: 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드



[3362]

[3363] DCM(8.00mL) 중의 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.233g, 0.767mmol, WO 제2009152133호 제조 #9) 및 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜탄카복실산(0.190g, 0.767mmol)의 용액에 HATU(0.350g, 0.920mmol, Novabiochem) 및 TEA(0.43mL, 3.07mmol)를 첨가하였다. 수득된 현탁액을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 DCM(50mL) 및 물(25mL) 사이에 분배시키고, 층을 분리하였다. 유기 층을 물(2 x 25mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 갈색 잔류물을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 1-10% MeOH의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드(0.300g, 74%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.20분; MS m/z: 528 (M+H)⁺.

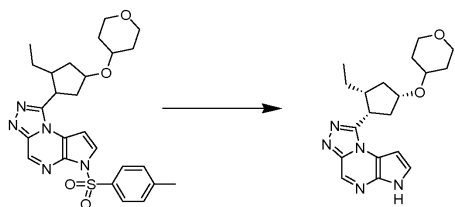
[3364] 단계 H: 1-(2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[3365]

[3366] p-디옥산(5.00mL) 중의 2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드(0.150g, 0.284mmol)의 용액에 DIEA(0.200mL, 1.146mmol) 및 염화티오닐(0.031mL, 0.426mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 80℃에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고, H₂O(3 x 25mL) 및 염수(2 x 25mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 30mL)로 역 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 1-(2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.145g, 100%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.26분; MS m/z: 510 (M+H)⁺.

[3367] 단계 I: 1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



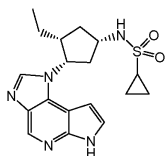
[3368]

[3369]

p-디옥산(6.00mL) 중의 1-(2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.145g, 0.285mmol)의 용액에 NaOH 수용액(1N, 1.50mL, 1.50mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 55°C에서 약 45분 동안 교반한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 수성 HCl(1N, 6mL)을 첨가하여 약 pH 2로 산성화하였다. 수성 층을 DCM(3 x 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 갈색 잔류물을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 1-10% MeOH의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 부분입체 이성체를 AA (표 2, 방법 32, R_t = 15.5분, or = 음성)를 사용하여 분리하여 1-((1S,2R,4S)-2-에틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.048g, 48%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.70분; MS m/z: 356 (M+H)⁺.

[3370]

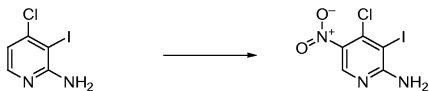
실시예 #23: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3371]

[3372]

단계 A: 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민



[3373]

[3374]

진한 H₂SO₄(1.95mL) 중의 4-클로로-3-요오도피리딘-2-아민(0.25g, 0.982mmol, Boa Pharma)의 용액을 약 0°C로 냉각시킨 후, 질산칼륨(0.21g, 2.2mmol)을 10분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 상기 반응물을 약 0°C에서 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 빙욕에서 수산화암모늄 용액 및 분쇄된 얼음(10mL) 위에 서서히 피펫팅하였다. 수산화암모늄을 증분량으로 첨가하여 상기 반응물의 pH를 9 이상으로 유지시켰다. 수득된 침전물을 여과하고, 건조시켜 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민(0.085g, 29%)을 녹색 색조의 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.64분; MS m/z: 298 (M-H)⁻.

[3375]

단계 B: 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민



[3376]

[3377]

THF(90mL) 중의 4-클로로-3-요오도-5-니트로피리딘-2-아민(5.30g, 17.7mmol)의 용액에 TEA(15.0mL, 108mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징시켰다. 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)디클로라이드(0.62g, 0.88mmol, Strem), 요오드화구리(I)(0.17g, 0.89mmol) 및 트리메틸실릴아세틸렌(5.4mL, 39mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징시켰다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, THF(200mL)로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. DCM(100mL)을 상기 잔류물에 첨가하고, 형성된 침전물을 여과하고, 수집하여, 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(0.77g)을 수득하였다. 잔류하는 여액을 감압하에 농축하고, 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용리시

키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 재료를 0.77g의 침전물과 합하여 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(2.22g, 47%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.62$ 분; MS m/z 268 (M-H)⁻.

[3378] 단계 C: 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민



[3379]

[3380] DMF(25mL) 중의 4-클로로-5-니트로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(1.98g, 7.34mmol)의 용액에 알루미늄 나 담지 불화칼륨(40wt%, 2.67g, 18.35 mmol)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반 하였다. 활성 목탄(0.3g)을 첨가하고, 상기 현탁액을 DMF(150mL)로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토 그래피에 의해 정제하여 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민(1.03g, 71%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.59$ 분; MS m/z : 196 (M-H)⁻.

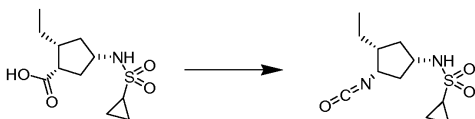
[3381] 단계 D: 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[3382]

[3383] DMF(3mL) 중의 4-클로로-3-에틸닐-5-니트로피리딘-2-아민(0.16g, 0.81mmol)의 용액에 클로로(1,5-사이클로옥타 디엔)로튬(I) 이량체(0.02g, 0.04mmol) 및 트리스(4-플루오로페닐)포스핀(0.128g, 0.405mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 15분 동안 아르곤을 버블링시켜 탈기시켰다. 상기 반응 혼합물을 약 45분 동안 약 80°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에테르(10mL)에 현탁시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집 하고, 건조시켜 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.132g, 83%, 대략 6mol%의 DMF 및 대략 3mol%의 트리스(4-플루오로페닐)포스핀을 함유함)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.05$ 분; MS m/z 198 (M+H)⁺.

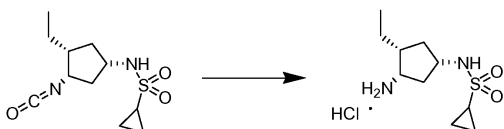
[3384] 단계 E: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-이소시아나토사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3385]

[3386] t-BuOH (19.1mL) 중의 (1S,2R,4S)-4-(사이클로프로판설폰아미도)-2-에틸사이클로펜탄카복실산(제조 #Z.1, 1.00g, 3.83mmol)의 혼합물에 DPPA(0.826mL, 3.83mmol) 및 TEA(1.17mL, 8.42mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 45분 동안 약 70°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축 하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제 하였다. 상기 재료를 감압하에 건조시켜, 부형제로서의 t-BuOH 30mol%와 함께 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-이소시아나토사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.97g, 98%)를 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.56$ 분; MS m/z 259 (M+H)⁺.

[3387] 단계 F: N-((1S,3S,4R)-3-아미노-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 하이드로클로라이드

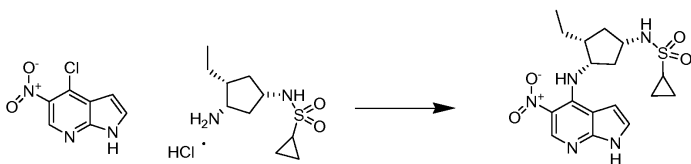


[3388]

[3389] N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-이소시아나토사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.972g, 3.76mmol) 및 수성

HCl(6N, 31.4mL, 188mmol)의 혼합물을 약 60시간 동안 약 100℃에서 가열하였다. 수성 HCl(12N, 5mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 18시간 동안 약 100℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 Et₂O(10mL) 및 EtOAc(10mL)로 처리하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 물(5mL)을 첨가하고, 상기 시료를 동결건조시켜 N-((1S,3S,4R)-3-아미노-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.859g, 85%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.28분; MS m/z 233 (M+H)⁺.

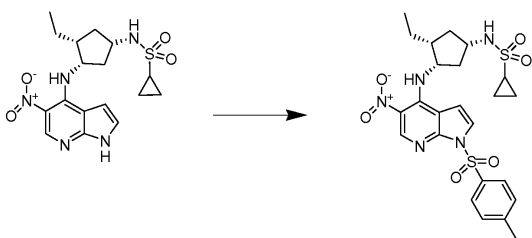
[3390] 단계 G: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3391]

[3392] DMF(8.7mL) 중의 4-클로로-5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.158g, 0.800mmol)의 혼합물에 DIEA(0.419mL, 2.399mmol) 및 N-((1S,3S,4R)-3-아미노-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 하이드로클로라이드(0.215g, 0.800mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 온도를 약 2시간 동안 약 70℃로 상승시킨 다음, DIEA(0.279mL, 1.599mmol) 및 N-((1S,3S,4R)-3-아미노-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 하이드로클로라이드(0.093g, 0.346mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 70℃에서 가열하였다. 추가의 N-((1S,3S,4R)-3-아미노-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드 하이드로클로라이드(0.060g, 0.223mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 약 70℃에서 가열하였다. 추가의 DIEA(0.279mL, 1.599mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 70℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(25mL)에 용해시키고, 물(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.134g, 41%)를 주황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) R_t = 0.66분; MS m/z 394 (M+H)⁺.

[3393] 단계 H: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드

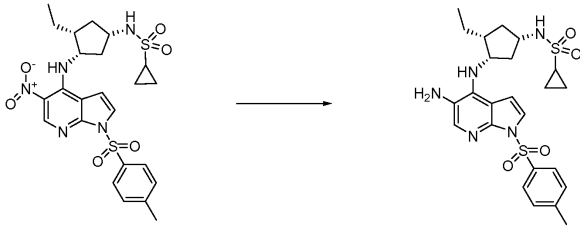


[3394]

[3395] 약 0℃에서 DMF(3.0mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.123g, 0.314mmol)의 용액에 NaH(광유 중 60%, 0.015g, 0.37mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5분 동안 교반하였다. 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(0.060g, 0.314mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 추가의 NaH(광유 중 60%, 0.007g, 0.18mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 교반하였다. 추가의 NaH(광유 중 60%, 0.005g, 0.12mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 15분 동안 교반하였다. 추가의 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(0.012g, 0.063mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 40분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(25mL)에 용해시키고, 물(15mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여, 40mol% DMF 및 1당량 EtOAc를 함유하는 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)-사이클로프로판설폰아미드(0.218g)를 적색-주황색 오일로서

수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.88$ 분; MS m/z 548 (M+H)⁺.

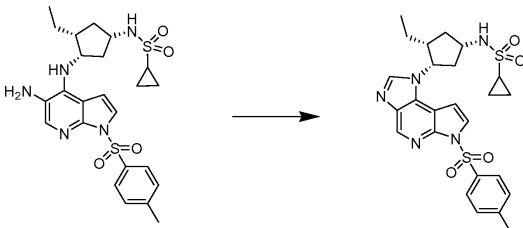
[3396] 단계 I: N-((1S,3S,4R)-3-(5-아미노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3397]

[3398] EtOH(6mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(5-니트로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.172g, 0.314mmol)의 현탁액에 염화주석(II) 이수화물(0.142g, 0.628mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 15시간 동안 약 75°C에서 가열하였다. 염화주석(II) 이수화물(0.128g, 0.565mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 40분 동안 약 70°C에서 가열한 다음, 약 3시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석시키고, 1N 수성 NaOH(10mL), 물(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. EtOH(10mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하여 N-((1S,3S,4R)-3-(5-아미노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.160g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.75$ 분; MS m/z 518 (M+H)⁺.

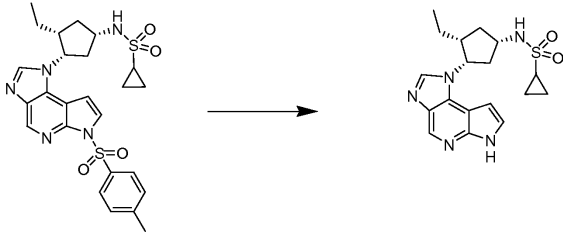
[3399] 단계 J: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3400]

[3401] MeOH(3.1mL) 중의 N-((1S,3S,4R)-3-(5-아미노-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.160g, 0.309mmol), 트리메틸 오르토포르메이트(3.42mL, 30.9mmol) 및 톨루엔-4-설폰산 수화물(0.006g, 0.031mmol)의 혼합물을 약 1시간 동안 약 65°C에서 가열한 다음, 약 14시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(10mL)에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃(5mL), 물(5mL) 및 염수(5mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드를 황색 고체(0.130g, 76%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 n) $R_t = 0.76$ 분; MS m/z 528 (M+H)⁺.

[3402] 단계 K: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



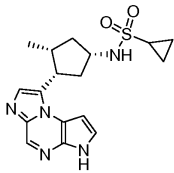
[3403]

[3404]

1,4-디옥산(2mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.119g, 0.214mmol) 및 1N 수성 NaOH(0.428mL, 0.428mmol)의 혼합물을 약 40분 동안 약 80℃에서 가열하였다. 수성 NaOH(1N, 0.428mL, 0.428mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 3.5시간 동안 약 80℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(10mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 1N 수성 HCl을 첨가하여 pH를 약 5로 조절하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 Et₂O(5mL)로 연화시키고, 용매를 피펫에 의해 제거하였다. 상기 잔류물을 감압하에 건조시켜 담황색 고체를 수득하였고, 이것을 키랄 크로마토그래피[표 2, 방법 39, R_t = 16.6분, or = 음성]에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1(6H)-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.036g, 45%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.71분; MS m/z 374 (M+H)⁺.

[3405]

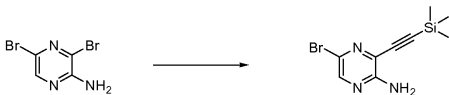
실시예 #24: N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3406]

[3407]

단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민



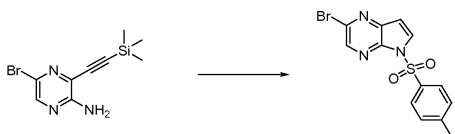
[3408]

[3409]

THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0℃로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0℃에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60℃, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60℃; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

[3410]

단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



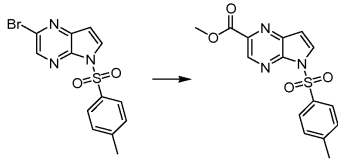
[3411]

[3412]

약 0℃에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH

(광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, 100% DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.58$ 분; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

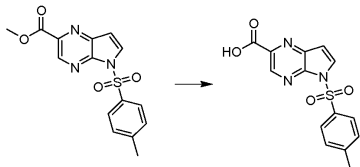
[3413] 단계 C: 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트



[3414]

[3415] 5L 환저 플라스크 내에서 DMF(2.50L) 중의 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(50.0g, 142mmol)의 주황색 용액에 CO를 약 2분 동안 버블링하였다. 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) 디클로라이드(9.96g, 14.2mmol), TEA(59mL, 423mmol) 및 MeOH(173.0mL, 4259mmol)를 첨가하고, 상기 플라스크에 CO의 벌룬을 장착시켰다. 상기 혼합물을 CO 분위기(1기압)하에 약 95°C에서 가열하였다. 밤새 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 냉각시키고, 얼음물(3.2L)에 부었다. 상기 혼합물을 약 10분 동안 교반하고, 침전물을 물로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 1시간 동안 건조시켰다. 상기 조약한 재료를 DCM에 용해시키고, 잔류하는 물로부터 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔을 첨가하고, 감압하에 농축하여 크로마토그래피에 대해 준비시켰다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부형제로서의 5mol% DCM과 함께 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(40.7g, 86%, 93% 순도)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.35$ 분; MS m/z 332 (M+H)⁺.

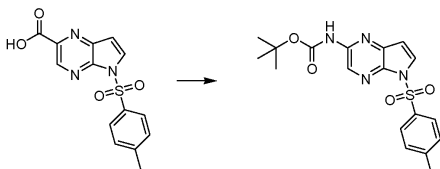
[3416] 단계 D: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산



[3417]

[3418] 2L 환저 플라스크 내에서 1,4-디옥산(715mL) 중의 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(17.8g, 53.6mmol)의 황색 용액에 HCl(6N 수성, 714mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 약 16시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산(14.4g, 85%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.63$ 분; MS m/z 316 (M-H)⁻.

[3419] 단계 E: 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트

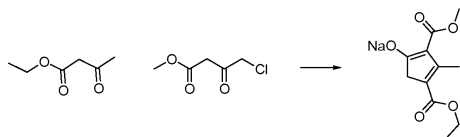


[3420]

[3421] 500mL 환저 플라스크에, t-BuOH(200mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산(14.4g, 45.3mmol), DPPA(9.78mL, 45.3mmol) 및 TEA(13.9mL, 100mmol)를 가하여 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 혼합물을 약 16시간 동안 약 70°C에서 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 불용성 재료를 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 재료를 헵탄 중의 25-60% EtOAc로 30분에 걸쳐 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(9.75g, 54%)를 회백색 고체로서 수

특하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.79$ 분; MS m/z 389 (M+H)⁺.

[3422] 단계 F: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



[3423]

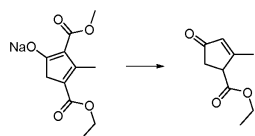
[3424] 12L 환저 플라스크에서, NaH(광유 중 60% 분산액, 159g, 3985mmol)를 교반된 무수 THF(4004mL)에 나누어 첨가하여 회색 현탁액을 수득하였다. 상기 혼합물을 얼음/염욕에서 약 5℃로 냉각시킨 후, 무수 THF(200mL) 중의 에틸 아세토아세테이트(506mL, 3985mmol, Alfa Aesar)를 첨가 깔대기를 통해 약 1시간에 걸쳐 적가하였으며, 이 시간 동안 온도를 약 18℃로 점진적으로 상승시켰다. 첨가를 마친 후, 상기 반응물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 무수 THF(200mL) 중의 메틸 4-클로로아세토아세테이트(230mL, 1993mmol, Oakwood)의 용액을 첨가 깔대기를 통해 약 1시간에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 약 16시간 동안 약 50℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 상기 주황색 고체를 약 5℃로 냉각시키고, 얼음/물 혼합물(2L)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 약 30분 동안 진공 없이 회전증발기에서 회전시켜 혼합하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(750mL)로 세척하였다. 일단 용매의 대부분(약 90%)이 제거되면, 습윤 고체를 MeCN(750mL)으로 연화시키고, 약 30분 동안 교반한 후, 상기 고체를 Et₂O(2 x 500mL)로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 약 16시간 동안 공기 중에서 건조시킨 후에 약 55℃에서 진공하에 건조시켜, 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(485g, 98%)를 수득하였다:

¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (q, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[3425]

[3426] 단계 G: 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[3427]

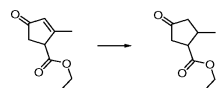
[3428] 5L 환저 플라스크에서, 톨루엔(1200mL) 및 물(1200mL) 중의 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로-펜타-1,3-디에놀레이트(485g, 1954mmol), KCl(204g, 2736mmol, JT Baker) 및 AcOH(392mL, 6839mmol, JT Baker)를 약 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 주위 온도로 냉각시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 12L 플라스크에 붓고, 물(3L)로 희석시켰다. 고체 NaHCO₃(450g, 5.3mol)을 약 1시간에 걸쳐 교반하에 조심스럽게 나누어 첨가하였다. 추가로 약 30분 동안 교반한 후, 염기성의 수성 상을 분리하고, 추가로 Et₂O(4 x 400mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(4 x 500mL) 및 염수(500mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하였고, 이것을 진공 증류(약 92-94℃, 0.4mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(229g, 69%)를 황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 - 6.01 (m, 1H), 4.26 - 4.17

(m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32 - 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[3429]

[3430] 단계 H: 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트



[3431]

[3432] 1L 환저 재킷 플라스크에, 톨루엔(250mL) 중의 염화구리(I)(0.736g, 7.43mmol), (S)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스

피노)-1,1'-비나프틸(4.63g, 7.43mmol) 및 3급-부톡시화나트륨(0.714g, 7.43mmol)을 가하여 황색 용액을 수득하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하였고, 이후에 상기 용액이 갈색으로 되었다. 상기 용액을 약 5℃로 냉각시키고, 폴리메틸하이드로실록산(14.86mL, 223mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 5℃에서 약 40분 동안 교반하였다. 상기 용액을 약 -15℃로 냉각시키고, 톨루엔(250mL) 중의 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄-2-엔카복실레이트(25.00g, 149mmol) 및 3급-부틸 알코올(61.7mL, 654mmol)의 용액을 한번에 첨가한다. 상기 반응물을 약 -15℃에서 약 144시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1:1 에탄올/톨루엔(350mL) 및 셀라이트® 545(25g)를 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 교반하고, 주위 온도로 승온시켰다. 상기 반응 혼합물을 헵탄으로 체이싱하면서 진공하에 농축하였다. 헵탄(350mL)을 잔류물에 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 상기 여액을 진공하에 농축하고, 상기 조약한 생성물을 7 컬럼 용적에 걸쳐 헵탄 중의 10 내지 50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(부분입체이성체의 스칼레믹 혼합물), 우세하게는 (1S,2R)-에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(11.2g, 42% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

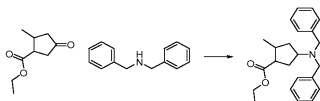
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 4.19 (qd, J = 7.1, 0.6, 2H), 3.17 (ddd, J = 8.1, 6.8, 5.6, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (ddd, J = 18.3, 7.8, 1.7, 1H), 1.29 (t, J = 7.2, 3H), 1.06 (d, J = 7.0, 3H).

[3433]

[3434]

단계 I: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트



[3435]

[3436]

환저 플라스크에 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(10.0g, 58.8mmol) 및 DCE(180mL)를 충전시켰다. 상기 용액을 약 0℃로 냉각시키고, AcOH(5.7mL, 100mmol) 및 디벤질아민(11.3mL, 58.8mmol)을 적가하여, 걸쭉한 현탁액의 형성을 유도하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10℃로 승온시키고, 트리아세톡시붕소수소화나트륨(21.2g, 100mmol)을 나누어 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 20시간 동안 교반한 다음, 교반된 포화 수성 NaHCO₃(300mL)에 서서히 붓고, 약 20분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(3 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 황색 오일을 헵탄 중의 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(부분입체이성체의 스칼레믹 혼합물), 우세하게는 (1S,2R,4S)-에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(15.5g, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다:

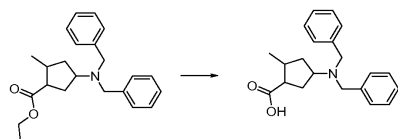
¹H NMR (피리딘-d₅) δ 7.53 (dd, J=0.9, 7.9 Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H),

7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, J=14.2 Hz, 2H), 3.70 (d, J=14.2 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, J=7.9, 16.6 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, J=10.5, 22.5 Hz, 1H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3H).

[3437]

[3438]

단계 J: 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산



[3439]

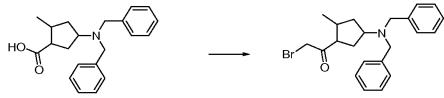
[3440]

에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(3.65g, 10.38mmol)를 HCl(6N 수성, 20mL) 및 1,4-디옥산(50mL)의 혼합물에 용해시키고, 수득된 혼합물을 약 72시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 상을 포화 수성 NaHCO₃(40mL)을 첨가하여 중성화하고, EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클

로펜탄카복실산(3.3g, 98%)을 백색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.66$ 분; MS m/z 324 (M+H)⁺.

[3441] 단계 K: 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온

[3442]



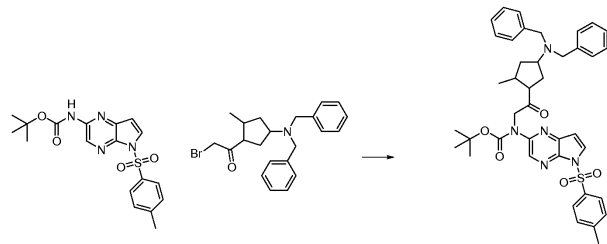
[3443]

염화옥살릴(4.37mL, 49.9mmol)를 DCM(100mL) 중의 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(7.34g, 22.7mmol)의 용액에 서서히 첨가한 후(주: 온화한 기체 방출), DMF(0.26mL, 3.41mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 베이지색 무정형 고체를 수득하고, 이것을 THF 및 MeCN(1:1, 100mL)에 용해시켰다. 수득된 용액을 약 0°C에서 THF 및 MeCN(1:1, 100mL) 중의 트리메틸실릴디아조메탄(Et₂O 중 2M, 39.7mL, 79mmol)의 용액에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 3시간 동안 교반한 다음, HBr(48% 수성, 25mL, 221mmol)을 적가하여 켄칭시켰다. 수득된 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(300mL)을 적가하여 중성화하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 5% 내지 45% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온(6.3g, 69%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.90$ 분; MS m/z 400, 402 (M+H)⁺.

[3444]

단계 L: 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트

[3445]



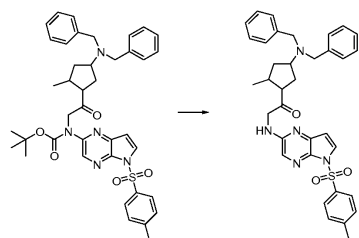
[3446]

DMF(5mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(0.59g, 1.519mmol, 실시예 #3 단계 E)의 용액을 약 0°C에서 DMF(5mL) 중의 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.058g, 1.45mmol)의 현탁액에 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반한 다음, 약 0°C에서 DMF(10mL) 중의 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온(0.73g, 1.8mmol)의 용액에 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 1시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(각 100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트(1.04g, 97%)를 황색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.30$ 분; MS m/z 708 (M+H)⁺.

[3447]

단계 M: 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온

[3448]

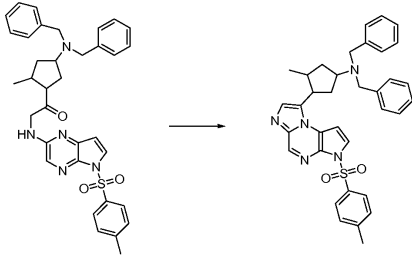


[3449]

3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트(6.19g, 8.75mmol)를 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 25mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2

시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(각 100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수(80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.2g, 98%)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.00분; MS m/z 608 (M+H)⁺.

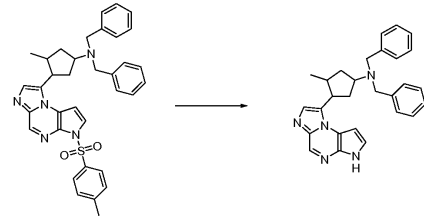
[3450] 단계 N: N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민



[3451]

[3452] 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.32g, 8.75mmol) 및 로슨 시약(1.88g, 4.64mmol)의 혼합물을 약 2시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 로슨 시약(1.88g, 4.64mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(4.47g, 87%)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.99분; MS m/z 590 (M+H)⁺.

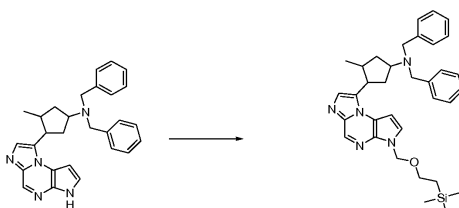
[3453] 단계 O: N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민



[3454]

[3455] N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(4.47g, 7.58mmol)을 1,4-디옥산(40mL)에 용해시켰다. NaOH(2N 수성, 4mL)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 80분 동안 약 90°C에서 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NH₄Cl(70mL)로 처리하고, DCM(2 x 60mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(70mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민(1.84g, 56%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.31분; MS m/z 436 (M+H)⁺.

[3456] 단계 P: N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민

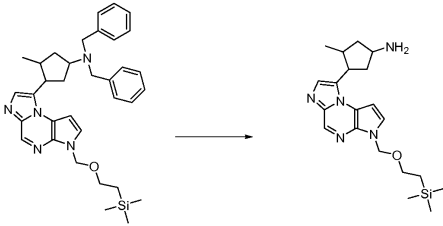


[3457]

[3458] DMF(50mL) 중의 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.382g, 9.55mmol)의 현탁액에 0°C에서 DMF(50mL) 중의 N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민(3.96g, 9.09mmol)의 용액을 적가하였다. 수득된 용액을 주위 온도에서 약 10분 동안 교반하였다. SEM 클로라이드(1.774mL,

10.0mmol)를 적가하고, 상기 용액을 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 및 EtOAc(각 200mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 10-80% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타민(3.1g, 60% 수율)을 회백색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.32분; MS m/z 566 (M+H)⁺.

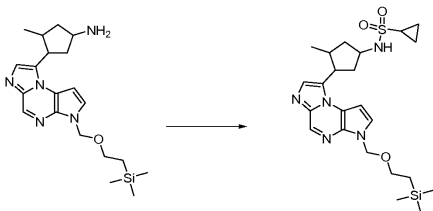
[3459] 단계 Q: 3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타민



[3460]

[3461] 트리플루오로에탄올(200mL) 중의 N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타민(3.0g, 5.30mmol)의 용액에 20% 습윤 탄소 담지 수산화팔라듐(0.6g, 4.27mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 40psi 수소하에 약 50°C에서 약 90분 동안 교반하였다. 상기 촉매를 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 농축하여 3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타민(2.0g, 98% 수율)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.86분; MS m/z 386 (M+H)⁺.

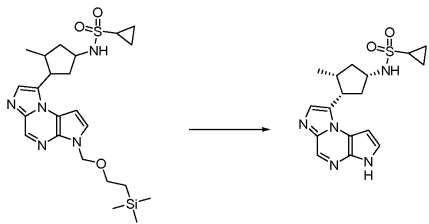
[3462] 단계 R: N-(3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타민)사이클로프로판설폰아미드



[3463]

[3464] DCM(5mL) 중의 3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타민(0.27g, 0.7mmol) 및 DIEA(0.18mL, 1.05mmol)의 용액에 사이클로프로판설폰아미드(0.098g, 0.7mmol)를 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 또 다른 DIEA 0.18mL 및 사이클로프로판설폰아미드 0.098g을 첨가하고, 약 3시간 동안 계속 반응시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 포화 수성 염화암모늄 및 EtOAc(각 20mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(5분 동안 100% DCM, 이어서 후속 30분에 걸쳐 DCM 중 6% MeOH로)에 의해 정제하여 N-(3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜타민)사이클로프로판설폰아미드(0.18g, 52% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.45분; MS m/z 490 (M+H)⁺.

[3465] 단계 S: N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜타민)사이클로프로판설폰아미드



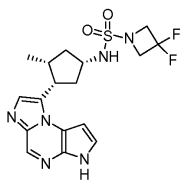
[3466]

[3467]

DCM(2.5mL) 중의 3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아מיד(0.18g, 0.368mmol)의 용액에 TFA(0.9mL)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 높은 진공하에 건조시켰다. 상기 잔류물을 1,4-디옥산(3mL) 및 물 중 28% 수산화암모늄 용액(2.5mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 약 2시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 일반적 공정 AA(표 2, 방법 32, R_t = 20.9분, or = 음성)를 사용하여 정제하여 N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아מיד(0.088g, 66% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.52분; MS m/z 360 (M+H)⁺.

[3468]

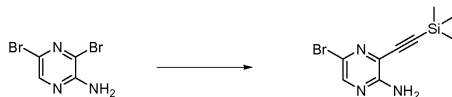
실시예 #25: N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설폰아מיד



[3469]

[3470]

단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민



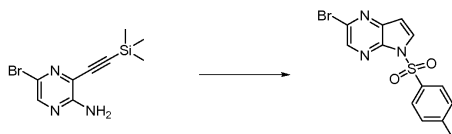
[3471]

[3472]

THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)의 용액을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

[3473]

단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



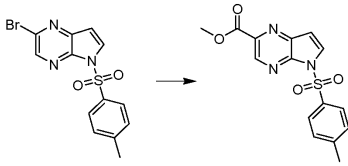
[3474]

[3475]

약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설폰닐 클로라이드(2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해

시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.58$ 분; MS m/z : 352, 354 (M+H)⁺.

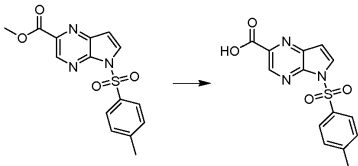
[3476] 단계 C: 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트



[3477]

[3478] 5L 환저 플라스크 내에서 DMF(2.50L) 중의 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(50.0g, 142mmol)의 주황색 용액에 CO를 약 2분 동안 버블링하였다. 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) 디클로라이드(9.96g, 14.2mmol), TEA(59mL, 423mmol) 및 MeOH(173.0mL, 4259mmol)를 첨가하고, 상기 플라스크에 CO의 벌룬을 장착시켰다. 상기 혼합물을 CO 분위기(1기압)하에 약 95°C에서 가열하였다. 밤새 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 밤새 냉각시키고, 얼음물(3.2L)에 부었다. 상기 혼합물을 약 10분 동안 교반하고, 침전물을 물로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 1시간 동안 건조시켰다. 상기 조약한 재료를 DCM에 용해시키고, 잔류하는 물로부터 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔을 첨가하고, 감압하에 농축하여 크로마토그래피에 대해 준비시켰다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-5% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부형제로서의 5mL DCM과 함께 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(40.7g, 86%, 93% 순도)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.35$ 분; MS m/z 332 (M+H)⁺.

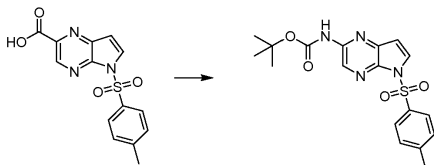
[3479] 단계 D: 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산



[3480]

[3481] 2L 환저 플라스크 내에서 1,4-디옥산(715mL) 중의 메틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실레이트(17.8g, 53.6mmol)의 황색 용액에 HCl(6N 수성, 714mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 약 16시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산(14.4g, 85%)을 황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.63$ 분; MS m/z 316 (M-H)⁻.

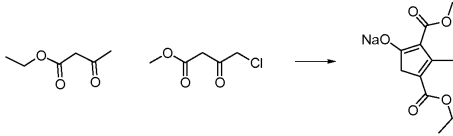
[3482] 단계 E: 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트



[3483]

[3484] 500mL 환저 플라스크에, t-BuOH(200mL) 중의 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-카복실산(14.4g, 45.3mmol), DPPA(9.78mL, 45.3mmol) 및 TEA(13.9mL, 100mmol)를 가하여 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 혼합물을 약 16시간 동안 약 70°C에서 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 불용성 재료를 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 상기 조약한 재료를 헵탄 중의 25-60% EtOAc로 30분에 걸쳐 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(9.75g, 54%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.79$ 분; MS m/z 389 (M+H)⁺.

[3485] 단계 F: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



[3486]

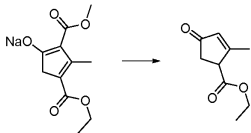
[3487] 12L 환저 플라스크에서, NaH(광유 중 60% 분산액, 159g, 3985mmol)를 교반된 무수 THF(4004mL)에 나누어 첨가하여 회색 현탁액을 수득하였다. 상기 혼합물을 얼음/염육에서 약 5℃로 냉각시킨 후, 무수 THF(200mL) 중의 에틸 아세토아세테이트(506mL, 3985mmol, Alfa Aesar)를 첨가 깔대기를 통해 약 1시간에 걸쳐 적가하였으며, 이 시간 동안 온도를 약 18℃로 점진적으로 상승시켰다. 첨가를 마친 후, 상기 반응물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 무수 THF(200mL) 중의 메틸 4-클로로아세토아세테이트(230mL, 1993mmol, Oakwood)의 용액을 첨가 깔대기를 통해 약 1시간에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 약 16시간 동안 약 50℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 상기 주황색 고체를 약 5℃로 냉각시키고, 얼음/물 혼합물(2L)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 약 30분 동안 진공 없이 회전증발기에서 회전시켜 혼합하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(750mL)로 세척하였다. 일단 용매의 대부분(약 90%)이 제거되면, 습윤 고체를 MeCN(750mL)으로 연화시키고, 약 30분 동안 교반한 후, 상기 고체를 Et₂O(2 x 500mL)로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 약 16시간 동안 공기 중에서 건조시킨 후에 약 55℃에서 진공하에 건조시켜, 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(485g, 98%)를 수득하였다:

¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (q, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[3488]

[3489] 단계 G: 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[3490]

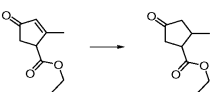
[3491] 5L 환저 플라스크에서, 톨루엔(1200mL) 및 물(1200mL) 중의 나트륨 4-(에톡시카보닐)-2-(메톡시카보닐)-3-메틸사이클로-펜타-1,3-디에놀레이트(485g, 1954mmol), KCl(204g, 2736mmol, JT Baker) 및 AcOH(392mL, 6839mmol, JT Baker)를 약 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 주위 온도로 냉각시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 12L 플라스크에 붓고, 물(3L)로 희석시켰다. 고체 NaHCO₃(450g, 5.3mol)을 약 1시간에 걸쳐 교반하에 조심스럽게 나누어 첨가하였다. 추가로 약 30분 동안 교반한 후, 염기성의 수성 상을 분리하고, 추가로 Et₂O(4 x 400mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(4 x 500mL) 및 염수(500mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하였고, 이것을 진공 증류(약 92-94℃, 0.4mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(229g, 69%)를 황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 - 6.01 (m, 1H), 4.26 - 4.17

(m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32 - 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[3492]

[3493] 단계 H: 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜타카복실레이트



[3494]

[3495] 1L 환저 재킷 플라스크에, 톨루엔(250mL) 중의 염화구리(I)(0.736g, 7.43mmol), (S)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(4.63g, 7.43mmol) 및 3급-부톡시화나트륨(0.714g, 7.43mmol)을 가하여 황색 용액을 수득

하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하였고, 이후에 상기 용액이 갈색으로 되었다. 상기 용액을 약 5℃로 냉각시키고, 폴리메틸하이드로실록산(14.86mL, 223mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 약 5℃에서 약 40분 동안 교반하였다. 상기 용액을 약 -15℃로 냉각시키고, 톨루엔(250mL) 중의 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄-2-엔카복실레이트(25.00g, 149mmol) 및 3급-부틸 알코올(61.7mL, 654mmol)의 용액을 한번에 첨가한다. 상기 반응물을 약 -15℃에서 약 144시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1:1 에탄올/톨루엔(350mL) 및 셀라이트® 545(25g)를 첨가하여 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 교반하고, 주위 온도로 승온시켰다. 상기 반응 혼합물을 헵탄으로 채이싱하면서 진공하에 농축하였다. 헵탄(350mL)을 잔류물에 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 상기 여액을 진공하에 농축하고, 상기 조악한 생성물을 7 컬럼 용적에 걸쳐 헵탄 중의 10 내지 50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(부분입체이성체의 스칼레믹 혼합물), 우세하게는 (1S,2R)-에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(11.2g, 42% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (qd, J = 7.1, 0.6, 2H),

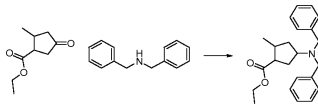
3.17 (ddd, J = 8.1, 6.8, 5.6, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.16

(ddd, J = 18.3, 7.8, 1.7, 1H), 1.29 (t, J = 7.2, 3H), 1.06 (d, J = 7.0, 3H).

[3496]

[3497]

단계 I: 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트



[3498]

[3499]

환저 플라스크에 에틸 2-메틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(10.0g, 58.8mmol) 및 DCE(180mL)를 충전시켰다. 상기 용액을 약 0℃로 냉각시키고, AcOH(5.7mL, 100mmol) 및 디벤질아민(11.3mL, 58.8mmol)을 적가하여, 걸쭉한 현탁액의 형성을 유도하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10℃로 승온시키고, 트리아세톡시붕소수소화나트륨(21.2g, 100mmol)을 나누어 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 20시간 동안 교반한 다음, 교반된 포화 수성 NaHCO₃(300mL)에 서서히 붓고, 약 20분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(3 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 조악한 황색 오일을 헵탄 중의 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(부분입체이성체의 스칼레믹 혼합물), 우세하게는 (1S,2R,4S) 에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(15.5g, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (피리딘-d₅) δ 7.53 (dd, J=0.9, 7.9 Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-

7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, J=14.2 Hz, 2H), 3.70 (d, J=14.2 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m,

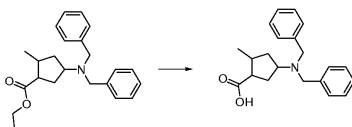
1H), 2.76 (dd, J=7.9, 16.6 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52

(dd, J=10.5, 22.5 Hz, 1H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3H).

[3500]

[3501]

단계 J: 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산

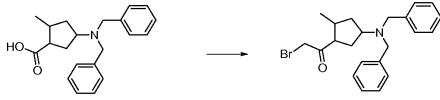


[3502]

[3503]

에틸 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실레이트(3.65g, 10.38mmol)를 HCl(6N 수성, 20mL) 및 1,4-디옥산(50mL)의 혼합물에 용해시키고, 수득된 혼합물을 약 72시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 상을 포화 수성 NaHCO₃(40mL)을 첨가하여 중성화하고, EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(3.3g, 98%)을 백색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.66분; MS m/z 324 (M+H)⁺.

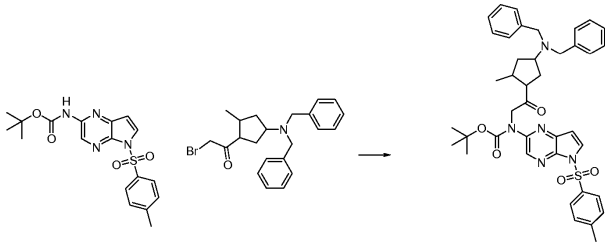
[3504] 단계 K: 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온



[3505]

[3506] 염화옥살릴(4.37mL, 49.9mmol)를 DCM(100mL) 중의 4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜탄카복실산(7.34g, 22.7mmol)의 용액에 서서히 첨가한 후(주: 온화한 기체 방출), DMF(0.26mL, 3.41mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 베이지색 무정형 고체를 수득하고, 이것을 THF 및 MeCN(1:1, 100mL)에 용해시켰다. 수득된 용액을 약 0°C에서 THF 및 MeCN(1:1, 100mL) 중의 트리메틸실릴디아조메탄(Et₂O 중 2M, 39.7mL, 79mmol)의 용액에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 3시간 동안 교반한 다음, HBr(48% 수성, 25mL, 221mmol)을 적가하여 퀀칭시켰다. 수득된 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(300mL)을 적가하여 중성화하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 5% 내지 45% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온(6.3g, 69%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.90분; MS m/z 400, 402 (M+H)⁺.

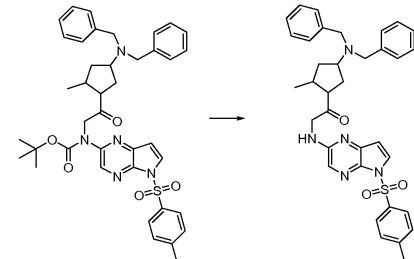
[3507] 단계 L: 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트



[3508]

[3509] DMF(5mL) 중의 3급-부틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(0.59g, 1.519mmol, 실시예 #3 단계 E)의 용액을 약 0°C에서 DMF(5mL) 중의 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.058g, 1.45mmol)의 현탁액에 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반한 다음, 약 0°C에서 DMF(10mL) 중의 2-브로모-1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)에탄온(0.73g, 1.8mmol)의 용액에 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 0°C에서 약 1시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(각 100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트(1.04g, 97%)를 황색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.30분; MS m/z 708 (M+H)⁺.

[3510] 단계 M: 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온

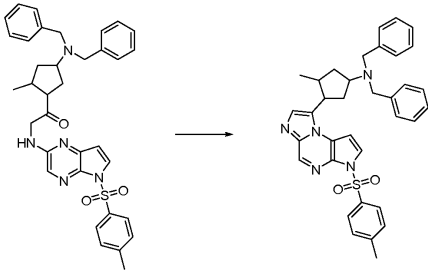


[3511]

[3512] 3급-부틸 2-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-옥소에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트(6.19g, 8.75mmol)를 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 25mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(각 100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수(80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(6.3g, 69%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.90분; MS m/z 400, 402 (M+H)⁺.

노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.2g, 98%)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.00$ 분; MS m/z 608 (M+H)⁺.

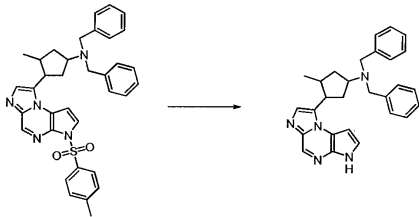
[3513] 단계 N: N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민



[3514]

[3515] 1-(4-(디벤질아미노)-2-메틸사이클로펜틸)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.32g, 8.75mmol) 및 로슨 시약(1.88g, 4.64mmol)의 혼합물을 약 2시간 동안 약 60°C에서 가열하였다. 추가의 로슨 시약(1.88g, 4.64mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 60°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(4.47g, 87%)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.99$ 분; MS m/z 590 (M+H)⁺.

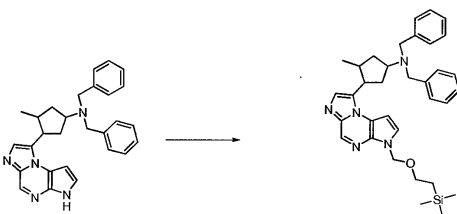
[3516] 단계 O: N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민



[3517]

[3518] N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(4.47g, 7.58mmol)을 1,4-디옥산(40mL)에 용해시켰다. NaOH(2N 수성, 4mL)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 80분 동안 약 90°C에서 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NH₄Cl(70mL)로 처리하고, DCM(2 x 60mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(70mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민(1.84g, 56%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.31$ 분; MS m/z 436 (M+H)⁺.

[3519] 단계 P: N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민

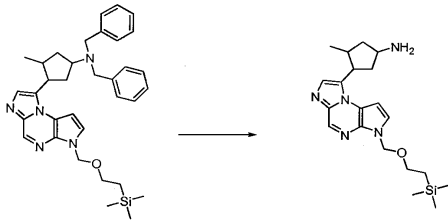


[3520]

[3521] DMF(50mL) 중의 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.382g, 9.55mmol)의 현탁액에 약 0°C에서 DMF(50mL) 중의 N,N-디벤질-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜탄아민(3.96g, 9.09mmol)의 용액을 적가하였다. 수득된 용액을 주위 온도에서 약 10분 동안 교반하였다. SEM 클로라이드(1.774mL, 10.0mmol)를 적가하고, 상기 용액을 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 및 EtOAc(각 200mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고,

농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 10-80% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(3.1g, 60% 수율)을 회백색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 3.32$ 분; MS m/z 566 (M+H)⁺.

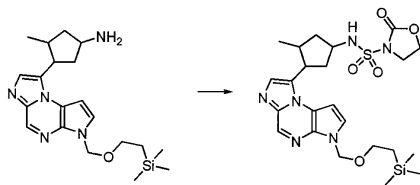
[3522] 단계 Q: 3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민



[3523]

[3524] 트리플루오로에탄올(200mL) 중의 N,N-디벤질-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(3.0g, 5.30mmol)의 용액에 20% 습윤 탄소 담지 수산화팔라듐(0.6g, 4.27mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 40psi 수소하에 약 50°C에서 약 90분 동안 교반하였다. 상기 촉매를 셀라이트® 패드를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 농축하여 3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(2.0g, 98% 수율)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.86$ 분; MS m/z 386 (M+H)⁺.

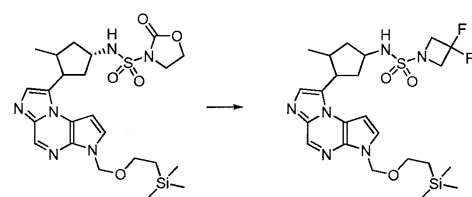
[3525] 단계 R: N-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜텐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드



[3526]

[3527] DCM(16mL) 중의 3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜탄아민(0.50g, 1.3mmol) 및 2-클로로에틸 클로로설포닐카바메이트(0.288g, 1.297mmol, 문헌(참조: Biorg. Med. Chem. Lett, 2006 16, 3367-3370)에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 TEA(0.542mL, 3.89mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 및 EtOAc(각 30mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(5분 동안 0% DCM, 이어서 후속 30분에 걸쳐 DCM 중의 6% MeOH로)에 의해 정제하여 N-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜텐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드(0.24g, 35% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.42$ 분; MS m/z 535 (M+H)⁺.

[3528] 단계 S: 3,3-디플루오로-N-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜텐)아제티딘-1-설폰아미드

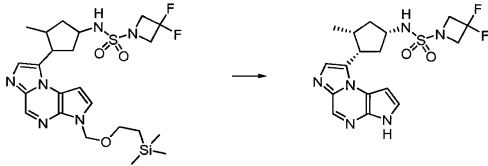


[3529]

[3530] MeCN(1.5mL) 중의 3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜텐)-2-옥소옥사졸리딘-3-설폰아미드(0.24g, 0.449mmol)의 용액에 (3,3-디플루오로아제티딘 하이드

로클로라이드(0.07g, 0.539mmol, Matirx Scientific) 및 DIEA(0.196mL, 1.122mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 약 30분 동안 약 120℃에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 중 염화암모늄 포화 용액 및 EtOAc(각 20mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 3,3-디플루오로-N-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설폰아미드(0.2g, 82% 수율)를 회백색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.61분; MS m/z 541 (M+H)⁺.

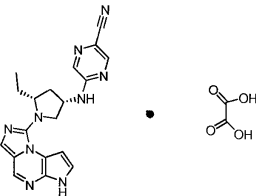
[3531] 단계 T: N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설폰아미드



[3532]

[3533] DCM(2.5mL) 중의 3,3-디플루오로-N-3-메틸-4-(3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로펜틸)아제티딘-1-설폰아미드(0.20g, 0.370mmol)의 용액에 TFA(0.9mL)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 높은 진공하에 건조시켰다. 상기 잔류물을 1,4-디옥산(3mL) 및 물 중 28% 수산화암모늄 용액(2.5mL)에 용해시키고, 상기 혼합물을 약 2시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 일반적 방법 AA(표 2, 방법 32, R_t = 15.3분, or = 음성)를 사용하여 정제하여 N-((1S,3S,4R)-3-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-4-메틸사이클로펜틸)-3,3-디플루오로아제티딘-1-설폰아미드(0.077g, 51%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.75분; MS m/z 411 (M+H)⁺.

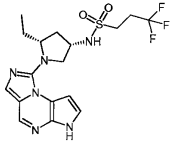
[3534] 실시예 #26*: 5-((3S,5R)-5-에틸-1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일아미노)피라진-2-카보니트릴 옥살레이트



[3535]

[3536] EtOH(5mL) 중의 탄소 담지 수산화팔라듐(20mol%, 0.082g, 0.582mmol)의 슬러리에 EtOH(2mL) 중의 1-((2R,4S)-4-아지도-2-에틸피롤리딘-1-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.115g, 0.388mmol, (2R,4S)-3급-부틸-4-아지도-2-에틸피롤리딘-1-카복실레이트(문헌(참조: J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611)에 기재된 바와 같이 합성됨)로부터 HCl과 함께 E; 실시예 #5, 단계 C와 함께 J; NaOH와 함께 O; D를 사용하여 제조됨)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소로 살포하고, 벌룬을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 여과하고, 5-클로로피라진-2-카보니트릴(0.013g, 0.019mmol, ArkPharm)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 70℃에서 가열하였다. 약 7시간 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(5mL)로 희석하였다. 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하여 생성물을 유리 염기로서 제공하였다. 상기 고체를 EtOAc(5mL)에 용해시키고, 옥살산 이수화물(0.054g, 0.43mmol)을 첨가하였다. 상기 고체를 온화하게 가열하면서 간단히 초음파 처리하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 상기 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 5-((3S,5R)-5-에틸-1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일아미노)피라진-2-카보니트릴 옥살레이트(0.100g, 56%)를 황갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.80분; MS m/z: 374 (M+H)⁺.

[3537] 실시예 #27*: N-((3S,5R)-5-에틸-1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설폰아미드



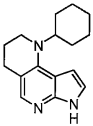
[3538]

[3539]

EtOH(5mL) 중의 탄소 담지 수산화팔라듐(20mol%, 0.013g, 0.019mmol)의 슬러리에 EtOH(2mL) 중의 1-((2R,4S)-4-아지도-2-에틸피롤리딘-1-일)-6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진(0.110g, 0.371mmol, (2R,4S)-3급-부틸-4-아지도-2-에틸피롤리딘-1-카복실레이트(synthesized as described in. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611)로부터 HCl과 함께 E; 실시예 #5, 단계 C와 함께 J; NaOH와 함께 OO; D를 사용하여 제조됨)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소로 살포하고, 벌분을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 약 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM(5mL)에 용해시키고, 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(0.080g, 0.41mmol, Matrix)를 첨가하였다. 약 15시간 후, 추가의 3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포닐 클로라이드(80mg, 0.408mmol, Matrix)를 첨가하였다. 약 2일 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(10mL) 및 염수(10mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 생성물을 실리카 겔 상에서 EtOAc로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((3S,5R)-5-에틸-1-(6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라진-1-일)피롤리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-설포나미드(0.025 g, 16%)를 갈색 고체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.81분; MS m/z: 431 (M+H)⁺.

[3540]

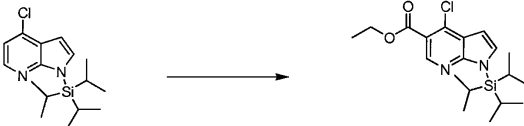
실시예 #28: 1-사이클로헥실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘



[3541]

[3542]

단계 A: 에틸 4-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



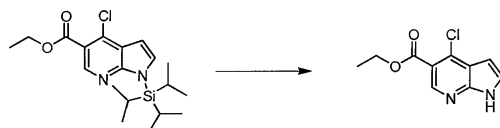
[3543]

[3544]

약 -78°C에서 THF(49mL) 중의 4-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(3.03g, 9.81mmol, Adesis)의 용액에 2급-BuLi(사이클로헥산 중 1.4M, 15.4mL, 21.6mmol)을 적가하였다. 상기 반응물을 약 -78°C에서 약 1시간 동안 교반한 후, 에틸 클로로포르메이트(2.36mL, 24.5mmol)를 신속하게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 40분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NH₄Cl(25mL)로 퀀칭시켰다. EtOAc(50mL) 및 물(50mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 20mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(2 x 20mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켜 황색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 헵탄 중의 0-10% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 4-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트(3.78g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.98분; MS m/z: 381 (M+H)⁺.

[3545]

단계 B: 에틸 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



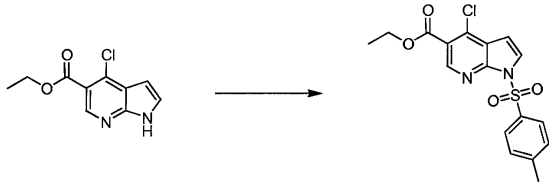
[3546]

[3547]

약 0°C에서 THF(57mL) 중의 에틸 4-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트(4.30g, 11.3mmol)의 용액에 TBAF(THF 중 1.0M, 12.6mL, 12.6mmol)를 적가하고, 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 승온시키고, 약 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하

에 제거하고, 수득된 오일을 EtOAc 및 염수(각 100mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM으로 처리하고, 여과하여 에틸 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트(1.32g, 52%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.07분; MS m/z: 225 (M+H)⁺.

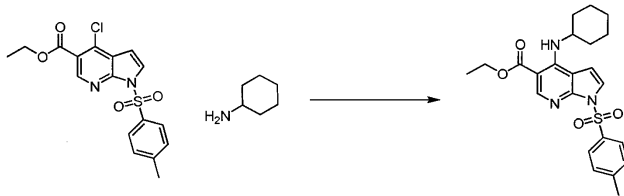
[3548] 단계 C: 에틸 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



[3549]

[3550] 약 0°C에서 DMF(39mL) 중의 에틸 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트(1.32g, 5.88mmol)의 용액에 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.400g, 10.00mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 이 온도에서 약 15분 동안 교반하였다. DMF(17mL) 중의 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(2.24g, 11.8mmol)의 용액을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 주위 온도로 승온시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 EtOAc 및 물(각 25mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(2 x 25mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 고체를 헵탄으로 연화시키고, 침전물을 여과하여 에틸 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트(2.28g, 102%, 90% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다: LCMS (표 1, 방법 c) R_t = 1.64분; MS m/z: 379 (M+H)⁺.

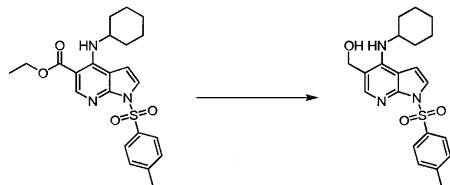
[3551] 단계 D: 에틸 4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트



[3552]

[3553] n-BuOH(21mL) 중의 에틸 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트(2.28g, 5.42mmol)의 용액에 사이클로헥산아민(1.24mL, 10.8mmol)을 첨가하였다. 수득된 용액을 약 18시간 동안 약 110°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 및 DCM(각 50mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축 건조시켰다. 상기 잔류물을 헵탄으로 연화시키고, 침전물을 여과하여 에틸 4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트(1.74g, 73%)를 담황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.18분; MS m/z: 442 (M+H)⁺.

[3554] 단계 E: (4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메탄올

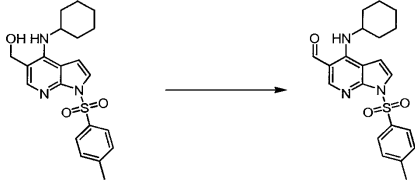


[3555]

[3556] 약 -78°C에서 톨루엔(43.1mL) 중의 에틸 4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복실레이트(1.71g, 3.88mmol)의 용액에 DIBAL-H(헥산 중 1M, 6.60mL, 6.60mmol)를 적가하였다. 상기 반응물을 약 -78°C에서 약 1시간 동안 교반하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 칼륨 타르테이트(15mL)로 켄칭시키고, 상기 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다. EtOAc(25mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, EtOAc(20mL)로 세척하면서 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-50% EtOAc의

구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메탄올(1.24g, 80%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.51$ 분; MS m/z : 400 (M+H)⁺.

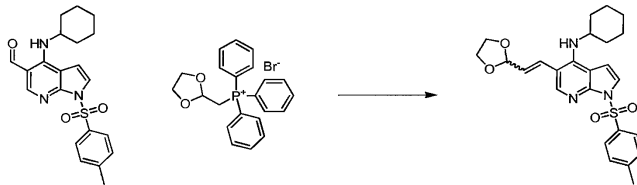
[3557] 단계 F: 4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드



[3558]

[3559] 클로로포름(70mL) 중의 (4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메탄올(1.12g, 2.80mmol) 및 이산화망간(5.48g, 63.1mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 클로로포름(100mL)으로 희석시키고, 상기 반응 혼합물을 클로로포름(50mL)으로 세척하면서 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드(0.975g, 87%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.70$ 분; MS m/z : 398 (M+H)⁺.

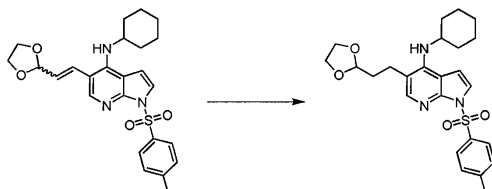
[3560] 단계 G: (E/Z)-5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)비닐)-N-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민



[3561]

[3562] 질소하에 오븐 건조된 플라스크에 (1,3-디옥솔란-2-일)메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(2.23g, 5.19mmol) 및 THF(14mL)를 충전시켰다. 상기 플라스크를 빙욕에서 약 0°C로 냉각시키고, 3급-부톡시화칼륨(0.591g, 5.00mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반하고, THF(4mL) 중의 4-(사이클로헥실아미노)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드(0.750g, 1.89mmol)의 용액을 약 10분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 물(10mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 Et₂O(3 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 오일을 DCM 중의 0-50% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)비닐)-N-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민(0.590g, 67%)을 E 이성체와 Z 이성체의 혼합물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.69$ 분, 1.73분; MS m/z : 468 (M+H)⁺, 468 (M+H)⁺.

[3563] 단계 H: 5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-N-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민

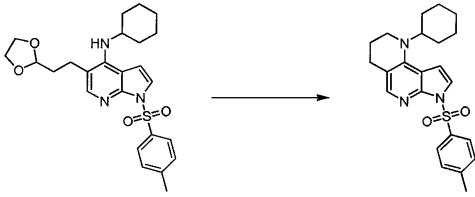


[3564]

[3565] EtOAc(19mL) 중의 (E/Z)-5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)비닐)-N-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민(0.512g, 1.10mmol)의 용액에 탄소 담지 팔라듐(10mol%, 0.092g, 0.086mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소로 퍼징시키고, 별론을 사용하여 수소 분위기하에 약 1.5시간 동안 방치하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(10mL)로 세척하면서 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-N-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민(0.499g, 97%)을 회백색 발포체로서 수득하였

다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.84$ 분; MS m/z : 470 (M+H)⁺.

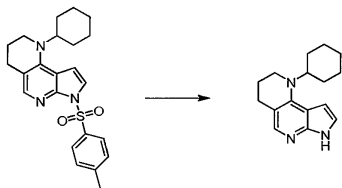
[3566] 단계 I: 1-사이클로헥실-7-토실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h]-[1,6]나프티리딘



[3567]

[3568] EtOH(2mL) 중의 5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-N-사이클로헥실-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민 (0.209g, 0.445mmol)의 용액에 수성 HCl(12N, 0.186mL, 2.23mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 약 2시간 동안 약 40°C에서 가열한 다음, 빙욕에서 약 0°C로 냉각시켰다. 붕수소화나트륨(0.118g, 3.12mmol)을 나누어 첨가하고, 상기 혼합물을 주위 온도로 승온시켰다. 약 2시간 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃(각 10mL) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 EtOAc(2 x 5mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물 및 염수(각 5mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 0-50% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-사이클로헥실-7-토실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h]-[1,6]나프티리딘(0.138g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 3.01$ 분; MS m/z : 410 (M+H)⁺.

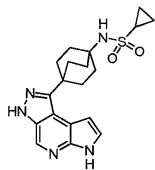
[3569] 단계 J: 1-사이클로헥실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘



[3570]

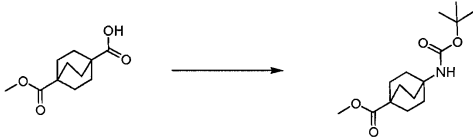
[3571] 1,4-디옥산(2.2mL) 중의 1-사이클로헥실-7-토실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘 (0.132g, 0.323mmol)의 용액에 수성 NaOH(2N, 0.32mL, 0.65mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 96시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 수성 NaOH(5N, 0.129mL, 0.646mmol)를 첨가하고, 약 80°C에서 약 18시간 동안 계속 반응시켰다. 수성 NaOH(5N, 0.065mL, 0.323mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 4시간 동안 약 100°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc 및 물(각 5mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 5mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물 및 염수(각 5mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-100% (95/4.5/0.5) DCM/MeOH/DEA의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-사이클로헥실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘(0.052g, 64%)을 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.88$ 분; MS m/z : 256 (M+H)⁺.

[3572] 실시예 #29: N-(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드



[3573]

[3574] 단계 A: 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트



[3575]

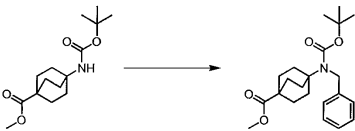
[3576] 톨루엔(150mL) 중의 4-(테톡시카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실산(7.25g, 34.2mmol, Prime Organics)의 용액에 DPPA(7.37mL, 34.2mmol) 및 TEA(4.76mL, 34.2mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 110℃에서 가열하고, 3급-부탄올(16.1mL, 171mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 약 14시간 동안 약 110℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃(2 x 50mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 상기 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트(4.18g, 43%)를 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.95 - 1.76 (m,

12H), 1.42 (s, 9H).

[3577]

[3578] 단계 B: 메틸 4-(벤질(3급-부톡시카보닐)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트

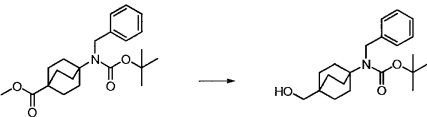


[3579]

[3580] 약 0℃에서 DMF(42mL) 중의 메틸 4-(3급-부톡시카보닐아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트(2.50g, 8.82mmol)의 용액에 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.706g, 17.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0℃에서 약 30분 동안 교반하고, TBAI(0.652g, 1.76mmol) 및 벤질 브로마이드(2.10mL, 17.7mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 승온시키고, 약 5시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM(50mL) 및 물(30mL)에 흡수시켰다. 층을 분리하고, 유기 상을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 수득된 오일을 헵탄 중의 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(벤질(3급-부톡시카보닐)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트(2.71g, 82%)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.09분; MS m/z: 374 (M+H)⁺.

[3581]

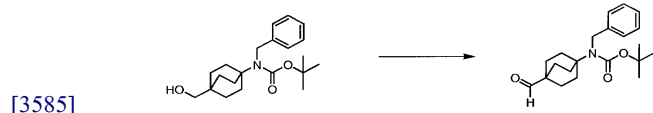
단계 C: 3급-부틸 벤질(4-(하이드록시메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트



[3582]

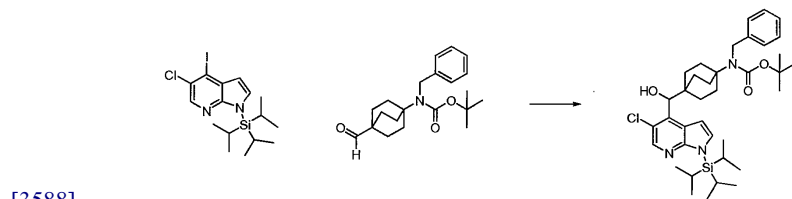
[3583] 약 0℃에서 THF(24mL) 중의 메틸 4-(벤질(3급-부톡시카보닐)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카복실레이트(2.70g, 7.23mmol)의 용액에 붕수소화리튬(0.350g, 14.46mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 약 0℃로 냉각시키고, 물(15mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, EtOAc(20mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수(2 x 20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 3급-부틸 벤질(4-(하이드록시메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(2.31g, 92%)를 희백색의 점성 발포체로서 제공하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.67분; MS m/z: 346 (M+H)⁺.

[3584] 단계 D: 3급-부틸 벤질(4-포르밀바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트



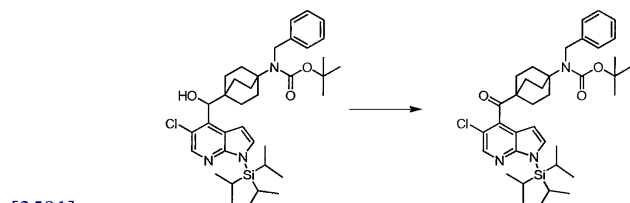
[3586] DCM(17mL) 중의 3급-부틸 벤질(4-(하이드록시메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(2.30g, 6.66mmol)의 용액에 테스-마틴 페리오디난(4.24g, 9.99mmol)을 첨가하였다. 약 4시간 후, 상기 반응 혼합물을 DCM(20mL)으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(2 x 30mL), 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 수득된 오일을 헵탄 중의 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 벤질(4-포르밀바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(1.10g, 48%)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.97분; MS m/z: 344 (M+H)⁺.

[3587] 단계 E: 3급-부틸 벤질(4-((5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(하이드록시)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트



[3589] 약 -78℃에서 THF(25mL) 중의 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.33g, 3.06mmol, Adesis)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 1.6M 용액, 2.00mL, 3.20mmol)을 내부 온도가 약 -70℃를 넘지 않도록 하는 속도로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 45분 동안 교반하고, THF(6mL) 중의 3급-부틸 벤질(4-포르밀바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(1.05g, 3.06mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -78℃에서 약 1시간 동안 교반하고, 주위 온도로 서서히 승온시키고, 약 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl 및 EtOAc(각 10mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하고, 합한 유기물을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류하는 오일을 헵탄 중의 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 벤질(4-((5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(하이드록시)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(1.27g, 64%)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 o) R_t = 3.78분; MS m/z: 652 (M+H)⁺.

[3590] 단계 F: 3급-부틸 벤질(4-(5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트



[3592] DCM(10mL) 중의 3급-부틸 벤질(4-((5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)(하이드록시)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(1.26g, 1.93mmol)의 용액에 테스-마틴 페리오디난(1.64g, 3.86mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 교반하고, DCM(10mL)으로 희석시켰다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(2 x 15mL), 염수(15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 수득된 오일을 헵탄 중의 0-25% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 벤질(4-(5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카보닐)-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바

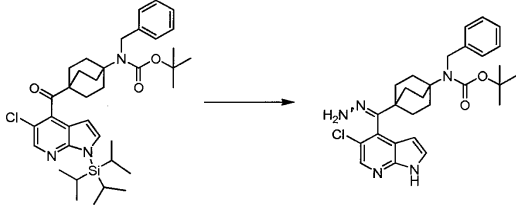
메이트(0.965g, 77%)를 황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H),
7.23 - 7.08 (m, 3H), 6.23 (d, J = 3.5, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 6H), 1.95 - 1.83 (m, 6H),
1.81 - 1.74 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.12 - 1.06 (m, 18H).

[3593]

[3594]

단계 G: 3급-부틸 벤질(4-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-(하이드라조노)-메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트



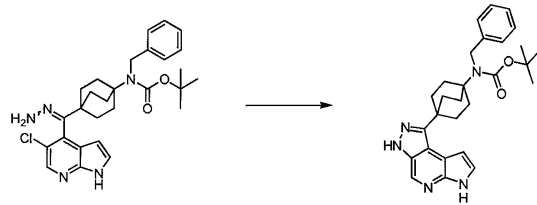
[3595]

[3596]

EtOH(4mL) 중의 3급-부틸 벤질(4-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-(하이드라조노)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(0.765g, 1.18mmol)의 용액에 하이드라진(1.85mL, 58.8mmol) 및 AcOH(0.337mL, 5.88mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 6일 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. EtOAc 및 물(각 5mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수(5mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 오일을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 벤질(4-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-(하이드라조노)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(0.631g, 84%, 95% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.72분, MS m/z: 508 (M+H)⁺.

[3597]

단계 H: 3급-부틸 벤질(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트



[3598]

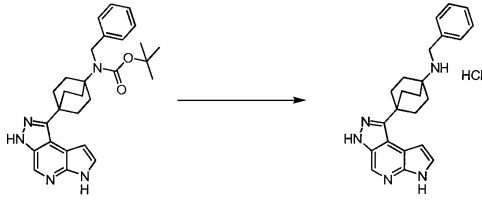
[3599]

마이크로웨이브 반응 바이알에 3급-부틸 벤질(4-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-(하이드라조노)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(0.700g, 1.38mmol) 및 NMP(11mL)를 충전시켰다. 3급-부톡시화나트륨(0.331g, 3.44mmol), 아세트산팔라듐(0.031g, 0.14mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸-디-3급-부틸포스핀(0.076g, 0.14mmol)을 순차적으로 각각 한번에 상기 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 바이오티지 마이크로웨이브에서 약 2시간 동안 약 150°C에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 150). 상기 반응 혼합물을 EtOAc(15mL)로 세척하면서 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 잔류하는 재료를 마이크로웨이브 바이알로 옮기고, 3급-부톡시화나트륨(0.331g, 3.44mmol), 아세트산팔라듐(0.031g, 0.138mmol) 및 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]-에틸-디-3급-부틸포스핀(0.076g, 0.138mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 바이오티지 마이크로웨이브에서 약 2시간 동안 약 160°C에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 150). 상기 반응 혼합물을 EtOAc(20mL)로 세척하면서 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하였다. 물(15mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물(3 x 10mL) 및 염수(5 x 15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 짙은 잔류물을 헵탄 중의 10-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 벤질(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(0.281g, 40%)를 담갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.57분; MS m/z: 472 (M+H)⁺.

[3600]

단계 I: N-벤질-4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민

하이드로클로라이드



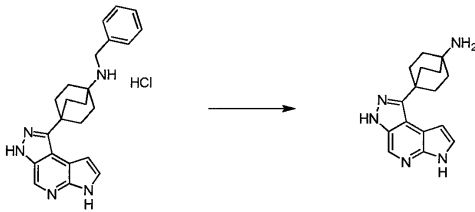
[3601]

[3602]

1,4-디옥산(4mL) 중의 3급-부틸 벤질(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바메이트(0.280g, 0.543mmol)의 용액에 수성 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 0.58mL, 2.3mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 60℃에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 침전물을 최소량의 Et₂O로 세척하면서 여과하였다. 상기 고체를 진공하에 건조시켜 N-벤질-4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민 하이드로클로라이드(0.216g, 98%)를 황갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.46분; MS m/z: 372 (M+H)⁺.

[3603]

단계 J: 4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민



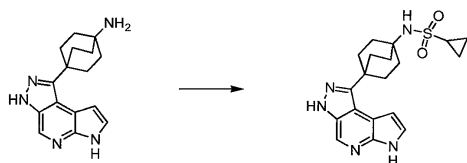
[3604]

[3605]

MeOH(6mL) 중의 N-벤질-4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민 하이드로클로라이드(0.150g, 0.368mmol)의 용액에 포름산암모늄(0.116g, 1.84mmol) 및 20% 탄소 담지 PdOH₂(0.039g, 0.055mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 65℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(약 10mL)로 세척하면서 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 물 및 EtOAc(각 10mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(5 x 5mL)로 추출하고, 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민(0.073g, 71%)을 회백색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.08분; MS m/z: 282 (M+H)⁺.

[3606]

단계 K: N-(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드

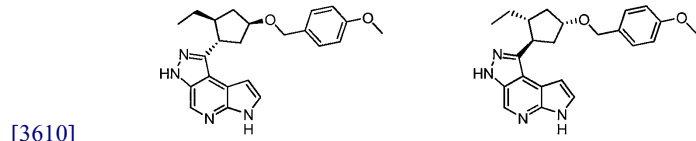


[3607]

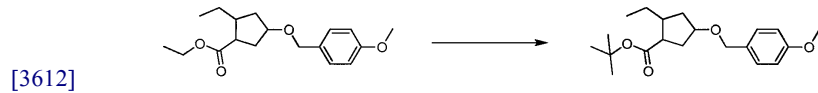
[3608]

DMF(2.5mL) 중의 4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민(0.075g, 0.267mmol)의 혼합물에 TEA(0.06mL, 0.40mmol) 및 사이클로프로판설폰일 클로라이드(0.027mL, 0.27mmol, Matrix)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 사이클로프로판설폰일 클로라이드(0.014mL, 0.133mmol, Matrix)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키고, DCM(3 x 10mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-(3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)사이클로프로판설폰아미드(0.015g, 15%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.72분; MS m/z: 386 (M+H)⁺.

[3609] 실시예 #30 및 31: 1-((1S,2S,4R)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 및 1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘

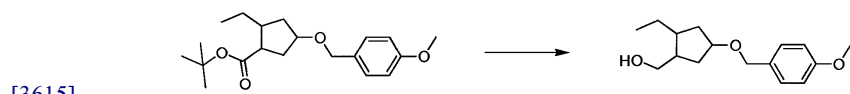


[3611] 단계 A: 3급-부틸 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카복실레이트



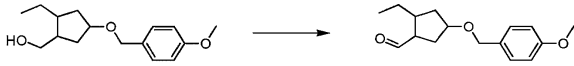
[3613] EtOH(286mL) 중의 에틸 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카복실레이트(39.8g, 130mmol, 제조 #EE.1 우세하계는 1S,2R,4S 및 1R,2S,4R)의 용액에 수성 NaOH(2N, 572mL, 1140mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 50°C에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 층을 Et₂O(2 x 300mL)로 세척하고, 병용에서 약 0°C로 냉각시키고, 수성 HCl(5N)에 의해 약 pH 1로 산성화하였다. 상기 수성 현탁액을 EtOAc(2 x 400mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(200mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조약한 고체 34.5g을 수득하였다. DMF(216mL) 중의 상기 조약한 카복실산(15.0g, 53.9mmol)의 용액에 요오도메탄(6.71mL, 108mmol) 및 K₂CO₃(14.9g, 108mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 48시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc(각 250mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 250mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물(250mL), 염수(3 x 250mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 오일을 헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 에스테르(14.1g, 48.1mmol)를 황색 오일로서 수득하였다. THF(160mL) 중의 메틸 에스테르(14.1g, 48.1mmol)의 용액에 3급-부톡시화칼륨(16.2g, 144mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(100mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기물을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류하는 오일을 헵탄 중의 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카복실레이트(11.7g, 73%, 우세하계는 1R,2R,4S 및 1S,2S,4R)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.95분; MS m/z: 335 (M+H)⁺.

[3614] 단계 B: 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올



[3616] 약 0°C에서 THF(175mL) 중의 3급-부틸 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카복실레이트(11.7g, 35.0mmol)의 용액에 LAH(THF 중 2M, 17.5mL, 35.0mmol)를 적가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 서서히 승온시키고, 약 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 병용에서 약 0°C로 냉각시키고, 물(150mL 적가), 수성 NaOH(1N, 150mL) 및 물(100mL)을 연속적으로 첨가하여 킨칭시켰다. 수득된 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 Et₂O(500mL)로 세척하면서 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여액 층을 분리하였다. 유기 층을 염수(2 x 200mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올(8.62g, 93%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.29분; MS m/z: 265 (M+H)⁺.

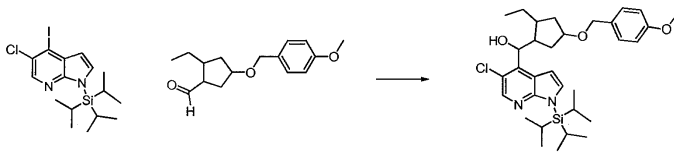
[3617] 단계 C: 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카르보알데하이드



[3618]

[3619] DCM(163mL) 중의 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올(8.60g, 32.5mmol)의 용액에 데스-마틴 페리 오디난(20.7g, 48.8mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM(100mL)으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(2 x 150mL) 및 염수(150mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 수득된 오일을 헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카르보알데하이드(6.93g, 81%)를 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.59분; MS m/z: 263 (M+H)⁺.

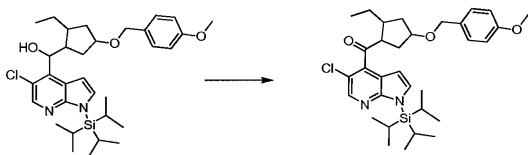
[3620] 단계 D: (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올



[3621]

[3622] 약 -78℃에서 THF(90mL) 중의 5-클로로-4-요오도-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(4.99g, 11.5mmol, Adesis)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 1.6M 용액, 10.7mL, 17.2mmol)을 내부 온도가 약 -70℃를 넘지 않도록 하는 속도로 첨가하였다. 약 -78℃에서 약 45분 동안 교반한 후, THF(22mL) 중의 2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜탄카르보알데하이드(3.00g, 11.4mmol)의 용액을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 약 -78℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시키고, 약 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -78℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH₄Cl(40mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 물(10mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(3 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조악한 오일을 헵탄 중의 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올(4.47g, 68%, 92% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 o) R_t = 2.64분; MS m/z: 571 (M+H)⁺.

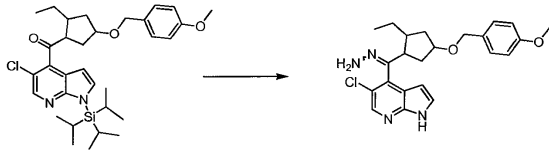
[3623] 단계 E: (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올



[3624]

[3625] DCM(40mL) 중의 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올(4.47g, 7.20mmol)의 용액에 데스-마틴 페리 오디난(4.58g, 10.8mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 90분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 DCM(40mL)으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(2 x 60mL), 염수(40mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조악한 재료를 헵탄 중의 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5-클로로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올(3.32g, 81%)을 황색 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 o) R_t = 3.04분; MS m/z: 569 (M+H)⁺.

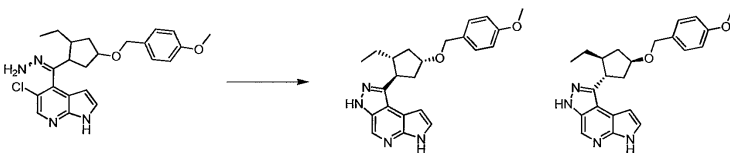
[3626] 단계 F: 5-클로로-4-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[3627]

[3628] EtOH(5.5mL) 중의 (5-클로로-1-(트리이소프로필실틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)메탄올(1.01g, 1.77mmol)의 용액에 하이드라진(2.78mL, 89.0mmol) 및 AcOH(0.508mL, 8.87mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 18시간 동안 약 80°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 물(20mL) 및 EtOAc(25mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수(각 15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 조약한 오일을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-클로로-4-((2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (0.354g, 47%)을 황색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.40분, MS m/z: 427 (M+H)⁺.

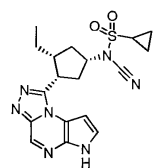
[3629] 단계 G: 1-((1S,2S,4R)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 및 1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘



[3630]

[3631] 마이크로웨이브 반응 바이알에 5-클로로-4-((2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-(하이드라조노)메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.900g, 2.11mmol) 및 NMP(14.1mL)를 충전시켰다. 3급-부톡시화나트륨(0.506g, 5.27mmol), 아세트산팔라듐(II)(0.047g, 0.211mmol) 및 ((R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸-디-3급-부틸포스핀(0.117g, 0.211mmol)을 순차적으로 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 약 1시간 동안 약 150°C에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 150). EtOAc(20mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc(20mL)로 세척하면서 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 물(15mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물(3 x 10mL), 염수(5 x 10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 40-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, 일반적 공정 AA를 사용하여 정제하여, 1-((1S,2S,4R)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 또는 1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.065g, 8%, 표 2, 방법 35, R_t = 20.0분, or = 양성) 및 1-((1S,2S,4R)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘 또는 1-((1R,2R,4S)-2-에틸-4-(4-메톡시벤질옥시)사이클로펜틸)-3,6-디하이드로피라졸로[4,3-d]피롤로[2,3-b]피리딘(0.058g, 7%, 표 2, 방법 35, R_t = 23.4분, or = 음성)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.26분; MS m/z: 391 (M+H)⁺.

[3632] 실시예 #32: N-시아노-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드

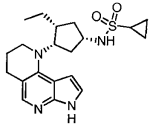


[3633]

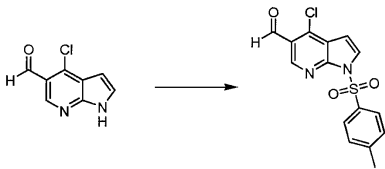
[3634] DMF(4mL) 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜

틸)사이클로프로판설폰아미드(0.05g, 0.134mmol, WO 제2009152133호)의 용액에 KOH(0.022g, 0.401mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 약 5분 동안 교반하였다. 시안화토실(0.024g, 0.134mmol)을 첨가하고, 약 2시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 제조용 HPLC(표 1, 방법 q)에 의해 정제하여 N-시아노-N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.0025g, 5%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.84$ 분; MS m/z : 400 (M+H)⁺.

[3635] 실시예 #33*: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드

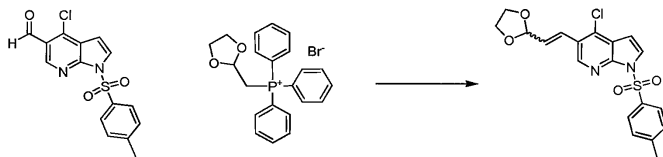


[3636] 단계 A: 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드



[3637] DMF(30mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드(2.00g, 11.1mmol, Adesis)의 현탁액에 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.500g, 12.5mmol)를 첨가하여 황색 용액을 형성하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반한 다음, 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(2.40g, 12.6mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반하고, 얼음물(약 50mL)에 부었다. 상기 고체를 물(약 15mL)로 세척하면서 진공 여과를 통해 수집하고, 진공 오븐에서 건조시켜 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드(3.22g, 87%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.56$ 분; MS m/z : 335 (M+H)⁺.

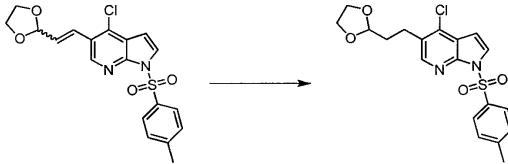
[3640] 단계 B: (E/Z)-5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)비닐)-4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[3641] 환저 플라스크에 ((1,3-디옥솔란-2-일)메틸)트리페닐포스포늄 브로마이드(5.29g, 12.3mmol) 및 THF(29.0mL)를 충전시켰다. 상기 플라스크를 빙욕에서 약 0°C로 냉각시키고, 3급-부톡시화칼륨(1.38g, 12.3mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반하고, THF(8.30mL) 중의 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드(1.50g, 4.48mmol)의 현탁액을 적가하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 승온시키고, 약 16시간 동안 교반하였다. 수성 수산화나트륨(2M, 4.50mL, 9.00mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 1시간 동안 약 55°C로 가열하였다. 물 및 에테르(각 10mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 에테르(3 x 10mL)로 추출하고, 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 용매의 약 50%를 감압하에 제거하고, 잔류하는 유기물을 에테르(약 15mL)로 세척하면서 실리카 겔을 통해 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 DMF(12mL)에 용해시키고, NaH(광유 중 60% 분산액, 0.179g, 4.49mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반한 다음, 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(0.684g, 3.59mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반하고, 얼음물(약 30mL)에 부었다. EtOAc(30mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 추가로 EtOAc(2 x 30mL)로 추출하고, 합한 유기물을 염수(2 x 20mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 수득된 오일을

헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E/Z)-5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)비닐)-4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.90g, 50%)을 회백색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.65$ 분; MS m/z : 405 (M+H)⁺ 및 $R_t = 2.70$ 분; MS m/z : 405 (M+H)⁺.

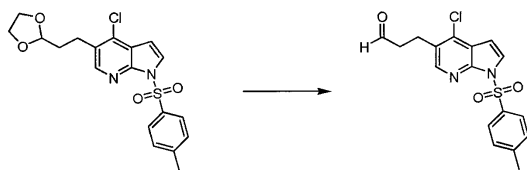
[3643] 단계 C: 5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[3644]

[3645] (E/Z)-5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)비닐)-4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.900g, 2.22mmol) 및 10wt% Pd/C(0.118g, 0.111mmol)의 혼합물을 N₂로 퍼징시키고, 진공하에 배기시켰다(3회). 3번째 배기 후, EtOAc(23mL)를 첨가하였다. 상기 플라스크를 N₂로 퍼징시키고, 진공하에 배기시켰다(3회). 3번째 배기 후, 상기 플라스크를 수소 분위기하에 약 1시간 동안 두었다. 수소 분위기를 N₂로 대체하고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(약 10mL)로 세척하면서 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.530g, 59%)을 방치시 응고되는 걸쭉한 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.71$ 분; MS m/z : 407 (M+H)⁺.

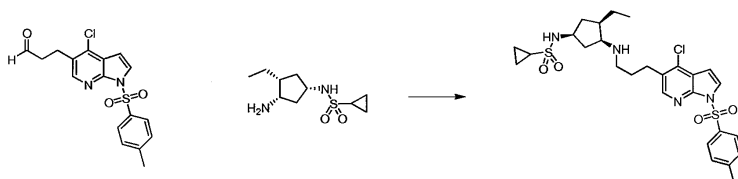
[3646] 단계 D: 3-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)프로파날



[3647]

[3648] THF(4.2mL) 중의 5-(2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.520g, 1.28mmol)의 용액에 수성 HCl(6M, 0.639mL, 3.83mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하고, 약 1시간 동안 약 50°C로 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(0.64mL)을 첨가하고, 상기 반응물을 약 16시간 동안 교반하였다. pH를 포화 수성 NaHCO₃에 의해 약 7로 조절하고, EtOAc(약 10mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(10mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 아세톤(12mL) 및 피리디늄 p-톨루엔설퍼네이트(0.096g, 0.383mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)프로파날(0.44g, 84%, 90% 순도)을 회백색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.50$ 분; MS m/z : 363 (M+H)⁺.

[3649] 단계 E: N-((1S,3S,4R)-3-(3-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)프로필아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설퍼나미드

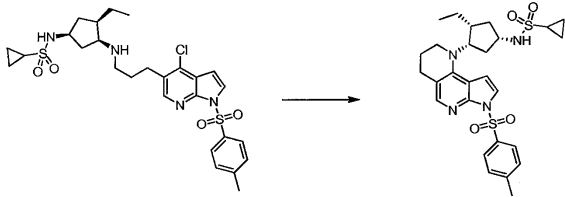


[3650]

[3651] DCE(4.00mL) 중의 3-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)프로파날(0.420g, 1.04mmol) 및 N-((1S,3S,4R)-3-아미노-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설퍼나미드(0.290g, 1.25mmol, 실시예 #23 단계 E로부터 NaOH와 함께 000를 사용하여 제조됨)의 혼합물에 빙냉 아세트산(0.089mL, 1.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반

응 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반하고, 트리아세톡시붕수소화나트륨(0.331g, 1.56mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도에서 약 72시간 동안 교반하면서 방치하였다. 포화 수성 NaHCO₃(약 5mL)에 이어 DCM(5mL)을 서서히 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(2 x 5mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류하는 황색 오일을 헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3S,4R)-3-(3-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)프로필아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로-프로판설폰아미드(0.330g, 55%)를 백색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.10분; MS m/z: 579 (M+H)⁺.

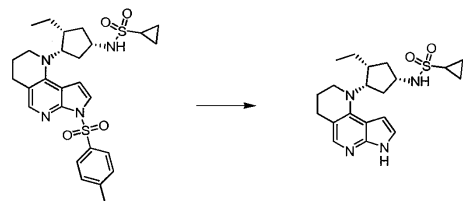
[3652] 단계 F: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(7-토실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3653]

[3654] 마이크로웨이브 바이알에 1-프로판올(1.70mL) 중의 N-((1S,3S,4R)-3-(3-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)프로필아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.200g, 0.345mmol)의 용액을 충전시켰다. DIEA(0.180mL, 1.04mmol) 및 요오드화칼륨(0.057g, 0.345mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 바이오티지[®] 마이크로웨이브에서 약 30분 동안 약 150°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 다시 마이크로웨이브에서 약 1시간 동안 약 180°C에서 가열하였다. 상기 반응물을 다시 마이크로웨이브에서 약 10시간 동안 약 180°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 환저 플라스크로 옮기고, 실리카 겔(약 1g)을 첨가하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 수득된 실리카 겔 혼합물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(7-토실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.050g, 27%)를 황색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.52분; MS m/z: 543 (M+H)⁺.

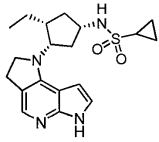
[3655] 단계 G: N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3656]

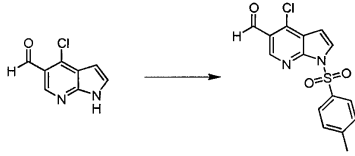
[3657] 1,4-디옥산 중의 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(7-토실-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.041g, 0.076mmol)의 용액에 수성 NaOH(5N, 0.106mL, 0.529mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 16시간 동안 약 80°C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(5mL) 및 EtOAc(10mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-h][1,6]나프티리딘-1-일)사이클로펜틸)사이클로프로판-설폰아미드(0.02 g, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.48분; MS m/z: 389 (M+H)⁺.

[3658] 실시예 #34*: N-((1S,3S,4R)-3-(2,3-디하이드로디피롤로[2,3-b:2',3'-d]피리딘-1(6H)-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3659]

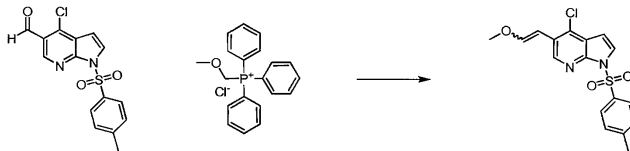
[3660] 단계 A: 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보알데하이드



[3661]

[3662] DMF(30mL) 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보알데하이드(2.00g, 11.1mmol, Adesis)의 현탁액에 NaH(광유 중 60% 분산액, 0.500g, 12.5mmol)를 첨가하여 황색 용액을 형성하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반한 다음, 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(2.40g, 12.6mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반하고, 얼음물(약 50mL)에 부었다. 상기 고체를 물(약 15mL)로 세척하면서 진공 여과를 통해 수집하고, 진공 오븐에서 건조시켜 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보알데하이드(3.22g, 87%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.56$ 분; MS m/z : 335 (M+H)⁺.

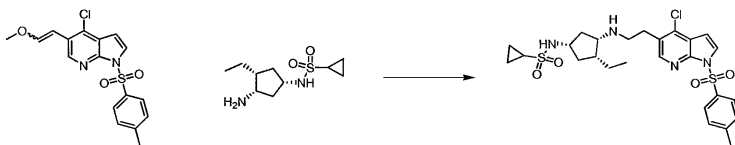
[3663] 단계 B: (E/Z)-4-클로로-5-(2-메톡시비닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[3664]

[3665] 약 0°C에서 THF(14.8mL) 중의 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드(1.28g, 3.73mmol)의 현탁액에 3급-부톡시화칼륨(THF 중 1M 용액, 3.70mL, 3.70mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반하고, THF(1.80mL) 중의 4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르보알데하이드(1.00g, 2.99mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, 약 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 1M 수성 HCl에 의해 중성화한 다음, EtOAc 및 물(각 10mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류하는 고체를 헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E/Z)-4-클로로-5-(2-메톡시비닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.96g, 89%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.83$ 분; MS m/z : 363 (M+H)⁺ 및 $R_t = 2.86$ 분; MS m/z : 363 (M+H)⁺

[3666] 단계 C: N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)에틸아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드

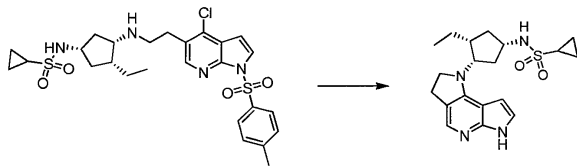


[3667]

[3668] THF(26mL) 중의 (E/Z)-4-클로로-5-(2-메톡시비닐)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.95g, 2.62mmol)의 혼합물에 수성 HCl(1M, 6.55mL, 6.55mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃에 의해 pH를 약 7로 조절하였다. DCM(약 30mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM(2 x 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCE(13mL)에 흡수시키고, N-((1S,3S,4R)-3-아미노-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.608g, 2.62mmol, 실시예 #23 단계 E로부터 NaOH와 함께 000를

사용하여 제조됨) 및 빙냉 아세트산(0.150mL, 2.62mmol)을 첨가하였다. 트리아세톡시붕소수소화나트륨(0.832g, 3.93mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하면서 방치하였다. 상기 반응물을 DCM(20mL)으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(20mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(2 x 10mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 25-100% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)에틸아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.45g, 30%)를 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.87분; MS m/z: 565 (M+H)⁺.

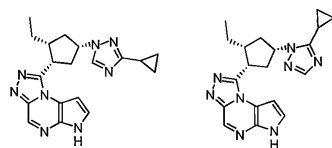
[3669] 단계 D: N-((1S,3S,4R)-3-(2,3-디하이드로디피롤로[2,3-b:2',3'-d]피리딘-1(6H)-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드



[3670]

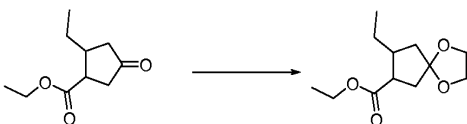
[3671] 마이크로웨이브 바이알에 1-프로판올(3.2mL) 중의 N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)에틸아미노)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.350g, 0.619mmol)의 용액을 충전시켰다. DIPEA(0.324mL, 1.86mmol) 및 요오드화칼륨(0.154g, 0.929mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 바이오티지[®] 마이크로웨이브에서 약 10시간 동안 약 180℃에서 가열하였다. EtOAc 및 물(각 10mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-100% DCM/MeOH/Et₂NH(95/45/5)의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 고체를 추가로 제조용 HPLC(표 1, 방법 w)에 의해 정제하여, 부형제로서의 30m% 암모늄 아세테이트와 함께 N-((1S,3S,4R)-3-(2,3-디하이드로디피롤로[2,3-b:2',3'-d]피리딘-1(6H)-일)-4-에틸사이클로펜틸)사이클로프로판설폰아미드(0.099g, 38%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.70분; MS m/z: 375 (M+H)⁺.

[3672] 실시예 #35 및 #35.1: 1-((1S,2R,4S)-4-(3-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 및 1-((1S,2R,4S)-4-(5-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[3673]

[3674] 단계 A: 에틸 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실레이트



[3675]

[3676] 환저 플라스크에 DCM(22mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(1.5g, 8.1mmol, 실시예 #22, 단계 B)를 충전시켰다. 상기 플라스크에 에틸렌 글리콜(0.91mL, 16mmol), 트리에틸오르토포르메이트(2.0mL, 12mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.31g, 1.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였고, 이것을 EtOAc에 용해시키고, 헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축 건조시켜 에틸 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실레이트를 담황색 오일(1.6g,

83%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) MS m/z 229 (M+H)⁺;

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (q, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (q, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

[3677]

[3678] 단계 B: 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산

[3679]



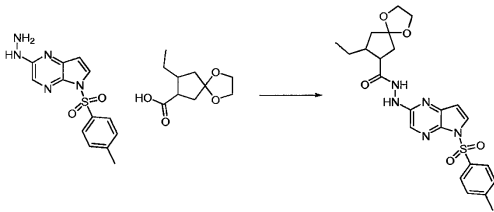
[3680]

환저 플라스크에 에틸 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실레이트(0.32g, 1.4mmol) 및 수산화나트륨(수성 1N, 14.0mL, 14.0mmol)을 충전시켰다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액에 DCM(30mL)을 첨가한 후, 20% 수성 시트르산(약 20mL)을 첨가하여 pH 약 2에 도달하도록 하였다. 층을 분리하고, 수성 용액을 DCM(2x30mL) 및 DCM/EtOAc(1:1, 30mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산을 투명한 무색 오일(0.27g, 96%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.20분; MS m/z: 201 (M+H)⁺.

[3681]

단계 C: 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드

[3682]



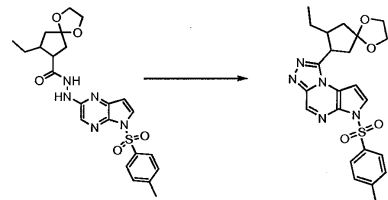
[3683]

50mL 환저 플라스크에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.350g, 1.16mmol, 실시예 #1, 단계 D), 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산(0.250g, 1.25mmol) 및 DCM(6.0mL)을 충전시켰다. 상기 반응 혼합물에 HATU(0.483g, 1.27mmol) 및 TEA(0.64mL, 4.6mmol)를 첨가하고, 수득된 황색 현탁액을 실온에서 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액에 DCM(25mL)을 첨가하고, 상기 용액을 물 및 염수(각 20mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 상기 조약한 생성물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 감압하에 농축하여 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드를 발포체(0.50g, 89%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.49분; MS m/z: 486 (M+H)⁺.

[3684]

단계 D: 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진

[3685]

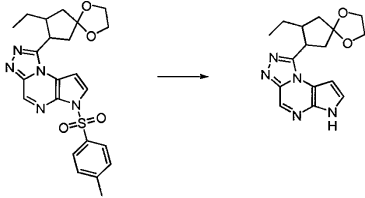


[3686]

환저 플라스크에 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드(4.90g, 10.1mmol) 및 1,4-디옥산(50mL)을 충전시켰다. 상기 플라스크에 DIEA(8.81mL, 50.5mmol)를 첨가한 후, 염화티오닐(0.770mL, 10.6mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 90분 동안 약 75°C로 가열하였다. 추가의 염화티오닐(0.074mL, 1.0mmol)을 첨가하고, 약 1시간 동안 계속 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 상기 용액을 DCM(75mL)으로 희석시키고, 물(50mL)로 세척하였다. 층을 분리하고,

유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일을 수득하였다. 상기 조악한 생성물을 헵탄 중의 0-60% 아세톤의 구배로 용리시키는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고 농축하여 재료를 수득하였고, 이것을 헵탄 중의 0-60% 아세톤의 구배로 용리시키는 제 2 컬럼 상에 로딩하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축하여 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 황갈색 분말(3.0g, 64%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.44분; MS m/z: 468 (M+H)⁺.

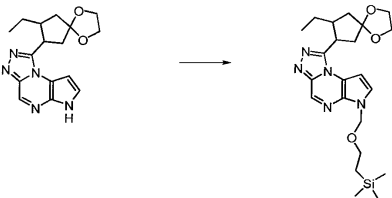
[3687] 단계 E: 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[3688]

[3689] 1,4-디옥산(55mL) 중의 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(3.76g, 8.04mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액(2N, 12mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 90분 동안 약 60°C에서 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 중 염화나트륨 포화 용액 및 EtOAc(각 75mL) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 추가로 EtOAc(60mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 염수(65mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 에테르(20mL)로 연화시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(2.22g, 88%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.71분; MS m/z: 314 (M+H)⁺.

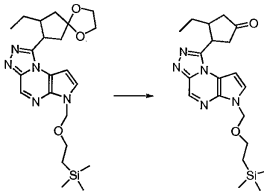
[3690] 단계 F: 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



[3691]

[3692] DMF(45mL) 중의 수산화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.355g, 8.87mmol)의 현탁액에 약 0°C에서 DMF(45mL) 중의 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(2.78g, 8.87mmol)의 용액을 적가하고, 수득된 용액을 이 온도에서 약 20분 동안 교반하였다. SEM Cl(1.75mL, 8.87mmol)을 적가하고, 수득된 혼합물을 점진적으로 승온시키면서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 물(각 120mL) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 추가로 EtOAc(50mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)-메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(3.87g, 98%)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.49분; MS m/z: 444 (M+H)⁺.

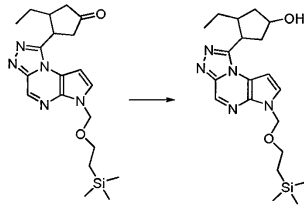
[3693] 단계 G: 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥탄온



[3694]

[3695] THF(30mL) 중의 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(3.87g, 8.72mmol)의 용액에 약 0℃에서 수성 HCl(1N, 26.2mL)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하고, 상기 반응물을 주위 온도에서 약 6시간 동안 교반하였다. THF를 감압하에 제거하였다. 수성 상을 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하여 중성화하고, EtOAc(2x50mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(60mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 20 내지 80% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온(2.84g, 81%)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.44분; MS m/z: 400 (M+H)⁺.

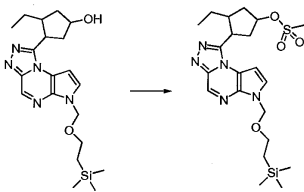
[3696] 단계 H: 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온



[3697]

[3698] THF(2.96mL) 중의 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온(0.296g, 0.741mmol)의 용액을 약 0℃로 냉각시키고, 여기에 DIBAL-H(사이클로헥산 중 1M, 1.482mL, 1.482mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 약 45분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 MeOH(3mL)로 쉐킷시켰다. 상기 반응 혼합물에 포화 수성 NH₄Cl(10mL) 및 EtOAc(10mL)를 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 염수(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조약한 재료를 제공하였다. 상기 조약한 재료를 0-5% MeOH/CH₂Cl₂를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀이 풍부한 스칼레믹 혼합물(148mg, 0.369mmol, 50%)이 풍부한 스칼레믹 혼합물 및 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀이 풍부한 스칼레믹 혼합물(60mg, 0.149mmol, 20%)을 둘 다 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.37분; MS m/z: 402 (M+H)⁺ 및 R_t = 2.16분; 각각 MS m/z: 402 (M+H)⁺.

[3699] 단계 I: 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 메탄설포네이트



[3700]

[3701] DCM(13mL) 중의 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀이 풍부한 스칼레믹 혼합물(0.5g, 1.245mmol) 및 TEA(0.347mL, 2.49mmol)의 용액에 MsCl(0.107mL, 1.37mmol)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 실온 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 10 내지 70% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-

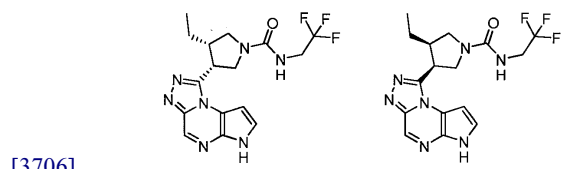
에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 메탄설포네이트(0.48g, 80%)를 백색 무정형 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.54$ 분; MS $m/z: 480 (M+H)^+$

[3702] 단계 J: 1-((1S,2R,4S)-4-(3-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 및 1-((1S,2R,4S)-4-(5-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]

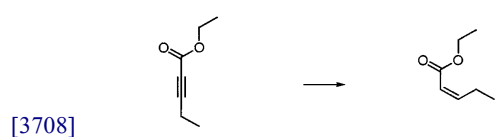
[3703] 

[3704] DMF(3mL) 중의 3-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸(0.054g, 0.494mmol)의 용액에 약 0℃에서 수소화나트륨(0.019g, 0.486mmol, 광유 중 60% 분산액)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 교반하였다. 온도를 약 50℃로 상승시키고, 3-에틸-4-(6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 메탄설포네이트(0.079g, 0.165mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 75℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 및 EtOAc(각 10mL) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 추가로 EtOAc(7mL)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(10mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여, 1-(4-(3-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진 및 1-(4-(5-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진의 혼합물을 수득하였다. 이 혼합물을 DCM(3mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 2mL를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 1,4-디옥산(3mL)에 용해시키고, 물 중 진한 NH₄OH(4mL) 용액 2mL를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 2시간 동안 약 60℃에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 HPLC(표 2, 방법 32)에 의해 정제하여 1-((1S,2R,4S)-4-(3-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.028g, 25% 수율) [실시에 #35] 및 1-((1S,2R,4S)-4-(5-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-에틸사이클로펜틸)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.013g, 12% 수율) [실시에 #35.1]을 둘 다 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.74$ 분; MS $m/z: 363 (M+H)^+$ 및 LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.73$ 분; MS $m/z: 363 (M+H)^+$

[3705] 실시예 #36 및 #37: (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 및 (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드



[3707] 단계 A: (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트



[3709] THF(100mL) 및 피리딘(10.00mL) 중의 린들러 촉매(0.844g, 0.396mmol)의 슬러리에 에틸 펜트-2-이노에이트(5.22mL, 39.6mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 수소로 살포하고, 벌룬을 통해 수소 분위

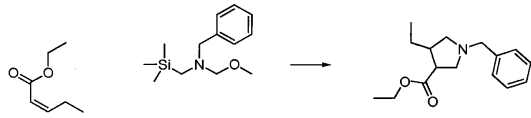
기를 유지시켰다. 약 15시간 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하고, Et₂O(30mL)로 희석시키고, 포화 수성 CuSO₄(40mL)에 이어 물(40mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 조약한 (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트(5g, 98%)를 제공하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.21 (m, 1H).

[3710]

단계 B: (시스)-에틸 1-벤질-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트

[3711]



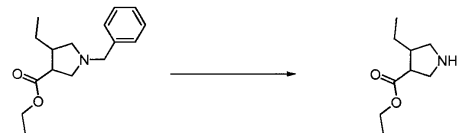
[3712]

DCM(50mL) 중의 N-벤질-1-메톡시-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민(9.98mL, 39.0mmol) 및 (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트(5g, 39.0mmol)의 용액에 실온에서 TFA(0.030mL, 0.390mmol)를 첨가하였다. 약 2일 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 조약한 (시스)-에틸 1-벤질-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트(9.8g, 96%)를 오일로서 제공하였다. LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.62분; MS m/z: 262 (M+H)⁺.

[3713]

[3714]

단계 C: (시스)-에틸 4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트



[3715]

파르 진탕기에 탄소 담지 PdOH₂(2.243g, 3.19mmol) 및 (시스)-에틸 1-벤질-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트(16.7g, 63.9mmol)에 이어 EtOH(100mL)를 충전시켰다. 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 수소 가스로 퍼징시키고, 파르 진탕기에서 약 4일간 60psi하에 주위 온도에서 진탕시켰다. 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 퍼징시켰다. 상기 현탁액을 EtOH(~900mL)로 세척하면서 셀라이트[®] 패드를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 (시스)-에틸 4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트(8.69g, 79%)를 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.11분; MS m/z: 172 (M+H)⁺.

[3716]

[3717]

단계 D: (시스)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실산



[3718]

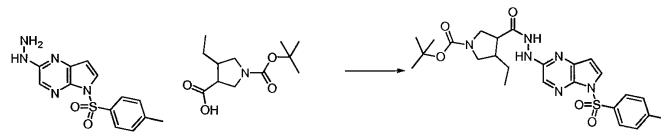
(시스)-에틸 4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트(8.69g, 50.7mmol)를 충전시킨 플라스크에 수성 HCl(6N, 130mL, 782mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 약 12시간 동안 약 75°C에서 가열하였다. 수성 HCl(6N, 100mL, 599mmol)을 첨가하고, 약 80°C에서 약 20시간 동안 교반하였다. 수성 HCl(6N, 100mL, 599mmol)을 첨가하고, 약 80°C에서 약 20시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 1,4-디옥산(275mL) 및 물(50mL)을 첨가한 후, Na₂CO₃(13.5g, 127mmol)을 나누어 첨가하였다. 디-3급-부틸 디카보네이트(13.3g, 60.9mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과하고, EtOAc(250mL)로 세척하였다. 수성 층을 수성 HCl(1N)에 의해 약 pH 3-4로 산성화하였다. 층을 분배시키고, 수성 층을 EtOAc(3 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 제거하였다. 유기 층이 거의 완전히 농축되었을 때(약 10mL 잔류), 고체가 침전되었다. 헵탄(30mL)을 첨가하고, 상기 고체를 헵탄으로 세척하면서 여과하여, 생성물로서 (시스)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실산(3.9g, 32%)을 회백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 0.57분; MS m/z: 242 (M-H)⁻.

[3719]

[3720] 단계 E: (시스)-3급-부틸 3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트

[3721]

[3722]



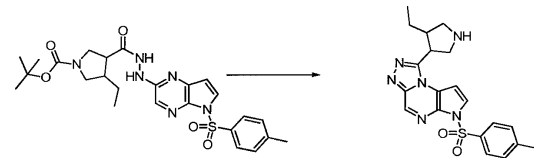
DCM(70mL) 중의 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(5.00g, 16.48mmol, 실시예 1, 단계 D) 및 (시스)-1-(3급-부톡시카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실산(4.01g, 16.48mmol)의 현탁액에 TEA(5.75mL, 41.2mmol) 및 HATU(6.90g, 18.15mmol, Novabiochem)를 첨가하였다. 수득된 현탁액을 약 25°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 분리 깔대기로 옮기고, 포화 수성 NaHCO₃(4 x 30mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 갈색 발포체를 수득하였다. 상기 조약한 재료를 실리카 겔 상에서 상기 화합물을 컬럼 위에 건식 로딩하고 DCM/석유 에테르(1:1) 중의 50-100% EtOAc로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여, 부형제로서의 EtOAc와 함께 (시스)-3급-부틸 3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트(9.41g, 100%)를 황갈색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.45분; MS m/z: 529 (M+H)⁺.

[3723]

단계 F: 1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진

[3724]

[3725]



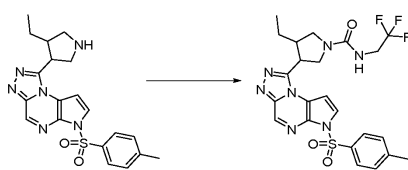
1,4-디옥산(150mL) 중의 (시스)-3급-부틸 3-에틸-4-(2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트(9.4g, 16.41mmol)의 용액에 TEA(7.00mL, 50.2mmol) 및 염화티오닐(1.80mL, 24.6mmol)을 순차적으로 각각 한번에 상기 용액에 첨가하였다. 상기 반응물을 약 18시간 동안 약 70°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. HCl 용액(1,4-디옥산 중 4M, 41.0mL, 164mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 반응물을 약 3시간 동안 교반하였다. Et₂O(100mL)를 첨가하고, 상기 고체를 여과하였다. 상기 고체를 모액과 합하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 고체를 부분적으로 EtOAc(650mL)에 용해시키고, 수성 포화 NaHCO₃(150mL)으로 세척하였다. 형성된 유화액을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트[®]를 통해 여과하였다. 셀라이트[®] 층 상부의 고체가 생성물이었다. 상기 고체를 셀라이트[®]로부터 긁어내고, DCM(150mL) 중의 10% MeOH 용액에 용해시켰다. 유기 층을 물(2 x 30mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨(4 x 150mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(5.88g, 80%)을 갈색 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.55분; MS m/z: 411 (M+H)⁺.

[3726]

단계 G: (시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드

[3727]

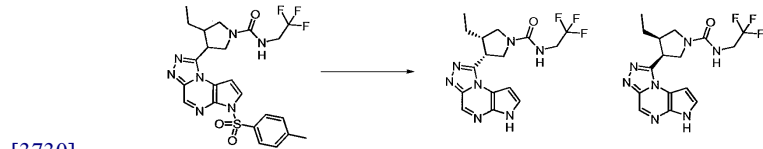
[3728]



DMF(3mL) 중의 2,2,2-트리플루오로에탄아민(0.080g, 0.804mmol)의 용액에 CDI(0.150g, 0.926mmol)를 첨가하였다. 수득된 용액을 약 65°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 1-((시스)-4-에틸피롤리딘-3-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.250g, 0.609mmol)을 첨가하고, 약 65°C에서 약 2시간 동안 계속 반응시켰다. 상기 반응물을 약 주위 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조약한 재료를

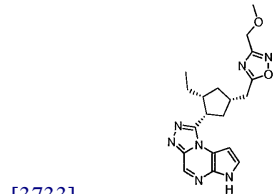
0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복스아미드(0.306g, 94%)를 갈색 잔류물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 2.19$ 분; MS m/z : 536 (M+H)⁺.

[3729] 단계 H: (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복스아미드 및 (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복스아미드

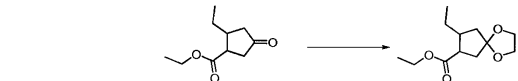


[3731] 1,4-디옥산(10mL) 중의 (시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복스아미드(0.306g, 0.571mmol)의 용액에 수성 NaOH(1N, 1.50mL, 1.50mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 1시간 동안 약 50°C에서 가열하였다. 층을 DCM(25mL) 및 물(10mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 20% 수성 시트르산에 의해 약 pH 4로 산성화하고, DCM(4 x 25mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 갈색 잔류물을 수득하였다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물들의 라세미 혼합물을 갈색 잔류물로서 수득하였다. 상기 화합물을 추가로 키랄 제조용 HPLC(표 2, 방법 55)를 사용하여 정제하여, (3S,4R)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복스아미드($R_t = 14.5$ 분, or = 음성)(0.031g, 14%)[실시예 #36](LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.62$ 분; MS m/z : 382 (M+H)⁺) 및 (3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복스아미드($R_t = 17.3$ 분, or = 양성)(0.033g, 15%)[실시예 #37](LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.62$ 분; MS m/z : 382 (M+H)⁺)를 수득하였다.

[3732] 실시예 #38: 5-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3-(메톡시메틸)-1,2,4-옥사디아졸



[3734] 단계 A: 에틸 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실레이트



[3736] 환저 플라스크에 DCM(22mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜탄카복실레이트(1.5g, 8.1mmol, 실시예 #22, 단계 B)를 충전시켰다. 상기 플라스크에 에틸렌 글리콜(0.91mL, 16mmol), 트리에틸오르토포르메이트(2.0mL, 12mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.31g, 1.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였고, 이것을 EtOAc에 용해시키고, 헵탄 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축 건조시켜 에틸 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실레이트를 담황색 오일(1.6g, 83%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) MS m/z 229 (M+H)⁺;

¹H NMR (CDCl) δ 4.14 (q, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (q, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

[3737]

[3738]

단계 B: 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산



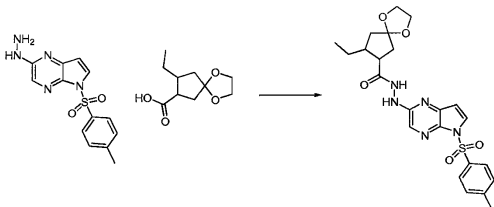
[3739]

[3740]

환저 플라스크에 에틸 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실레이트(0.32g, 1.4mmol) 및 수성 수산화나트륨(1N, 14.0mL, 14.0mmol)을 충전시켰다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액에 DCM(30mL)를 첨가한 후, 20% 수성 시트르산(약 20mL)을 첨가하여 pH 약 2에 도달하도록 하였다. 층을 분리하고, 수성 용액을 DCM(2 x 30mL) 및 DCM/EtOAc(1:1, 30mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산을 투명한 무색 오일(0.27g, 96%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.20분; MS m/z: 201 (M+H)⁺.

[3741]

단계 C: 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드



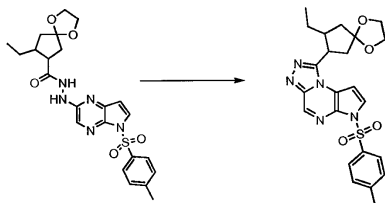
[3742]

[3743]

50mL 환저 플라스크에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(0.350g, 1.16mmol, 실시예 #1, 단계 D), 8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카복실산(0.250g, 1.25mmol) 및 DCM(6.0mL)을 충전시켰다. 상기 반응 혼합물에 HATU(0.483g, 1.27mmol) 및 TEA(0.64mL, 4.6mmol)를 첨가하고, 수득된 황색 현탁액을 실온에서 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액에 DCM(25mL)을 첨가하고, 상기 용액을 물 및 염수(각 20mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 상기 조악한 생성물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 25분에 걸쳐 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드를 발포체(0.50g, 89%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.49분; MS m/z: 486 (M+H)⁺.

[3744]

단계 D: 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



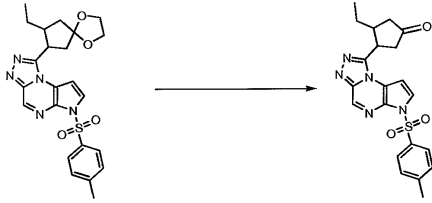
[3745]

[3746]

환저 플라스크에 8-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-카보하이드라지드(4.90g, 10.1mmol) 및 1,4-디옥산(50mL)을 충전시켰다. 상기 플라스크에 DIEA(8.81mL, 50.5mmol)를 첨가한 후, 염화티오닐(0.770mL, 10.6mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 90분 동안 약 75°C로 가열하였다. 추가의 염화티오닐(0.074mL, 1.0mmol)을 첨가하고, 약 1시간 동안 계속 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 상기 용액을 DCM(75mL)으로 희석시키고, 물(50mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일을 수득하였다. 상기 조악한 생성물을 헵탄 중의 0-60% 아세톤의 구배로 용리시키는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축하여 재료를 수득하였고, 이것을 헵탄 중의 0-60% 아세톤의 구배로 용리시키는

제2 컬럼 상에 로딩하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 감압하에 농축하여 1-(8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 황갈색 분말(3.0g, 64%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.44$ 분; MS m/z : 468 (M+H)⁺.

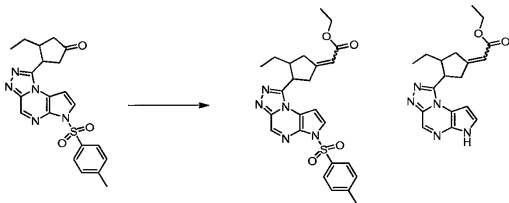
[3747] 단계 E: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온



[3748]

[3749] 환저 플라스크에 1-((7S,8R)-8-에틸-1,4-디옥사스피로[4.4]노난-7-일)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(3.56g, 7.61mmol) 및 THF(20mL)를 충전시켰다. 상기 용액에 수성 HCl(6N, 3.81mL, 22.8mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, DCM(75mL) 및 물(50mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 용액을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온을 갈색 발포체(2.99g, 93%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.40$ 분; MS m/z : 424 (M+H)⁺.

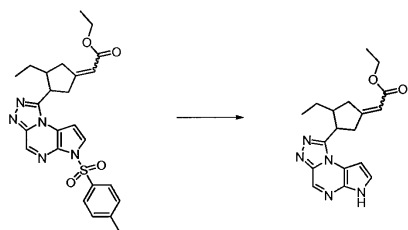
[3750] 단계 F: 에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트



[3751]

[3752] THF(30mL) 중의 수소화나트륨(0.227g, 5.67mmol, 오일 중 60% 분산액)의 슬러리에 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(1.18mL, 5.90mmol)를 첨가하였다. 약 30분 후, THF(1.0mL) 중의 (시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄온(2.00g, 4.72mmol)의 용액을 첨가하였다. 약 4시간 후, EtOAc 및 포화 NaHCO₃을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, DCM 중의 20-100% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부분입체이성체의 혼합물로서의 에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트(2.08g, 89%)(LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 2.52$ -2.56분; MS m/z : 494 (M+H)⁺) 및 부분입체이성체의 혼합물로서의 에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트(0.150g, 9%)(LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.85$ -1.89; MS m/z : 340 (M+H)⁺)를 수득하였다.

[3753] 단계 G: 에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트



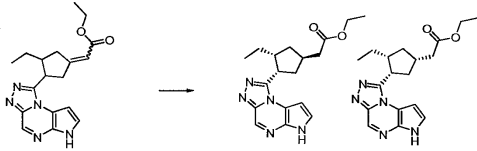
[3754]

[3755] 0°C에서 THF(30mL) 중의 에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸리덴)아세테이트(1.9g, 3.85mmol)의 용액에 TBAF 용액(11.55mL, 11.55mmol, THF 중 1M)을 첨

가하였다. 약 10분 후, TBAF(7.70mL, 7.70mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 약 1시간 후, EtOAc 및 염수를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 약 1시간 후, 유기 층을 분리하고, 진공하에 농축하고, EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸렌)아세테이트(1.3g, 100%)를 부분입체이성체의 혼합물로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.86-1.90$ 분; MS m/z : 340 (M+H)⁺.

[3756]

단계 H: 에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸렌)아세테이트 및 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸렌)아세테이트



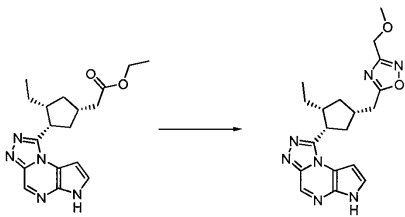
[3757]

[3758]

THF(20mL) 중의 탄소 담지 PdOH₂(0.134g, 0.192mmol)의 슬러리에 THF(5mL) 중의 에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸렌)아세테이트(1.3g, 3.83mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소로 살포하고, 벌룬을 통해 수소 분위기를 유지시켰다. 약 3일 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공하에 농축하고, EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-((시스)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸렌)아세테이트(1.3g, 99% 수율)를 암갈색/흑색 고체로서 수득하였다. 상기 화합물을 추가로 키랄 제조용 HPLC(표 2, 방법 47)에 의해 정제하여 에틸 2-((1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸렌)아세테이트($R_t = 12.0$ 분, or = 음성)(0.400g, 31%)(LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.85$ 분; MS m/z : 342 (M+H)⁺) 및 에틸 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸렌)아세테이트($R_t = 13.7$ 분, or = 음성)(0.420g, 32%)(LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.84$ 분; MS m/z : 342 (M+H)⁺)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3759]

단계 I: 5-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3-(메톡시메틸)-1,2,4-옥사디아졸

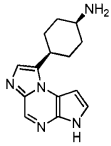


[3760]

[3761]

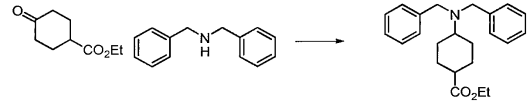
톨루엔(0.20mL) 및 MeOH(0.20mL) 중의 에틸 2-((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)아세테이트(0.100g, 0.293mmol)의 용액에 (Z)-N'-하이드록시-2-메톡시아세트이미드 아미드(0.300g, 2.89mmol, Tyger) 및 K₂CO₃(0.100g, 0.726mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 CEM 마이크로웨이브에서 약 1시간 동안 약 130°C에서 가열하였다(최대 압력 250psi, 램프 1분, 최대 와트 300). 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 DCM(3mL) 및 소량의 MeOH로 희석시켰다. 상기 조약한 재료를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 헵탄을 첨가하였다. 용매를 농축하였다. 상기 고체를 가열된 진공 오븐(약 70°C)에서 약 20시간 동안 건조시켜 5-(((1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸)메틸)-3-(메톡시메틸)-1,2,4-옥사디아졸(0.062g, 56%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) $R_t = 1.79$ 분; MS m/z : 382 (M+H)⁺.

[3762] 실시예 #39: 시스-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로hex산아민



[3763]

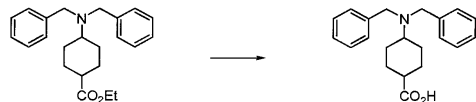
[3764] 단계 A: 에틸 4-(디벤질아미노)사이클로hex산카복실레이트



[3765]

[3766] 250mL 플라스크에 에틸 4-옥소사이클로hex산카복실레이트(5g, 28.5mmol, Alfa Aesar) 및 THF(75mL)를 충전시켰다. 상기 용액을 약 0°C로 냉각시키고, AcOH(2.28mL, 39.9 mmol) 및 디벤질아민(6.18g, 31.3mmol)(TCI)을 적가하여, 걸쭉한 현탁액의 형성을 유도하였다. Na(OAc)₃BH(14.3g, 64.1mmol)를 나누어 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 72시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10°C로 냉각시켰다. 물(25mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 15분 동안 교반하였다. 헵탄(50mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 10% AcOH 수용액(25mL)에 이어 물(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 4% HCl 용액으로 2회(40mL 및 20mL) 추출하였다. 합한 수성 층을 헵탄(20mL)으로 세척하였다. 상기 수성 층에 30% K₂CO₃ 수용액(30g)을 서서히 첨가하여 pH를 10으로 조절하였다. 상기 수성 용액을 헵탄으로 2회(75mL 및 15mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 물(30mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 에틸 4-(디벤질아미노)사이클로hex산카복실레이트(7.2g, 72%)를 방치시 응고되는 오일로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.18 및 3.23분; MS m/z: 352 (M+H)⁺.

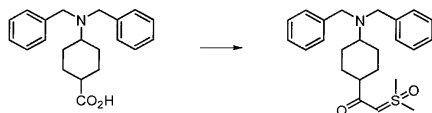
[3767] 단계 B: 4-(디벤질아미노)사이클로hex산카복실산



[3768]

[3769] 250mL 플라스크에, 에틸 4-(디벤질아미노)사이클로hex산카복실레이트(7.2g, 20.5mmol) 및 물(80mL) 중의 진한 H₂SO₄(7.64mL, 143mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 90°C에서 약 18시간 동안 교반하고, 약 5°C로 냉각시키고, 50% 수성 NaOH를 첨가하여 pH를 약 7로 조절하였다. 상기 수성 용액을 에테르(300mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 에테르로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 4-(디벤질아미노)사이클로hex산카복실산(5.6g, 85%)을 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 1.65분; MS m/z: 324 (M+H)⁺.

[3770] 단계 C: 설폭소늄, 디메틸-, 2-(4-(디벤질아미노)사이클로hex일)-2-옥소에틸리드

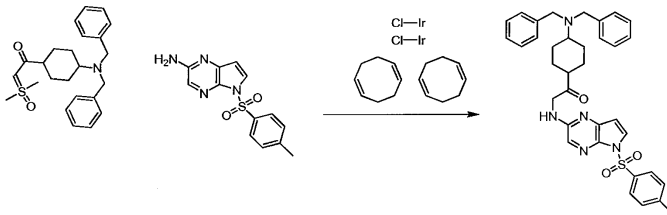


[3771]

[3772] 250mL 플라스크에, THF(60mL) 중의 4-(디벤질아미노)사이클로hex산카복실산(5.6g, 17.3mmol), HATU(6.75g, 17.4mmol) 및 TEA(8.45mL, 60.6mmol)를 가하여 백색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 500mL 플라스크에, THF(60mL) 중의 트리메틸설폭소늄 클로라이드(6.82g, 51.9mmol) 및 3급-부톡시화칼륨(6.44g, 54.5mmol)을 가하여 백색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 약 65°C에서 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5°C로 냉각시켰다. 상기 활성화된 에스테르 용액을 약 50분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0-5°C에서 약 90분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 0-5°C에서 약 25분에 걸쳐 물(120mL)을 적가하여 켄칭시켰다. 켄칭된 반응 혼합물을 약 0-5°C에서 약 30분, 이어서 주위 온도에서 약 18시간 동안 교반하였다. THF를 감압하에 제거하여 백색 현탁액을 수득하였다. 상기

현탁액을 EtOAc(300mL) 및 물(200mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(50mL) 및 염수(3 x 40mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 고온의 MeOH(100mL)에 용해시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 오일을 고온의 MeOH(60mL)에 용해시키고, 감압하에 농축하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 약 55℃에서 MeOH(36g) 및 물(12g)에 용해시켰다. 상기 용액을 주위 온도에 이어 약 5℃로 냉각시켰다. 추가의 3:1 MeOH/물(40mL)을 상기 현탁액에 첨가하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 1:1 MeOH/물(20mL) 및 헵탄(20mL)으로 세척하였다. 수집된 흡윤 케이크를 진공 오븐에서 약 72시간 동안 약 60℃에서 건조시켜, 설폭소늄, 디메틸-, 2-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-2-옥소에틸리드(5.44g, 79%)를 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.42, 1.45분; MS m/z 398 (M+H)⁺.

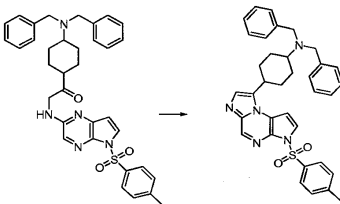
[3773] 단계 D: 1-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온



[3774]

[3775] 100mL 2구 환저 플라스크에, 설폭소늄, 디메틸-, 2-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-2-옥소에틸리드(5.4g, 13.6mmol), 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-아민(4.7g, 16.3mmol, 제조 #E.1.1) 및 [Ir(COD)Cl]₂(0.365g, 0.543mmol, Alfa Aesar)를 가하였다. 상기 반응 용기를 약 10분 동안 N₂로 퍼징시켰다. 상기 반응 용기에, 예비 탈기된 DCE(25mL)를 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 10분 동안 N₂로 퍼징시키고, N₂하에 약 70℃에서 약 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 5-70% EtOAc:헵탄의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.8g, 65%)을 유리질 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 3.24 및 3.26분; MS m/z 608 (M+H)⁺.

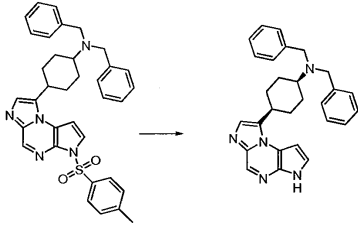
[3776] 단계 E: N,N-디벤질-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민



[3777]

[3778] MeCN(70mL) 중의 1-(4-(디벤질아미노)사이클로헥실)-2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일아미노)에탄온(5.8g, 9.54mmol) 및 PFPA(23.7g, 76mmol)의 혼합물을 약 17시간 동안 약 50℃에서 가열하였다. PFPA(4.73g, 15.2mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 7시간 동안 약 60℃에서 및 약 72시간 동안 주위 온도에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하여 N,N-디벤질-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민(11.3g 조약한 물질, 그러나 5.6g으로 추정됨, 100%)을 발포체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.03 및 3.09분; MS m/z 590 (M+H)⁺.

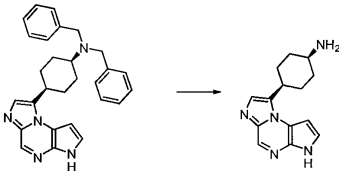
[3779] 단계 F: (시스)-N,N-디벤질-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민



[3780]

[3781] N,N-디벤질-4-(3-토실-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민(5.6g, 9.5mmol)을 1,4-디옥산(80mL)에 용해시켰다. 수성 NaOH(2N, 47.5mL, 95mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 120분 동안 약 60°C에서 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 2-메틸 테트라하이드로푸란(300mL)으로 추출하였다. 수성 층을 2-메틸 테트라하이드로푸란(3 x 50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물에 EtOAc(500mL)를 첨가하였다. 상기 고체를 여과에 의해 제거하고, 여액을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. EtOAc 층의 1-8% MeOH의 구배로 용리시키는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (시스)-N,N-디벤질-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민(1.0g, 24%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 2.48분; MS m/z 436 (M+H)⁺.

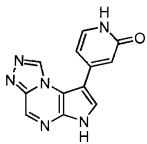
[3782] 단계 G: (시스)-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민



[3783]

[3784] EtOH(30mL) 층의 (시스)-N,N-디벤질-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민(1.0g, 2.3mmol)의 혼합물에 탄소 담지 Pd(OH)₂(0.64g, 0.46mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 파르 진탕기에서 약 30psi의 수소 압력하에 약 7시간 동안 약 50°C에서 진탕시켰다. 상기 촉매를 셀라이트[®] 패드를 사용하여 여과 제거하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 재료를 키랄 크로마토그래피(표 2, 방법 34)에 의해 정제하였다. 수집된 분획을 합하고, 감압하에 농축하고, EtOH(20mL)로 체이싱하였다. 수득된 고체를 약 60°C의 가열된 진공 오븐에서 건조시켜 (시스)-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)사이클로헥산아민(0.353g, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 0.85분; MS m/z 256 (M+H)⁺.

[3785] 실시예 #40: 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)피리딘-2(1H)-온

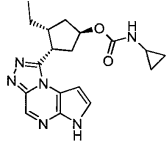


[3786]

[3787] 염산(1,4-디옥산 중 4M, 0.300mL, 1.20mmol)을 EtOH(0.500mL) 및 물(0.050mL) 중의 8-(2-메톡시피리딘-4-일)-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(0.016g, 0.060mmol, 제조 #BBBBB.1 및 NaOH로부터 D; NBS와 함께 GGG.1; TsCl 및 NaH와 함께 K.1; 2-메톡시-4-(트리부틸스탄닐)피리딘[Synthonix], 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), LiCl, CsF 및 CuI와 함께 CCCC; NaOH와 함께 D를 사용하여 제조됨)의 슬러리에 첨가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉시키고, 상기 혼합물을 약 80°C로 승온시켰다. 약 15시간 후, 상기 혼합물을 약 90°C로 승온시켰다. 약 65시간 후, 상기 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 휘발 물질을 감압하에 제거하여 4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)피리딘-2(1H)-온(0.0153g, 94%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 0.73분; MS m/z 253 (M+H)⁺.

[3788] 실시예 #41: (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로헥센틸 사이

클로프로필카바메이트



[3789]

[3790]

단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민

[3791]

[3792]



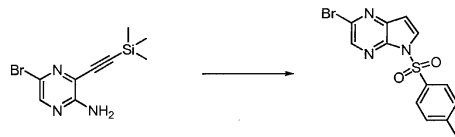
THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따듯한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.51분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

[3793]

단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진

[3794]

[3795]



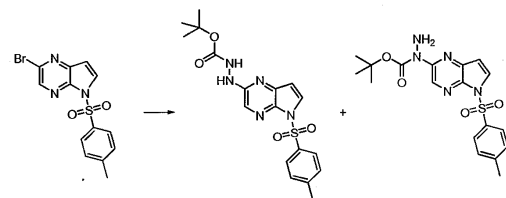
약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에티닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.58분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

[3796]

단계 C: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트

[3797]

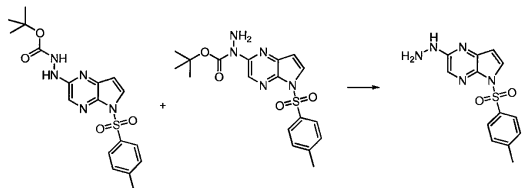
[3798]



플라스크에 Pd₂(dba)₃(3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 상기 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 10분 동안 약 80°C에서 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)을 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 상기 반응물을 약 80°C에서 가열하였다. 약 50분 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트®(높이 1cm x 직경 6cm)로 토평된 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해

EtOAc(3 x 150mL)로 세척하면서 여과하였다. 상기 여액에 물(300mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수 (각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 상기 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]의 혼합물(18.8g, 50%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.47분; MS m/z: 404 (M+H)⁺.

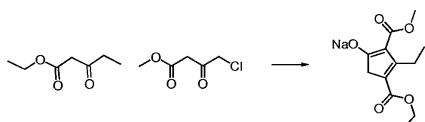
[3799] 단계 D: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3800]

[3801] 1,4-디옥산(290mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트(49.2g, 122mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 226mL, 902mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2.5시간 동안 약 60℃에서 가열한 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, EtOAc(3 x 50mL)로 세척한 다음, Et₂O(60mL)로 연화시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 일정 중량까지 진공하에 건조시켜 고체 35.6g을 수득하였다. 상기 고체를 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(1:1, 400mL)의 혼합물과 함께 교반하였다. 약 1시간 후, 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(3 x 30mL) 및 EtOAc(3 x 30mL)로 세척하고, 진공 오븐 중에서 일정 중량까지 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황갈색 고체(21.2g, 57%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.88분; MS m/z: 304 (M+H)⁺.

[3802] 단계 E: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



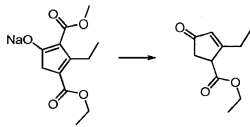
[3803]

[3804] 환저 플라스크에 THF(1.5L)를 충전시킨 후, NaH(광유 중 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)를 나누어 첨가하였다. 추가의 THF(500mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 -10℃로 냉각시키고, 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.80mol)를 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지시키기 위해 약 1시간에 걸쳐서 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반하여 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 19시간 동안 약 50℃에서 가열하여 적색빛이 도는 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하고, 수득된 액체를 비이커에 옮기고, 물(350mL)로 희석시켰다. 상기 혼합물을 빙욕에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 상기 필터 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 약 1시간 동안 진공하에 건조시켰다. 상기 고체를 Et₂O(1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(1.5L)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 수득된 고체를 톨루엔(1L)으로 공비시켜 고체를 수득하였고, 이것을 Et₂O(1L)에 다시 현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 필터 케이크를 Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.94 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H).

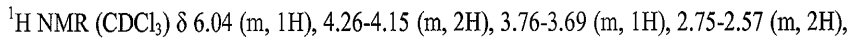
[3805]

[3806] 단계 F: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



[3807]

[3808] 5L 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디엔올레이트(316g, 1205mmol), KCl(126g, 1687mmol, JT-Baker), AcOH(241mL, 4218mmol, JT-Baker), 톨루엔(1850mL) 및 물(130mL)을 충전시켰다. 상기 반응물을 약 6시간 동안 환류하에 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, NaHCO₃(8% 수성, 3.5L)에 적가하였다. 수득된 2상 혼합물을 MTBE(2 x 1.5L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1L)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 조약한 재료 191g을 수득하였고, 이것을 진공 증류(97-99 °C, 0.600mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(160g, 69%)를 수득하였다:



[3809]

2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

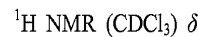
[3810]

단계 G: 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트



[3811]

[3812] 톨루엔(50mL) 중의 염화구리(I)(0.136g, 1.37mmol), (S)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(0.854g, 1.37mmol) 및 NaOt-Bu(0.132g, 1.37mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반한 다음, 약 5 °C로 냉각시키고, 폴리메틸하이드로실록산(12mL, 55mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5°C에서 약 40분 동안 교반한 다음, 약 -12°C로 냉각시켰다. 톨루엔(50mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(5.00g, 27.4mmol) 및 t-BuOH(14mL, 148mmol)의 용액을 한번에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 -12°C에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 MeOH(50mL)를 첨가하여 켄칭시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 MeOH(35mL)에 용해시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 EtOAc(100mL)로 연화시키고, 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 헵탄 중의 0-10% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피(280g)를 사용하여 정제하여, (1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.11g, 22%)을 수득하였다:



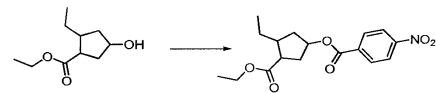
4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 2.88 (td, J = 2.1, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 7.8, 14.0 Hz, 1H),

2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[3813]

[3814]

단계 H: 3-(에톡시카보닐)-4-에틸사이클로펜틸 4-니트로벤조에이트

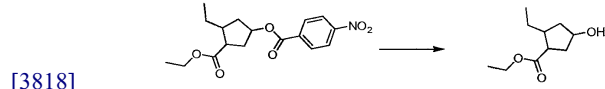


[3815]

[3816] 약 0°C에서 THF(150mL) 중의 트리페닐포스핀(34.9g, 133mmol)에 THF(20mL) 중의 DIAD(26.2mL, 133mmol)의 용액을 첨가 깔대기를 통해 첨가하였다. 약 30분 후, THF(150mL) 중의 4-니트로벤조산(22.26g, 133mmol)의 용액에 이어 THF(20mL) 중의 (1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(16.54g, 89mmol)의 용액 및 트리에틸아민(55.7mL, 400mmol)을 첨가하였다. 약 1시간 후, 빙수욕을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 헵탄(800mL)으로 희석시키고, 물(200mL), 포화 수성 NaHCO₃(150mL) 및 염수(150mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 용매 약 300mL를 제거한 후, 상기 고체를 여과 제거하고, 헵탄(25mL)으로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 상기 잔류물을 헵탄 중의 10-40% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피

를 사용하여 정제하여, (1R,3S,4R)-3-(에톡시카보닐)-4-에틸사이클로펜틸 4-니트로벤조에이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(26.77g, 90%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.84$ 분; MS m/z : 394 (M-H)⁻.

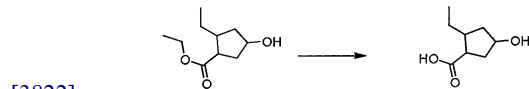
[3817] 단계 I: 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트



[3819] 2L 플라스크에 새로 분쇄된 수산화나트륨(9.55g, 239mmol)을 충전시켰다. 에탄올(500mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 모든 고체가 용액으로 흡수될 때까지 교반하였다. 에탄올(120mL) 중의 (1R,3S,4R)-3-(에톡시카보닐)-4-에틸사이클로펜틸 4-니트로벤조에이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(16.02g, 47.8mmol)의 용액을 첨가 깔대기를 통해 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 DCM(100mL)으로 세척하면서 여과 제거하였다. 포화 수성 NaHCO₃(800mL)을 상기 여액에 첨가하고, 상기 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 DCM(500mL)으로 세척하면서 여과 제거하였다. 상기 여액을 포화 수성 NaHCO₃(2 x 200mL) 및 염수(300mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-60% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1S,2R,4R)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(5.49g, 62%)을 무색 오일로서 수득하였다:

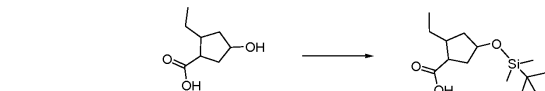
[3820] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.92 (t, 3H).

[3821] 단계 J: 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산



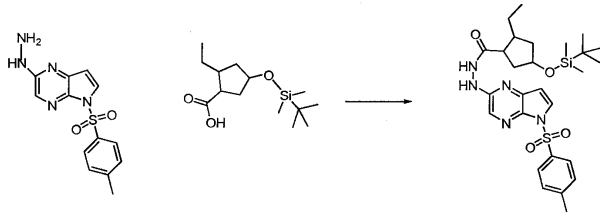
[3823] 수성 수산화나트륨(1N, 32.4mL, 32.4mmol)을 (1S,2R,4R)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(3.02g, 16.21mmol)에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 에테르(15mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 약 0°C로 냉각시켰다. 수성 HCl(5N)을 서서히 첨가하여 pH를 약 1로 되도록 하였다. 상기 수성 현탁액을 EtOAc(4 x 40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여, (1S,2R,4R)-2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산이 풍부한 스칼레믹 혼합물(2.56g, 100%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.36$ 분; MS m/z : 157 (M-H)⁻.

[3824] 단계 K: 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실산



[3826] DMF(10.81mL) 중의 (1S,2R,4R)-2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산이 풍부한 스칼레믹 혼합물(2.56g, 16.21mmol)에 TBDMSCl(2.93g, 19.45mmol) 및 이미다졸(2.76g, 40.5mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2일 동안 교반한 다음, 펜탄(3 x 25mL)으로 추출하였다. 합한 펜탄 층을 물(25mL) 및 염수(25mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 20-100% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1S,2R,4R)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실산이 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.13g, 26%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 3.03$ 분; MS m/z : 273 (M+H)⁺.

[3827] 단계 L: 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드



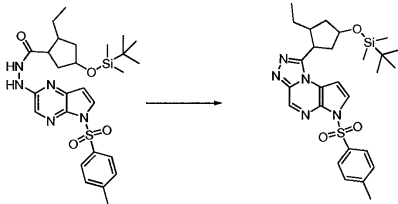
[3828]

[3829]

DCM(60mL) 중의 (1S,2R,4R)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄카복실산이 풍부한 스칼레믹 혼합물 (1.62g, 5.96mmol)에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(실시에 #1, 단계 D, 1.86g, 6.13mmol), HATU(2.38g, 6.26mmol) 및 TEA(3.32mL, 23.8mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM(200mL)으로 희석시키고, 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-30% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1S,2R,4R)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드가 풍부한 스칼레믹 혼합물(2.64g, 79%)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.20분; MS m/z: 558 (M+H)⁺.

[3830]

단계 M: 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진



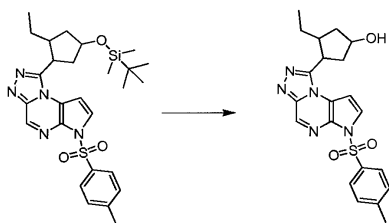
[3831]

[3832]

1,4-디옥산(46.6mL) 중의 (1S,2R,4R)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드가 풍부한 스칼레믹 혼합물(2.6g, 4.66mmol)에 디이소프로필에틸아민 (3.26mL, 18.65mmol)을 첨가한 후, 염화티오닐(0.680mL, 9.32mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 약 1시간 동안 약 70°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(300mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 물(80mL) 및 염수(80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-50% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-((1S,2R,4R)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진이 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.56g, 62%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.36분; MS m/z: 540 (M+H)⁺.

[3833]

단계 N: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀



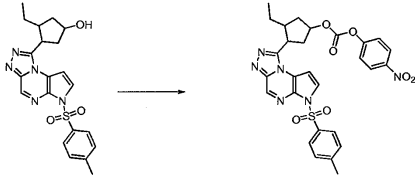
[3834]

[3835]

1-((1S,2R,4R)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜틸)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진이 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.55g, 2.87mmol)을 에탄올(30mL)에 현탁시켰다. 진한 HCl(0.3mL, 3.65mmol)을 적가하였다. 약 1시간 후, 상기 현탁액을 모든 고체가 용액으로 흡수될 때까지 초음파 처리하였다. EtOAc(250mL)를 첨가하고, 유기물을 포화 수성 NaHCO₃(2 x 30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 30-80% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸

로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀이 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.09g, 90%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.99$ 분; MS m/z : 426 (M+H)⁺.

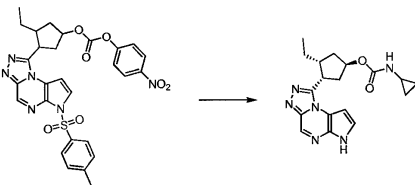
[3836] 단계 0: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트



[3837]

[3838] 피리딘(10mL) 중의 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀이 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.20g, 2.82mmol)에 DMAP(0.103g, 0.846mmol) 및 4-니트로페닐 카보노클로리데이트(0.853g, 4.23mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM 중의 0-30% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(0.72g, 43%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.64$ 분; MS m/z : 591 (M+H)⁺.

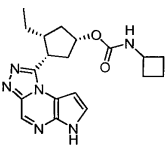
[3839] 단계 P: (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 사이클로프로필카바메이트



[3840]

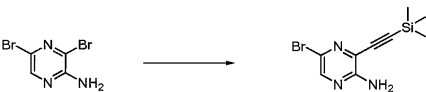
[3841] 1,4-디옥산(1.5mL) 중의 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(0.211g, 0.357mmol)에 사이클로프로판아민(0.102g, 1.786mmol)을 첨가하였다. 약 1시간 후, 수성 NaOH(1N, 1.5mL, 1.5mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 약 60°C에서 교반한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 DCM(3 x 5mL)으로 추출하였다. 합한 유기 용매를 감압하여 농축하였다. 상기 잔류물을 EtOAc 중의 0-100% EtOAc:MeOH(9:1)로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 (1R,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 사이클로프로필카바메이트(0.0847g, 67%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 1.73$ 분; MS m/z : 355 (M+H)⁺.

[3842] 실시예 #42: (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 사이클로부틸카바메이트



[3843]

[3844] 단계 A: 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸)피라진-2-아민

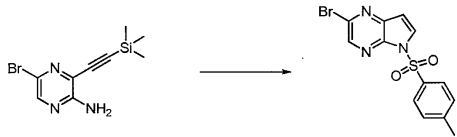


[3845]

[3846] THF(1255mL) 중의 3,5-디브로모피라진-2-아민(125g, 494mmol), TEA(207.0mL, 1483mmol) 및 요오드화구리(I)(0.941g, 4.94mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g, 4.94mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내

지 0°C로 냉각시키고, THF(157mL) 중의 (트리메틸실릴)아세틸렌(65.0mL, 470mmol)을 약 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 -5 내지 0°C에서 약 1.5시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 승온시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 생성물이 더 이상 용리되지 않을 때까지 THF로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 갈색-주황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 연화시키고, 따뜻한 석유 에테르(비점 30-60°C, 400mL)로 초음파 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 석유 에테르(비점 30-60°C; 2 x 60mL)로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(124g, 93%, 93% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) $R_t = 2.51$ 분; MS m/z: 270, 272 (M+H)⁺.

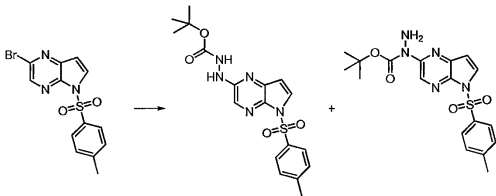
[3847] 단계 B: 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3848]

[3849] 약 0°C에서 DMF(60mL) 중의 5-브로모-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피라진-2-아민(3.00g, 11.1mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 0.577g, 14.4mmol)를 3번에 나누어 첨가하였다. 약 15분 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.75g, 14.4mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 약 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 빙냉수(120mL) 위에 붓고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 조약한 고체를 DCM(15mL)에 용해시키고, DCM으로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(2.16g, 52%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.58$ 분; MS m/z: 352, 354 (M+H)⁺.

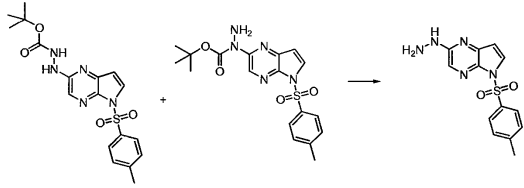
[3850] 단계 C: 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트



[3851]

[3852] 플라스크에 Pd₂(dba)₃(3.90g, 4.26mmol), 디-3급-부틸-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스판(3.62g, 8.52mmol) 및 1,4-디옥산(453mL)을 첨가하였다. 상기 촉매-리간드 혼합물을 진공/질소 퍼징(3회)을 통해 탈기시키고, 약 10분 동안 약 80°C에서 가열하였다. 이어서, 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(30.0g, 85mmol), 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(16.9g, 128mmol) 및 NaOt-Bu(12.28g, 128mmol)을 첨가하였다. 추가의 진공/질소 퍼징 후, 상기 반응물을 약 80°C에서 가열하였다. 약 50분 후, 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트®(높이 1cm x 직경 6cm)로 토평된 실리카 겔 패드(높이 6cm x 직경 6cm)를 통해 EtOAc(3 x 150mL)로 세척하면서 여과하였다. 상기 여액에 물(300mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수(각 400mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 암갈색 오일(45g)을 수득하였다. 상기 갈색 오일을 DCM(250mL)에 용해시키고, 실리카 겔(200g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 수득된 실리카 혼합물을 헵탄 중의 25-65% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[주요 위치이성체] 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트[소량 위치이성체]를 수득하였다(18.8g, 50%): LC/MS (표 1, 방법 c) $R_t = 1.47$ 분; MS m/z: 404 (M+H)⁺.

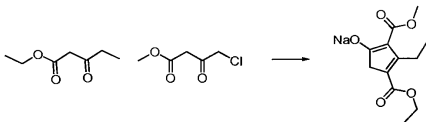
[3853] 단계 D: 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[3854]

[3855] 1,4-디옥산(290mL) 중의 3급-부틸 2-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트 및 3급-부틸 1-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)하이드라진카복실레이트의 혼합물(49.2g, 122mmol)에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 226mL, 902mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 약 2.5시간 동안 약 60℃에서 가열한 다음, 약 15-20℃로 냉각시켰다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, EtOAc(3 x 50mL)로 세척한 다음, Et₂O(60mL)로 연화시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, 일정 중량까지 진공하에 건조시켜 고체 35.6g을 수득하였다. 상기 고체를 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(1:1, 400mL)의 혼합물과 함께 교반하였다. 약 1시간 후, 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 빙냉수(3 x 30mL) 및 EtOAc(3 x 30mL)로 세척하고, 진공 오븐 중에서 일정 중량까지 건조시켜 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진을 황갈색 고체(21.2g, 57%)로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 a) R_t = 1.88분; MS m/z: 304 (M+H)⁺.

[3856] 단계 E: 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트



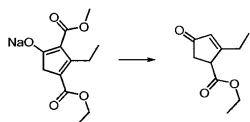
[3857]

[3858] 환저 플라스크에 THF(1.5L)를 충전시킨 후, NaH(광유 중 60% 분산액, 70.0g, 1.75mol)를 나누어 첨가하였다. 추가의 THF(500mL)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 -10℃로 냉각시키고, 에틸 프로피오닐아세테이트(250mL, 1.80mol)를 내부 온도를 약 10℃ 이하로 유지시키기 위해 약 1시간에 걸쳐서 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 0.5시간 동안 교반하여 투명한 황색 용액을 수득하고, 메틸 4-클로로아세토아세테이트(100mL, 0.88mol)를 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 약 19시간 동안 약 50℃에서 가열하여 적색빛이 도는 주황색 현탁액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하고, 수득된 액체를 비이커에 옮기고, 물(350mL)로 희석시켰다. 상기 혼합물을 빙욕에서 약 2시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 상기 필터 케이크를 물(150mL)로 세정하고, 약 1시간 동안 진공하에 건조시켰다. 상기 고체를 Et₂O(1.5L)에 현탁시키고, 여과하고, Et₂O(1.5L)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 수득된 고체를 톨루엔(1L)으로 공비시켜 고체를 수득하였고, 이것을 Et₂O(1L)에 다시 현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하였다. 상기 필터 케이크를 Et₂O(500mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(204.2g, 89%)를 베이지색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.94 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[3859]

[3860] 단계 F: 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트



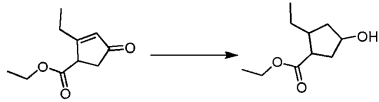
[3861]

[3862] 5L 환저 플라스크에 나트륨 4-(에톡시카보닐)-3-에틸-2-(메톡시카보닐)사이클로펜타-1,3-디에놀레이트(316g, 1205mmol), KCl(126g, 1687mmol, JT-Baker), AcOH(241mL, 4218mmol, JT-Baker), 톨루엔(1850mL) 및 물(130mL)을 충전시켰다. 상기 반응물을 약 6시간 동안 환류하에 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, NaHCO₃(8% 수성, 3.5L)에 적가하였다. 수득된 2상 혼합물을 MTBE(2 x 1.5L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1L)로 세

척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 조약한 재료 191g을 수득하였고, 이것을 진공 증류(97-99 °C, 0.600mmHg)에 의해 정제하여 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(160g, 69%)를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H).

단계 G: 에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트



톨루엔(50mL) 중의 염화구리(I)(0.136g, 1.37mmol), (S)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(0.854g, 1.37mmol) 및 NaOt-Bu(0.132g, 1.37mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반한 다음, 약 5 °C로 냉각시키고, 폴리메틸하이드로실록산(12mL, 55mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 5°C에서 약 40분 동안 교반한 다음, 약 -12°C로 냉각시켰다. 톨루엔(50mL) 중의 에틸 2-에틸-4-옥소사이클로펜트-2-엔카복실레이트(5.00g, 27.4mmol) 및 t-BuOH(14mL, 148mmol)의 용액을 한번에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 -12°C에서 약 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 MeOH(50mL)를 첨가하여 켄칭시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 MeOH(35mL)에 용해시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 EtOAc(100mL)로 연화시키고, 여과하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 헵탄 중의 0-10% EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 (1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.11g, 22%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 2.88 (td, J = 2.1, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 7.8, 14.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

단계 H: 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산



(1S,2R,4S)-에틸 2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.11g, 5.96mmol)에 수성 NaOH(1N, 12mL, 12mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3일 동안 교반한 다음, Et₂O(3 x 25mL)로 추출하였다. Et₂O 추출물을 폐기시키고, 수성 부분을 약 0°C로 냉각시켰다. 수성 HCl(5N)을 서서히 첨가하여 pH를 약 2로 되도록 하였다. 수득된 수성 현탁액을 EtOAc(3 x 40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산이 풍부한 스칼레믹 혼합물(0.943g, 100%)을 투명한 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.36 (tdd, J = 2.6, 4.9, 7.4, 1H), 2.95 (td, J = 2.4, 7.3, 1H), 2.41 (dt, J = 7.7, 14.1, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 0.96 (q, J = 7.4, 3H).

단계 I: 5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온

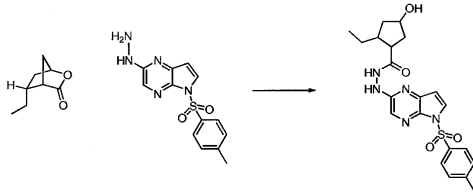


DCM(60mL) 중의 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산이 풍부한 스칼레믹 혼합물(0.943g, 5.96mmol)에 TEA(2.5mL, 18mmol) 및 BOP-Cl(1.821g, 7.15mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음, Et₂O(350mL)에 부었다. 상기 고체를 Et₂O(50mL)로 세척하면서 여과에 의해 제거하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이것을 DCM(5mL)에 용해시키고, Et₂O를 첨

가하여 고체를 수득하였다. 상등액을 경사분리하고, 상기 고체를 추가의 Et₂O로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하여, 약 15mol% TEA를 함유하는 조약한 (1S,4S,5R)-5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온이 풍부한 스칼레믹 혼합물(0.912g, 99%)을 수득하였다:

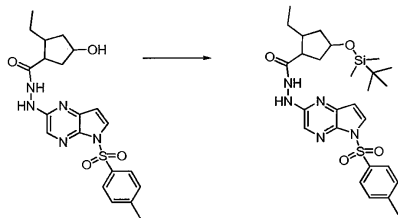
¹H NMR (CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H),
2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, J = 5.4, 3H).

단계 J: 2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드



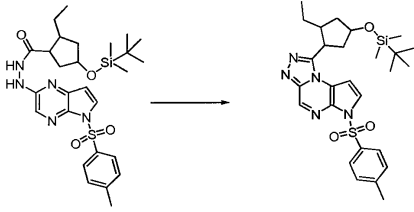
1,4-디옥산(12mL) 중의 (1S,4S,5R)-5-에틸-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온이 풍부한 스칼레믹 혼합물 (0.835g, 5.96mmol)에 2-하이드라지닐-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(단계 D, 1.810g, 5.96mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 약 80°C에서 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 1,4-디옥산 (25mL) 및 트리메틸알루미늄(톨루엔 중 2N, 9mL, 18mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 30분 동안 교반한 다음, 수성 HCl(1 N, 50mL)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반 하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(10mL), 포화 수성 NaHCO₃(15mL), 염수(15mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류 물을 100% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드가 풍부한 스칼레믹 혼합물(1.887g, 71%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.05분; MS m/z: 444 (M+H)⁺.

단계 K: 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드



DMF(40.9mL) 중의 (1S,2R,4S)-2-에틸-4-하이드록시-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드가 풍부한 스칼레믹 혼합물(9.06g, 20.43mmol)에 TBDMSCl(3.69g, 24.51mmol) 및 이미다졸(3.48g, 51.1mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 잔류물을 EtOAc(200mL)로 희석시키고, 여과하고, EtOAc(20mL)로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-50% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1S,2R,4S)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드가 풍부한 스칼레믹 혼합물(11.37g, 100%)을 주황색 고체로서 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.14분; MS m/z: 558 (M+H)⁺.

단계 L: 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진

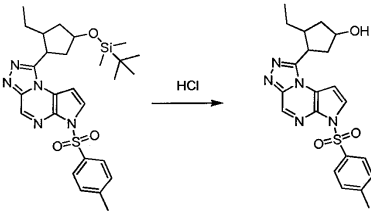


[3883]

[3884] 1,4-디옥산(204mL) 중의 (1S,2R,4S)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸-N'-(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)사이클로펜탄카보하이드라지드가 풍부한 스칼레믹 혼합물(11.37g, 20.38mmol)에 DIEA(14.24mL, 82mmol)를 첨가한 후, 염화티오닐(2.98mL, 40.8mmol)을 약 25분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하고, 약 1시간 동안 약 70°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc(600mL)를 첨가하였다. 상기 유기 혼합물을 물(80mL) 및 염수(80mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 0-50% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 1-((1S,2R,4S)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진이 풍부한 스칼레믹 혼합물(9.58g, 87%)을 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 3.24분; MS m/z: 540 (M+H)⁺.

[3885]

단계 M: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀

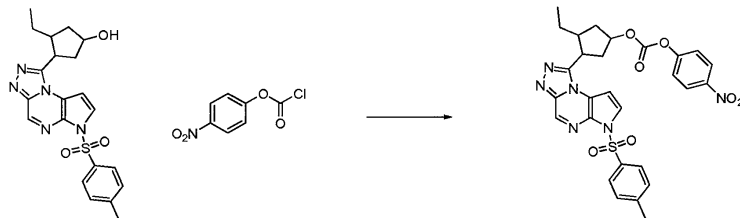


[3886]

[3887] 1-((1S,2R,4S)-4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-에틸사이클로펜탄)-6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진이 풍부한 스칼레믹 혼합물(9.58g, 17.8mmol)을 에탄올(177mL)에 용해시켰다. 진한 HCl(1.75mL, 21.3mmol)을 적가하였다. 약 1시간 후, EtOAc(700mL)를 첨가하였다. 상기 유기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(2 x 120mL), 염수(120mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 DCM 중의 30-100% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀이 풍부한 스칼레믹 혼합물(6.73g, 89%)을 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.11분; MS m/z: 426 (M+H)⁺.

[3888]

단계 N: 3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄 4-니트로페닐 카보네이트

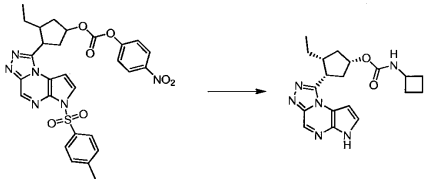


[3889]

[3890] 피리딘(100mL) 중의 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜타놀이 풍부한 스칼레믹 혼합물(6.11g, 14.4mmol)에 DMAP(1.93g, 15.8mmol) 및 4-니트로페닐 카보노클로리데이트(4.34g, 21.5mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 약 3.5시간 동안 교반하고, 약 1시간 동안 약 33°C에서 가열하였다. 상기 고체를 여과 제거하고, EtOAc(30mL)로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 헵탄 중의 0-30% EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜탄 4-니트로페닐 카보네이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(6.63, 78%)을 수득하였다. LC/MS (표 1, 방법 b) R_t = 2.65

분; MS m/z: 591 (M+H)⁺.

[3891] 단계 0: (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 사이클로부틸카바메이트



[3892]

[3893] 1,4-디옥산(1mL) 중의 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6-토실-6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트가 풍부한 스칼레믹 혼합물(0.150g, 0.254mmol)의 용액을 1,4-디옥산(0.2mL) 중의 사이클로부탄아민(0.090g, 1.27mmol)의 용액에 첨가하였다. 약 1시간 후, 수성 NaOH(1N, 1.5mL, 1.50mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 약 60℃에서 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 수성 층 혼합물을 AcOH에 의해 pH 약 5로 산성화하고, DCM(3 x 5mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압하에 농축하였다. 상기 잔류물을 제조용 HPLC(표 1, 방법 d)에 의해 정제하여 (1S,3R,4S)-3-에틸-4-(6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-1-일)사이클로펜틸 사이클로부틸카바메이트(0.0468g, 50%)를 수득하였다: LC/MS (표 1, 방법 c) R_t = 1.17분; MS m/z: 369 (M+H)⁺.

[3894] 표 4

선택된 화합물에 대한 Jak3 효소 데이터

실시예#	JAK3 효소 IC ₅₀	실시예#	JAK3 효소 IC ₅₀
A.1.105	B	AA.1.91	B
A.1.65	B	AA.1.92	A
A.1.78	A	AA.1.93	C
AA.1.10	B	AA.1.94	B
AA.1.100	C	AA.1.95	C
AA.1.101	A	AA.1.96	C
AA.1.102	C	AA.1.97	C
AA.1.103	A	AA.1.98	A
AA.1.104	A	AA.1.99	B
AA.1.106	C	D.1.10	B
AA.1.107	A	D.1.11	B
AA.1.11	A	D.1.12	B
AA.1.12	A	D.1.13	B
AA.1.16	B	D.1.21	B
AA.1.18	A	D.1.22	B
AA.1.22	A	D.1.24	B
AA.1.25	A	D.1.25	A
AA.1.29	C	D.1.29	B
AA.1.3	B	D.1.30	B
AA.1.32	B	D.1.31	A
AA.1.33	B	D.1.33	C
AA.1.37	B	D.1.35	A
AA.1.42	C	D.1.38	B
AA.1.43	A	D.1.39	B
AA.1.44	B	D.1.45	A
AA.1.49	A	D.1.46	A
AA.1.5	B	D.1.47	B
AA.1.54	B	D.1.49	B
AA.1.6	A	D.1.50	C
AA.1.60	B	D.1.51	C
AA.1.61	B	D.1.52	B
AA.1.62	B	D.1.54	C
AA.1.63	C	D.1.56	B
AA.1.64	C	D.1.58	B
AA.1.66	C	D.1.59	B
AA.1.67	C	D.1.60	C
AA.1.76	C	D.1.61	C
AA.1.77	A	D.1.62	C
AA.1.79	A	D.1.63	C
AA.1.8	A	D.1.64	C
AA.1.80	C	D.1.65	C
AA.1.81	A	D.1.66	C
AA.1.9	B	D.1.67	B
AA.1.90	B	D.1.69	C
		D.1.70	B
		D.1.71	C
		D.1.72	B

[3895]

실시예#	JAK3 효소 IC ₅₀	실시예#	JAK3 효소 IC ₅₀
D.1.73	C	실시예 #27	C
D.1.76	B	실시예 #28	C
D.1.77	B	실시예 #3	A
D.1.78	A	실시예 #32	B
D.1.79	A	실시예 #4	A
D.1.80	A	실시예 #5	B
D.1.81	A	실시예 #6	B
D.1.82	B	실시예 #8	B
D.1.83	A	실시예 #9	B
D.1.84	B	H.1.1	A
D.2.10	C	H.1.10	A
D.2.11	B	H.1.2	A
D.2.13	A	H.1.21	A
D.2.15	B	H.1.25	A
D.2.19	B	H.1.29	A
D.2.21	B	H.1.6	A
D.2.22	B	H.3.14	B
D.2.23	C	H.4.1	B
D.2.24	A	I.1.1	A
D.2.5	B	I.1.2	A
D.2.6	C	I.2.1	A
DD.1.1	A	I.2.2	A
실시예 #29	A	I.3.1	B
실시예 #30	B	J.1.1	A
실시예 #31	B	J.2.1	A
실시예 #14	A	J.2.10	A
실시예 #17	A	J.2.11	A
실시예 #18	B	J.2.12	A
실시예 #21	B	J.2.13	A
실시예 #22	C	J.2.14	A
실시예 #23	A	J.2.15	A
실시예 #24	A	J.2.2	A
실시예 #25	A	J.2.3	A
실시예 #26	B	J.2.5	A
		J.2.6	A
		J.2.7	A
		J.2.8	A
		J.2.9	A

[3896]

실시예#	JAK3 효소 IC ₅₀
J.3.1	A
J.3.10	A
J.3.11	A
J.3.2	A
J.3.4	A
J.3.6	B
J.3.7	B
J.3.8	B
K.3.1	B
K.4.1	A
K.5.1	A
L.1.2	A
L.1.4	A
LL.1.1	B
LL.1.2	C
LL.1.3	C
LL.1.4	C
제조 #GGG.1	B
QQ.1.4	A
UUU.1.1	A
UUU.1.1	A
YY.1.1	C
YY.1.2	C

기호 설명:

- A <0.1 μM
- B 0.1-1 μM
- C >1 μM

[3897]