

명세서

발명의 명칭: SOS1 억제제로서의 아졸릴피리딘 피리다지논 아미드 기술분야

- [1] 본 발명은 SOS1 억제 활성을 갖는 신규 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이를 유효성분으로 포함하는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 및 이의 의약적 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] RAS 유전자의 돌연변이는 인간 암에서 발생률이 높은 주요 종양 유전자로, 인간 암의 20 내지 30%에서 관찰되며, 특히, 폐암, 결장암, 직장암 및 췌장암에서 높은 비율로 발견된다. RAS 패밀리 단백질 (RAS-family protein)은 KRAS, NRAS 또는 HRAS를 포함한다.
- [3] RAS 단백질은 GTP-결합 또는 GDP-결합 상태로 세포에 존재하는 작은 GTPase으로, 활성 GTP 결합 상태와 비활성 GDP 결합 상태의 사이를 순환하는 분자 스위치이다. RAS 유전자의 돌연변이는 GTP를 가수분해하는 GTPase RAS의 능력을 감소시켜서 이러한 분자 스위치가 항상적으로 활성인 GTP-결합 형태를 유지하도록 함으로써 발암성 하류 신호 전달(예컨대, Raf-MEK-ERK 경로 또는 PI3K-PDK1-Akt 경로)을 유도한다.
- [4] 한편, NF1과 같은 GTPase 활성화 단백질(GAP)의 결합은 RAS 단백질의 약한 고유 GTPase 활성을 가속화하여 활성 RAS를 하향 조절하고 비활성 형태로 복귀하게 한다. 반면에, SOS1과 같은 구아닌 뉴클레오티드 교환인자(guanine nucleotide exchange factors, GEF)의 결합은 RAS 단백질로부터 GDP 방출을 촉진하고, GTP-결합 활성 상태를 증가시킨다.
- [5] 종래에 RAS를 직접적 또는 간접적으로 억제하는 방법에 대한 다양한 연구가 수행되었다. 그러나, 결합 부위에 대한 GTP의 피코몰 수준의 친화성, 다른 잘 정의된 포켓의 결여, 소분자 약물을 적용하기 어려운 넓고 편평한 단백질-단백질 상호작용 표면을 통하여 RAS가 GEF, GAP 및 이펙터와 상호작용하는 점 등으로 인하여 RAS의 직접적인 억제는 극도로 어려운 것이 밝혀졌다. 더불어, 파르네실 트랜스퍼라제를 표적으로 하여 RAS를 간접적으로 억제하는 방식 또한 시도되었으나, 아직 승인된 약물이 제작된 바 없는 실정이다. 이러한 직접 및 간접적 RAS 억제 실패를 기초로 RAS는 일반적으로 약물 개발의 타겟이 되기 어려운 것으로 간주되어 왔다.
- [6] 이러한 상황 하에 RAS와 GEF의 상호작용을 억제하여 GTP의 재로딩을 방지함으로써 RAS를 억제하는 방안이 새롭게 대두되었다.
- [7] SOS1 (Son of Sevenless 1)는 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF)의 일종으로, RAS 패밀리 단백질이 GDP를 방출하는 것을 촉진시켜 GTP가 결합할 수 있도록 촉진하여 RAS 패밀리 단백질 신호전달을 조절한다. Son of Sevenless(SOS) 단

백질은두 가지 동형인 SOS1, SOS2 상태로 존재하며, SOS1만이 ERK에 의해 인산화된다. SOS1의 성장 인자 유도 인산화는 대부분 ERK에 의해 매개되며, 이는 SOS1의 C-말단 영역에서 적어도 4개의 세린 잔기를 인산화한다. 이것은 SOS1이 KRAS 경로의 음성 피드백 조절에서 중요한 역할을 함을 시사한다. SOS1 단백질은 1333개의 아미노산(150 kDa)으로 구성되어 있다. SOS1은 2개의 탠덤 N-말단 히스톤 도메인(HD)에 이어진 Dbl 상동성 도메인(DH), 플렉스트린 상동성 도메인(PH), 나선형 링커(HL), RAS 교환 모티프(REM), CDC25 상동성 도메인 및 C-말단 프롤린 풍부 도메인 (PR)을 가지는 다중 도메인 단백질이다. SOS1은 RAS 패밀리 단백질에 대한 2개의 결합 부위(즉, GDP-결합 RAS 패밀리 단백질에 결합하여 구아닌 뉴클레오티드의 교환을 촉진하는 촉매 부위, 및 GTP-결합 RAS 패밀리 단백질의 결합에 의해 SOS1의 촉매 부위 활성을 상향 조절하는 알로스테릭 부위)를 가진다 (J. Med. Chem. 2021, 64, 10, 6569-6580). RAS 패밀리 단백질에 대한 SOS1의 촉매 부위 결합의 선택적인 약리학적 억제는 GTP-결합 형태로 RAS-패밀리 단백질의 SOS1-매개 활성화를 방지할 것으로 예상된다.

- [8] 따라서, SOS1 억제제 화합물은 RAS-패밀리 단백질의 하위 세포에서 신호전달 (예를 들어, ERK 인산화)을 억제할 것으로 예상되므로, SOS1 촉매 부위에 결합하고 RAS 패밀리 단백질과의 결합 및 활성화를 방지하는 신규 SOS1 억제제 화합물들이 개발되고 있다.
- [9] 암에서 돌연변이 KRAS 활성화 및 종양성 신호전달에 SOS1이 결정적으로 관여함이 보고되었다(Current Opinion in Chemical Biology, 2021, 62: 109-118). SOS1 수준을 고갈시키면 KRAS 돌연변이를 갖는 종양 세포의 생존은 감소하였으나, KRAS 야생형 세포주에서는 그러한 효과가 확인되지 않았다. 상기 SOS1 고갈 효과는 촉매 부위가 손상된 SOS1^{F929A} 돌연변이 또는 알로스테릭 부위에서 GTP-KRAS 결합에 결합이 생긴 SOS1 돌연변이(SOS1^{L687E/R688A})에 의해 구제될 수 없고, 이는 SOS1의 촉매 부위 또는 알로스테릭 부위의 표적화가 KRAS 돌연변이 암의 치료에 유효한 선택이 될 수 있음을 시사한다.
- [10] 또한, SOS1은 RAS 패밀리 단백질의 돌연변이 이외의 메커니즘을 통해 암에서 RAS 패밀리 단백질 신호전달의 활성화에 결정적으로 관여한다. SOS1은 어댑터 단백질 Grb2와 상호작용하여 SOS1/Grb2 복합체를 형성한다. 상기 복합체는 활성화/인산화된 수용체 티로신 키나아제(예컨대, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL)에 결합한다. SOS1은 또한 T 세포 수용체(TCR), B 세포 수용체(BCR) 및 단핵구 집락 자극 인자 수용체와 같은 다른 인산화된 세포 표면 수용체에 위치하여, 결과적으로 RAS 패밀리 단백질을 활성화한다고 보고되었다.

- [11] 나아가, SOS1은 GTPase RAC1 (Ras-관련 C3 보툴리눔 독소 기질 1)의 활성화를 위한 GEF이다. RAC1은 RAS-패밀리 단백질과 같이 다양한 암 및 다른 질환의 발병에 관련되어 있다고 알려져 있다.
- [12] 현재 SOS1 활성 억제제로서 BI-3406, BI-1701963, MRTX0902 등이 개발 중이지만 아직 개발 초기 단계로서, SOS1을 억제하여 암을 치료하기 위한 신규 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 개발이 당업계에서 여전히 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

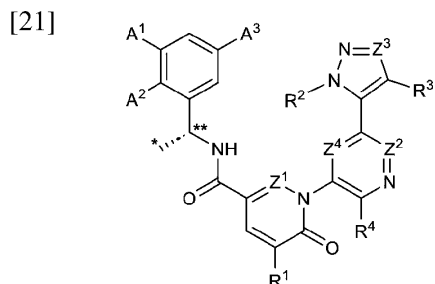
기술적 과제

- [13] 본 발명의 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 또 다른 목적은, 화학식 I의 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하여 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [16] 본 발명의 또 다른 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료용 의약의 제조 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

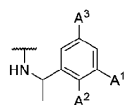
- [17] 본 출원에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 출원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 출원의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 출원의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.
- [18]
- [19] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 I의 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[20] [화학식 I]



- [22] 상기 화학식 I에서,
- [23] Z¹ 및 Z³는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;
- [24] Z²는 N 또는 CR^a이고, Z⁴는 CH이거나; 또는

- [25] Z^2 는 CR^a 이고, Z^4 는 N이고;
- [26] R^a 는 H, 할로젠, OH, CN, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 디(C_1-C_6 알킬)아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 티오알콕시, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴이고;
- [27] R^1 은 H; D; 할로젠; OH; CN; 하나 이상의 중수소, OH, 옥소(=O) 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; $-NR^A R^B$; $-OR^A$; 부분 불포화 또는 포화 C_3-C_7 사이클로알킬; 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴; 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴; 또는

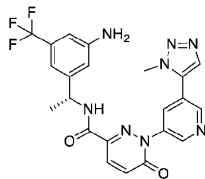


- [28] R^A 및 R^B 는 각각 독립적으로 H 또는 R^a 로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [29] R^2 는 H; 하나 이상의 중수소, OH, C_1-C_6 알콕시 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3-C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬이고;
- [30] R^{21a} 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 하나 이상의 할로젠, CN, OH, C_1-C_6 알콕시, 카복시 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 아실; 카복시; C_1-C_6 알콕시카보닐; 또는 C_1-C_6 알킬설폰일이고;
- [31] R^3 는 H, 할로젠, OH, C_1-C_6 알콕시, NH_2 , C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노, NO_2 또는 CN이고;
- [32] R^4 는 H, 할로젠, OH, C_1-C_6 알콕시, NH_2 , C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노, NO_2 또는 CN이고;
- [33] A^1 은 중수소, 할로젠, OH, C_1-C_3 알콕시,  및 C_1-C_3 알킬로 구성된 군으

로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 부분 불포화 또는 포화 C_3-C_7 사이클로알킬이고; 상기 하나 이상의 치환기는 동일하거나 또는 상이한 탄소에 결합할 수 있고, 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 C_1-C_3 알킬은 임의로 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C_3-C_4 사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

- [34] A^2 는 H, 할로젠, OH, CN 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [35] A^3 는 H, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노 또는 디(C_1-C_6 알킬)아미노이고;
- [36] * 및 **로 표시된 탄소 원자는 하나 이상의 중수소로 임의로 치환되;

- [37] 화학식 I의 화합물은 이 아니다.

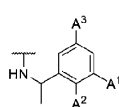


- [38] 상기 화학식 I에서, Z¹은 N 또는 CH이다. Z³는 N 또는 CH이다. 일 구체예에서, Z¹은 N이고, Z³는 N 또는 CH일 수 있다. 일 구체예에서, Z¹은 CH이고, Z³는 N 또는 CH일 수 있다.
- [39] 화학식 I에서, Z²는 N 또는 CR^a이다. Z²는 CR^a이고, Z⁴는 CH일 수 있다. Z²는 CR^a이고, Z⁴는 N일 수 있다. 대안적으로, Z²는 N이고, Z⁴는 CH일 수 있다.
- [40] 상기 R^a는 H, 할로젠, OH, CN, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 디(C₁-C₆ 알킬)아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 티오알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇ 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬, 또는 N, O 또는 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴이다. 일 구체예에서, R^a는 H, 할로젠, OH, CN, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, 디(C₁-C₆ 알킬)아미노, 또는 C₁-C₆ 알킬일 수 있다. 일 구체예에서, R^a는 C₃-C₇ 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬, 또는 N, O 또는 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴일 수 있다. 예컨대, 상기 4원 내지 7원 헤테로사이클릴은 N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴일 수 있다. 예컨대, 상기 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 모르폴린일, 피페리딘일, 피페라진일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 또는 옥세탄일일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 상기 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 모르폴린일일 수 있다. 일 구체예에 있어서, R^a는 H, F, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -CH₃ 또는  일 수 있다.

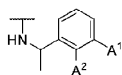
- [41] 상기 화학식 I에서, R⁴는 H, 할로젠, OH, C₁-C₆ 알콕시, NH₂, C₁-C₆ 알킬아미노, 디(C₁-C₆ 알킬)아미노, NO₂ 또는 CN이다. 일 구체예에 있어서, R⁴는 H 또는 할로젠일 수 있다. 예를 들면, R⁴는 H 또는 F일 수 있다.
- [42] 일 구체예에서, 화학식 I의 피리다진온/피리딘온 코어에 결합되는 N 함유 고리는 임의의 치환기로 치환되지 않을 수 있다. 일 구체예에서, Z⁴는 N이고, Z²는 CH일 수 있다. 또한, Z⁴는 CH이고, Z²는 N일 수 있다. 일 구체예에서, Z⁴는 CH이고, Z²는 CR^a이고, R^a 및 R⁴가 모두 H일 수 있다.

[43] 대안적으로, 화학식 I의 피리다진온/피리딘온 코어에 결합되는 N 함유 고리에 하나 이상의 치환기 R^a 및/또는 R^4 가 도입될 수 있다. 예컨대, R^a 가 할로젠, OH, CN, C_1 - C_6 알콕시, 아미노, C_1 - C_6 알킬아미노, 디(C_1 - C_6 알킬)아미노, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬, 또는 N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고; R^4 는 H 또는 할로젠일 수 있다. 예컨대, R^a 는 H이고, R^4 는 할로젠일 수 있다. 일 구체예에 있어서, Z^2 및 Z^4 는 각각 CH이고, R^4 는 H 또는 할로젠일 수 있다.

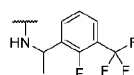
[44] 상기 화학식 I에서, R^1 은 H; D; 할로젠; OH; CN; 하나 이상의 중수소, OH, 옥소(=O) 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; $-NR^A R^B$; $-OR^A$; 부분 불포화 또는 포화 C_3 - C_7 사이클로알킬; 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴; 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴; 또는



R^a 로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 예컨대, R^A 및 R^B 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 여기서, A^1 , A^2 및 A^3 는 각각 이하에 설명된 바와 같다. 일 구체예에 있어서, R^1 은 H; D; 할로젠; CN; 하나 이상의 중수소, OH, 옥소(=O) 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 부분 불포화 또는 포화 C_3 - C_7 사이클로알킬; C_6 - C_{10} 아릴; 또는



CD_3 , CF_3 , $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 페닐, 또는



일 수 있다. 예컨대, R^1 은 H, D, F, Br, Cl, CN, 메틸, 에틸, CD_3 , CF_3 , $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 페닐, 또는 일 구체예에서, R^1 은 CN일 수 있다. 일 구체예에서, R^1 은 OH로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 예컨대, R^1 은 $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ 또는 $-C(OH)(CH_3)_2$ 일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, R^1 은 할로젠으로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 예컨대, R^1 은 CF_3 일 수 있다. 일 구체예에서, R^1 은 옥소(=O)로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 예컨대, R^1 은 $-C(=O)CH_3$ 일 수 있다. 일 구체예에서, R^1 에 포함된 탄소 원자 또는 R^1 이 결합된 탄소 원자 중 하나 이상은 하나 이상의 중수소로 치환될 수 있다. 예컨대, R^1 은 D 또는 CD_3 일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

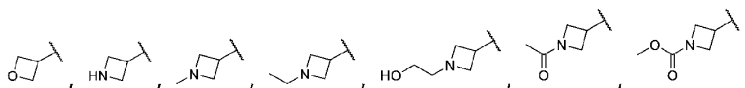
[45] 상기 화학식 I에서, R^2 는 H; 하나 이상의 중수소, OH, C_1 - C_6 알콕시 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3 - C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬이다. 일 구체예에서, R^2 는 하나 이상의 중수소, OH, C_1 - C_6 알콕시 또는 할로젠

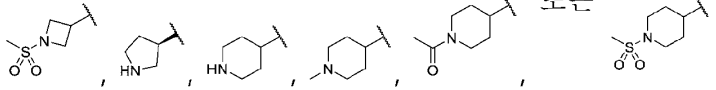
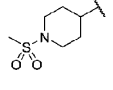
으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 예컨대, R^2 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시- C_1-C_6 알킬일 수 있다. 이 경우, 상기 알킬 잔기에 포함된 하나 이상의 탄소 원자는 하나 이상의 중수소로 치환될 수 있다. 대안적으로, R^2 는 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴일 수 있다. 또한, R^2 는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3-C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬일 수 있다. 예컨대, R^2 는 하나 이상의 할로젠(예컨대, F)으로 임의로 치환된 C_3-C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬일 수 있다. 일 구체예에서, R^2 에 포함된 탄소 원자 중 하나 이상은 하나 이상의 중수소로 치환될 수 있다.

[46] 상기 R^2 의 정의에서, R^{21a} 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 하나 이상의 할로젠, CN, OH, C_1-C_6 알콕시, 카복시 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 아실; 카복시; C_1-C_6 알콕시카보닐; 또는 C_1-C_6 알킬설폰닐이다. 일 구체예에서, R^{21a} 는 하나 이상의 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬; C_1-C_4 아실; C_1-C_4 알콕시카보닐; 또는 C_1-C_4 알킬설폰닐일 수 있다. 일 구체예에서, R^{21b} 는 할로젠일 수 있다.

[47] 일 구체예에서, R^2 는 하나 이상의 중수소 또는 OH로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 일 구체예에서, R^2 는 R^{21a} 로 임의로 치환된 옥세탄일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 모르폴린일 또는 피페라진일 수 있다. 일 구체예에서, R^2 는 1 내지 3개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다.

[48] 예컨대, R^2 는 $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, 사이클로프로필, , 사이클로부틸,

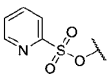


[49]  또는  일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

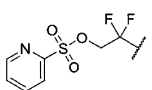
[50] 상기 화학식 I에서, R^3 는 H, 할로젠, OH, C_1-C_6 알콕시, NH_2 , C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노, NO_2 또는 CN이다. 일 구체예에서, R^3 는 H 또는 할로젠일 수 있다. 예를 들면, R^3 는 H 또는 Cl일 수 있다.

[51] 일 구체예에서, 화학식 I의 피라졸/트리아졸 고리에는 하나 이상의 치환기 R^2 및/또는 R^3 가 도입될 수 있다. 예컨대, R^2 는 하나 이상의 중수소, OH, C_1-C_6 알콕시 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3 은 H일 수 있다. 예컨대, R^2 는 하나 이상의 중수소, OH, C_1-C_6 알콕시 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알

킬이고, R^3 은 할로젠일 수 있다. 예컨대, R^2 는 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3-C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬이고; R^3 는 H일 수 있다. 예컨대, R^2 는 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3-C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬이고; R^3 는 할로젠일 수 있다. 이 경우, R^{21a} 및 R^{21b} 는 위에서 설명한 바와 같고, 위에서 설명한 R^2 및 R^3 의 구체적인 예시가 동일하게 적용될 수 있다.

[52] 상기 화학식 I에서, A^1 은 중수소, 할로젠, OH, C_1-C_3 알콕시,  및 C_1-C

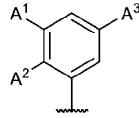
$_3$ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 부분 불포화 또는 포화 C_3-C_7 사이클로알킬이다. 상기 하나 이상의 치환기는 동일하거나 또는 상이한 탄소에 결합할 수 있다. 상기 하나 이상의 치환기로서, 2개의 C_1-C_3 알킬이 동일 탄소 원자에 결합되는 경우, 임의로 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C_3-C_4 사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일 구체예에 있어서, A^1 은 중수소, F, OH 및 C_1-C_3 알콕시 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택된 2개 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 상기 C_1-C_3 알킬은 2개가 동일 탄소 원자에 결합하여 C_3-C_4 사이클릭 고리를 형성하는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 예를 들면, A^1 은 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CH_2OH$, $-CF_2CD_2OH$, $-CF_2CH_2OCH_3$, , ,  또는  일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

예를 들면, A^1 은 사이클로부틸 또는 사이클로부텐일 수 있다. 예를 들면, A^1 은  일 수 있다.

[53] 상기 화학식 I에서, A^2 는 H, 할로젠, OH, CN 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일 구체예에서, A^2 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_4 알킬일 수 있다. 예를 들면, A^2 는 H, F, Cl 또는 $-CH_3$ 일 수 있다.

[54] 상기 화학식 I에서, A^3 는 H, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노 또는 디(C_1-C_6 알킬)아미노이다. 일 구체예에서, A^3 은 H 또는 아미노일 수 있다.

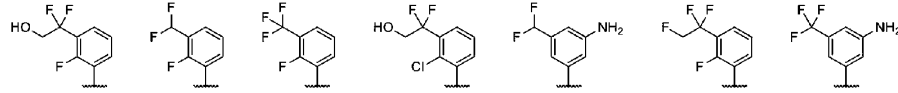
[55] 일 구체예에 있어서, 화학식 I 중



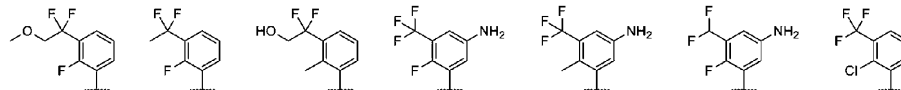
은 하기 구조로부터 선택될 수 있

다.

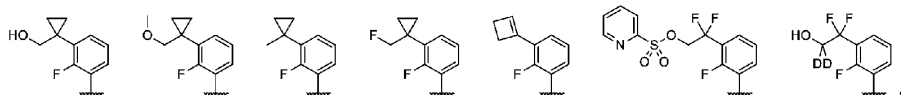
[56]



[57]



[58]



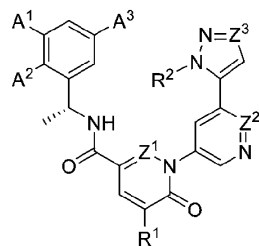
[59] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에서, 하나 이상의 탄소 원자는 하나 이상의 중수소로 치환될 수 있다. 화학식 I의 R^1 , R^2 및/또는 A^1 은 하나 이상의 중수소를 포함할 수 있다. 또한, 화학식 I 중 * 및 ** 표시된 탄소 원자 중 하나 이상은 하나 이상의 중수소로 임의로 치환될 수 있다. 상기 중수소 치환은 보다 높은 대사 안정성에서 기인한 치료적 잇점, 예컨대 체내 반감기의 증가 및/또는 투여 용량의 감소를 제공할 수 있다. 이외의 각 치환기에 포함된 수소에서도 용어 "중수소"가 별도로 기재되어 있지 않더라도 이를 배제하는 것은 아니며, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해하여야 한다.

[60]

[61] 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 I으로 표시되는 화합물은 하기 화학식 I-1으로 표시되는 화합물일 수 있다.

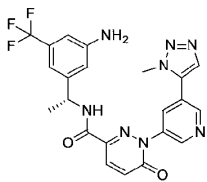
[62] [화학식 I-1]

[63]



[64] Z^1 및 Z^3 은 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[65] Z^2 는 N 또는 CR^a 이고;

- [66] R^a 는 H, 할로젠, OH, CN, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 티오알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [67] R^1 은 H, 할로젠, OH, CN, 하나 이상의 중수소 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-NR^A R^B$, $-OR^A$, C_3-C_6 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;
- [68] R^A 및 R^B 는 각각 독립적으로 R^a 로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [69] R^2 는 H, 또는 하나 이상의 중수소 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [70] A^1 은 할로젠, OH, C_1-C_3 알콕시 및 C_1-C_3 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 상기 하나 이상의 치환기는 동일하거나 또는 상이한 탄소에 결합할 수 있고, 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 C_1-C_3 알킬은 임의로 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C_3-C_4 사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [71] A^2 는 H, 할로젠, OH, CN 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [72] A^3 는 H 또는 아미노이되,
- [73] 화학식 I-1의 화합물은  이 아니다.

- [74] 화학식 I-1에서, Z^1 및 Z^3 은 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.
- [75] 화학식 I-1에서, Z^2 는 N 또는 CR^a 이다. 이 경우, R^a 은 H, 할로젠, OH, CN, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 티오알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일례로, R^a 은 H, 할로젠, OH, CN, 또는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 일례로, R^a 는 H, 할로젠 또는 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 예컨대, R^a 는 H, F, $-CH_3$ 일 수 있다.
- [76] 일 구체예에 따르면, 본 발명의 화학식 I-1에서, Z^1 은 N이고, Z^2 는 CR^a 이고, Z^3 은 N 또는 CH일 수 있다. 이 경우, R^a 은 H, 할로젠, OH, CN, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 티오알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 예컨대, R^a 은 H, 할로젠, OH, CN, 또는 C_1-C_6 알킬일 수 있고, 예컨대 H일 수 있다. 예컨대, Z^1 은 N이고, Z^2 는 CH이고, Z^3 은 N일 수 있다. 또한, Z^1 은 N이고, Z^2 는 CH이고, Z^3 은 CH일 수 있다.
- [77] 일 구체예에 따르면, 본 발명의 화학식 I-1에서, Z^1 은 CH이고, Z^2 는 CR^a 이고, Z^3 은 N 또는 CH일 수 있다. 이 경우, R^a 은 H, 할로젠, OH, CN, 치환 또는 비치환된

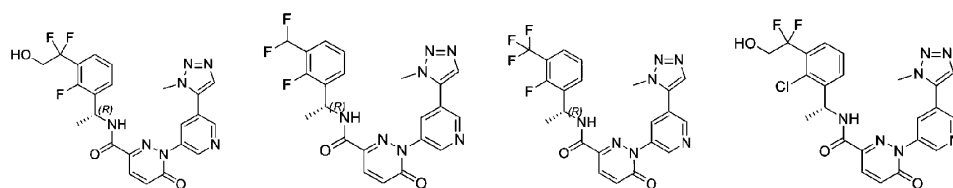
- C₁-C₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 티오알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 예컨대, R^a은 H, 할로젠, OH, CN, 또는 C₁-C₆ 알킬일 수 있고, 예컨대 H일 수 있다. 예컨대, Z¹은 CH이고, Z²는 CH이고, Z³는 N일 수 있다. 또한, Z¹, Z² 및 Z³가 모두 CH일 수 있다.
- [78] 일 구체예에 따르면, 본 발명의 화학식 I-1에서, Z¹ 및 Z²는 모두 N이고, Z³는 CH일 수 있다. 또한, Z¹, Z² 및 Z³가 모두 N일 수 있다.
- [79] 본 발명의 화학식 I-1에서, R¹은 H, 할로젠, OH, CN, 하나 이상의 중수소 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -NR^AR^B, -OR^A, C₃-C₆ 사이클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 이 경우, R^A 및 R^B는 각각 독립적으로 R^a로 임의로 치환된 C₁-C₆알킬일 수 있고, R^a는 앞서 기술한 바와 같다. 예컨대, R^a는 H, 할로젠, OH, CN, 또는 C₁-C₆ 알킬일 수 있다.
- [80] 일 구체예에서, R¹은 H, 할로젠, OH, CN, 하나 이상의 중수소 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 일 구체예에서, R¹은 H, 할로젠, CN, 하나 이상의 중수소 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₃알킬 또는 C₃-C₅ 사이클로알킬일 수 있다. 예컨대, R¹이 H, F, Cl, Br, CN, 메틸 또는 사이클로프로필일 수 있다.
- [81] 본 발명의 화학식 I-1에서, R²는 H, 또는 임의로 하나 이상의 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일 구체예에서, R²가 임의로 하나 이상의 중수소로 치환된 C₁-C₃알킬일 수 있다. 예컨대, R²가 -CH₃, -CD₃ 또는 -CH₂CH₃일 수 있다.
- [82] 상기 R¹ 및 R²가 하나 이상의 중수소로 치환된 알킬인 경우, 보다 높은 대사 안정성에서 기인한 치료적 잇점, 예컨대 체내 반감기의 증가 및/또는 투여 용량의 감소를 제공하는 측면에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 화학식 I-1에서 R¹ 및 R² 이외의 치환기에 포함된 수소에서도 용어 “중수소”가 별도로 기재되어 있지 않더라도 이를 배제하는 것은 아니며, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해하여야 한다.
- [83] 본 발명의 화학식 I-1에서, A¹은 할로젠, OH 및 C₁-C₃ 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 상기 A¹에서 화학적으로 안정하고 원하는 활성을 나타내는 한 치환기의 개수에 제한은 없으며, 예컨대, C₁-C₆ 알킬은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 하나 이상의 치환기는 서로 상이하거나 동일할 수 있다. 또한, 상기 하나 이상의 치환기는 동일하거나 또는 상이한 탄소에 결합할 수 있다. 예컨대, A¹이 2개의 F 및 1개의 OH로 치환된 에틸인 경우, 2개의 F가 동일한 탄소에, 1개의 OH가 상이한 탄소에 결합하여 -CF₂CH₂OH를 형성할 수 있다. 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 C₁-C₃ 알킬은 임의로 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₄ 사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

- [84] 일 구체예에 따르면, 본 발명의 화학식 I-1에서, A¹은 F, OH 및 메톡시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 2개 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₃ 알킬일 수 있다. 예컨대, 상기 C₁-C₃ 알킬은 메틸 또는 에틸일 수 있고, 동일 탄소 원자에 치환된 2개의 F, 및 선택적으로 동일 또는 상이한 탄소 원자에 치환된 하나의 F, OH 및 메톡시를 갖는 것일 수 있다. 예컨대, A¹은 -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CF₂CH₂F, -CF₂CH₂OH 및 -CF₂CH₂OCH₃일 수 있다.
- [85] 본 발명의 화학식 I-1에서, A²는 H, 할로젠, OH, CN 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일 구체예에 따르면, A²는 H, 할로젠 또는 C₁-C₃ 알킬일 수 있다. 예컨대, A²는 H, F, Cl 또는 -CH₃일 수 있다.
- [86] 본 발명의 화학식 I-1에서, A³는 H 또는 아미노일 수 있다. 일 구체예에서, A³는 H일 수 있다. 대안적으로, A³는 아미노일 수 있다.
- [87] 일 구체예에서, 본 발명의 화학식 I-1에서, A¹은 할로젠, OH 및 C₁-C₃ 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, A²는 H, 할로젠, OH, CN 또는 C₁-C₆ 알킬이고, A³는 H일 수 있다. 이 경우, A¹은 F, OH 및 메톡시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 2개 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₃ 알킬일 수 있다. 예컨대, A¹이 -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CF₂CH₂F, -CF₂CH₂OH 및 -CF₂CH₂OCH₃일 수 있다. 이 경우, A²는 H, 할로젠 또는 C₁-C₃ 알킬일 수 있다. 예컨대, A²는 H, F, Cl 또는 -CH₃일 수 있다.
- [88] 일 구체예에 따르면, 본 발명의 화학식 I-1에서, A¹이 2개 이상의 F로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, A²가 H, 할로젠 또는 C₁-C₃ 알킬이고, A³가 아미노일 수 있다. 이 경우, A¹은 -CHF₂ 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, 상기 A²는 H, F, CH₃일 수 있다.

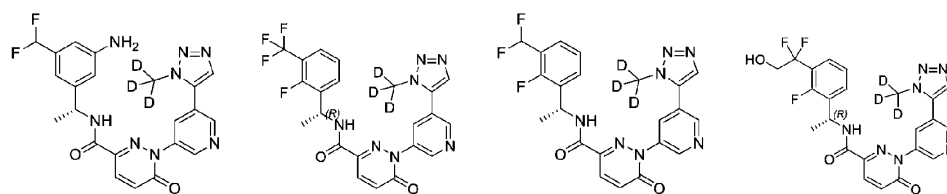
[89]

- [90] 일 구체예에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다:

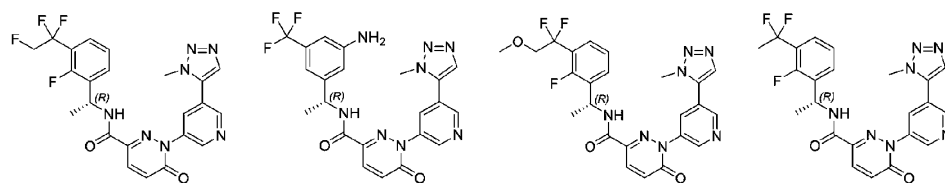
[91]



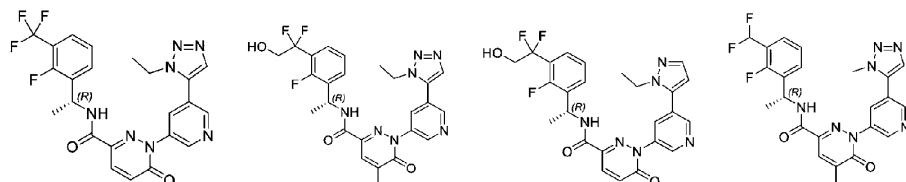
[92]



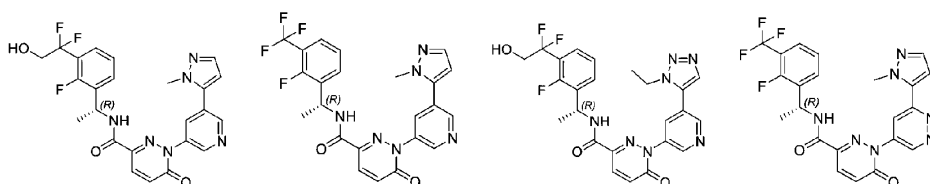
[93]



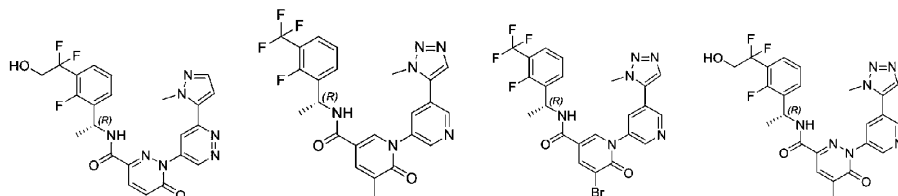
[94]



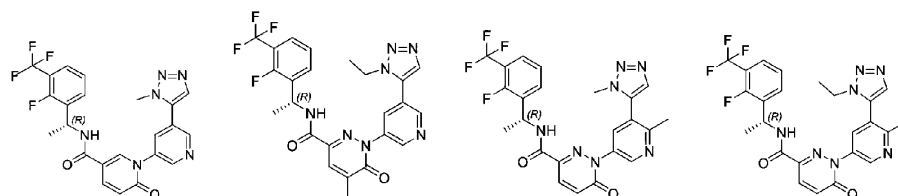
[95]



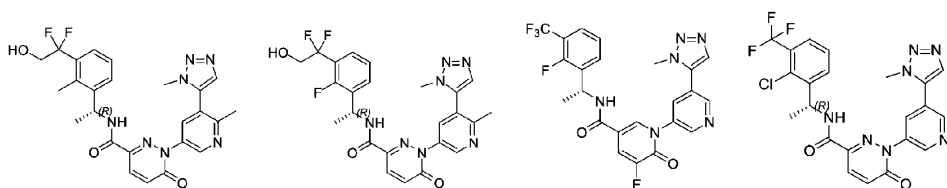
[96]



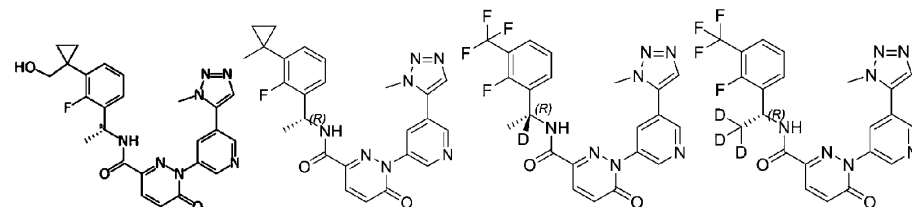
[97]



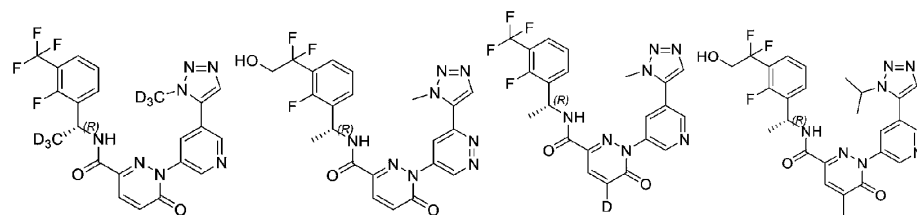
[98]



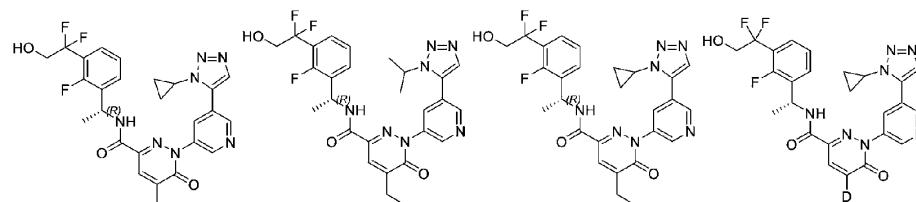
[99]



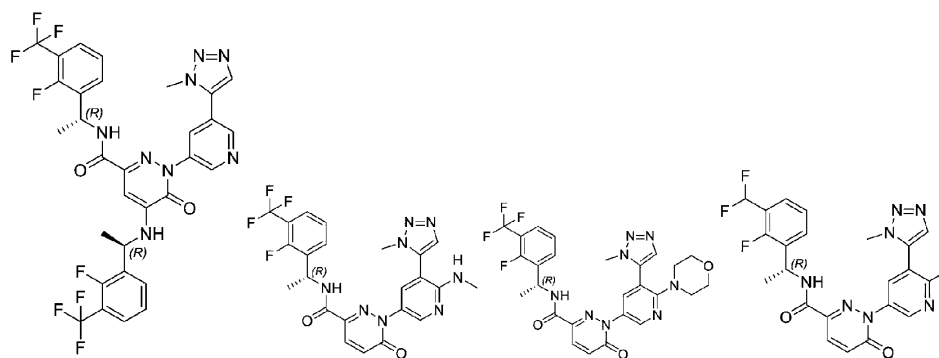
[100]



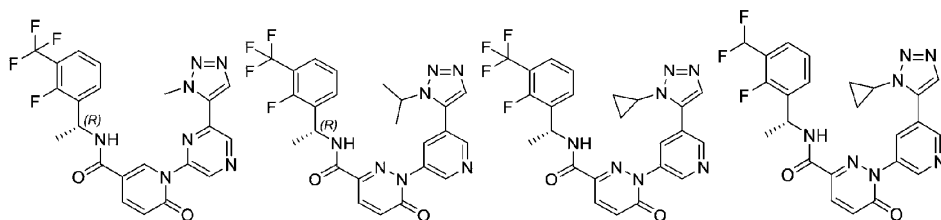
[101]



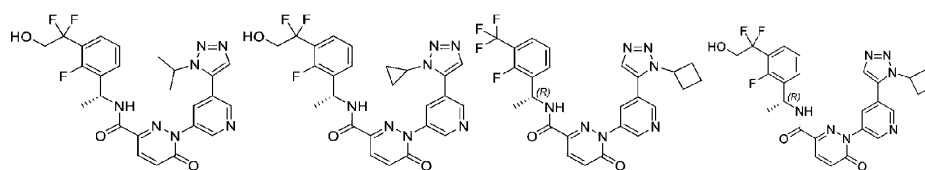
[102]



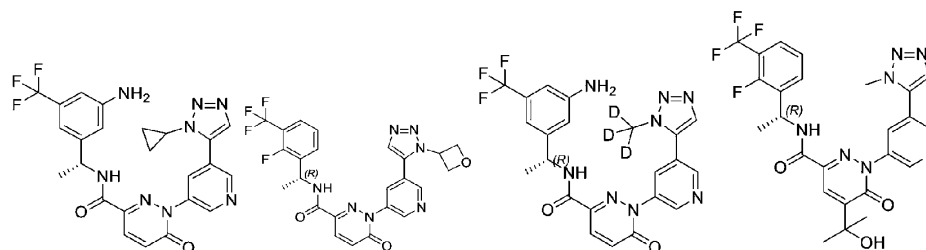
[103]



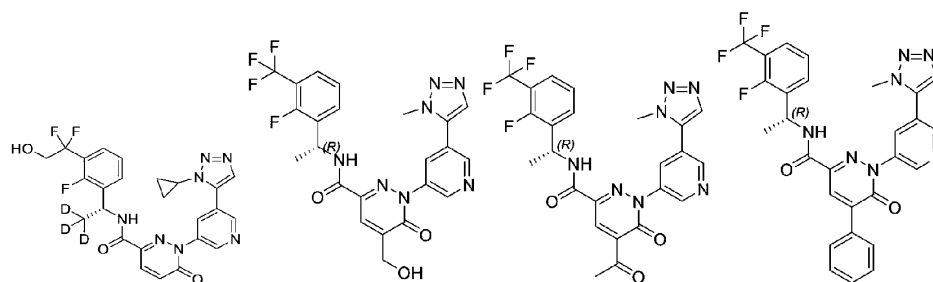
[104]



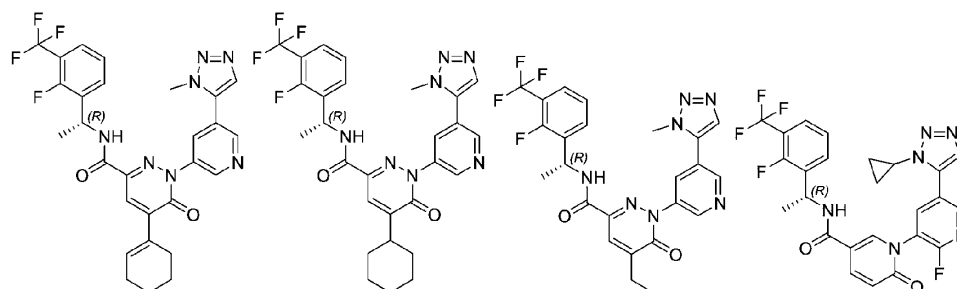
[105]



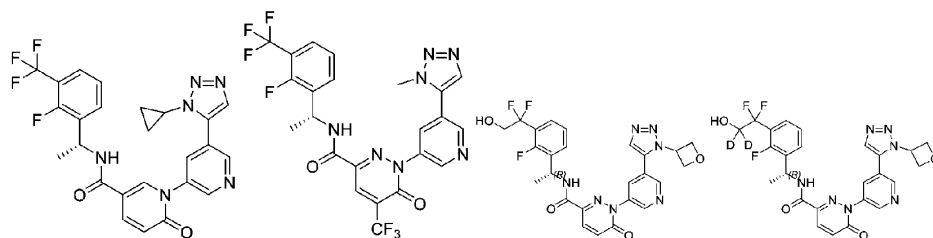
[106]



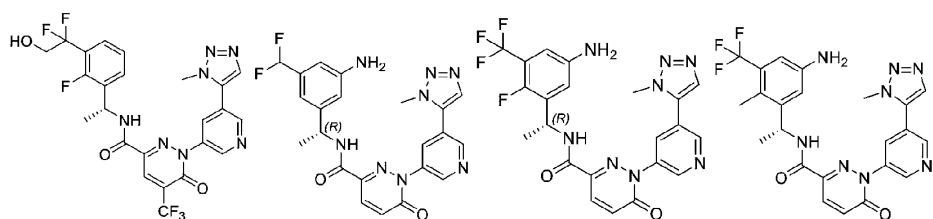
[107]



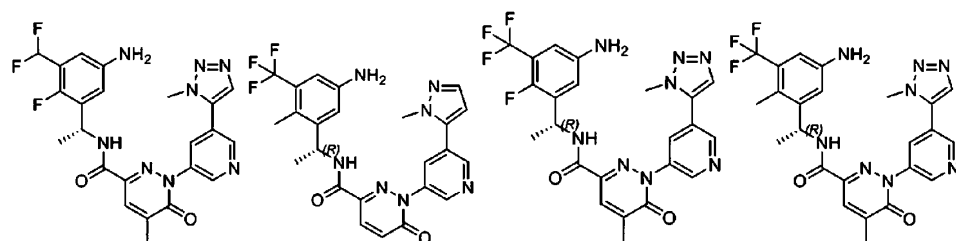
[108]



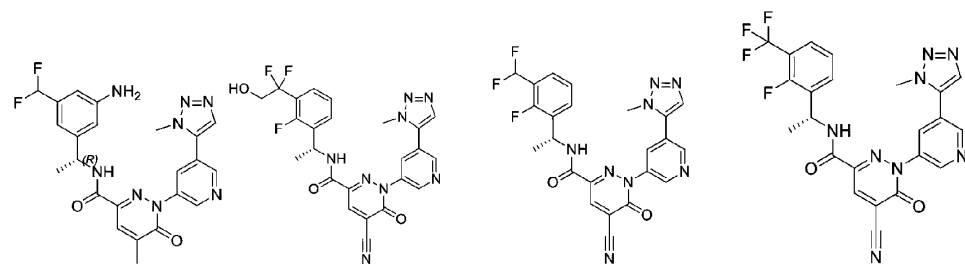
[109]



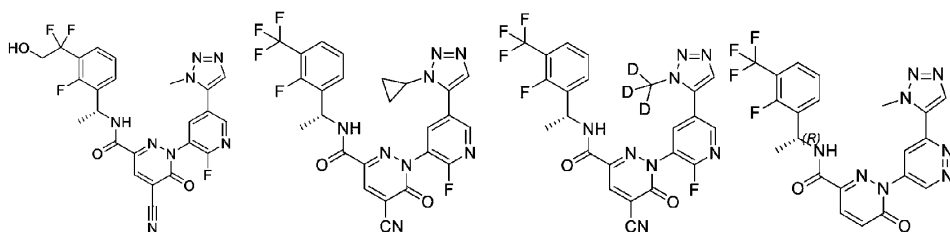
[110]



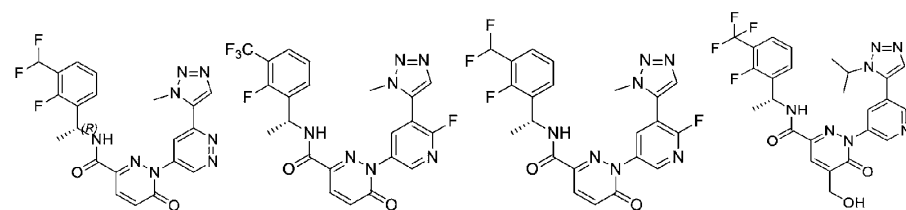
[111]



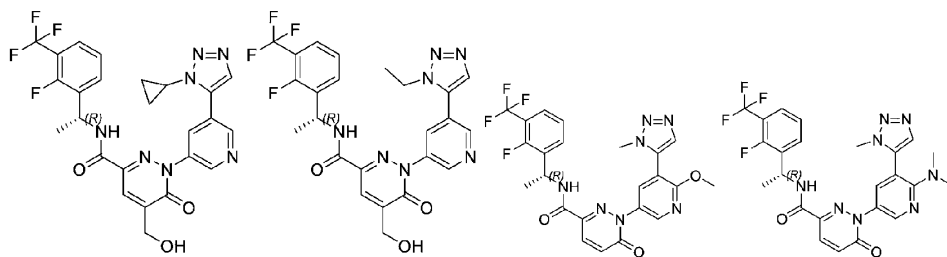
[112]



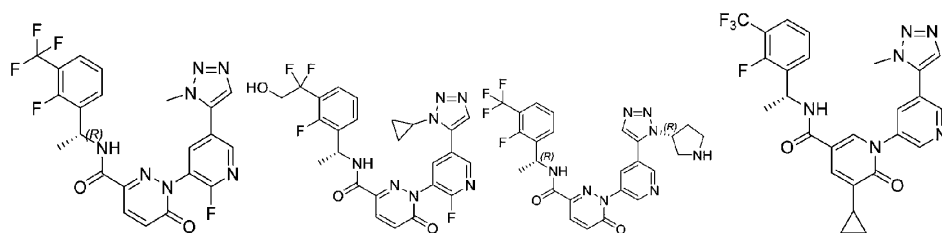
[113]



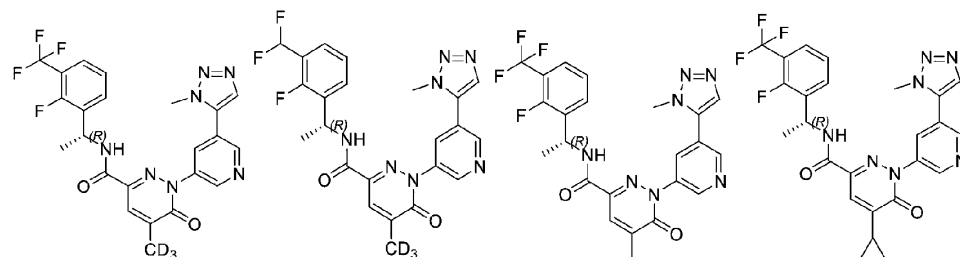
[114]



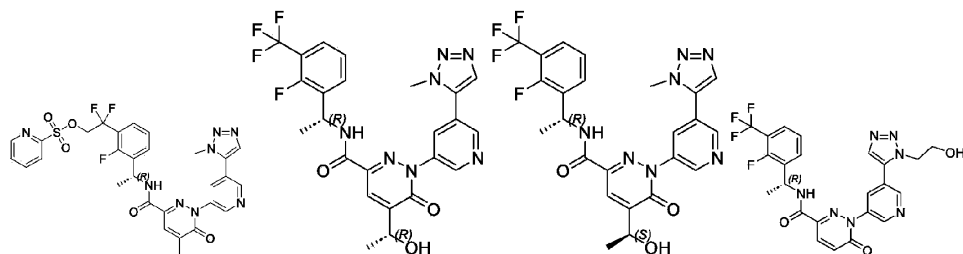
[115]



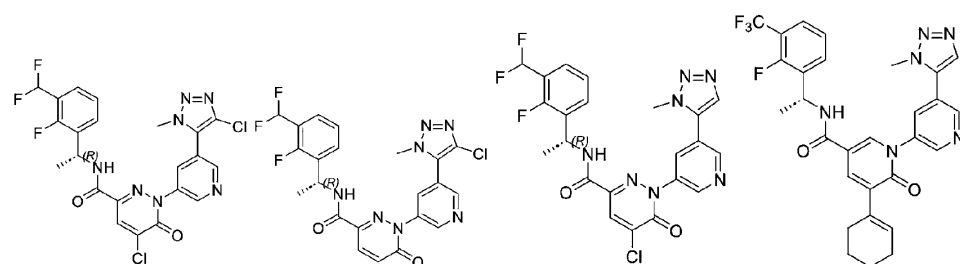
[116]



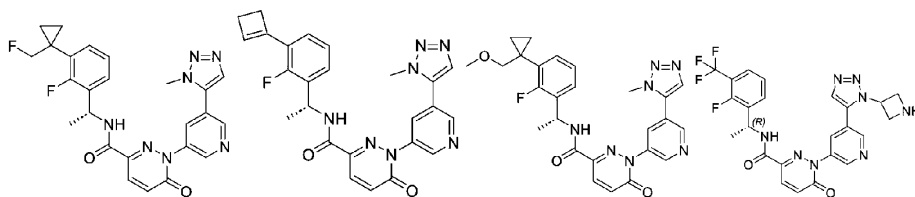
[117]



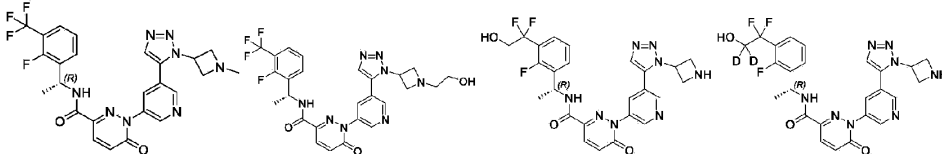
[118]



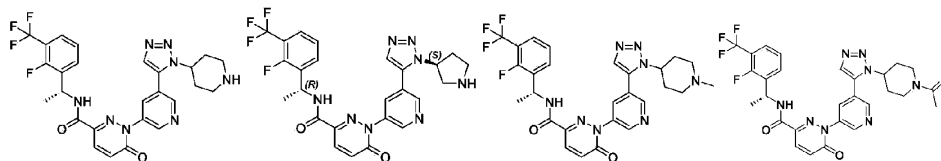
[119]



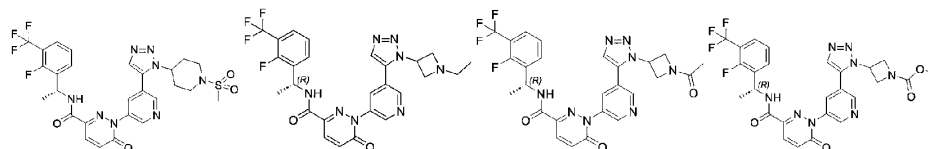
[120]



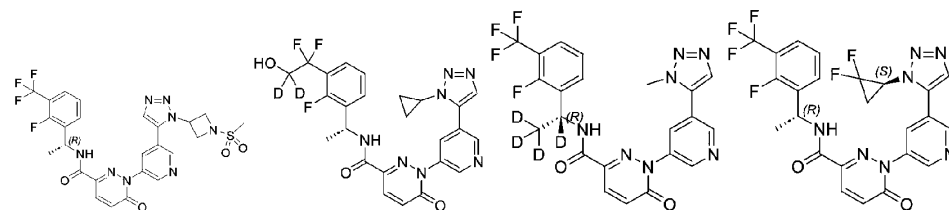
[121]



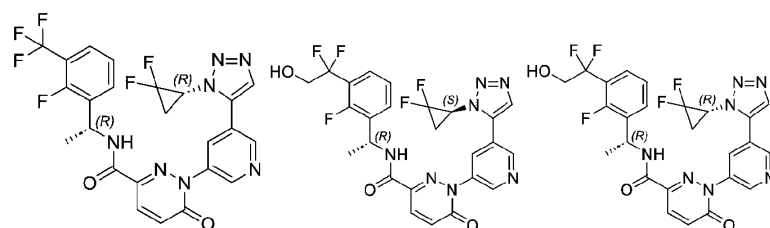
[122]



[123]



[124]



[125] 정의

[126] 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미를 가지며, 달리 언급되지 않으면, 약리학, 약품 제조학, 질량 분광법, NMR, HPLC, 생화학 등의 종래 기술을 기초로 종래의 측정 방법, 제조 방법, 종래의 성분 또는 물질이 사용된다.

[127] 본원 명세서에 기술되고 예시된 각각의 구현예의 개별적 특징 및 구성 요소는 본 개시의 범위 또는 사상을 벗어나지 않으면서, 임의의 다른 구현예의 특징 및 구성 요소와 함께 조합될 수 있다.

[128] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, "또는"과 "및"은 "및/또는"을 의미한다. 용어 "포함하다" 및 "포함된"은 개방형의 의미로서, 화합물, 조성물 또는 방법이 열거된 특정 또는 성분 이외에 추가의 특징 또는 성분을 포함할 수 있음을 의미한다. 본 명세서의 기재내용 및 청구항 전체에 걸쳐, 단수는 문맥상 달리 요구하지 않는 한 복수를 포함한다. 특히, 부정 관사가 사용되는 경우, 문맥상 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서는 단수뿐만 아니라 복수를 고려하는 것으로 이해되어야 한다.

[129] 본 명세서에서, 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다. 본 명

세서에서, 용어 "약"을 이용하여 표시된 수치는 해당 수치의 $\pm 20\%$, 바람직하게는 해당 수치의 $\pm 10\%$ 의 범위를 지칭할 수 있다.

- [130] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것과, 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 일례로, 용어 "임의로 치환된"은 명시된 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 경우를 모두 포함하는 것을 의미한다.

[131]

[132] **화합물**

- [133] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 완전 포화된 분지형 또는 비분지형 (또는 직쇄 또는 선형) 탄화수소를 말한다. 상기 알킬은 치환 또는 비치환된 알킬기일 수 있다. 본원에서 용어 "알킬"은 예컨대, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_3 알킬 등을 지칭할 수 있다. 상기 C_1 - C_6 알킬은 C_1 내지 C_6 , C_1 내지 C_5 , C_1 내지 C_4 , C_1 내지 C_3 , 또는 C_1 내지 C_2 인 알킬기일 수 있다. 상기 알킬의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, iso-아밀, 또는 n-헥실일 수 있다.

- [134] 본 명세서에서 용어 "알콕시"는 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 잔기가 산소에 의해 다른 화학 구조에 연결되는 치환기를 나타낸다. 본원에서 용어 "알콕시"는 예컨대, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_3 알콕시 등을 지칭할 수 있다. 상기 알콕시는 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 및 부톡시, 또는 이소프로톡시, 이소부톡시, 및 t-부톡시와 같이 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.

- [135] 본 명세서에서 용어 "티오알콕시"는 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 잔기가 황에 의해 다른 화학 구조에 연결되는 치환기를 나타낸다.

- [136] 본 명세서에서 용어 "사이클로알킬"은 명시된 수의 탄소원자를 고리 원소로서 갖는 포화 탄화수소 고리를 말한다(즉, C_3 - C_6 사이클로알킬은 고리 원소로서 3, 4, 5 또는 6개의 탄소원자를 갖는 사이클로알킬기를 말한다). 본원에서 용어 "사이클로알킬"은 예컨대, C_3 - C_6 사이클로알킬, C_3 - C_5 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_4 사이클로알킬을 지칭할 수 있다. 상기 사이클로알킬은 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실일 수 있다. 상기 사이클로알킬이 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 경우 "부분 불포화" 사이클로알킬로 지칭하지만, 이는 아릴 고리는 포함하지 않는다.

- [137] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠"은 주기율표의 17족에 속하는 원자를 말한다. 할로젠 원자는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드 등을 포함하며, 할로젠으로 구성된 1가 작용기를 의미하는 용어 "할로"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

- [138] 본 명세서에서 사용된 용어 "시아노"는 -CN으로서, 탄소 원자와 질소 원자 사이에 삼중결합으로 이루어진 작용기를 말한다.

- [139] 본 명세서에서 사용된 용어 "하이드록시"는 -OH 기능기(수산기)를 말한다.
- [140] 본 명세서에서 사용된 용어 "옥소"는 이중 결합된 산소 치환기(=O)를 말한다.
- [141] 본 명세서에서 사용된 용어 "아실"은 알킬 치환기 중 치환된 탄소가 옥소로 치환된 치환기를 말한다. 예를 들면, C₁ 아실은 포르밀(-C(=O)H), C₂ 아실은 아세틸(-C(=O)CH₃)를 말한다.
- [142] 본 명세서에서 사용된 용어 "카복시"는 -COOH를 말한다.
- [143] 본 명세서에서 사용된 용어 "카보닐"은 -C(=O)-의 2가 치환기를 말한다.
- [144] 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시카보닐"은 카보닐의 한쪽 결합선이 알콕시로 치환된 치환기(-C(=O)-알콕시)를 말한다.
- [145] 본 명세서에서 사용된 용어 "아미노"는 -NH₂를 의미한다.
- [146] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬아미노"는 -NH₂ 중 하나의 H가 알킬로 치환된 것을 의미한다.
- [147] 본 명세서에서 사용된 용어 "디(알킬)아미노"는 -NH₂의 2개의 H가 모두 알킬로 치환된 것을 의미한다. 치환된 2개의 알킬은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.
- [148] 본 명세서에서 사용된 용어 "설폰일"은 -SO₂-의 2가 치환기를 말한다.
- [149] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬설폰일"은 설폰일의 한쪽 결합선이 알킬로 치환된 1가 치환기(-SO₂-알킬)를 말한다.
- [150] 본 명세서에서 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소 고리로서 고리가 하나 이상의 탄소 고리에 융합된 그룹도 포함한다. 예컨대, 아릴은 C₆ 내지 C₁₀ 아릴기일 수 있다. 아릴은 페닐, 나프틸, 또는 테트라하이드로나프틸일 수 있다.
- [151] 본 명세서에서, 용어 "헤테로아릴"은 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 고리-형성 원자로서 포함하는 헤테로사이클릭 방향족기를 의미한다. 헤테로아릴이 고리에 N, B 또는 P를 포함할 경우, 헤테로아릴의 N, B 또는 P가 다른 잔기에 연결될 수 있다. 상기 헤테로아릴은 2 이상의 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 축합된 형태도 포함될 수 있다. 상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자, 1개 내지 3개의 헤테로원자, 1개 또는 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 상기 헤테로아릴은 5개 내지 10개, 또는 5개 내지 6개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티오펜일, 퓨란일, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트리아진일 등을 포함할 수 있다.
- [152] 본 명세서에서, 용어 "헤테로사이클릴"은 다른 언급이 없으면, B, N, O, S, Si 및 P로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 명시된 수의 고리 원소를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 또는 부분 불포화 고리 시스템을 지칭한다(즉, 3원 내지 7원 헤테로사이클릴은 헤테로원자를 포함하여 3, 4, 5, 6 또는 7개의 고리원소를 갖는 헤테로사이클릴이기를 말한다). 헤테로사이클릴이 고

리에 N, B 또는 P를 포함할 경우, 헤테로사이클릴의 N, B 또는 P가 다른 잔기에 연결될 수 있다. 폴리사이클릭 헤테로사이클릴은 2 이상의 헤테로사이클릴 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 가교 또는 축합되거나, 또는 스피로 형태도 포함할 수 있다. 상기 헤테로사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자, 1개 내지 3개의 헤테로 원자, 1개 또는 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 예컨대, 상기 헤테로원자는 N 또는 O일 수 있다. 또한, 상기 헤테로사이클릴은 5개 내지 10개, 4개 내지 7개, 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 예컨대, 상기 헤테로사이클릴은 비제한적으로 모르폴린, 옥세탄, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 옥산일 등을 포함할 수 있다.

- [153] 본 명세서에서 사용된 용어 "중수소"는 질량수가 2인 수소의 동위원소로서, 중수소 또는 듀테륨(deuterium), 또는 약어 "D"로 지칭된다. 용어 "중수소화된" 및 "중수소로 치환된"은 해당 치환기에 포함된 수소의 전체 또는 일부가 중수소(deuterium)로 대체된 모이어티 또는 화합물을 지칭하는 것으로 상호교환적으로 사용된다.
- [154] 상기 "치환 또는 비치환된"의 용어 "치환"은 유기 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자를 다른 원자단으로 치환하여 유도체를 형성한 경우 수소 원자 대신에 도입되는 것을 말하고, "치환기"는 도입된 원자단을 말한다. 별도로 한정 없는 경우, 치환기는 예를 들어, 할로젠 원자, 할로젠 원자로 치환된 C₁-C₆의 알킬기(예: CCF₃, CHCF₂, CH₂F, CCl₃ 등), C₁-C₆의 알콕시, C₂-C₆의 알콕시알킬, 하이드록시기, 아민기, 이민기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 아미디노기, 히드라진, 히드라존, 카르복실기나 그의 염, 설폰일기, 설파모일(sulfamoyl)기, 설폰산기나 그의 염, 인산이나 그의 염, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₂₀ 헤테로알킬기, C₆-C₂₀ 아릴기, C₆-C₂₀ 아릴알킬기, C₆-C₂₀ 헤테로아릴기, C₇-C₂₀ 헤테로아릴알킬기, C₆-C₂₀ 헤테로아릴옥시기, C₆-C₂₀ 헤테로아릴옥시알킬기, 및 C₆-C₂₀ 헤테로아릴알킬기 등일 수 있다.
- [155] 본 명세서에서, 치환기의 조합이 하나의 기, 예를 들어, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬 등과 같이 지칭될 경우, 일반적으로 마지막으로 언급된 기가 분자의 마지막에 부착된 원자를 함유한다.
- [156] 본 명세서에서 "-"는 치환기가 화합물의 나머지 잔기에 결합하는 위치를 나타내기 위해 사용된다. 예컨대, 치환기의 말단에 -가 표시된 경우, 그 말단이 화합물의 나머지 잔기에 결합됨을 의미한다. 또한, 2개 이상의 치환기가 "-"로 연결된 경우, "-" 직전의 치환기가 "-" 직후의 치환기의 치환 가능한 원자에 결합됨을 의미한다.
- [157] 본 명세서에서 사용된 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비

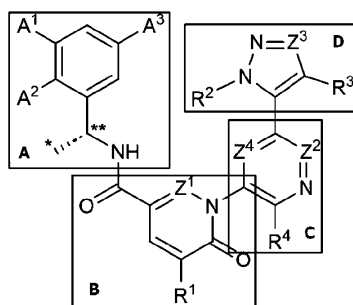
독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들일 수 있다. 상기 용매는 물일 수 있으며, 이 경우 "용매화물"은 "수화물(hydrate)"로 지칭된다.

- [158] 본 명세서에서 사용된 용어, "입체이성질체(stereoisomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있고, 구체적으로, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 기하이성질체일 수 있다.
- [159] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하여, 라세미체, 단일 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 단일 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물 등의 형태일 수 있다. 일 실시예에서, 비대칭 중심의 성질 또는 제한된 회전으로 인하여 본 발명의 화합물은 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다.
- [160] 2 이상의 비대칭 중심이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 본원에 개시된 화학 구조의 여러 부분입체이성질체 및 거울상 이성질체가 존재할 수 있으며, 순수한 이성질체, 분리된 이성질체, 부분적으로 순수한 이성질체, 또는 라세미 혼합체 등이 모두 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다.
- [161] 상기 이성질체의 정제 및 이성질체 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 달성될 수 있다. 예컨대, 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 공정 또는 결정화에 의해 각각의 부분입체이성질체로 분리될 수 있고, 라세미체는 키랄 상의 크로마토그래피 공정 또는 분할에 의해 각각 거울상 이성질체로 분리될 수 있다.
- [162] 본 발명의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 사용될 수 있으며, 예를 들면 상기 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 톨루엔술폰산 등으로부터 유도된 염일 수 있다.
- [163] 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 화학식 I의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.
- [164]
- [165] **화합물의 일반적 제조방법**
- [166] 본 발명에 따른 화합물은 하기에 대표적으로 도시된 방법에 따라 유기/의약 화학 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 화학적 변경을 통하여 제조할 수 있다.
- [167] 하기 일반 반응식은 화학식 I의 화합물의 대표적인 제조 방법을 일반적으로 예시한 것으로서, 통상의 기술자라면 본원 실시예에 구체적으로 개시된 제조방법

을 기초로, 목적하는 화합물에 적합한 출발물질, 반응 온도, 반응 조건, 촉매, 용매, 처리방법 등을 적절히 선택하여 화학식 I의 화합물을 용이하게 제조할 수 있을 것이다.

- [168] 하기 반응식에서 화학식 I의 화합물 및 중간체들의 각 치환기의 표시는 달리 한정되지 않는 한, 화학식 I에서 대응 위치의 치환기와 동일하다. 또한, 하기 반응식에서 R'은 알킬기, Hal은 할로겐(바람직하게는 Br 또는 Cl)를 나타낸다. 설명의 편의를 위하여, 화학식 I의 화합물의 각 고리 구조는 하기와 같이 A-파트, B-파트, C-파트 및 D-파트로 구분하여 지칭된다.

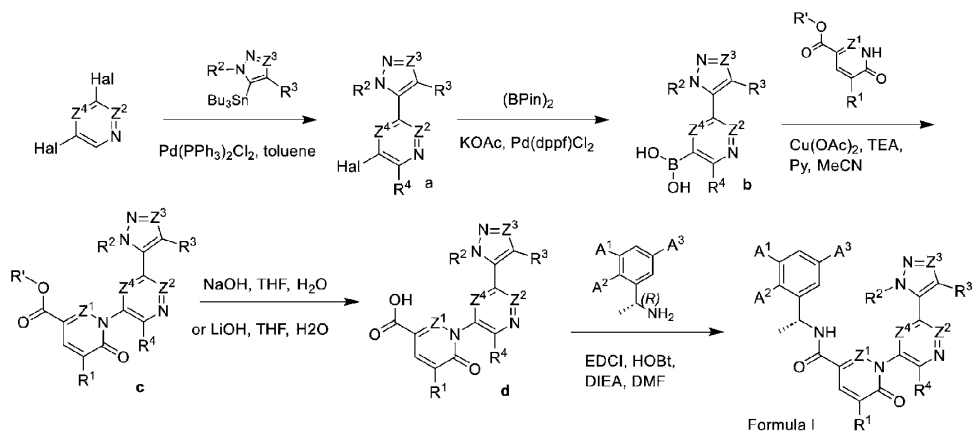
[169]



- [170] 일 양상으로, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 I의 제조 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[171] [반응식 I]

[172]



- [173] 상기 반응식 I의 Z¹, Z², Z³, Z⁴, R¹, R², R³, R⁴, A¹, A² 및 A³는 화학식 I에서와 동일하다. 반응식 I의 R'은 C₁-C₆ 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸)이고, Hal은 할로겐(예를 들어, Br)일 수 있다.

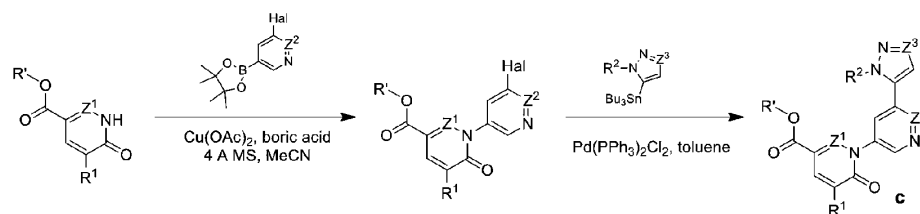
- [174] 상기 반응식 I의 단계 1에서, 디할로젠화 C-파트 중간체 및 유기주석(organotin) D-파트 중간체를 적절한 용매(예컨대, 톨루엔) 및 Pd 촉매하에 커플링시켜서 중간체 a를 제조할 수 있다. 단계 1의 반응은 약 80°C 내지 약 120°C, 약 90°C 내지 약

100°C의 온도에서, 약 10시간 내지 약 30시간, 약 15시간 내지 약 25시간, 예컨대, 16시간 또는 24시간 동안 수행될 수 있다.

- [175] 단계 2에서, 중간체 a를 적절한 보론화 시약(예컨대, 비스(피나콜라토)디보론) 및 촉매(예컨대, Pd 촉매)를 사용하여 보론화하여 중간체 b를 제조할 수 있다. 단계 2의 반응은 약 80°C 내지 약 120°C, 약 90°C 내지 약 100°C의 온도에서, 약 10시간 내지 약 30시간, 약 15시간 내지 약 25시간, 예컨대, 16시간 또는 24시간 동안 수행될 수 있다.
- [176] 단계 3에서, 중간체 b를 적절한 염기(예컨대 피리딘) 및 촉매(예컨대, Cu(OAc)₂) 하에 A-파트 에스테르 중간체와 커플링하여 중간체 c를 제조할 수 있다. 단계 3의 반응은 약 80°C 내지 약 120°C, 약 90°C 내지 약 100°C의 온도, 또는 약 90°C의 온도에서, 약 10시간 내지 약 30시간, 약 15시간 내지 약 25시간, 예컨대 약 16시간 동안 수행될 수 있다.
- [177] 단계 4에서, 적절한 염기(예컨대, LiOH 또는 NaOH)를 사용하여 중간체 c의 에스테르기를 가수분해하여 중간체 d를 제조할 수 있다. 단계 4의 반응은 약 10°C 내지 약 20°C, 예컨대 약 25°C의 온도에서 약 10시간 내지 약 30시간, 약 15시간 내지 약 25시간, 예컨대 약 16시간 동안 수행될 수 있다.
- [178] 단계 5에서, 중간체 d를 A-파트 중간체와 아미드 커플링시킴으로써 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 아미드 커플링 시약은 반응식 I에 기재된 것들 이외에도, 필요에 따라 적절히 변경할 수 있고, 이에 따라서 적절한 반응시간 및 반응 온도 등의 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 필요한 경우, 상기 아미드 커플링 시약은 예컨대, HATU, TEA, DMF, DIEA, DMAP, DCM 등으로 적절히 변경할 수 있다. 단계 5의 아미드 커플링 반응은 약 20°C 내지 약 30°C에서 약 2시간 내지 약 25시간 동안 수행할 수 있다. 예컨대, 반응식 1의 아미드 커플링 반응은 약 25°C에서 약 2시간 내지 약 20시간, 약 5시간 내지 약 16시간 동안, 또는 약 16시간 동안 수행할 수 있다.
- [179] 대안적으로, 상기 반응식 I의 중간체 c는 하기 반응식 I-1에 따라서 제조할 수 있다. 하기 반응식 I-1의 제조 방법은 B-파트 중간체 및 C-파트 중간체의 커플링 후 D-파트 중간체를 커플링한다는 점에서 커플링 순서가 반응식 I과 상이하다. 그러나, 반응식 I-1의 각 단계에서 반응시약 및 반응 조건은 반응식 I의 대응 단계와 동일 또는 유사하다.

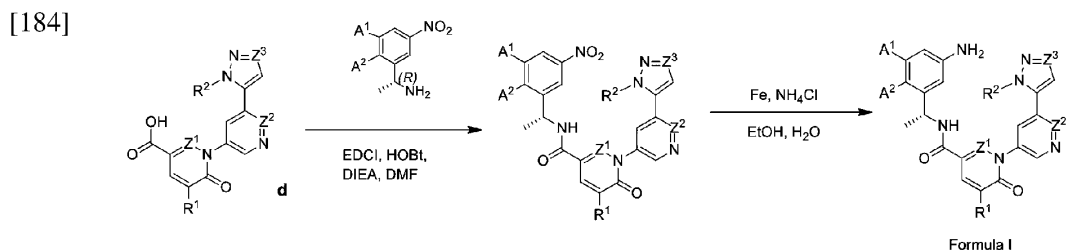
[180] [반응식 I-1]

[181]



[182] 대안적으로, A³가 아미노인 화학식 I의 화합물은 NO₂기를 갖는 중간체 및 중간체 d를 반응식 I과 동일한 방식으로 아미드 커플링시킨 후, 적절한 니트로 환원 조건(예컨대, Fe 및 NH₄Cl) 하에서 NO₂기를 NH₂기로 환원시켜서 제조할 수 있다 (하기 반응식 I-2 참조).

[183] [반응식 I-2]



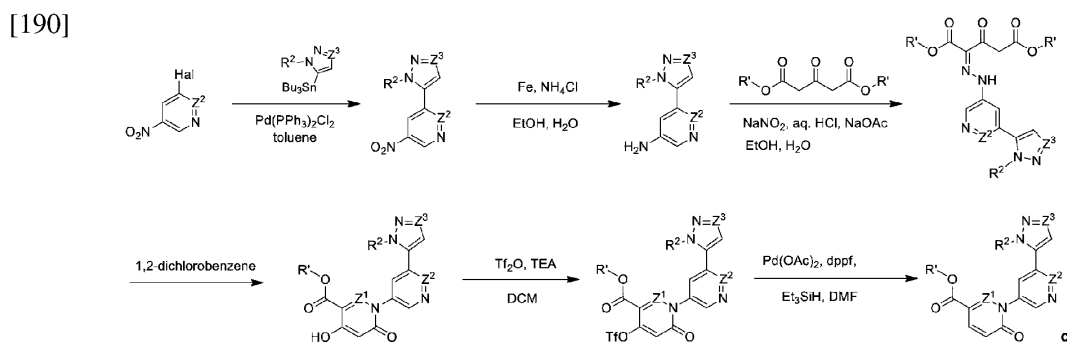
[185] 상기 니트로 환원 반응은 약 60°C 내지 약 100°C, 약 70°C 내지 약 90°C 또는 약 80°C에서 약 5시간 내지 약 20시간, 약 10시간 내지 약 15시간 동안, 또는 약 12시간 동안 수행할 수 있다.

[186] 대안적으로, R¹이 할로젠 이외의 다른 치환기(예컨대, CN 또는 사이클로프로필 등)를 갖는 화학식 I의 화합물은 R¹이 할로젠인 화학식 I의 화합물에 적절한 시안화 시약(예컨대, CuCN 및 NMP) 또는 적절한 커플링 시약(예컨대, Pd(OAc)₂, PCy₃, 사이클로알킬보론산 화합물)을 사용하여 원하는 R¹기를 도입함으로써 제조할 수 있다.

[187] 대안적으로, R¹에 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물은 상기 반응식 I, I-1 또는 I-2에서 해당 치환기를 갖는 B-파트 중간체를 사용함으로써 제조할 수 있다.

[188] 대안적으로, 반응식 I의 중간체 c는 하기 반응식 I-3에 따라서 제조할 수 있다.

[189] [반응식 I-3]



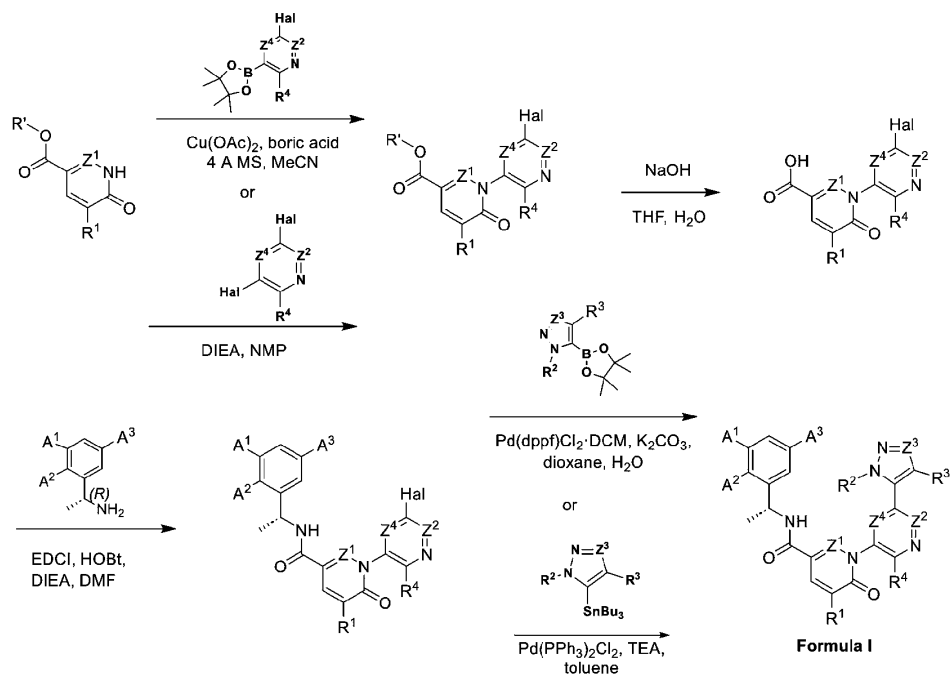
[191] 반응식 I-3의 단계 1은 니트로화 및 할로겐화된 C-파트 중간체를 사용하는 점을 제외하고 반응식 I의 단계 1과 동일한 방식으로 수행할 수 있다. 또한, 단계 2는 반응식 I-2의 단계 2와 동일한 방식의 니트로 환원 반응이다.

[192] 단계 3에서, 단계 2의 생성물을 3-옥소펜타디오에이트와 적절한 용매 및 촉매(예컨대, NaNO₂, NaOAc, aq HCl, EtOH) 하에 반응시켜서 하이드라존 화합물을

형성시킬 수 있다. 단계 3의 반응은 약 -10°C 내지 약 30°C , 약 -5°C 내지 약 25°C 또는 약 0°C 내지 약 20°C 의 온도에서 약 30분 내지 약 5시간, 약 1시간 내지 약 2시간 또는 약 1시간 동안 수행할 수 있다.

- [193] 단계 4에서, 단계 3의 생성물을 적절한 용매(예컨대, 1,2-디클로로벤젠) 하에서 가열하여 디하이드로피리다지논 고리를 형성할 수 있다. 단계 4의 반응은 약 120°C 내지 약 220°C , 약 150°C 내지 약 200°C , 또는 약 180°C 의 온도에서 약 5시간 내지 약 10시간 또는 약 8시간 동안 수행할 수 있다.
- [194] 단계 5에서, 적절한 용매(예컨대, TEA, DCM) 중에서 단계 4의 생성물에 Ti_2O 를 가하여 디하이드로피리다지논 고리에 트리플루오로메틸설포닐옥시기를 도입할 수 있다. 단계 5의 반응은 약 -100°C 내지 약 50°C , 약 -80°C 내지 약 30°C 또는 약 -70°C 내지 약 20°C 의 온도에서, 약 30분 내지 약 5시간, 약 1시간 내지 약 3시간, 또는 약 2시간 동안 수행할 수 있다.
- [195] 단계 6에서, 단계 5의 생성물을 적절한 용매(예컨대, DMF) 중에서 적절한 촉매(예컨대, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)의 존재 하에 DPPF 및 Et_3SiH 와 반응시켜 트리플루오로메틸설포닐옥시기를 제거하여 중간체 c를 제조할 수 있다. 단계 6의 반응은 약 50°C 내지 약 150°C , 약 80°C 내지 약 120°C 또는 약 100°C 의 온도에서, 약 30분 내지 약 3시간, 약 1시간 내지 약 2시간, 또는 약 1시간 동안 수행할 수 있다.
- [196] 일 양상으로, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 IA에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다. 하기 반응식 IA의 제조 방법은 B-파트 중간체 및 C-파트 중간체의 커플링 후 A-파트 중간체 및 D-파트 중간체를 순차적으로 커플링한다는 점에서 커플링 순서가 반응식 I 및 반응식 I-1과 상이하다. 그러나, 반응식 IA의 각 단계에서 반응시약 및 반응 조건은 반응식 I 또는 반응식 I-1의 대응 단계와 동일 또는 유사하다.
- [197] [반응식 IA]

[198]



[199]

[200] 의약적 용도, 약학적 조성물 및 투여방법

[201] 상기 화학식 I의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하기 위하여 사용할 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염은 전술한 바와 같다.

[202] 본 명세서에서 용어, "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 말한다.

[203] 본 명세서에서 용어, "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 저해하는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것 즉, 병리 및/또는 징후의 치료 후 재발 또는 병리 및/또는 징후의 추가적인 발생을 막는 것, 또는 질환을 개선시키는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선시키는 것 즉, 병리 및/또는 징후를 반전시키는 것, 예컨대 질환 중증도를 감소시키는 것을 포함한다.

[204] 상기 SOS1 매개된 질환은 SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 및/또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 억제함으로써 예방 또는 치료 가능한 질환을 포함할 수 있다. SOS1 매개된 질환은 SOS1 및/또는 RAS 패밀리 단백질의 비정상적인 활성화와 관련된 질환을 포함할 수 있다. SOS1 매개된 질환은 예를 들어 암일 수 있다. 상기

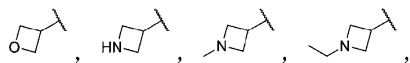
암은 예를 들어 췌장암, 폐암, 결장직장암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 또는 육종일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 암은 췌장암, 폐암 (예컨대, 비소세포폐암), 담관암 또는 결장직장암일 수 있다.

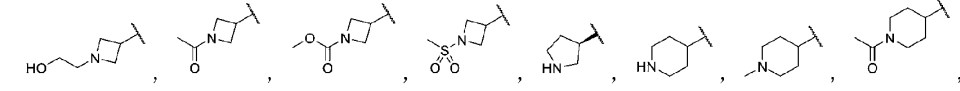
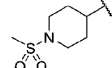
- [205] 상기 암은 예를 들어 RAS 패밀리 및 MAPK 신호 전달 경로에 의존적인 암일 수 있다. 이러한 암은 예컨대, KRAS, NRAS, HRAS, 수용체 티로신 키나제 (예컨대, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL), GAP (예컨대 NF1) 및 SOS1 와 같은 RAS 패밀리 및 MAPK 신호 전달 경로에서 단백질 또는 유전자의 돌연변이, 유전자 증폭 및/또는 과발현 (예컨대 RAF, MEK의 돌연변이, 증폭 또는 과발현)을 나타내는 암을 포함할 수 있다. 또한, 상기 암은 RAC1 의존적 암일 수 있다.
- [206] SOS1 매개된 질환은 예를 들어, RAS 패밀리 단백질 경로 조절 이상과 관련된 질환, 즉 RAS병증(RASopathy)일 수 있다. 상기 RAS병증은 신경섬유종증 1형(Neurofibromatosis type 1, NF1), 누난 증후군(N Noonan Syndrome), 다발성 흑자를 갖는 누난 증후군(N Noonan Syndrome with Multiple Lentigines(NSML), 레오파드 증후군으로도 불리움), 모세관 기형-뇌동정맥 기형 증후군(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome, CM-AVM), 코스텔로 증후군(Costello Syndrome), CFC 증후군(Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome), 레기우스 증후군(Legius Syndrome, NF1-유사 증후군이라고도 함) 또는 유전성 치은 섬유증(Hereditary gingival fibromatosis)을 포함할 수 있다.
- [207] 일 실시예에 따르면, 화학식 I의 화합물은 SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 억제하여, SOS1 또는 RAS 패밀리 단백질의 비정상적인 활성화, 또는 RAS 패밀리 단백질의 경로 조절 이상과 관련된 질환을 치료하는 데 사용할 수 있다.
- [208] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 통상적인 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 단일 조성물 또는 별도의 조성물일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 일 양상에 따른 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 상기 약학적 조성물의 유효 성분으로 포함한다.
- [209] 상기 약학적 조성물이 경구 제형의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 첨가제 또는 담체의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조

성분이 주사제의 형태로 제조되는 경우 상기 첨가제 또는 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.

- [210] 상기 약학적 조성물의 투여량은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한 양으로서, 목적하는 바에 따라 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절히 가감될 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다. 관련 기술 분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료효과를 달성하는데 요구되는 것보다 낮은 수준에서 출발하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [211] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 유효 성분으로서 치료적 유효량의 일 구체예에 따른 화합물 중 적어도 하나를 단독으로, 또는 제약 담체와의 조합으로 포함하는 제약 조성물을 그의 범주내에 포함한다. 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 유익하거나 원하는 임상 결과를 가져오기에 충분한 양, 예컨대, 질환의 진행을 경감, 개선, 안정화, 역전, 둔화 또는 지연시키기에 충분한 양을 의미한다.
- [212] 한편, 이하 설명하는 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물이 하나 이상의 다른 치료제들과 병용투여되는 경우, 본 발명에 따른 화합물과 상기 다른 치료제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 따라서, 일 구체예에서, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및 항암제를 유효 성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학 조성물이 제공된다. 상기 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물 등과 항암제는 하나의 약학적 조성물에 포함되거나, 각각 개별적인 약학적 조성물로서 제제화될 수 있다. 병용되는 항암제는 후술하는 바와 같다.
- [213] 병용투여
- [214] 임의로, 일 실시예에 따른 화합물은 단독으로, 다른 구체예에 따른 화합물과 조합으로, 또는 하나 이상의 다른 치료제들, 예를 들어 항암제 또는 다른 제약 활성 물질과 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 병용 투여될 수 있다.

- [215] 암 치료에 사용되는 경우, 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 다른 항암제와 병용 투여될 수 있다. 여기서, 화학식 I 및 화학식 I-1의 화합물은 앞서 설명한 바와 같다.
- [216] 일 구체예에서, 상기 항암제와 병용투여되는 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에서, R^2 는 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3 - C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬일 수 있다. 여기서, R^{21a} 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 하나 이상의 할로젠, CN, OH, C_1 - C_6 알콕시, 카복시 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; C_1 - C_6 아실; 카복시; C_1 - C_6 알콕시카보닐; 또는 C_1 - C_6 알킬설폰일이다.
- [217] 예컨대, 상기 항암제와 병용투여되는 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에서, R^2 는 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3 - C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬일 수 있다. 여기서, R^{21a} 는 하나 이상의 OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬; C_1 - C_4 아실; C_1 - C_4 알콕시카보닐; 또는 C_1 - C_4 알킬설폰일이고, R^{21b} 는 할로젠일 수 있다. 예컨대, 상기 R^2 는 사이클로프로필, , 사이클로부틸,



- [218] ,
또는  일 수 있다.

- [219] 일 구체예에서, 상기 항암제와 병용투여되는 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 하나 이상의 중수소, OH, 옥소(=O) 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 예컨대, 상기 R^1 은 OH로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 예컨대, 상기 R^1 은 $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ 또는 $-C(OH)(CH_3)_2$ 일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 상기 R^1 은 할로젠으로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 예컨대, R^1 은 CF_3 일 수 있다. 대안적으로, 상기 R^1 은 옥소(=O)로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 예컨대, R^1 은 $-C(=O)CH_3$ 일 수 있다.

- [220] 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물과 병용 투여할 수 있는 상기 항암제는 화학항암제, 표적항암제, 항암 바이러스, 항체치료제, 세포치료제, 면역관문 억제제 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

- [221] 일 구체예에서, 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 단독으로 또는 다른 항암 요법, 예컨대, 방사선 치료, 탁산 유도제(예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀), 백금 화합물(예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴), 항대사물질(예컨대, 5-FU, 켄시타빈, 시타라빈, 6-티오구아닌), CDK4/6 억제제(예컨대, 아베마시클립, 팔보시클립), 면역요법제(예컨대, 항 CTLA4 항체, 항 PD1 항체), 신생혈관 형성 억제제(예컨대, 베바시주맙, 닌테다닙, 레고라페닙), 토포이소머라제 억제제(예컨대, 이리노테칸, SN-38, 독소루비신), ERK 억제제(예컨대, 울릭세르티닙, 리네테르킵), MDM2 억제제(예컨대, 알리조마들린), PARP 억제제(니라파립), MCL-1 억제제, mTOR 억제제(예컨대, 라파마이신, 템시롤리무스, INK-128(사파니서팁), 에버롤리무스), BET 억제제(JQ1), CDK9 억제제(예컨대, AT-7519), IGF1/2 또는 IGF1-R 억제제(NVP-ADW742), PIK 억제제(두벨리십), EGFR 억제제(예컨대, 아파티닙, 오시머티닙, 세툽시맙, 레이저티닙, 게피티닙, 네라티닙), ErbB2(HER2) 억제제(예컨대, 트라스투주맙, 이르비니티닙, 네라티닙), ALK 억제제(예컨대, 크리조티닙, 알렉티닙), MEK 억제제(예컨대, 트라메티닙, 코비메티닙), BCR-ABL 억제제(예컨대, 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙), FGFR1, FGFR2 또는 FGFR3 억제제(예컨대, 닌테다닙), ROS1 억제제(예컨대, 크리조티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙), c-MET 억제제(예컨대, 테포티닙), AXL 억제제(예컨대, 뱀센티닙), NTRK1 억제제(예컨대, 레포트렉티닙), RET 억제제(예컨대, 프랄세티닙), KRAS G12C 억제제(예컨대, 소토라십, 아다그라십, 트라메티닙, JDQ443), KRAS G12D 억제제(예컨대, MRTX1133), SHP2 억제제(예컨대, TNO155), mutBRAF 억제제(예컨대, 다브라페닙), PI3K 억제제(예컨대, 알펠리십, 아피톨리십), Aurora A 억제제(예컨대, MK-5108), pan Aurora 억제제(예컨대, 다누세르팁, AMG-900, 리버신), BTK 억제제(예컨대, 이브루티닙), Wee1 억제제(예컨대, MK-1775), DHFR 억제제(예컨대, 메토티렉세이트), HSP90 억제제(예컨대, BIIB021), A3AR 길항제(예컨대, 리버신), 유비퀴틴 E1 효소 억제제(예컨대, MLN-7243), Bcl-2 억제제(예컨대, ABT-737), EZH2 억제제(예컨대, GSK-343), ARID1A 억제제(예컨대, GSK-343), SUMOylation 억제제(예컨대, 2-D08), Chk1 억제제(예컨대, SCH-900776), HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스탯), JAK1/2 억제제(예컨대, 룩솔리티닙), Proteasome 억제제(예컨대, 카르필조밋), Akt 억제제(예컨대, 이파타세르팁), GR 억제제(예컨대, 프레드니솔론), PLK1 억제제(예컨대, 볼라세르팁) 또는 pan-RAF 억제제(예컨대, 소라페닙) 등과 병용하여 투여할 수 있다.
- [222] 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 상술한 다른 항암 요법과 함께 사용되어 항암 요법의 작용을 강화함으로써, 표적 단백질 또는 유전자의 발현 및 활성을 크게 저해할 수 있다. 구체적으로, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 자체의 항암 효능을 가질 뿐 아니라 상기 표적 억제제의 항암 효능을 향상시킬 수 있다. 따라서, 화학식 I 또는 화학식 I-1과 상기 항암 요법을 함께 사용할 경우 이들을 각각 단독으로 사용하는 경우의 항암 효능의 합보다 우수한 항암 효능을 나타낼 수 있다.

- [223] 본 명세서에서, 용어 "화학항암제"는 항종양 약물(Antineoplastic agent) 또는 세포독성 약물(Cytotoxic agent)라고도 한다. 주로 DNA에 직접 작용하여 DNA의 복제, 전사, 번역과정을 차단하거나 대사경로에 핵산 전구체의 합성을 방해하고 세포분열을 저해함으로써 항암활성을 나타내는 약물을 총칭하는 것이다. 상기 항종양 약물은 종양세포 뿐 아니라, 정상세포에도 작용하여 세포독성을 나타낸다. 화학항암제는 유지요법(Maintenance therapy)에 사용될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어, "유지요법"은 초기 항암치료 후 약물로 암을 치료하는 것으로, 암의 재발을 예방하거나 지연시키기 위하여 실시하는 치료방법을 의미한다.
- [224] 구체적으로, 화학항암제는 Alkylating Agent, Microtubule Inhibitor, Antimetabolite 및 Topoisomerase Inhibitor으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다. Alkylating Agent는 Mechlorethamine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Thiotepa, Altretamine, Procarbazine, Busulfan, Streptozotocin, Carmustine, Lomustine, Dacarbazine, Cisplatin, Carboplatin 및 Oxaliplatin으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다. Microtubule Inhibitor는 Docetaxel, Paclitaxel, Velban, Oncovin 및 Navelbine으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다. Anti-metabolite은 Fluorouracil, Capecitabine, Cytarabine, Gemcitabine, Fludarabine, Methotrexate, Pemetrexed, 6-thioguanine 및 Mercaptopurine으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다. Topoisomerase Inhibitor는 Hycamtin, Camptosar, Vepesid, Blenoxane, Adriamycin, SN-38, Doxorubicin 및 Cerubidine으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다.
- [225] 본 명세서에서, 용어 "표적항암제"는 암세포에만 많이 나타나는 특정 단백질이나 특정 유전자 변화를 표적으로 암의 성장과 발생에 관여하는 신호를 차단하여 암세포 특이적으로 사멸시키는 치료제이다. 세포 외부에서 반응하는 단일클론 항체와 세포 내부에서 작용하는 저분자(Small molecule) 물질로 분류된다. 단일클론항체는 세포 외부에 전달되는 암세포 유도신호를 차단하는 항암제로 증식, 사멸 등과 관련된 개시 신호에 작용하며, 저분자 물질은 세포 내부에서 발생하는 복잡한 신호전달에 작용한다.
- [226] 구체적으로, 표적이 되는 단백질은 mTOR, PI3K, EGFR, VEGFR, CD20, CD38, RNAK-L, BTK, Bcr-abl, PDGFR/FGFR 계열, MEK, KRAS, ERK1/2, HER2/Neu, Ubiquitin, JAK, ALK, PARP, TGFβR, Proteasome, Bcl-2, C-Met, VR1, VR2, VR3, c-kit, AXL, RET, BRAF, pan-RAF, SHP2, SRC, LCK, DNMT, CDK4/6, CDK9, BET, MDM2, IGF1/2 또는 IGF1-R, ROS1, NTRK1, PIK, DHFR, pan Aurora, Aurora A, WEE1, HSP90, A3AR, EZH2, ARID1A, Chk1, ATR, HDAC1/3, Akt, PLK1, SUMOylation 관련 단백질, STING 등 일 수 있다.
- [227] 상기 표적항암제는 Rapamycin, Sirolimus, Temsilorimus, Everolimus, Ridaforolimus, INK-128, Alpelisib, Cetuximab, Trastuzumab, Pertuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib, Lazertinib, Panitumumab, Axitinib, Lenvatinib, Bevacizumab,

Ramucirumab, Aflibercept, Rituximab, Obinutuzumab, Daratumumab, Denosumab, Ibrutinib, Dasatinib, Nilotinib, Imatinib, Bosutinib, Galunisertib, Vactosertib, Futibatinib, Nintedanib, Sunitinib, Sorafenib, Cabozantinib, Regorafenib, Masitinib, Semaxanib, Tivozanib, Vandetanib, Pazopanib, Dabrafenib, Sotorasib, Adagrasib, JDQ443, MRTX1133, Ulixertinib, Afatinib, Lapatinib, Neratinib, Lenalidomide, Ixazomib, Ruxolitinib, Lestaurtinib, Pacritinib, Trametinib, Cobimetinib, Selumetinib, Binimetinib, Alectinib, Lorlatinib, Crizotinib, Venetoclax, Bemcentinib, Gilteritinib, Selpercatinib, Pralsetinib, Encorafenib, Vemurafenib, Belvarafenib, RMC-4630, Batoprotafib, WH-4-023, Olaparib, Talazoparib, Niraparib, Rucaparib, Azacitidine, Decitabine, Guadecitabine, Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib, CDNs, SB11285, Rineterkib, Repotrectinib, Tepotinib, Alrizomadlin, JQ1, NVP-ADW742, Duvelisib, Irbinetinib, Danusertib, MK-1775, AMG-900, BIIB021, Reversine, MLN-7243, ABT-737, MK-5108, GSK-343, 2-D08, SCH-900776, Entinostat, Carfilzomib, Apitolisib, Ipatasertib, Volasertib, AT-7519, Methotrexate, Wortmannin, ERAS-007, PYR-41, MLN4924, RO-5503781, MK-8242, SAR-405838, CGM097, DS3032b, Lactacystin, Disulfiram, Epigallocatechin-3-gallate, Marizomib, Oprozomib, Delanzomib, Epoxomicin, MG132, Beta-hydroxy beta-methylbutyrate, Bortezomib, Navitoclax, Naporafenib, PF-07284892, TNO155, Hesperadin, LY3295668, Tozasertib, Azenosertib, ZNL-02-096, RP-6306, GSK-1520489A, BIIB028, MPC-3100, PU-H71, Debio093, SNX-5422, AUY922, KF-26777, MRS-545, CAY10498, DZNep, EPZ005687, EI1, GSK126, UNC1999, Tazemetostat, Sinefungin, GSK-343, Davidiin, CID9549553, SRA737, V158411, PF-477736, AZD7762, Prexasertib, Berzosertib, Gartisertib, Ceralasertib, Panobinostat, Mocetinostat, Trichostatin A, CBUD1001, Abexinostat, VQD-002, Perifosine, Miltefosine, MK-2206, AZD5363, Rigosertib, I-BET 151, I-BET 762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, Olinone, RVX-208, ABBV-744, LY294002, AZD5153, MT-1, MS645, Figitumumab, Mecasermin, rhIGF-1, BI 885578, Buparlisib, Copanlisib, Dactolisib, Idelalisib, Parsaclisib, Paxalisib, Taselisib, Zandelisib, Inavolisib, AZD4573, Atuveciclib, VIP152, A-1592668, JSH-150, SLS009, Roscovitine 및 DMXAA로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다.

- [228] 본 명세서에서, 용어 “mTOR(포유류 라파마이신 표적, mammalian target of rapamycin)”은 기작론적 라파마이신 표적(mechanistic target of rapamycin) 또는 FRAP1(FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 1)로도 불리우며, PIKK(phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase) 계열에 속하는 단백질이다. mTOR는 인간에서 FRAP1 유전자에 의해 암호화되고 세린/트레오닌 단백질 인산화효소로써 세포 성장, 세포 증식, 세포 운동성, 세포 생존, 단백질 합성, 전사를 조절한다. mTOR 억제제는 자가 포식, 지방 생성, 증식, 단백질 합성 등을 억제하여 종양의 생존을 억제할 수 있다. mTOR 억제제는 예를 들어, Rapamycin,

Sirolimus, Temsilotrimus, Everolimus, Ridaforolimus 또는 INK-128(Sapanisertib, MLN0128, TAK-228)일 수 있다.

- [229] 본 명세서에서, "PI3K(Phosphoinositide 3-kinase)"는 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(phosphatidylinositol 3-kinase)로도 불리우며, 세포 성장, 증식, 분화, 운동성, 생존 및 세포내 신호 조절과 같은 세포 기능에 관여하는 효소로서 암과 관련이 있다. PI3K는 p110- $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ (PI3K $\alpha/\beta/\gamma/\delta$) 등의 서브유닛을 포함한다. PI3K 표적 항암제는 Alpelisib, Wortmannin, LY294002, Idelalisib, Copanlisib, Duvelisib, Apitolisib(GDC-0980, RG7422, GNE 390) 등을 포함할 수 있다.
- [230] 본 명세서에서, 용어 "표피성장인자 수용체(Epidermal growth factor receptor, EGFR)"은 세포의 성장, 분열, 생존 및 사멸을 조절하는 세포막 수용체로서, 다양한 암에서 종양 조직 내에 EGFR의 발현이 증가되어 있다. 상기 EGFR이 증가된 종양조직은 침습, 전이 및 항암제 내성이 높은 것으로 알려져 있다. EGFR 억제제로서 상기 EGFR을 저해하는 물질은, 일 구체예로 Cetuximab, Trastuzumab, Pertuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib, Lazertinib 또는 Panitumumab 일 수 있다.
- [231] 본 명세서에서, 용어 "혈관생성인자수용체(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)"는 혈관신생을 유도하는 혈관생성인자의 세포막 수용체로서, VEGFR 억제제는 상기 혈관신생을 저해하여 종양의 성장 및 전이를 억제한다. VEGF 억제제 또는 VEGFR 억제제의 일 구체예로, Axitinib, Lenvatinib, Bevacizumab, Ramucirumab 또는 Aflibercept 일 수 있다.
- [232] 본 명세서에서, 용어 "CD20(B lymphocyte antigen CD20)"은 B 세포 표면에 발현된 단백질로서 B 세포 림프종 치료를 위한 표적 단백질로 사용되고 있다. CD20 표적억제제는 Rituximab 또는 Obinutuzumab 일 수 있다.
- [233] 본 명세서에서, 용어 "CD38(Cluster of differentiation 38)"은 면역세포에서 신호 전달계 수용체 역할을 하면서 세포의 증식 및 사멸을 조절하는 단백질로서, 이를 표적으로 하는 억제제는 Daratumumab 일 수 있다.
- [234] 본 명세서에서, 용어 "RANK-L(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)"은 골세포의 표면에서 발현되는 RANK 수용체로, 리간드와 결합하여 활성화되면 뼈의 파괴를 일으키는 작용을 한다. RANK-L 억제제는 골전이나 골다공증에 의해 고통받는 암환자에게 주로 사용하며, 구체적으로 Denosumab 일 수 있다.
- [235] 본 명세서에서, 용어 "BTK(Bruton's tyrosine kinase)"는 B 세포의 증식에 관여하는 효소로서 과발현시 혈액암으로 발전할 수 있다. BTK 표적억제제의 일 구체예는 Ibrutinib 일 수 있다.
- [236] 본 명세서에서, 용어 "Bcr-abl"은 만성골수성백혈병 환자에서 많이 발현되는 융합 단백질로서, 혈액 세포의 비정상적인 증식을 유도하는 것으로 알려져 있다. 구체적으로, 상기 단백질의 억제제는 Dasatinib, Nilotinib, Imatinib 또는 Bosutinib 일 수 있다.

- [237] 본 명세서에서, 용어 "종양성장인자 β 수용체(Tumor growth factor β receptor, TGF β R)"는 종양성장인자의 세포막 수용체로서, 상피세포와 조혈세포의 성장, 이동, 분화 및 사멸 등을 조절한다. 상기 TGF β R 표적억제제에는 Galunisertib 또는 Vactosertib 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [238] 본 명세서에서, 용어 "PDGFR(Platelet derived growth factor)"는 암세포에서 빈도 높게 발현되는 PDGF의 세포막 수용체로서, 혈관 신생에 관여하여 암의 성장, 전이, 약물 내성을 조절하는 것으로 알려져 있다. FGFR(Fibroblast growth factor receptor)은 섬유아세포 성장인자(FGF)의 수용체로서, 세포성장, 분화 및 이동 등을 포함한 다양한 생물 과정들을 조절한다. FGFR 유전자는 돌연변이가 잘 일어나며, 이러한 변이체는 유방암, 자궁암, 난소암, 자궁경부암 등에서 흔히 관찰된다. PDGFR 또는 FGFR을 표적으로 하는 억제제는 Futibatinib, Nintedanib, Sunitinib, Imatinib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib, Regorafenib, Masitinib, Semaxanib, Tivozanib, Vandetanib, Axitinib 또는 Pazopanib 일 수 있다.
- [239] 본 명세서에서, 용어 "MEK(Mitogen-activated protein kinase kinase)"는 MAP2K, MEK 또는 MAPKK로도 불리우는 MAPK(mitogen-activated protein kinase)를 인산화시키는 이중 특이성 키나아제 효소로서, MEK가 억제되면 세포 증식이 차단되고 세포 사멸이 유도된다. MEK 표적항암제는 Cobimetinib, Selumetinib, Trametinib 또는 Binimetinib일 수 있다.
- [240] 본 명세서에서, 용어 "KRAS(Kirsten rat sarcoma virus)"는 RAS/MAPK 경로의 일 부인 K-Ras라는 단백질을 만드는 유전자로서, 세포의 성장, 분열, 증식, 분화 신호를 지시하는 하도록 지시하는 발암 유전자이다. KRAS 표적항암제는 Sotorasib, Adagrasib, JDQ443 또는 MRTX1133일 수 있다.
- [241] 본 명세서에서, 용어 "ERK1/2(extracellular signal-regulated kinases 1/2)" 세포에서 감수분열, 유사분열 및 유사분열 후 기능의 조절을 포함하는 기능에 관여하는 광범위하게 발현되는 단백질 키나아제 세포내 신호 분자로서, ERK 경로의 붕괴는 암에서 흔하게 관찰된다. ERK1/2 표적항암제는 Rineterkib, Ulixertinib (BVD-523) 또는 ERAS-007일 수 있다.
- [242] 본 명세서에서, 용어 "HER-2/neu(Human epidermal growth factor receptor 2)"는 PI3K/Akt를 활성화를 통해 세포 증식을 조절한다. 전이성 유방암 및 난소암 등에서 과발현 되어 있고 항암제 내성을 유발하는 것으로 알려져 있다. Her2/neu 표적항암제는 Trastuzumab, Afatinib, Lapatinib, Irbinetinib(Tucatinib) 또는 Neratinib 일 수 있다.
- [243] 본 명세서에서, 용어 "유비퀴틴(Ubiquitin)"은 다른 단백질에 결합하여 단백질 분해효소인 프로테아좀(Proteasome)에 의한 단백질 분해(Ubiquitin-proteasome system, UPS)를 유도함으로써 세포 항상성을 유지시킨다. 상기 UPS의 비정상적인 발현 또는 활성이 다양한 종양에서 관찰되며, 이들의 억제제는 항암활성을 나타낸다. 예를 들면, 유비퀴틴 E1 효소 표적 억제제는 MLN-7243(TAK-243), PYR-41, MLN4924 등을 포함할 수 있고, MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제 억제

제로는 RO-5503781(Idasanutlin), MK-8242, SAR-405838, CGM097, DS3032b 등을 포함할 수 있다.

- [244] 본 명세서에서, “프로테아좀 억제제”는 단백질을 분해하는 세포 복합체인 프로테아좀의 작용을 차단함으로써 암을 치료할 수 있다. 프로테아좀 억제제는 p53 단백질과 같은 세포사멸 촉진 인자의 분해를 방지하여 세포사멸 촉진 경로의 억제에 의존하는 종양 세포에서 프로그램된 세포 사멸을 활성화한다. 프로테아좀 억제제는 Lactacystin, Disulfiram, Epigallocatechin-3-gallate, Marizomib(salinosporamide A), Oprozomib(ONX-0912), Delanzomib(CEP-18770), Epoxomicin, MG132, Beta-hydroxy beta-methylbutyrate, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib 등을 포함할 수 있다.
- [245] 본 명세서에서, 용어 "JAK(Janus kinase)"은 세포증식, 세포생존, 세포의 이동 및 면역반응을 조절하는 전사인자인 STAT의 상위 단백질로서, JAK의 억제제는 STAT의 활성 억제를 통해 세포증식을 감소시키고 세포사멸을 유도하는 것으로 알려져 있다. JAK는 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2(티로신 키나제 2)를 포함한다. 상기 JAK 표적억제제는 Ruxolitinib, Lestaurtinib 또는 Pacritinib 일 수 있다.
- [246] 본 명세서에서, 용어 "ALK(Anaplastic lymphoma kinase, 역형성림프종 키나제)"는 세포증식, 세포의 이동, 혈관신생성을 촉진하고, 세포사멸을 억제하는 신호 전달 매개체로 다양한 암조직에서 과활성 되어 있다. ALK 표적억제제는 Alectinib, Lorlatinib 또는 Crizotinib 일 수 있다.
- [247] 본 명세서에서, 용어 "Bcl-2"는 세포사를 억제하는 단백질로, 다양한 암조직에서 과발현 또는 과활성 되어 있다. Bcl-2를 표적으로 하는 억제제는 Venetoclax, ABT-737, Navitoclax(ABT-263) 등을 포함할 수 있다.
- [248] 본 명세서에서, 용어 "C-Met"은 간세포성장인자(Hepatocyte growth factor, HGF)의 수용체로서, 세포성장, 형성, 운동성, 생존 및 혈관 신생 등에 관련된 신호전달을 활성화한다. C-Met 표적항암제는 Crizotinib, Tepotinib 또는 Cabozantinib 일 수 있다.
- [249] 본 명세서에서, 용어 "VR(Vanilloid receptor)"는 TRPV(Transient receptor potential vanilloid)로도 알려져 있으며, VR1, VR2, VR3, VR4, VR5 및 VR6 형태로 존재한다. VR은 암 진행 과정에서 각 단계별로 암세포의 증식, 사멸, 이동, 침윤 및 혈관 신생을 조절하는 것으로 알려져 있다.
- [250] 본 명세서에서, 용어 "c-kit"는 CD117로도 알려져 있으며, 세포생존, 증식 및 분화를 활성화하는 신호 전달을 유도한다. c-kit은 원종양 유전자(proto-oncogene)로 상기 유전자의 과발현 또는 돌연변이는 암 발병과 관련이 있다. c-kit 표적 항암제의 일 구체에는 Imatinib, Dasatinib 또는 Regorafenib 일 수 있다.
- [251] 본 명세서에서, 용어 "AXL(Yirosin-protein kinase receptor UFO)"는 세포표면에 존재하는 티로신 키나아제 수용체로서, 세포증식 및 생존에 관여하는 신호 전달을 매개한다. 항암치료를 있어 항암제 내성에 관여하는 것으로 알려져 있다. AXL 표적항암제의 일 구체에는 Bemcentinib 또는 Gilteritinib 일 수 있다.

- [252] 본 명세서에서, 용어 "RET(Rearranged during transfection)"는 세포증식, 세포사멸 및 생존에 관여하는 신호를 매개하는 수용체로, RET의 돌연변이는 암발생에 관여하는 것으로 알려져 있다. RET의 표적 억제제는 Selpercatinib 또는 Pralsetinib일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [253] 본 명세서에서, 용어 "BRAF"는 세포증식, 세포주기 조절, 세포생존, 혈관신생, 세포의 이동 등에 관여하는 MAPK 신호 전달 매개체로서, 암세포에서 유전적 변이가 관찰된다. BRAF를 표적으로 하는 억제제는 Dabrafenib, Encorafenib(LGX818) 또는 Vemurafenib일 수 있다.
- [254] 본 명세서에서, 용어 "pan-RAF"는 BRAF, ARAF, CRAF 등의 RAF 계열 물질을 포괄하며, pan-RAF를 표적으로 하는 억제제는 Naporafenib, Belvarafenib 또는 Sorafenib일 수 있다.
- [255] 본 명세서에서, 용어 "SHP2(Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2: Src 상동성 영역 2 도메인 함유 포스파타제-2)"는 티로신-프로틴 포스파타제 비-수용체 유형 11(Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11: PTPN11) 또는 프로틴-티로신 포스파타제 1D/2C(Protein-tyrosine phosphatase 1D/2C: PTP-1D/2C)로도 불리우며, 세포 성장, 분화, 유사분열 주기 및 발암성 형질전환을 비롯한 다양한 세포 과정을 조절하는 신호 분자로 알려져 있다. 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 유방암, 폐암, 대장암 등에서 SHP2 돌연변이의 활성화가 발견된다. SHP2를 표적으로 하는 억제제는 예를 들어, PF-07284892, RMC-4630(SHP2-IN-7) 또는 Batoprotafib(TNO155)을 포함할 수 있다.
- [256] 본 명세서에서, 용어 "SRC(Proto-oncogene tyrosine-protein kinase: 원발암유전자 티로신-단백질 키나아제)"는 c-Src로도 알려져 있는 비수용체 티로신 키나아제 단백질로서, 배아 발달과 세포 성장을 조절하며 이의 활성 수준 상승은 암 진행과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. SRC 억제제는 예를 들면, Dasatinib 또는 Bosutinib일 수 있다.
- [257] 본 명세서에서, 용어 "LCK(Lymphocyte-specific protein tyrosine Kinase: 림프구-특이 단백질 티로신 키나아제)"는 SFK(Src 키나아제 계열)에 속하며 T 세포 수용체 신호 전달을 활성화시킨다. LCK의 돌연변이 및 기능 장애는 T 세포 활성화를 저해하며, 암, 천식, 당뇨병 1, 류마티스 관절염, 건선, 전신성 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염) 등은 LCK의 과발현과 관련된 것으로 알려져 있다. LCK를 표적으로 하는 억제제는 예를 들어, WH-4-023일 수 있다.
- [258] 본 명세서에서, 용어 "PARP(Poly[ADP-ribose]polymerase)"는 핵에서 손상된 DNA를 인지해 활성화된 후 DNA 수선 관련 단백질을 활성화시키는 단백질이다. PARP 표적억제제는 암세포의 DNA 수선을 저해하여 암세포의 증식을 억제한다. 상기 PARP 표적억제제의 일 구체예는 Olaparib, Talazoparib, Niraparib 또는 Rucaparib 일 수 있다.

- [259] 본 명세서에서, 용어 "DNA 메틸 전이효소(DNA methyltransferase, DNMT)"는 DNA를 감고 있는 히스톤 단백질에 메틸기를 붙이는 효소로, 상기 과정을 통해 유전자의 발현이 억제된다. 상기 DNMT 표적억제제는 암 억제 유전자 과메틸화를 저해해 암 억제 유전자의 정상적 발현을 유도함으로써 항암활성을 나타낸다. DNMT 표적억제제의 일 구체에는 Azacitidine, Decitabine, Guadecitabine 일 수 있다.
- [260] 본 명세서에서, 용어 "CDK(Cyclin dependent kinase) 4/6"는 세포주기를 조절하여 세포 성장을 촉진시키는 단백질로서, 다양한 악성 종양의 발생 및 진행 단계에서 과활성 되어있다. CDK4/6 표적억제제는 암세포의 세포주기를 저해하여 세포 증식을 억제하고 세포사멸을 유도함으로써 항암 활성을 나타낸다. CDK4/6 표적억제제는 Abemaciclib(LY2835219), Ribociclib 또는 Palbociclib 일 수 있다.
- [261] 본 명세서에서, "Aurora 키나제"는 세포 증식에 *?*필수적인 세린/트레오닌 키나제로서 분열하는 세포가 유전 물질을 딸 세포에 분배하도록 돕는 포스포트랜스퍼라제 효소이다. Aurora 키나제는 염색 분체 분리를 제어함으로써 세포 분열에서 중요한 역할을 하며, 분리의 결함은 종양 형성을 유발할 수 있다. Aurora A(Aurora 2)는 유사분열 전기 동안 기능하며 중심체(진핵 세포의 미세소관 구성 센터)의 올바른 복제 및 분리에 관여한다. Aurora B(Aurora 1)는 유사분열 방추를 동원체에 부착하는 역할을 한다. Aurora C(AURKC)는 생식세포에서 작용한다. Aurora A 표적 억제제는 MK-5108, Hesperadin, LY3295668 등을 포함할 수 있다. pan-Aurora 표적 억제제는 Danusertib, AMG-900, Reversine, Tozasertib(VX-680) 등을 포함할 수 있다.
- [262] 본 명세서에서, "WEE1"은 유사분열(Mitosis) 억제제 단백질 키나제 Wee1로도 불리우는 Ser/Thr 단백질 키나제 계열에 속하는 96 kDa의 핵 키나제이다. 유사분열 촉진 인자(MPF)는 DNA 손상으로 인한 세포사멸을 조절하는데, WEE1에 의한 MPF의 음성 조절은 비정상적인 유사분열을 유발하여 DNA 손상으로 인한 세포사멸에 대한 저항성을 유발한다. WEE1 표적 억제제는 WEE1을 조절하여 암세포에서 DNA 손상으로 인한 세포사멸에 대한 민감도를 감소시킬 수 있다. WEE1 표적 억제제는 MK-1775(Adavosertib), Azenosertib(ZN-C3), ZNL-02-096 등을 포함할 수 있다.
- [263] 본 명세서에서, "PKMYT1(단백질 키나제, 막관련 티로신/트레오닌 1)"은 Wee1 단백질 키나제 계열에 속하며, CDK1 인산화의 조절인자로서 CCNE1 증폭의 합성 치사를 통한 특정 유형의 DNA 손상 반응 암 치료를 위한 강력한 치료 표적이다. PKMYT1 표적 억제제는 RP-6306, GSK-1520489A 등을 포함할 수 있다.
- [264] 본 명세서에서, "HSP90(열 충격 단백질 90)"은 다른 단백질이 적절하게 접히도록 돕고 열 스트레스로부터 단백질을 안정화시키며, 단백질 분해를 돕는 샤페론 단백질로서, 종양 성장에 필요한 다수의 단백질을 안정화시켜 항암 효능을 나타낼 수 있다. HSP90 억제제는 BIIB021, BIIB028, MPC-3100, PU-H71, Debio093, SNX-5422, AUY922 등을 포함할 수 있다.

- [265] 본 명세서에서, “A3AR(아데노신 A3 수용체; ADORA3)”는 Gi/Gq에 결합하고 다양한 세포내 신호전달 경로 및 생리학적 기능에 관여하는 G 단백질 결합 수용체로서 병리학적 인간 세포에서 과발현되며, 세포 증식과 세포사멸을 중재할 수 있다. A3AR 표적 치료제는 Reversine, KF-26777, MRS-545, CAY10498 등을 포함할 수 있다.
- [266] 본 명세서에서, “EZH2(제스트 동족체 2 강화제)”는 EZH2 유전자에 의해 암호화된 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 효소로, 히스톤 메틸화와 궁극적으로는 전사 억제에 참여한다. EZH2는 암세포의 분열과 증식을 돕기 때문에 항암치료의 매력적인 표적이며, 유방암, 전립선암, 방광암, 자궁암, 신장암은 물론 흑색종과 림프종을 포함한 광범위한 암에서 긴장한 세포보다 더 많은 양이 발견된다. EZH2 표적 억제제는 DZNep, EPZ005687, EI1, GSK126, UNC1999, Tazemetostat, Sinefungin, 등을 포함할 수 있다.
- [267] 본 명세서에서, “ARID1A(AT-풍부 인터랙티브 도메인 함유 단백질 1A)”는 SWI/SNF 계열의 구성원으로, 헬리카제 및 ATPase 활성을 가지며 해당 유전자 주변의 염색질 구조를 변경하여 특정 유전자의 전사를 조절한다. ARID 도메인은 베타-글로빈 유전자좌에서 SWI/SNF 복합체에 의해 인식되는 것으로 알려진 AT 풍부 DNA 서열에 특이적으로 결합할 수 있는 DNA 결합 도메인이고, 단백질의 C-말단은 글루코코르티코이드 수용체 의존성 전사 활성화를 자극할 수 있다. 이 유전자는 위암, 난소 투명 세포 암종, 췌장암에서 흔히 돌연변이가 발견된다. EZH2/ARID1A를 표적으로 하는 억제제는 GSK-343 등을 포함할 수 있다.
- [268] 본 명세서에서 “SUMOylation”은 작은 유비퀴틴 유사 변형자(SUMO) 폴리펩티드를 표적 단백질의 라이신 잔기에 공유 부착하는 번역 후 변형이다. SUMOylation의 효소 경로는 유비퀴틴화와 매우 유사하며 활성화 효소, 접합 효소, 리가제 및 탈접합 효소를 포함한다. SUMOylation 경로의 조절 장애는 암과 신경계 질환에서 관찰되며, 많은 암에서 SUMO 효소가 상향 조절되고 SUMO 수준은 예후 및 질병 진행과 직접적인 상관관계가 있다. SUMOylation 억제제는 Davidiin, CID9549553, 2-D08 등을 포함할 수 있다.
- [269] 본 명세서에서 “Chk1(체크포인트 키나제 1; CHEK1)”은 세린/트레오닌 특이적 단백질 키나제로서 DNA 손상 반응(DDR)과 세포 주기 체크포인트 반응을 조절한다. Chk1의 활성화는 세포 주기 체크포인트의 시작, 세포 주기 정지, DNA 복구 및 세포 사멸을 초래하여 손상된 세포가 세포 주기를 통해 진행하는 것을 방지한다. Chk1은 유방암, 결장암, 간암, 위암, 비인두암 등 수많은 종양에서 과발현되고 Chk1 발현과 종양 등급 및 질병 재발 사이의 양의 상관관계는 Chk1이 종양 성장을 촉진할 수 있음을 시사한다. Chk1 표적 억제제는 SCH-900776, SRA737, V158411, PF-477736, AZD7762, LY2880070(Prexasertib) 등을 포함할 수 있다.
- [270] 본 명세서에서, 용어 “ATR(Ataxia telangiectasia mutated (ATM) 및 RAD3 관련 키나아제)”는 소정의 형태의 DNA 손상 (예를 들어, 이중 가닥 파괴 및 복제 스트레스)에 대한 세포 응답에 연루된 단백질 키나아제이다. 정상세포는 DNA 손

상 응답(DNA Damage Response; "DDR")으로 칭해지는 이중 가닥 DNA 파괴 및 복제 스트레스에 대한 세포 응답을 조절하는 ATM/ATR 신호전달계를 이용하여 파괴된 DNA를 복구한다. 반면, 다수의 암세포는 DNA 복구 과정에서 ATM의 결함으로 인해 ATR을 포함하는 DNA 복구 단백질에 대하여 높은 의존도를 나타낸다. ATR 표적 억제제는 Berzosertib(VX-970), Gartisertib(VX-803) 또는 Ceralasertib(AZD6738)일 수 있다.

- [271] 본 명세서에서 "HDAC(히스톤 탈아세틸화효소)"는 히스톤 및 비히스톤 단백질의 ϵ -N-아세틸 리신 아미노산에서 아세틸 그룹을 제거하는 효소이며 히스톤이 DNA를 더욱 단단히 감싸 DNA의 발현을 아세틸화 및 탈아세틸화에 의해 조절한다. HDAC는 HDAC1, HDAC2, HDAC3 등의 클래스 I, HDAC4, HDAC5, HDAC7 등의 클래스 IIA와 같은 하위 그룹을 포함한다. HDAC 억제제는 췌장암, 식도 편평 세포 암종(ESCC), 다발성 골수종, 전립선 암종, 위암, 백혈병, 유방암, 간암, 난소암, 비암, 호지킨 림프종, 신경모세포종 등에 대한 연구에서 항암 효능을 나타낸다. HDAC 표적 억제제는 Panobinostat(LBH589), Entinostat, Mocetinostat, Trichostatin A, CBUD1001, Abexinostat(PCI-24781, CRA-024781) 등을 포함할 수 있다.
- [272] 본 명세서에서 "Akt(단백질 키나제 B: PKB)"는 포도당 대사, 세포사멸, 세포 증식, 전사 및 세포와 같은 여러 세포 과정에서 핵심 역할을 하는 세린/트레오닌-특정 단백질 키나제 세트로서, 종양 세포 생존, 증식 및 침습성과 관련있다. Akt의 활성화는 인간의 암과 종양 세포에서 흔히 관찰되며 종양 세포는 생존을 위해 Akt에 의존한다. Akt 표적 억제제는 VQD-002, Perifosine, Miltefosine, MK-2206, AZD5363, Ipatasertib 등을 포함할 수 있다.
- [273] 본 명세서에서 "PLK1(폴로형 키나제 1)"은 세린/트레오닌-단백질 키나아제 1 또는 세린/트레오닌-단백질 키나아제 13(STPK13)으로도 불리며, 603 개 아미노산으로 구성된 66 kDa의 효소이다. 많은 대장암과 폐암은 K-RAS 돌연변이로 인해 발생하며, PLK1에 의존하는 것으로 알려져 있다. 세포 배양에서 RNA 간섭으로 PLK1 발현이 침묵되면 정상 세포에 해를 끼치지 않고 K-RAS 세포가 선택적으로 사멸될 수 있다. PLK1 표적 억제제는 Volasertib, Rigosertib 등을 포함할 수 있다.
- [274] 본 명세서에서, "BET(Bromodomain and extraterminal domain protein)"은 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT을 포함하는 아세틸화된 리신 잔기를 인식하는 약 110개의 아미노산 단백질로 구성된 브로모도메인으로서 아세틸화된 라이신 잔기에 의해 전달되는 신호를 변환하고 이를 다양한 정상 또는 비정상 표현형으로 변환한다. 브로모도메인은 조절되지 않은 세포 아세틸롬(acetylome)을 질병 표현형으로 번역하며, BET는 암과 다발성 경화증의 표적이다. BET 표적 억제제는 JQ1, I-BET 151(GSK1210151A), I-BET 762(GSK525762), OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, Olinone, RVX-208, ABBV-744, LY294002, AZD5153, MT-1, MS645 등을 포함할 수 있다.

- [275] 본 명세서에서, “IFG(인슐린 유사 성장 인자)”은 인슐린과 서열 유사성이 높은 단백질로서 세포와 생리적 환경 사이 통신에 관여하며, IGF1/2, IGF-1R, IGF-2R 등을 포함한다. IGF-1은 전립선암과 유방암 세포의 성장을 자극하며 암이나 당뇨병과 같은 질병에서 IGF가 연관된 것으로 밝혀지고 있다. IGF1/2 또는 IGF-1R 표적 억제제는 NVP-ADW742, Figitumumab, Mecasermin, rhIGF-1, BI 885578 등을 포함할 수 있다.
- [276] 본 명세서에서, “PIK(포스파티딜이노시톨 키나제)”는 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 및 포스파티딜이노시톨 4-키나제(PI4K)로 구성된다. PI3K는 이노시톨 고리의 3-하이드록실 그룹에 있는 포스포이노시티드를 인산화시키 세포 신호 전달에 관여하고 PI4K는 포스파티딜이노시톨(PI)에 작용하여 2차 전달자인 이노시톨-1,4,5-트리스포스페이트를 생산하며, 이들의 이상은 암과 연관된다. PIK 표적 억제제는 Duvelisib, Buparlisib, Copanlisib, Dactolisib, Idelalisib, Parsaclisib, Paxalisib, Taselisib, Zandelisib, Inavolisib 등을 포함할 수 있다.
- [277] 본 명세서에서, “CDK9(사이클린 의존성 키나제 9)”는 P-TEFb와 연관된 사이클린 의존성 키나제로서 세포 주기 조절자이다. CDK9는 암의 전사 조절 완화에 종종 관여하는 여러 단백질-단백질 상호 작용 네트워크에 관여한다. CDK9 표적 억제제는 예를 들면, AZD4573, atuvaciclib, VIP152, A-1592668, JSH-150, SLS009, AT-7519, Roscovitine 등을 포함할 수 있다.
- [278] 본 명세서에서, “DHFR(디하이드로엽산 환원효소)”는 NADPH를 전자 공여체로 사용하여 디하이드로엽산을 테트라하이드로엽산으로 환원시키는 효소로서, RNA 폴리머라제 II의 가장 큰 서브유닛의 C-말단 도메인을 인산화함으로써 RNA 폴리머라제 II에 의한 전사 및 기능을 위한 연장 인자인 다중단백질 복합체 TAK/P-TEFb의 구성요소이다. DHFR은 세포 내 테트라하이드로엽산의 수준을 담당하며, DHFR을 억제하여 암 및 박테리아 감염의 특징인 세포의 성장과 증식을 제한할 수 있다. DHFR 표적 억제제는 Methotrexate, Pralatrexate, Pemetrexed, Raltitrexed, Trimetrexate, Nilotrexed, Piritrexim, Talotrexin 등을 포함할 수 있다.
- [279] 본 명세서에서, 용어 “STING(Stimulator of Interferon Genes)”은 암세포에서 나오는 DNA 조각들을 인식하는 생체 내 센서로, 인터페론 유전자를 자극시켜 수지상세포와 같은 체내 면역세포를 활성화시킨다. 상기 STING의 작용제(agonist)는 면역 증강효과 및 암혈관신생 억제 효과를 나타내며, 예를 들어, STING agonist는 CDNs, SB11285, DMXAA 등 일 수 있다.
- [280] 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 상술한 다른 표적 억제제와 함께 사용되어 표적 억제제의 작용을 강화함으로써, 표적 단백질 또는 유전자의 발현 및 활성을 크게 저해할 수 있다. 구체적으로, 화학식 I 또는 화학식 I-1의 화합물은 자체의 항암 효능을 가질 뿐 아니라 상기 표적 억제제의 항암 효능을 향상시킬 수 있다. 따라서, 화학식 I 또는 화학식 I-1과 상기 표적 억제제를 함께 사용할 경우 이들을 각각 단독으로 사용하는 경우의 항암 효능의 합보다 우수한 항암 효능을 나타낼 수 있다.

- [281] 본 명세서에서, 용어 "항암바이러스 치료제"는 증식이 가능하고 감염력이 있는 바이러스에 암 세포를 타겟팅하는 특정 유전자를 삽입하여 암을 사멸시키는 치료제이다. 상기 항암바이러스 치료제는 Talimogene Laherparepvec 일 수 있다.
- [282] 본 명세서에서, 용어 "항체 치료제"는 암세포의 특이적 단백질을 항원으로 인식하는 항체를 이용하여 항암효과를 나타내는 치료제이다. 항체치료제는 Cetuximab, Trastuzumab, Emtansine, Emtansine, Rituximab, Ibritumomab, Tositumomab, Brentuximab, Ofatumumab, Obinutuzumab, Necitumumab, Bevacizumab, Ramucirumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Ipilimumab 등 일 수 있다.
- [283] 본 명세서에서, 용어 "면역세포치료제"는 수지상세포(Dendritic cell), 자연 살해 세포(Natural killer cell), T 세포 등 면역세포를 이용하여 체내의 면역반응을 활성화시켜 항암 효과를 나타내는 치료제이다. 면역세포치료제는 체내 면역세포를 추출해 강화시키거나 유전공학적으로 변형시킨 다음 체내에 다시 주입하여 사용한다. 대표적인 면역세포치료제로 T 수용체 발현 T 세포(T cell receptor-modified T cells, TCR-T), 키메라 항원 수용체 발현 T 세포(Chimeric antigen receptor-modified T cells, CAR-T) 등이 있다. 구체적으로, Tisagenlecleucel 또는 Axicabtagene Ciloleucel 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [284] 본 명세서에서, 용어 "면역관문 억제제"는 면역세포의 분화, 증식, 활성을 억제하는 면역관문 단백질(Immune checkpoint protein)의 활성을 저해하는 하는 물질로, 암세포가 면역시스템을 회피하는 기능을 발휘하는 것을 막음으로써 암세포를 제거하는 것으로 알려져 있다. 상기 면역관문 억제제는 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-B7-H4 항체, 항-HVEM 항체, 항-TIM3 항체, 항-GAL9 항체, 항-LAG3 항체, 항-VISTA 항체, 항-KIR 항체, 항-BTLA 항체 및 항-TIGIT 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 일 수 있다. 일 구체예로, 상기 면역관문 억제제는 Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab, Atezolizumab, Avelumab 및 Durvalumab 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [285] 본 명세서에서, 용어 "ADC(Antibody drug conjugate)"는 항체와 세포 독성 약물을 화학적으로 결합하여 표적 전달을 통해 높은 항암 효과를 보이는 치료제이다. Gemtuzumab-Ozogamicin, Brentuximab-Vedotin, Trastuzumab-Emtansine, Inotuzumab-Ozogamicin 및 Eribulin-Mesylate 등 일 수 있다.
- [286] 상기 항암제는 하나 이상의 항암제를 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 2개의 항암제와 함께 상용될 수 있다. 예를 들면, 화학 항암제 및 표적항암제; 화학 항암제 및 항암 바이러스; 표적 항암제 및 항체 치료제; 화학 항암제 및 세포 치료제; 및 화학 항암제 및 면역관문 억제제일 수 있다. 또한, 표적항암제 및 항암 바이러스; 표적 항암제 및 항체 치료제; 표적 항암제 및 세포치료제; 표적항암제 및 면역관문 억제제일 수 있다. 또한, 항암 바이러스 및 항체 치료제; 항암 바이러스 및 세포

치료제; 및 항암 바이러스 및 면역관문 억제제 일 수 있다. 또한, 항체 치료제 및 세포 치료제; 및 항체 치료제 및 면역관문 억제제일 수 있다.

- [287] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 3개의 항암제와 함께 사용될 수 있다. 상기 2개의 항암제에 상이한 항암제를 추가로 더 포함하여 사용될 수 있다.
- [288] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 4개의 항암제와 함께 사용될 수 있다. 상기 3개의 항암제에 상이한 항암제를 추가로 더 포함하여 사용될 수 있다.
- [289] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 5개의 항암제와 함께 사용될 수 있다. 상기 4개의 항암제에 상이한 항암제를 추가로 더 포함하여 사용될 수 있다.
- [290] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 6개의 항암제와 함께 사용될 수 있다.
- [291] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 항암 백신과 병행하여 이용할 수 있다.
- [292] 본 명세서에서, 용어 "항암 백신"은 암세포가 지니는 암특이항원(tumor-specific antigen; TSA)을 암환자에게 투여하여 면역시스템을 활성화시킴으로써 생체 내 면역기능을 강화하여 암세포를 제거하는 능동적 면역치료법이다. 항암 백신은 항원의 종류 및 항원 전달방법에 따라 DNA 백신, peptide 백신, 세포 백신 등이 있으며, 현재 항원을 도입시켜 개발하는 세포 백신 및 DNA 백신이 대표적으로 개발되고 있다.
- [293] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 항암제 및 항암 백신과 병행하여 이용할 수 있다. 여기서, 상기 화합물 및 항암제는 상술한 바와 동일하다.
- [294] 다른 양상은 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 포함하는 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [295] 상기 방법에 대한 설명에서 언급된 용어 또는 요소 중 앞서 언급된 것과 동일한 것은 전술한 바와 같다.
- [296] 상기 투여는 경구 또는 비경구 투여일 수 있다. 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1 회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절하게 감될 수 있다.

- [297] 본 명세서에서 용어, "개체"는 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [298]
- [299] 다른 양상은 상기 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 시료 또는 세포에 투여함을 포함하는, 시료 또는 세포에서 SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 및/또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 저해하는 방법을 제공한다.
- [300] 다른 양상은 SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료를 위한 상기 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 의약적 용도; 또는 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 상기 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [301] 상기 방법 또는 용도에 대한 설명에서 언급된 용어 또는 요소 중 이미 언급된 것과 동일한 것은 전술한 바와 같다.

발명의 효과

- [302] 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염은 SOS1에 대해 유효한 억제 활성을 가지며, 구체적으로, SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 저해하여, SOS1 매개된 질환, 구체적으로 SOS1 및/또는 RAS 패밀리 단백질의 비정상적인 활성화와 관련된 질환의 예방 또는 치료에 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [303] 도 1은 폐암 세포 NCI-H358에 대하여 실시예의 화합물들 및 Sotorasib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [304] 도 2는 췌장암 세포 MIA PaCa-2에 대하여 실시예의 화합물들 및 Sotorasib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [305] 도 3은 폐암 세포 NCI-H358에 대하여 실시예의 화합물들 및 Adagrasib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [306] 도 4는 췌장암 세포 MIA PaCa-2에 대하여 실시예의 화합물들 및 Adagrasib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [307] 도 5a 및 도 5b는 폐암 세포 NCI-H358에 대하여 실시예의 화합물들 및 Trametinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [308] 도 6a 및 도 6b는 위암 세포 SNU1에 대하여 실시예의 화합물들 및 Trametinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

- [309] 도 7a 및 도 7b는 대장암 세포 SW480에 대하여 실시예의 화합물들 및 Trametinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [310] 도 8은 폐암 세포 H1975에 대하여 실시예의 화합물들 및 Osimertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [311] 도 9는 폐암 세포 HCC827에 대하여 실시예의 화합물들 및 Osimertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [312] 도 10은 폐암 세포 H1975에 대하여 실시예의 화합물들 및 Lazertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [313] 도 11은 폐암 세포 HCC827에 대하여 실시예의 화합물들 및 Lazertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [314] 도 12는 PIK3CA 돌연변이 유방암 세포 MCF7에 대하여 실시예의 화합물 및 Alpelisib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [315] 도 13은 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 JDQ443의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [316] 도 14는 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 TNO155의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [317] 도 15는 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Cisplatin의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [318] 도 16은 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Rineterkib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [319] 도 17은 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Ulixertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [320] 도 18은 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Pralsetinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [321] 도 19는 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Repotrectinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [322] 도 20은 c-Met 과발현 위암 세포 SNU-5에 대하여 실시예의 화합물 및 Tepotinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

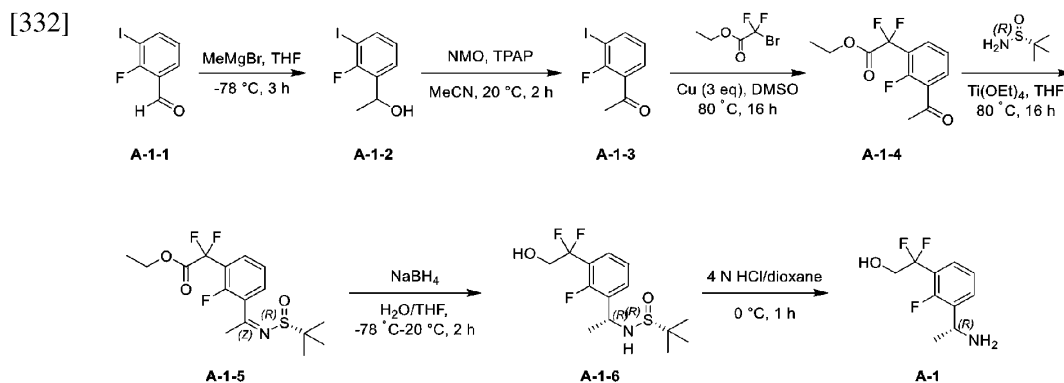
- [323] 도 21은 AXL 발현이 높은 폐암 세포 PC-9에 대하여 실시예의 화합물 및 Bemcentinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [324] 도 22은 KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암 세포 A549에 대하여 실시예의 화합물 및 Alrizomadlin의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [325] 도 23은 KRAS G13D 변이형을 갖는 대장암 세포 LoVo에 대하여 실시예의 화합물 및 Everolimus의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [326] 도 24는 KRAS G12D 변이형을 갖는 폐암 세포 AsPC-1에 대하여 실시예의 화합물 및 MRTX1133의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [327] 도 25a 내지 도 25c는 SynergyScreen을 이용하여 폐암 세포 H358에 대한 실시예 화합물의 병용 투여 시너지를 평가한 결과 그래프이다.
- [328] 도 26a 내지 도 26c는 SynergyScreen을 이용하여 폐암 세포 H358에 대한 실시예 화합물의 병용 투여 시너지를 평가한 결과 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [329] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[제조예]

- [331] 제조예 1: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올 (A-1)



- [333] 단계 1: 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올의 합성

- [334] THF (40 mL) 중의 2-플루오로-3-요오도-벤즈알데히드 (4.0 g, 16.00 mmol) 용액에 MeMgBr (3 M, 8.00 mL)를 -78 °C에서 적가하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액 (50 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (7% EtOAc in petroleum ether)로 정제하

여 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (4.45 g, 83.63% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.72-7.64 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.20 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[335] 단계 2: 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올의 합성

[336] MeCN (50 mL) 중의 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (4.45 g, 16.73 mmol) 용액에 TPAP (Tetrapropylammonium perruthenate; 587.80 mg, 1.67 mmol) 및 NMO (N-메틸 morpholine-N-oxide; 2.94 g, 25.09 mmol)를 첨가하고, 20 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (3.8 g, 12.95 mmol, 77.44% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.97-7.88 (m, 1H), 7.85-7.78 (dm, 1H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H).

[337] 단계 3: 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[338] DMSO (30 mL) 중의 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (3.0 g, 11.36 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (6.92 g, 34.09 mmol, 4.38 mL) 용액에 Cu (2.17 g, 34.09 mmol)를 첨가하고, 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (1.8 g, 56.05% 수율, 92.07% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 8.08-8.00 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 261.0$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[339] 단계 4: 에틸 2-[3-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[340] THF (20 mL) 중의 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (1.8 g, 6.92 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (1.26 g, 10.38 mmol) 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (4.73 g, 20.75 mmol)를 첨가하고, 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 및 EtOAc (30 mL)에 붓고 여과하여 여액을 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-[3-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (1.9 g, 74.09% 수율, 98.03% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.86-7.72 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 364.0$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

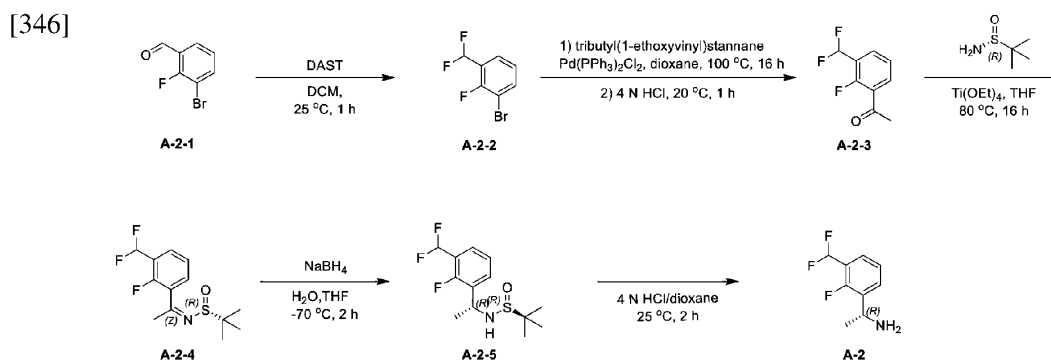
[341] 단계 5: (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드의 합성

[342] THF (10 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중의 에틸 2-[3-[(R)-tert-부틸설펜닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (900 mg, 2.48 mmol) 용액에 NaBH₄ (210 mg, 5.55 mmol)를 -78 °C에서 첨가하고, 10 °C로 천천히 가온한 다음 10 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(30 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in petroleum ether)로 1차 정제한 다음, 2개의 부분입체이성질체 (약 3:1 비율)를 prep-HPLC (Xtimate C18 150*40 mm*10 um, 이동상: [물 (NH₃H₂O)-ACN]; B%: 25%-55%, 10분)을 이용하여 분리 정제하였다. MeCN을 감압 하에 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 주요 생성물인 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (440 mg, 50.90% 수율, 92.65% 순도, >99% ee)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.68 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 324.3 [M+H]⁺.

[343] 단계 6: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

[344] 다이옥산 (4 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (440 mg, 1.36 mmol) 용액에 0 °C에서 4N HCl/다이옥산 (2 mL)을 첨가하고, 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 중간체 A-1 (347 mg, 100% 수율, 95% 순도, HCl 염)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 220.0 [M+H]⁺.

[345] 제조예 2: (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민 (A-2)



[347] 단계 1: 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤젠의 합성

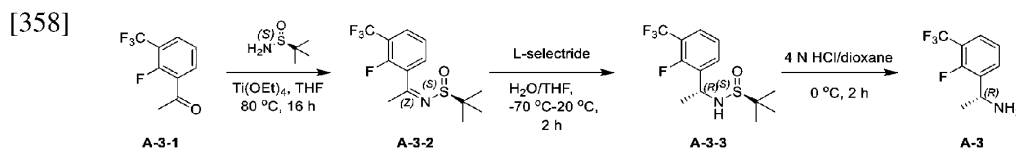
- [348] DCM (150 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-벤즈알데하이드 (9 g, 44.33 mmol) 용액에 DAST (Di에틸aminosulfur trifluoride; 14.29 g, 88.67 mmol, 11.71 mL)를 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 조합한 유기층에 포화 NaHCO₃ (50 mL)를 첨가하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100% petroleum ether)로 정제하여 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤젠 (3.9 g, 39.1% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (br t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H).
- [349] 단계 2: 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄온의 합성
- [350] 다이옥산 (300 mL) 중의 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤젠 (17 g, 75.55 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (28.65 g, 79.33 mmol, 26.80 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.65 g, 3.78 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100°C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 4 N HCl (30 mL)로 웬칭한 후 20 °C로 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄온 (10 g, 70.35% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03-7.93 (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.49-7.14 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 3H).
- [351] 단계 3: (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성
- [352] THF (80 mL) 중의 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄온 (10 g, 53.15 mmol), 2-메틸프로판-2-설피나미드 (6.44 g, 53.15 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (36.37 g, 159.45 mmol, 33.07 mL)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 여과한 후, 여액을 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (35% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (13.0 g, 81.65% 수율, 97.25% 순도)를 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90-7.81 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 2.71 (br s, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 292.1 [M+H]⁺.
- [353] 단계 4: (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[354] THF (200 mL) 및 H₂O (5 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (13 g, 44.62 mmol) 용액을 -70 °C로 냉각하고 NaBH₄ (1.35 g, 35.70 mmol)를 3회 배치로 첨가한 후, -70 °C에서 2시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 포화 NH₄Cl (200 mL)로 퀀칭하고 EtOAc (150 mL)로 희석한 후 EtOAc (150 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (4.4 g, 33.61% 수율, 100% 순도, 98.34% ee)를 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.33-7.06 (m, 1H), 5.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.69 (quint, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 294.1 [M+H]⁺.

[355] 단계 5: (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민의 합성

[356] 4 N HCl/디옥산 (15 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (2.00 g, 6.82 mmol) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 A-2 (1.5 g, 94.02% 수율, 96.43% 순도, HCl염)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 190.1 [M+H]⁺.

[357] 제조예 3: (1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (A-3)



[359] 단계 1: (NZ,S)-N-[1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[360] THF (10 mL) 중의 1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (1.9 g, 9.22 mmol), (S)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (1.12 g, 9.22 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (6.31 g, 27.65 mmol, 5.73 mL)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (24% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NZ,S)-N-[1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (2.08 g, 62.57% 수율, 85.77% 순도)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 310.1 [M+H]⁺.

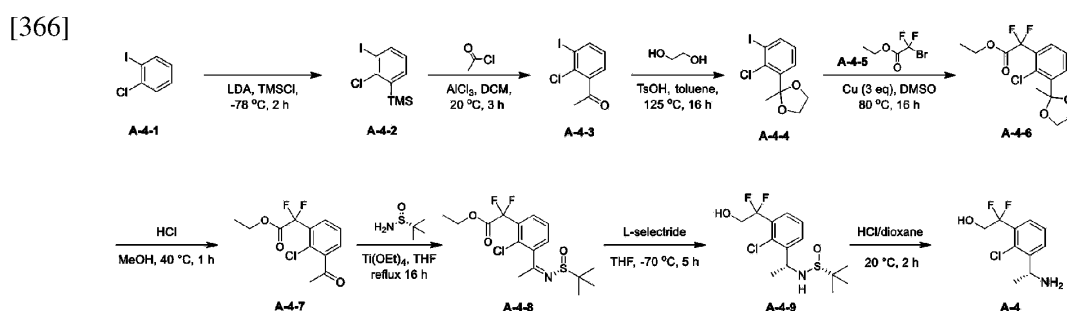
[361] 단계 2: (S)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[362] THF (15 mL) 중의 (NZ,S)-N-[1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]2-메틸-프로판-2-설피나미드 (2.00 g, 6.47 mmol) 용액을 -70 °C로 냉각하고 L-selectride (1 M, 16.16 mL)를 첨가한 후, 20 °C로 천천히 가온하여 20 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 포화 NH₄Cl 수용액 (50 mL)으로 퀀칭한 후, EtOAc (30 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (62% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 주요 생성물인 (S)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (1.23 g, 56.49% 수율, 92.35% 순도, 98.28% ee)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 312.1 [M+H]⁺.

[363] 단계 3: (1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[364] 다이옥산 (5 mL) 중의 (S)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (1.1 g, 3.53 mmol) 및 4 N HCl/다이옥산 (5 mL) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 A-3 (850 mg, 96.04% 수율, 97.25% 순도, HCl)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 208.0 [M+H]⁺.

[365] 제조예 4: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-클로로-페닐]-2,2-디플루오로에탄올 (A-4)



[367] 단계 1: (2-클로로-3-요오도-페닐)트리메틸-실란의 합성

[368] THF (300 mL) 중의 1-클로로-2-요오도-벤젠 (27 g, 113.23 mmol, 370.37 uL) 및 TMSCl (14.76 g, 135.88 mmol, 17.24 mL) 용액을 -78 °C로 냉각한 후, LDA (2 M, 67.94 mL)를 적가하고, -78 °C에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 물 (300 mL)로 퀀칭하고 EtOAc (300 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (2-클로로-3-요오도-페닐)-트리메틸-실란 (32 g, 90.98% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99-7.94 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 0.36-0.31 (m, 9H).

[369] 단계 2: 1-(2-클로로-3-요오도페닐)에탄올의 합성

[370] DCM (200 mL) 중의 AlCl₃ (16.48 g, 123.62 mmol, 6.76 mL) 용액에 아세틸 클로라이드 (9.70 g, 123.62 mmol, 8.82 mL)를 0 °C에서 0.5 시간동안 천천히 적가하고,

DCM (200 mL) 중의 (2-클로로-3-요오도-페닐)트리메틸-실란 (32 g, 103.02 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하고, Na₂CO₃ 수용액 (300 mL, 10%)로 웬칭하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (300 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (200 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-클로로-3-요오도페닐)에탄온 (13 g, 33.99% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

[371] 단계 3: 2-(2-클로로-3-요오도페닐)-2-메틸-1,3-디옥실란의 합성

[372] 톨루엔 (200 mL), 1-(2-클로로-3-요오도-페닐)에탄온 (13 g, 46.35 mmol), 에틸렌 글라이콜 (8.63 g, 139.04 mmol) 및 TsOH (798.11 mg, 4.63 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 125 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 2-(2-클로로-3-요오도페닐)-2-메틸-1,3-디옥실란 (14 g, 29.08% 수율, 31.25% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 324.9 [M+H]⁺.

[373] 단계 4: 에틸 2-[2-클로로-3-(2-메틸-1,3-디옥살란-2-일)페닐]-2,2-디플루오로아세테이트의 합성

[374] DMSO (200 mL) 중의 2-(2-클로로-3-요오도-페닐)-2-메틸-1,3-디옥살란 (14 g, 43.14 mmol), 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (17.51 g, 86.28 mmol, 11.08 mL), Cu (8.22 g, 129.41 mmol, 917.82 μL)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (300 mL)에 붓고 EtOAc (300 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (11% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-[2-클로로-3-(2-메틸-1,3-디옥살란-2-일)페닐]-2,2-디플루오로아세테이트 (6 g, 23.51% 수율, 54.20% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 321.0 [M+H]⁺.

[375] 단계 5: 에틸 2-(3-아세틸-2-클로로-페닐)-2,2-디플루오로아세테이트의 합성

[376] MeOH (200 mL) 중의 에틸 2-[2-클로로-3-(2-메틸-1,3-디옥살란-2-일)페닐]-2,2-디플루오로아세테이트 (6 g, 18.71 mmol) 용액에 HCl (6 M, 15 mL)을 첨가하여 40 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 감압 여과하여 잔사를 얻고, 이를 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (20 mL x 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (8% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-(3-

아세틸-2-클로로-페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (6.4 g, 85.78% 수율, 69.37% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 277.0$ $[M+H]^+$.

[377] 단계 6: 에틸 2-[2-클로로-3-[(Z)-N-(1,1-디메틸에틸설피닐)-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로아세테이트의 합성

[378] THF (100 mL) 중의 에틸 2-(3-아세틸-2-클로로-페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (6 g, 21.69 mmol), 2-메틸프로판-2-설피나미드 (3.94 g, 32.53 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$ (14.84 g, 65.06 mmol, 13.49 mL) 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (80 mL)에 붓고 여과한 후 EtOAc (50 mL X 6)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (29% MTBE in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-[2-클로로-3-[(Z)-N-(1,1-디메틸에틸설피닐)-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로아세테이트 (5.2 g, 51.13% 수율, 81% 순도)를 맑은 황색 오일로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.92 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.52 (m, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.24 - 1.18 (m, 9H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 380.1$ $[M+H]^+$.

[379] 단계 7: (S)-N-[(1R)-1-[2-클로로-3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[380] THF (50 mL) 중의 에틸 2-[2-클로로-3-[(Z)-N-(1,1-디메틸에틸설피닐)-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로아세테이트 (2 g, 5.27 mmol) 및 L-selectride (1 M, 15.80 mL) 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, -70 °C에서 5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. -70 °C에서 반응 혼합물에 포화 NH_4Cl 수용액 (100 mL)을 점적한 후, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 1차 정제한 다음, 2개의 부분임체이성질체를 prep-HPLC (Xtimate C18 150*40 mm*10 μm , 이동상: [물 (NH_3H_2O)-ACN]; B%: 10%-55%, 20분)을 이용하여 분리 정제하였다. MeCN을 감압 하에 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 주요 생성물인 (S)-N-[(1R)-1-[2-클로로-3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (1.4 g, 69.64% 수율, 89% 순도, 100% ee)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.72 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 5.70 (br t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.60 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.91 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.02 (dt, $J = 6.4$, 14.4 Hz, 2H), 1.46 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.11 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 340.1$ $[M+H]^+$.

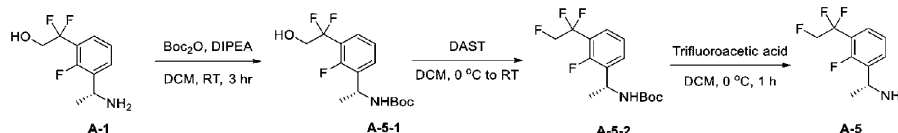
[381] 단계 8: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-클로로-페닐]-2,2-디플루오로에탄올의 합성

[382] 다이옥산 (10 mL) 중의 (S)-N-[(1R)-1-[2-클로로-3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (1.4 g, 4.12 mmol) 및 4 N HCl/다이옥산 (10 mL) 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축

하여 중간체 **A-4** (1.2 g, 88.77% 수율, 82.93% 순도, HCl염)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (br s, 3H), 7.96 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.03 (br t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 236.1 [M+H]⁺.

[383] 제조예 5: (R)-1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에탄-1-아민 (A-5)

[384]



[385] 단계 1: (R)-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)카바메이트의 합성

[386] DCM (3.99 mL) 중의 2-{3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로페닐}-2,2-디플루오로메탄-1-올 하이드로클로라이드 (500 mg, 1.96 mmol) 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (854 mg, 3.91 mmol) 및 DIPEA (0.68 mL, 3.91 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. DCM을 첨가하고 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하여 여과하고 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 20: 1 to 10: 1)로 정제하여 (R)-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)카바메이트 (456 mg, 73% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 264.04 [M+H]⁺.

[387] 단계 2: *tert*-부틸 (R)-(1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에틸)카바메이트의 합성

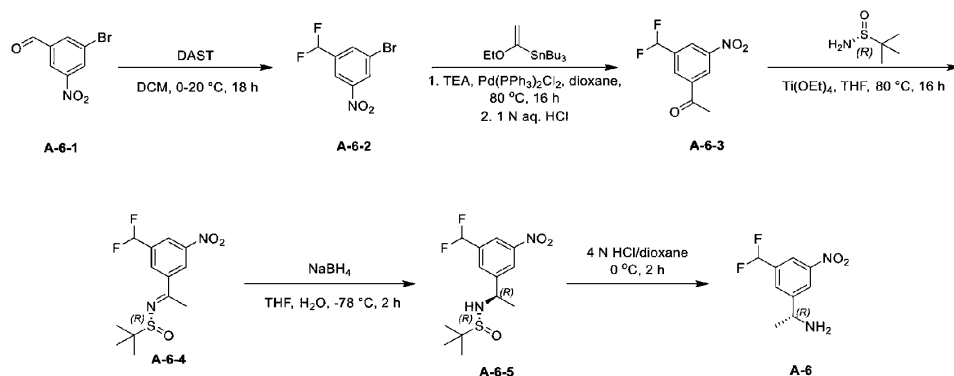
[388] DCM (6.92 mL) 중의 (R)-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)카바메이트 (221 mg, 0.692 mmol) 용액에 DAST (0.37 mL, 2.77 mmol)를 0 °C, N₂ 분위기 하에서 첨가하고 상온으로 가온하여 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 포화 NH₄Cl로 추출하고 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하여, 여과하고 감압 농축하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : EtOAc = 20:1 to 10:1)로 정제하여 *tert*-부틸 (R)-(1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에틸)카바메이트 (26 mg, 12% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 265.99 [M+H]⁺.

[389] 단계 3: (R)-1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에탄-1-아민의 합성

[390] DCM (0.7 mL) 중의 *tert*-부틸 (R)-(1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에틸)카바메이트 (56 mg, 0.174 mmol) 용액에 TFA (0.15 mL)를 적가하여 0 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 상온으로 가온하고 포화 NaHCO₃로 퀀칭하였다. 유기 용매를 감압 여과하여 제거하고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여, 중간체 **A-5** (34.5 mg, 89% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 222.06 [M+H]⁺.

[391] 제조예 6: (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에탄아민 (A-6)

[392]



[393] 단계 1: 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로벤젠의 합성

[394] DCM (140 mL) 중의 3-브로모-5-니트로 벤즈알데하이드 (13.7 g, 59.56 mmol) 및 DAST (48.00 g, 297.81 mmol, 39.35 mL) 혼합용액을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 °C로 가온하여 17 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반 하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 DCM (300 mL)과 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (200mL X 2)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~10% EtOAc/petroleum ether)로 정제하여 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로벤젠 (14.27 g, 95.07% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 - 7.05 (m, 1H).

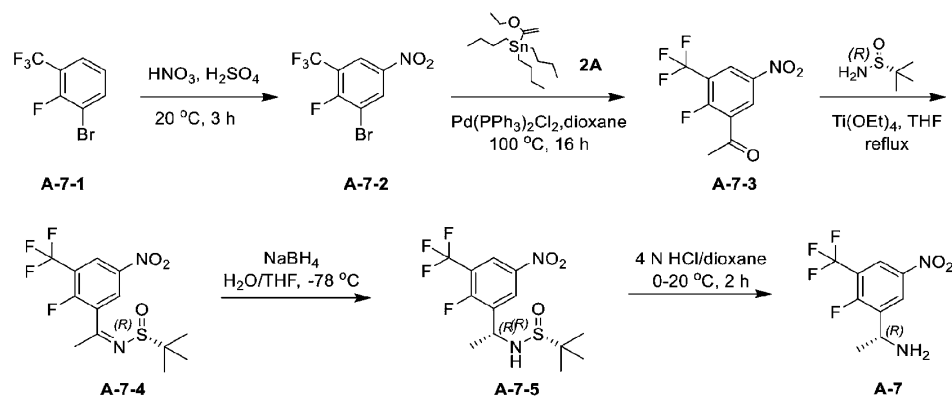
[395] 단계 2: 1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로페닐]에탄온의 합성

[396] 다이옥산 (120 mL) 중의 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로벤젠 (12.27 g, 48.69 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (19.5 g, 53.99 mmol, 18.22 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.42 g, 4.87 mmol) 및 TEA (9.85 g, 97.38 mmol, 13.55 mL) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 4 N HCl (24.34 mL)로 퀀칭한 후 20 °C로 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (500 mL)에 붓고 EtOAc (300 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (500mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 수층은 KF (2.5 g)을 천천히 적가하여 교반하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~10% EtOAc/petroleum ether)로 정제하여 1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로페닐]에탄온 (8.74 g, 83.43% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 1H), 2.73 (s, 3H).

[397] 단계 3: (NE,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성

- [398] THF (100 mL) 중의 1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로페닐]에탄온 (10 g, 46.48 mmol), (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (8.45 g, 69.72 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (31.81 g, 139.44 mmol, 28.91 mL) 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C 에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL X 3)에 붓고 여과하여 이를 EtOAc (500 mL X 6)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~30% EtOAc/petroleum ether)로 정제하여 (NE,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (12.83 g, 82.31% 수율, 94.92% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 319.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [399] 단계 4: (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성
- [400] THF (40 mL) 및 H_2O (0.75 mL) 중의 (NE,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (4 g, 12.57 mmol) 용액에 NaBH_4 (332.76 mg, 8.80 mmol)를 -78 °C에서 3회 배치로 첨가하고, -78 °C에서 2시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 포화 NH_4Cl (150 mL)로 퀀칭하고 EtOAc (100 mL X 3)로 희석한 후 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~25% EtOAc/petroleum ether)로 정제하여 (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (3.21 g, 79.26% 수율, 99.39% 순도, 99.00% ee)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37 - 7.07 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 321.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [401] 단계 5: (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에탄아민의 합성
- [402] 4 N HCl/디옥산 (30 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (532 mg, 1.66 mmol) 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 **A-6** (400 mg, 98.29% 수율, 88.22% 순도, HCl)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 217.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [403] 제조예 7: (1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (A-7)

[404]



[405] 단계 1: 1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성

[406] H₂SO₄ (40 mL) 중의 1-브로모-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (10 g, 41.15 mmol) 용액에 HNO₃ (25.71 g, 408.01 mmol, 18.36 mL)을 0 °C에서 천천히 적가하고, 20 °C로 가온하여 3 시간동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 (100 mL)로 쿨링하고 EtOAc (50 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (5.9 g, 49.78% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (dd, *J* = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 8.55 - 8.51 (m, 1H).

[407] 단계 2: 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온의 합성

[408] 다이옥산 (50 mL) 중의 1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (5.9 g, 20.49 mmol), 1-트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (8.41 g, 23.29 mmol, 7.86 mL) 및 Pd(dppf)Cl₂ (1.44 g, 2.05 mmol) 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각한 뒤, HCl 용액 (4N, 50 mL)을 첨가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (1.6 g, 31.10% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

[409] 단계 3: (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-1-프로판-2-설피나미드의 합성

[410] THF (30 mL) 중의 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (2.75 g, 10.95 mmol), (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (1.46 g, 12.05 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (7.49 g, 32.85 mmol, 6.81 mL)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후,

혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (50 mL X 6)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (7% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (3.43 g, 86.21% 수율, 97.51% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 1H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.21 - 1.11 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 354.9 [M+H]⁺.

[411] 단계 4: (R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성

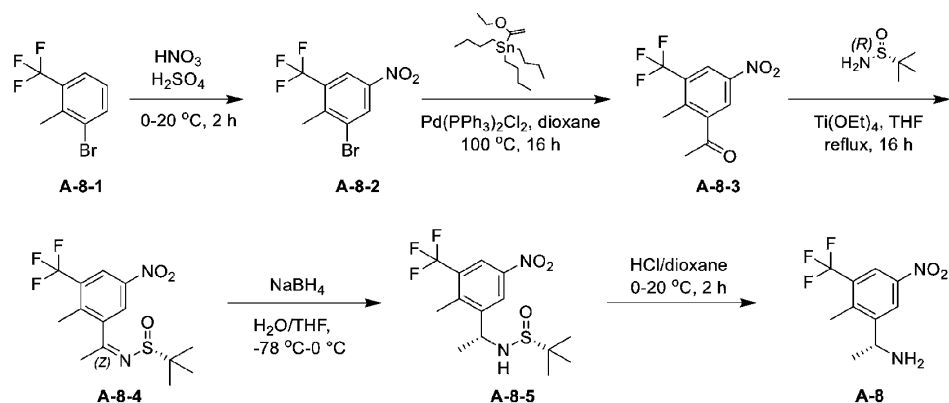
[412] THF (35 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (3.43 g, 9.68 mmol) 용액을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 후 NaBH₄ (230 mg, 6.08 mmol)를 -70 °C에서 첨가하고, -70 °C에서 2시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 포화 NH₄Cl (50 mL)로 퀀칭하고 EtOAc (50 mL)로 희석한 후 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (1.72 g, 49.32% 수율, 99.20% 순도, 100% ee)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 356.9 [M+H]⁺.

[413] 단계 5: (1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[414] 다이옥산 (10 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (1.5 g, 4.21 mmol) 용액에 4 N HCl/다이옥산 (10 mL)을 첨가하고, 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 A-7 (1.2 g, 88.77% 수율, 82.93% 순도, HCl)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 252.9 [M+H]⁺.

[415] **제조예 8: (1R)-1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (A-8)**

[416]



[417] 단계 1: 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성

[418] H₂SO₄ (75 mL) 중의 1-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (10 g, 41.84 mmol) 용액에 HNO₃ (46.45 g, 737.15 mmol, 33.18 mL)을 0 °C에서 천천히 적가하고, 20 °C로 가온하여 2 시간동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 (250 mL)로 켄칭하고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (100% petroleum ether)로 정제하여 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (12 g, crude)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)

[419] 단계 2: 1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온의 합성

[420] 다이옥산 (100 mL) 중의 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (12 g, 42.25 mmol), 1-트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (15.1 g, 41.81 mmol, 14.11 mL) 및 Pd(dppf)Cl₂ (2.97 g, 4.22 mmol) 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C 냉각한 뒤, HCl 용액 (2N, 100 mL)을 첨가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (5.3 g, 50.75% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

[421] 단계 3: (NZ,R)-2-메틸-N-[1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설피아미드의 합성

[422] THF (55 mL) 중의 1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (5.3 g, 21.44 mmol), (R)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (2.86 g, 23.58 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (14.67 g, 64.32 mmol, 13.34 mL) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물

을 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL) 과 EtOAc (100 mL)에 붓고, 여과하여 여액을 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (8% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NZ,R)-2-메틸-N-[1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설피아미드 (6.7 g, 88.90% 수율, 99.67% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 351.0 [M+H]⁺.

[423] 단계 4: (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설피아미드의 합성

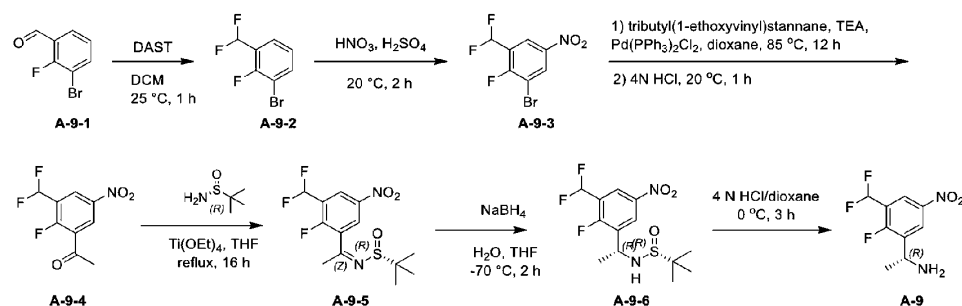
[424] THF (80 mL) 및 H₂O (2 mL) 중의 (NZ,R)-2-메틸-N-[1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설피아미드 (6.70 g, 19.12 mmol) 용액에 NaBH₄ (230 mg, 6.08 mmol)를 -78°C에서 3회 배치로 첨가하고, -78°C에서 0 °C로 천천히 가온한 후 3시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 포화 NH₄Cl (50 mL)로 키텅하고 EtOAc (50 mL)로 희석하여 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/petroleum ether)로 정제하여 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설피아미드 (1.4 g, 19.99% 수율, 96.23% 순도, 99.44% ee)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (quint, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 353.0 [M+H]⁺.

[425] 단계 5: (1R)-1-[2-메틸 5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[426] 다이옥산 (5 L) 중의 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설피아미드 (1.40 g, 3.97 mmol) 용액에 HCl/다이옥산 (5 mL)을 0°C에서 첨가하고, 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하고, 잔사에 MTBE (20 mL)를 첨가하여 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 중간체 A-8 (1 g, 86.11% 수율, 97.39% 순도, HCl)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 248.9 [M+H]⁺.

[427] 제조예 9: (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에탄아민 (A-9)

[428]



[429] 단계 1: 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로벤젠의 합성

[430] H₂SO₄ (30 mL) 중의 1-브로모-3-(트리플루오로메틸)-2-플루오로벤젠 (3.7 g, 16.44 mmol) 용액에 HNO₃ (14.51 g, 230.22 mmol, 10.36 mL)을 0 °C에서 천천히 첨가하고, 20 °C로 가온하여 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물 (120 mL)로 퀀칭하고 EtOAc (40 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (120 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (100% petroleum ether)로 정제하여 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로벤젠 (1.8 g, 40.54% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (br s, 1H), 8.47 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 4.0, 53.4 Hz, 1H).

[431] 단계 2: 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에탄온의 합성

[432] 다이옥산 (30 mL) 중의 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로벤젠 (1.8 g, 6.67 mmol), 1-트리부틸(1-에톡시비닐)스테넨 (2.65 g, 7.33 mmol, 2.48 mL) 및 Pd(dppf)Cl₂ (233.96 mg, 333.33 μmol) 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 HCl 용액 (4N, 30 mL)을 첨가하고, 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고 EtOAc (50 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL × 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에탄온 (1.42 g, 91.23% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 - 8.68 (m, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

[433] 단계 3: (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[434] THF (8 mL) 중의 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에탄온 (1.4 g, 6.00 mmol), (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (727.80 mg, 6.00 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (4.11 g, 18.01 mmol, 3.74 mL) 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후, 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (50 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (20 mL × 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO

4로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (35% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (1.42 g, 70.29% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 - 8.64 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.51 - 7.24 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

[435] 단계 4: (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드의 합성

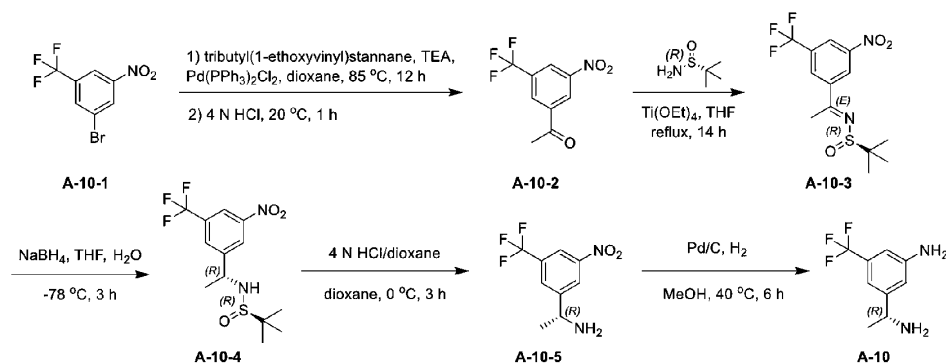
[436] THF (20 mL) 및 H₂O (0.75 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (1.42 g, 4.22 mmol) 용액에 NaBH₄ (127.78 mg, 3.38 mmol)를 첨가하고, -70 °C에서 2시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 20°C에서 포화 NH₄Cl (30 mL)로 키텅하고 EtOAc (30 mL)로 희석하여 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100% petroleum ether)로 정제하여 (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (902 mg, 62.04% 수율, 98.25% 순도, 100% ee)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 339.1 [M + H]⁺.

[437] 단계 5: (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에탄아민의 합성

[438] 4 N HCl/디옥산 (5 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-5-니트로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (900 mg, 2.66 mmol) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 25 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 **A-9** (700 mg, 96.58% 수율, 99.33% 순도, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br s, 4H), 8.52 (br d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (br t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 235.1 [M + H]⁺.

[439] 제조예 10: 3-[(1R)-1-아미노에틸]-5-(트리플루오로메틸)아민 (A-10)

[440]



[441] 단계 1: 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온의 합성

- [442] 다이옥산 (500 mL) 중의 1-브로모-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (50 g, 185.18 mmol), 1-트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (70.2 g, 194.38 mmol, 65.61 mL), Pd(dppf)Cl₂ (13.00 g, 18.52 mmol) 및 TEA (37.48 g, 370.37 mmol, 51.55 mL) 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 HCl 용액 (4N, 200 mL)을 첨가하고, 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (200 mL)을 첨가하고 EtOAc (150 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (100 mL X 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (66 g, 76.43% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 2.76 (s, 3H).
- [443] 단계 2: (NE,R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설피아미드의 합성
- [444] THF (650 mL) 중의 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (66 g, 283.09 mmol), (R)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (44.60 g, 368.01 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (161.44 g, 707.72 mmol, 146.76 mL) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물에 물 (200 mL)과 EtOAc (200 mL)를 붓고, 여과하여 여액을 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (200 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (12% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NE,R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설피아미드 (77 g, 71.07% 수율, 87.88% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 336.9 [M+H]⁺.
- [445] 단계 3: (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설피아미드의 합성
- [446] THF (350 mL) 및 H₂O (7 mL) 중의 (NE,R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설피아미드 (38.5 g, 114.47 mmol) 용액에 NaBH₄ (3.27 g, 86.43 mmol)를 -78 °C에서 3 배치로 첨가하고, -78 °C에서 3 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 포화 NH₄Cl (150 mL)로 퀀칭하고, 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (15% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설피아미드 (30 g, 32.01% 수율, 82.663% 순도, 100% ee)를 녹색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.07 (d, J =

8.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 338.9$ $[M+H]^+$.

[447] 단계 4: (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

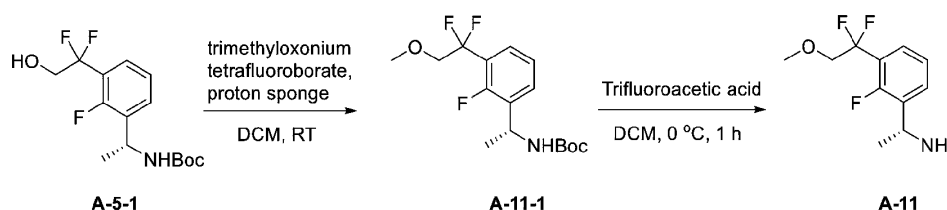
[448] 다이옥산 (30 mL) 중의 생성물인 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설펜아미드 (30 g, 88.67 mmol) 용액에 4 N HCl/다이옥산 (60 mL)을 첨가하고, 20 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하고 MTBE (100 mL)를 첨가하여 20 °C에서 12 시간동안 교반하였다. 이를 여과하여 (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (23 g, 91.02% 수율, 94.96% 순도, HCl)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 - 8.61 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 234.9$ $[M+H]^+$.

[449] 단계 5: 3-[(1R)-1-아미노에틸]-5-(트리플루오로메틸)아민의 합성

[450] MeOH (100 mL) 중의 (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (10 g, 42.70 mmol) 및 Pd/C (2 g, 10% purity) 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 40 °C에서 6 시간 동안 H_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 농축하여 중간체 **A-10** (8.5 g, 93.87% 수율, 96.29% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. 추가 정제 없이 다음 반응에 사용되었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (br s, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 204.9$ $[M+H]^+$.

[451] 제조예 11: (R)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-메톡시에틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 (A-11)

[452]



[453] 단계 1: tert-부틸 (R)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-메톡시에틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 (A-11)의 합성

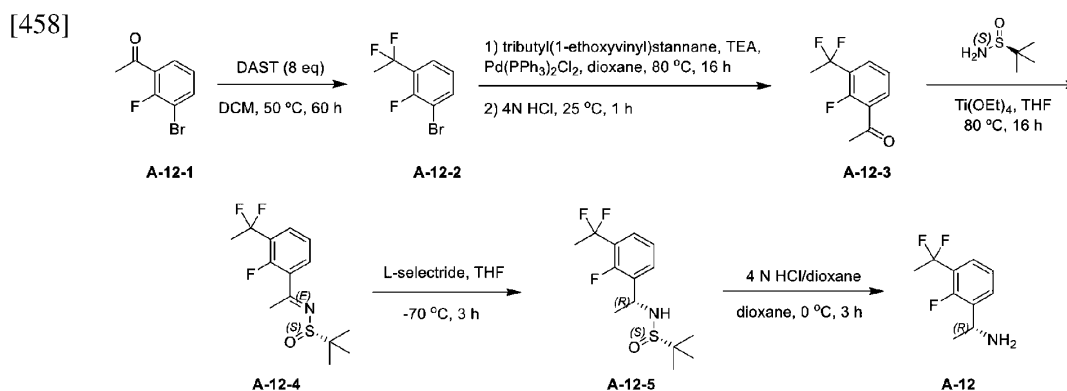
[454] DCM (2.72 mL) 중의 tert-부틸 (R)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 (87 mg, 0.272 mmol) 용액에 양성자 스펀지 (Proton Sponge; 117 mg, 0.545 mmol), 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (80.6 mg, 0.545 mmol) 및 4Å 분자체를 질소 조건 하에 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl 수용액으로 킨칭하고 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in 헥산)로 정제하여 tert-부틸 (R)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-메톡시에

틸)-2-플루오로페닐)에틸)카바메이트 (61 mg, 67% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 278.02$ $[M+H]^+$.

[455] 단계 2: (R)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-메톡시에틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민의 합성

[456] DCM (0.73 mL) 중의 터트-부틸 (R)-1-(3-(1,1-디플루오로-2-메톡시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)카바메이트 (61 mg, 0.183 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.16 mL)을 0 °C에서 첨가하였다. 이후 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 수용액으로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 농축하여 중간체 A-11 (41 mg, 96% 수율)을 노란색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 234.08$ $[M+H]^+$.

[457] 제조예 12: (1R)-1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민 (A-12)



[459] 단계 1: 1-브로모-3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로벤젠의 합성

[460] DCM (60 mL) 중의 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)에탄온 (4 g, 18.43 mmol) 및 DAST (23.77 g, 147.44 mmol, 19.48 mL) 용액을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 50 °C에서 60 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (40 mL)로 천천히 퀀칭하고, 포화 NaHCO_3 로 염기화 (pH = 7-8)시켰다. 수층을 DCM (50 mL $\times$ 3)으로 추출하고 유기층을 염수 (20 mL $\times$ 3)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0% EA in petroleum ether)로 정제하여 1-브로모-3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로벤젠 (3.5 g, 79.45% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.02 (t, $J = 19.2$ Hz, 3H).

[461] 단계 2: 1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에탄온의 합성

[462] 다이옥산 (40 mL) 중의 1-브로모-3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로벤젠 (3.5 g, 14.64 mmol), 1-트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (5.66 g, 15.67 mmol, 5.29 mL), TEA (2.96 g, 29.28 mmol, 4.08 mL) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.03 g, 1.46 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 분위기 하에서 80 °C에서 16시간 동안 교반하

였다. 혼합물에 HCl 용액 (4N, 60 mL)을 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 첨가하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL X 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에탄온 (2.5 g, 84.45% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.05 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H).

[463] 단계 3: (NE,S)-N-[1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[464] THF (40 mL) 중의 1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에탄온 (2.7 g, 13.35 mmol), (S)-2-메틸프로판-2-설피나미드 2.43 g, 20.03 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (9.14 g, 40.06 mmol, 8.31 mL) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 여과한 후, EtOAc (60 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (40 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NE,S)-N-[1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (3.4 g, 76.29% 수율, 91.5% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 306.2 [*M* + *H*]⁺.

[465] 단계 4: (S)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드의 합성

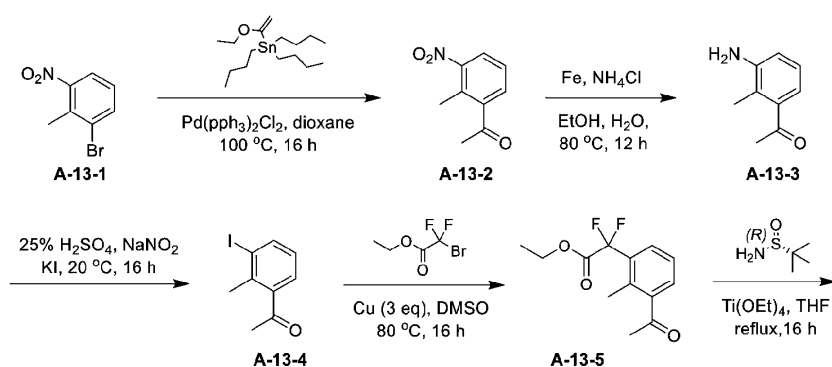
[466] THF (50 mL) 중의 (NE,S)-N-[1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (3.4 g, 11.13 mmol) 용액에 L-selectride (1 M, 27.84 mL)를 -70 °C에서 첨가하고 탈기하여 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 -70 °C에서 3 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 -70 °C에서 포화 NH₄Cl 수용액 (80 mL)으로 천천히 적가하여 퀀칭시킨 후, EtOAc (50 mL)로 희석하고 EtOAc (40 mL X 5)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 주요 생성물인 (S)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드 (2.3 g, 65.86% 수율, 98% 순도, 99.3% ee)를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.00 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 308.0 [*M* + *H*]⁺.

[467] 단계 5: (1R)-1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민의 합성

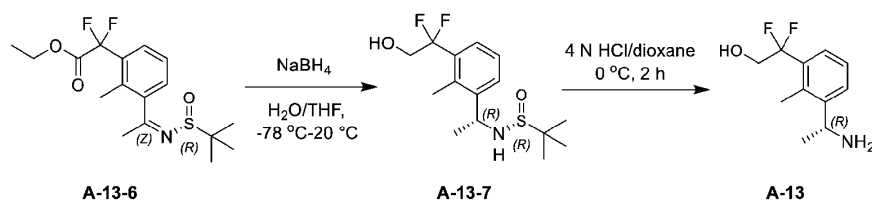
[468] 다이옥산 (2 mL) 중의 (S)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸프로판-2-설피나미드 (500 mg, 1.63 mmol) 및 HCl/다이옥산 (4 N, 25 mL) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 25 °C에서 0.5 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 **A-12** (350 mg, 89.78% 수율, HCl)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (br s, 3H), 7.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.02 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H), 1.56 - 1.53 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 204.1 [M+H]⁺.

[469] 제조예 13: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-메틸-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올 (**A-13**)

[470]



[471]



[472] 단계 1: 1-(2-메틸-3-니트로-페닐)에탄올의 합성

[473] 다이옥산 (50 mL) 중의 1-브로모-메틸-3-니트로-벤젠 (10 g, 46.29 mmol), 1-트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (19.85 g, 54.96 mmol, 18.55 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.25 g, 4.63 mmol) 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-메틸-3-니트로-페닐)에탄올 (8.0 g, 96.46% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 수층은 NaOH 수용액을 이용하여 pH = 9까지 조절하였고, NaClO (100 mL)를 교반 중에 천천히 첨가하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[474] 단계 2: 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에탄올의 합성

- [475] EtOH (100 mL) 및 H₂O (20 mL) 중의 1-(2-메틸-3-니트로-페닐)에탄온 (9.2 g, 51.35 mmol) 용액에 Fe (28.67 g, 513.47 mmol) 및 NH₄Cl (27.47g, 513.47 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 질소 조건 하에서 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여과액을 감압 농축하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)를 붓고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에탄온 (6.8 g, 88.77% 수율)을 노란색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
- [476] 단계 3: 1-(3-요오도-2-메틸-페닐)에탄온의 합성
- [477] H₂SO₄ (95.68 g, 975.55 mmol, 21.6 mL) 중의 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에탄온 (6.5 g, 43.57 mmol) 서스펜션 용액에 NaNO₂ (3.01 g, 43.57 mmol) 수용액 (220 mL)을 0 °C에서 가하고, 1 시간동안 교반하였다. 이 혼합액을 KI (21.70 g, 130.71 mmol) 수용액 (220 mL)에 가하고, 20 °C에서 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 100 mL를 붓고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(3-요오도-2-메틸-페닐)에탄온 (8.2 g, 72.37% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
- [478] 단계 4: 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로아세테이트의 합성
- [479] DMSO (40 mL) 중의 1-(3-요오도-2-메틸-페닐)에탄온 (4 g, 15.38 mmol), 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (3.43 g, 16.92 mmol, 2.17 mL), Cu (2.93 g, 46.14 mmol, 327.24 μL)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1-2% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (3.4 g, 74.11% 수율, 85.91% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 257.0 [M+H]⁺.
- [480] 단계 5: 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카르보이미도일]-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로아세테이트의 합성
- [481] THF (40 mL) 중의 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로아세테이트 (3.4 g, 13.27 mmol), (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (1.77 g, 14.60 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (9.08 g, 39.81 mmol, 8.25 mL) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후,

80 °C에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물에 물 (50 mL)과 EtOAc (50 mL)를 붓고, 이를 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (12% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸-2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카르보이미도일]-2-메틸-페닐]-2,2-디플루오로아세테이트 ((2.6 g, 48.82% 수율, 89.56% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 360.0 [M+H]⁺.

[482] 단계 6: (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

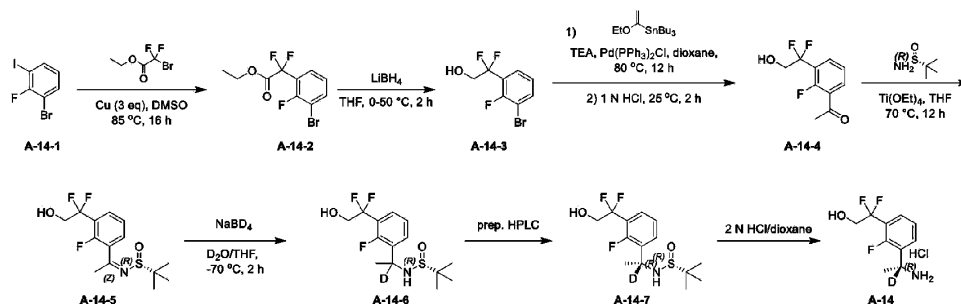
[483] THF (30 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 에틸-2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카르보이미도일]-2-메틸-페닐]-2,2-디플루오로아세테이트 (2.6 g, 7.23 mmol), NaBH₄ (830 mg, 21.94 mmol) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후 -70 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 포화 NH₄Cl (50 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (50 mL)로 희석한 후 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (YMC-Triart Prep C18 250*50 mm*10 um, 이동상: [물 (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-MeCN]; B%: 20%-50%, 20분)을 이용하여 분리 정제하였다. MeCN을 감압 하에 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 주요 생성물인 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (900 mg, 38.08% 수율, 97.77% 순도, 100% ee)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 2H), 4.69 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 6.4, 14.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 - 1.06 (m, 9H); MS (ESI) m/z = 320.0 [M+H]⁺.

[484] 단계 7: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-메틸-페닐]-2,2-디플루오로에탄올의 합성

[485] 다이옥산 (2 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (150 mg, 469.62 μmol)에 HCl/디옥산 (4 N, 4 mL)을 0 °C에서 적가하고, 그 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 A-13 (115 mg, 57.48% 수율, 50.52% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 216.0 [M+H]⁺.

[486] 제조예 14: 2-[3-[(1R)-1-아미노-1-듀테리오-에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올 (A-14)

[487]



[488] 단계 1: 에틸 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[489] DMSO (200 mL) 중의 1-브로모-2-플루오로-3-아이오도-벤젠 (11 g, 36.56 mmol, 1 eq) 용액에 구리 고체 (6.97 g, 109.67 mmol, 777.82 μ L)와 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (22.26 g, 109.67 mmol, 14.13 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여과액에 물 (80 mL)을 첨가하였고, EtOAc (80 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (60 mL)로 세척한 뒤 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 % EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (9.3 g, 77.07% 수율, 90% 순도)를 백색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[490] 단계 2: 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

[491] THF (140 mL) 중의 에틸 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (8.8 g, 29.62 mmol) 용액에 LiBH₄ (2 M, 20.74 mL)를 0 °C, N₂ 분위기 하에서 천천히 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 50 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물에 NH₄Cl 수용액 (80 mL)을 천천히 붓고 EtOAc (60 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (80 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-에탄올 (7.3 g, 96.63% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H).

[492] 단계 3: 1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에탄올의 합성

[493] 다이옥산 (50 mL) 중의 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-에탄올 (4 g, 15.68 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (8.24 g, 22.82 mmol, 7.71 mL), TEA (3.17 g, 31.37 mmol, 4.37 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.10 g, 1.57 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 분위기 하에서 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 HCl 용액 (50 mL, 1 M)을 25 °C 교반 하에 첨가하고, 25 °C

에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 첨가하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (80 mL X 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (12% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에탄온 (3.33 g, 90.43% 수율, 92.93% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99-7.91 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 6.8, 14.3 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 218.9 [M+H]⁺.

[494] 단계 4: (NZ,R)-N-[1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성

[495] THF (35 mL) 중의 1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에탄온 (3.33 g, 15.26 mmol) 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (2.77 g, 22.89 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (10.44 g, 45.79 mmol, 9.50 mL)를 첨가한 뒤 혼합물을 70 °C에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NZ, R)-N-[1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (4.3 g, 85.90% 수율, 97.99% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 3.93 (dt, *J* = 6.4, 14.0 Hz, 2H), 2.69 (br d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 322.1 [M+H]⁺.

[496] 단계 5: (R)-N-[(1R)-1-듀테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성

[497] THF (80 mL) 및 D₂O (1.6 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (4.3 g, 13.38 mmol) 용액에 NaBD₄ (506.23 mg)를 -70 °C에서 첨가하고, -70 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. TLC (PE:EA = 1/1)를 통해 반응이 모두 진행되었음을 확인하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액 (50 mL)로 퀀칭하고 (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (80 mL)로 세척한 뒤 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/petroleum ether)로 정제하여 (R)-N-[(1R)-1-듀테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (4.2 g, 81.28% 수율, 84% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 325.0 [M+H]⁺.

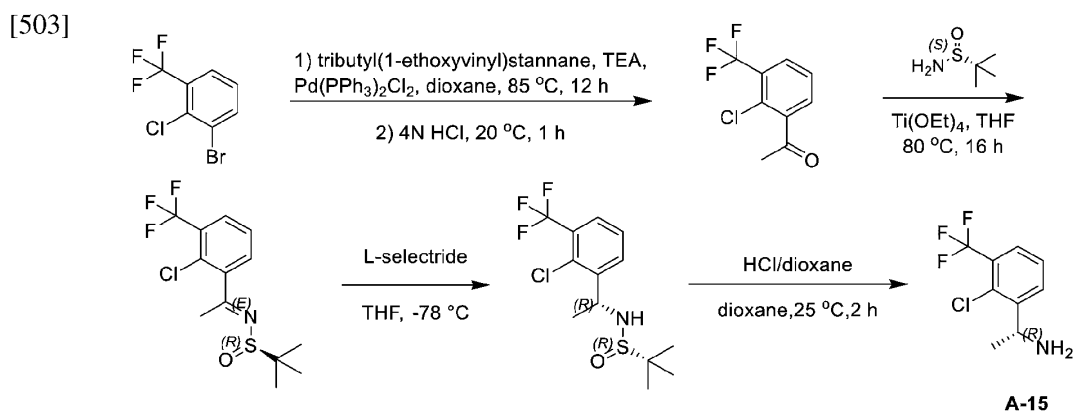
[498] 단계 6: (R)-N-[(1S)-1-듀테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성

[499] (R)-N-[(1R)-1-듀테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 prep-HPLC 컬럼: Welch Xtimate C18 250*50mm*10um; 이동상: [물 (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; 5%-55% B, 20 분) 조건으로 정제하였다. 용매를 감압 농축한 뒤 잔사를 동결 건조하여 (R)-N-[(1S)-1-듀테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (700 mg, 16.28% 수율, 100% 순도), 피크 1)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 5.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.90 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.09 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 325.2 [M+H]⁺.

[500] 단계 7: 2-[3-[(1R)-1-아미노-1-듀테리오-에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

[501] 다이옥산 (5 mL) 중의 (R)-N-[(1S)-1-듀테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (1.14 g, 3.51 mmol)에 HCl/다이옥산 (20 mL)을 0 °C에서 가하고, 그 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 **A-14** (900 mg, 94.78% 수율, 95% 순도, 염산염)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (br s, 2H), 7.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 3.92 (br t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.10 (s, 1H).

[502] 제조예 15: (1R)-1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (**A-15**)



[504] 단계 1: 1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올의 합성

[505] 다이옥산 (140 mL) 중의 1-브로모-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (4 g, 15.68 mmol)용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (12.520 g, 34.67 mmol, 11.71 mL), TEA (6.24 g, 61.67 mmol, 8.58 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.10 g, 1.57 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 분위기 하에서 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EA = 10/1)를 통해 반응이 모두 진행되었음을 확인하였다. 혼합물에 HCl 용액 (80 mL, 1 M)을 25 °C 교반 하에 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (120 mL)을 첨가하고 EtOAc (150 mL X 3)로

추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (150 mL X 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 수용액층을 포화 KF 수용액 (200 mL)을 천천히 첨가하며 교반하였고, 이후 25 °C에서 1시간동안 교반하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (4.2 g, 58.13% 수율, 95% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 2.61 (s, 3H).

[506] 단계 2: (NE,R)-N-[1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성

[507] THF (60 mL) 중의 1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (4.2 g, 18.87 mmol) 용액에 (S)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (3.43 g, 28.30 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (12.91 g, 56.61 mmol, 11.74 mL)를 첨가한 뒤 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. TLC (PE:EA = 10/1)를 통해 반응이 모두 진행되었음을 확인하였다. 혼합물을 물 (40 mL)에 붓고 반응 혼합물을 여과하여 여액을 EtOAc (60 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (80 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NE,R)-N-[1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (5.15 g, 75.40% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 326.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

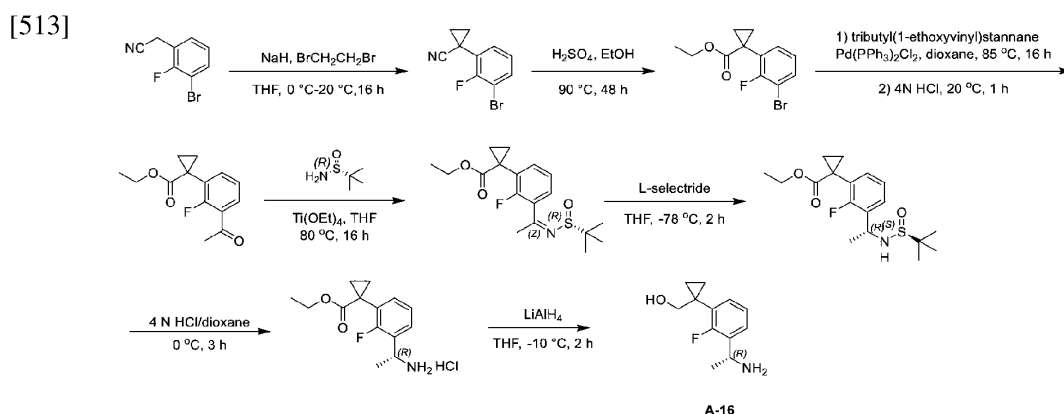
[508] 단계 3: N-[(1R)-1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성

[509] THF (100 mL) 중의 (NE,R)-N-[1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (5.15 g, 15.81 mmol) 용액에 L-selectride (1 M, 31.62 mL)를 -70 °C에서 0.5시간동안 천천히 적가한 후, 혼합물을 -70 °C에서 2 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 포화 NH_4Cl 수용액 (60 mL)으로 N_2 분위기 하에서 천천히 적가하여 웅칭시킨 후, EtOAc (80 mL)로 희석하고 EtOAc (80 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (13% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 원하는 피크2 생성물인 N-[(1R)-1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (2 g, 78.17% 수율, 89.89% 순도, ee = 95.96%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 5.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H).

[510] 단계 4: (1R)-1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[511] 다이옥산 (1 mL) 중의 N-[(1R)-1-[2-클로로-3-(트리플루오로페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (200 mg, 610.14 μmol)에 HCl/다이옥산 (1 mL)을 적가하고, 그 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EtOAc = 1:1)을 통해 출발물질이 모두 소진되고 하나의 새로운 스팟을 확인하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 **A-15** (136 mg, 99.68% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 224.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[512] 제조예 16: [1-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로페닐]사이클로프로필] 메탄올 (**A-16**)



[514] 단계 1: 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카보니트릴의 합성

[515] THF (80 mL) 중의 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)아세트니트릴 (4.4 g, 20.56 mmol) 및 1,2-디브로모에탄 (5.02 g, 26.72 mmol, 2.02 mL) 용액을 N_2 로 3회 퍼징한 뒤, NaH (1.07 g, 26.72 mmol, 60% 순도)를 0 °C에서 첨가하였다. 이후 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물에 포화 NH_4Cl 수용액을 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (9% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카보니트릴 (4.6 g, 75.50% 수율, 81% 순도)를 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (ddd, J = 1.6, 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 1H), 7.18 (dt, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H).

[516] 단계 2: 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카복실레이트의 합성

[517] 에탄올 (80 mL) 및 황산 (10 mL) 중의 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카보니트릴 (4.69 g, 19.54 mmol) 용액을 N_2 로 3회 퍼징한 뒤 혼합물을 90 °C에서 48 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. TLC (PE:EA = 10:1)를 통해 반응이 모두 진행되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피

피 (2% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카복실레이트 (3.74 g, 66.68% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (ddd, *J* = 1.6, 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[518] 단계 3: 에틸 1-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카복실레이트의 합성

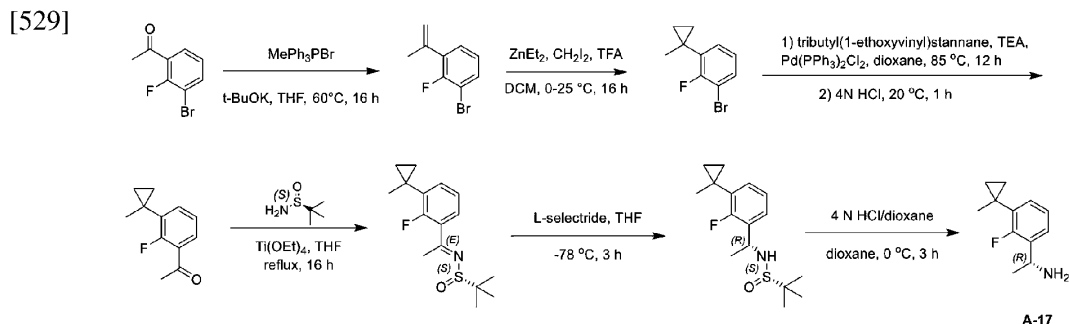
[519] 다이옥산 (100 mL) 중의 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카복실레이트 (7.3 g, 25.42 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (9.82 g, 27.20 mmol, 9.19 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.78 g, 2.54 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 분위기 하에서 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EA = 3:1)를 통해 반응이 모두 진행되었음을 확인하였다. 혼합물에 4 N HCl 용액 (30 mL)을 첨가하여 퀀칭하였고, 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EA = 5:1)를 통해 중간체가 모두 사라지고 반응이 모두 진행되었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (100 mL X 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 수용액층을 포화 KF 수용액 (150 mL)을 천천히 첨가하며 교반하였고, 이후 25 °C에서 1시간동안 교반하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (3% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 1-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카복실레이트 (4.6 g, 72.29% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.26 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.04 (dq, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 2H), 2.58 (dd, *J* = 1.2, 4.4 Hz, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.09 (dt, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 3H).

[520] 단계 4: 에틸 1-[3-[(Z)-N-[(R)-티트-부틸설피닐]-C-메틸카보이미도일]-2-플루오로-페닐]사이클로프로판카복실레이트의 합성

[521] THF (25 mL) 중의 에틸 1-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)사이클로프로판카복실레이트 (2 g, 7.99 mmol) 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (968.58 mg, 7.99 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (5.47 g, 23.97 mmol, 4.97 mL)를 첨가한 뒤 탈기하여 N₂로 3회 퍼징하였다. 이후 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 반응 혼합물을 여과하여 여액을 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 1-[3-[(Z)-N-[(R)-티트-부틸설피닐]-C-메틸카보이미도일]-2-플루오로-페닐]사이클로프로판카복실레이트 (2.3 g, 73.28% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 354.3 [*M* + H]⁺.

- [522] 단계 5: 에틸 1-[3-[(1R)-1-[(S)-tert-부틸설피닐]아미노]에틸]-2-플루오로페닐]사이클로프로판카복실레이트의 합성
- [523] THF (20 mL) 중의 에틸 1-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸카보이미도일]-2-플루오로-페닐]사이클로프로판카복실레이트 (1.1 g, 3.11 mmol) 용액에 L-selectride (1 M, 5.91 mL)를 -78°C에서 N₂ 분위기 하에서 천천히 적가한 후, 혼합물을 -78 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 포화 NH₄Cl 수용액 (20 mL)으로 N₂ 분위기 하에서 천천히 적가하여 퀀칭시킨 후, 물 (20 mL)에 첨가한 뒤 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (10 mL)로 세척한 뒤, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (19% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 1-[3-[(1R)-1-[(S)-tert-부틸설피닐]아미노]에틸]-2-플루오로페닐]사이클로프로판카복실레이트 (440 mg, 36.99% 수율, 93% 순도, ee = 95.12%)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.01 (dq, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 1.11 - 1.09 (m, 9H), 1.08 - 1.04 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 356.1 [M+H]⁺.
- [524] 단계 6: 에틸 1-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]사이클로프로판카복실레이트의 합성
- [525] 다이옥산 (1 mL) 중의 에틸 1-[3-[(1R)-1-[(S)-tert-부틸설피닐]아미노]에틸]-2-플루오로페닐]사이클로프로판카복실레이트 (250 mg, 703.30 μmol)에 HCl/디옥산 (1 mL)을 적가하고 탈기한 뒤 N₂로 3회 퍼징하였다. 이후 혼합물을 0 °C에서 N₂ 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS를 통해 출발물질이 완전히 소진됨을 확인하였다. 혼합물을 감압 농축하여 조생성물 에틸 1-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]사이클로프로판카복실레이트 (200 mg, 96.75% 수율, 97.9% 순도, 염산염)을 흰색 고체로서 수득하였고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용되었다. MS (ESI) *m/z* = 252.2 [M+H]⁺.
- [526] 단계 7: [1-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로페닐]사이클로프로필]메탄올의 합성
- [527] THF (3 mL) 중의 에틸 1-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]사이클로프로판카복실레이트 (200 mg, 795.87 μmol) 용액에 LiAlH₄ (90.62 mg, 2.39 mmol)를 -10 °C에서 첨가한 뒤 이후 혼합물을 -10 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 NaOH 수용액 (15%, 0.6 mL)으로 퀀칭하고 여과하여 여과액을 감압 농축하여 중간체 **A-16** (165 mg, 74.30% 수율, 75% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 (dt, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.68 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H).

[528] 제조예 17: (1R)-1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에탄아민 (A-17)



[530] 단계 1: 1-브로모-2-플루오로-3-이소프로페닐-벤젠의 합성

[531] THF (100 mL) 중의 t-BuOK (5.17 g, 46.08 mmol, 1 eq) 및 메틸 (트리페닐) 포스
포늄; 브로마이드 (16.46 g, 46.08 mmol) 용액을 20 °C에서 1시간 동안 교반하였
다. 이후 THF (100 mL) 중의 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)에탄온 (10 g, 46.08
mmol) 용액을 반응 혼합물에 첨가한 뒤 60 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서
교반하였다. 혼합물에 물 (80 mL)을 붓고 EtOAc (80 mL X 3)로 추출하였다. 유기
층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성
물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (petroleum ether)로 정제하여
1-브로모-2-플루오로-3-이소프로페닐-벤젠 (7.5 g, 68.12% 수율, 90% 순도)를 백
색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 - 7.49 (m, 1H), 7.36
(dt, *J* = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H),
2.08 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

[532] 단계 2: 1-브로모-2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)벤젠의 합성

[533] 디에틸아연 (1 M, 69.75 mL) 용액에 TFA (7.95 g, 69.75 mmol, 5.18 mL)를 0 °C
에서 20분동안 천천히 적가하였다. 이후 혼합물을 0 °C에서 20분 동안 교반한 뒤
DCM (45 mL) 중의 CH₂I₂ (18.68 g, 69.75 mmol, 5.63 mL) 용액을 0 °C에서 천천
히 적가하였다. 이후 혼합물을 0 °C에서 20분 동안 교반한 뒤 1-브로모-2-플루오
로-3-이소프로페닐-벤젠 (3 g, 13.95 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가하였다. 혼합
물을 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EA = 10:1)를 통해 반응이 모두
진행되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (30 mL)을 붓고 DCM (30 mL X 3)로 추출
하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축
하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (petroleum ether)로
정제하여 1-브로모-2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)벤젠 (2.7 g, 76.04% 수
율, 90% 순도)를 무색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53
(ddd, *J* = 1.6, 6.4, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 0.8, 7.8 Hz,
1H), 1.29 (s, 3H), 0.78 - 0.75 (m, 2H), 0.73 - 0.70 (m, 2H).

[534] 단계 3: 1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에탄온의 합성

- [535] 다이옥산 (60 mL) 중의 1-브로모-2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)벤젠 (4 g, 17.46 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (6.62 g, 18.33 mmol, 6.19 mL) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (612.77 mg, 873.03 μmol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 분위기 하에서 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4 N HCl 용액 (10 mL)을 첨가한 뒤, 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 첨가하고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (30 mL X 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (petroleum ether)로 정제하여 1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에탄온 (2.1 g, 60.69% 수율, 97% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.79 - 0.76 (m, 2H), 0.74 - 0.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 193.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [536] 단계 4: (NE, S)-N-[1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성
- [537] THF (30 mL) 중의 1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에탄온 (2 g, 10.40 mmol) 용액에 (S)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (1.51 g, 12.49 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (4.75 g, 20.81 mmol, 4.32 mL)를 첨가한 뒤 탈기하여 N_2 로 3회 퍼징하였다. 이후 혼합물을 80 °C에서 5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 반응 혼합물을 여과하여 여액을 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (20 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NE, S)-N-[1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (2.5 g, 77.44% 수율, 95.209% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 296.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [538] 단계 5: (S)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성
- [539] THF (40 mL) 중의 (NE, S)-N-[1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (2.5 g, 8.46 mmol) 용액에 L-selectride (1 M, 12.69 mL)를 -78 °C에서 N_2 분위기 하에서 0.5 시간 동안 천천히 적가한 후, 혼합물을 -78 °C에서 3 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 포화 NH_4Cl 수용액 (50 mL)으로 N_2 분위기 하에서 천천히 적가하여 퀀칭시킨 후, EtOAc (60 mL)로 희석시킨 뒤 EtOAc (60 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (S)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (2.3 g, 76.19% 수율, 83.38% 순도, e.c = 98.7%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz,

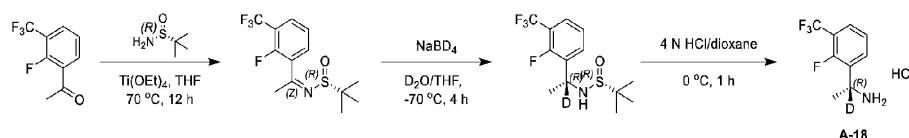
1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.67 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.74 - 0.70 (m, 2H), 0.68 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 298.2$ [M+H]⁺.

[540] 단계 6: (1R)-1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에탄아민의 합성

[541] 다이옥산 (2 mL) 중의 (S)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (200 mg, 672.43 μ mol)에 HCl/다이옥산 (2 mL)을 적가하고 탈기한 뒤 N₂로 3회 퍼징하였다. 이후 혼합물을 25 °C에서 N₂ 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 조생성물을 얻어 MTBE (2 mL)를 25 °C에서 20분동안 처리하여 중간체 A-17 (120 mg, 73.02% 수율, 94% 순도, 염산염)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (br s, 3H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (dt, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.61 (br s, 1H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.74 (br d, $J = 10.0$ Hz, 4H); MS (ESI) $m/z = 194.0$ [M+H]⁺.

[542] 제조예 18: (1R)-1-듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (A-18)

[543]



[544] 단계 1: (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[545] THF (50mL) 중의 1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (3 g, 14.55 mmol) 용액에 Ti(OEt)₄ (9.96 g, 43.66 mmol, 9.05 mL) 및 (R)-2-프로판-2-설피나미드 (2.65 g, 21.83 mmol)를 첨가한 뒤 혼합물을 70 °C에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (60 mL)에 붓고 반응 혼합물을 여과하여 여액을 EtOAc (60 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (8% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (4.36 g, 90.10% 수율, 93.03% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.92 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.51 (br t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.72 (br d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) $m/z = 310.1$ [M+H]⁺

[546] 단계 2: (R)-N-[(1R)-1-듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

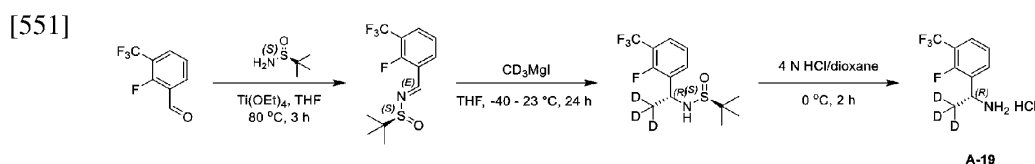
[547] THF (10 mL) 및 D₂O (0.2 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (500 mg, 1.62 mmol) 용액에 NaBD₄ (61.15 mg, 1.62 mmol)를 -70 °C에서 첨가하고, -70 °C에서 4시간 동안 N₂ 분

위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (50 mL)로 퀀칭하고 물 (30 mL)에 넣었다. 이를 EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였고, 유기층을 염수 (40 mL)로 세척한 뒤 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (18% EtOAc/petroleum ether)로 정제하여 (R)-N-[(1R)-1-듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (330 mg, 48.42% 수율, 74.08% 순도, 98.06% ee)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). MS (ESI) $m/z = 312.9[\text{M}+\text{H}]^+$.

[548] 단계 3: (1R)-1-듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[549] 다이옥산 (4 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (330 mg, 1.06 mmol) 용액에 0°C 에서 4N HCl/다이옥산 (4 mL)을 첨가하고, 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 **중간체 A-18** (200 mg, 90.93% 수율, 90% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (br s, 3H), 8.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 209.1[\text{M}+\text{H}]^+$.

[550] 제조예 19: (1R)-2,2,2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]엔아민 (A-19)



[552] 단계 1: (NE, S)-N-[[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[553] THF (60 mL) 중의 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드 (5 g, 26.03 mmol, 3.59 mL) 용액에 (S)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (4.73 g, 39.04 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (17.81 g, 78.08 mmol, 16.19 mL)를 첨가한 뒤 탈기하여 N_2 로 3회 퍼징하였다. 이후 혼합물을 80°C 에서 3 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (40 mL)에 붓고 반응 혼합물을 여과하여 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (40 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NE, S)-N-[[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (7.3 g, 93.75% 수율, 98.7% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 295.9[\text{M}+\text{H}]^+$.

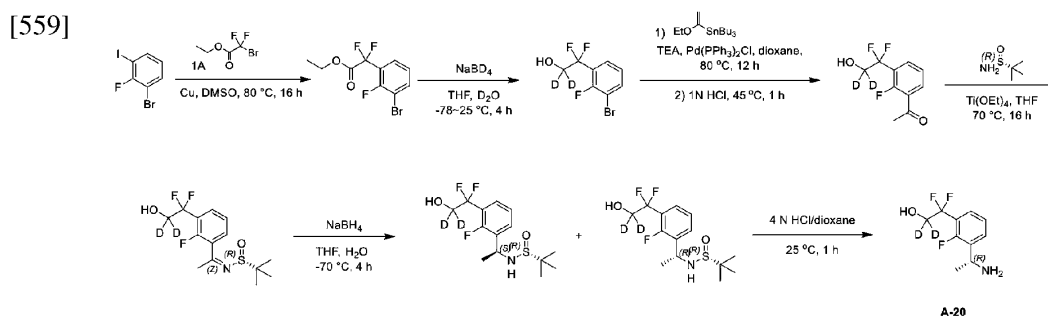
[554] 단계 2: (S)-2-메틸-N-[(1R)-2,2,2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설피나미드의 합성

[555] THF (15 mL) 중의 (NE, S)-N-[[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (1.00 g, 3.39 mmol) 용액에 아이오도(트리듀테리오테릴)마그네슘 (1 M, 5.08 mL)을 -40 °C에서 천천히 적가하였다. 이후 혼합물을 -40 °C에서 6 시간 동안 교반한 뒤 23 °C로 승온하여 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액 (20 mL)를 0 °C에서 천천히 적가하며 웬칭하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (10 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (9% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (S)-2-메틸-N-[(1R)-2,2,2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설피나미드 (65 mg, 3.69% 수율, 60.5% 순도, ee = 98.26%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 314.9 [M+H]⁺.

[556] 단계 3: (1R)-2,2,2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[557] 다이옥산 (1 mL) 중의 (S)-2-메틸-N-[(1R)-2,2,2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설피나미드 (65 mg, 206.77 μmol) 용액에 0°C에서 HCl/다이옥산 (4 M, 1 mL)을 첨가하고 탈기하여 N₂로 3회 퍼징하였다. 이후 25 °C에서 1시간 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 중간체 A-19 (50 mg, 78.43% 수율, 80% 순도, 염산염)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (br s, 3H), 7.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (br d, J = 5.2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 314.3 [M+H]⁺.

[558] 제조예 20: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-1, 1-디듀테리오-2, 2-디플루오로-에탄올 (A-20)



[560] 단계 1: 에틸 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[561] DMSO (200 mL) 중의 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (14.17 g, 69.79 mmol, 8.99 mL, 3 eq) 용액에 구리 (4.43 g, 69.79 mmol, 494.98 μL, 3 eq)와 1-브로모-2-플루오로-3-아이오도-벤젠 (7 g, 23.26 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. TLC (PE:EA = 1:0)를 통해 반응물1이 완전히 소진되고 하나의 주요 스팟이 형성됨을 확인하였다. 반

용 혼합물을 필터한 뒤 여과액에 물 (80 mL)을 첨가하였고, EtOAc (80 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (60 mL)로 세척한 뒤 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~10% 에틸 아세테이트/Petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (5.68 g, 78.08% 수율, 95% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[562] 단계 2: 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-1, 1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

[563] THF (40 mL)/ D_2O (0.8 mL) 중의 에틸 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (3 g, 10.10 mmol) 용액에 NaBD_4 (496.68 mg, 13.13 mmol)를 -78 °C에서 첨가한 뒤 반응 혼합물을 25 °C에서 4 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물에 포화 NH_4Cl 수용액 (50 mL)을 20 °C에서 천천히 첨가하며 퀀칭하였고, 물 (30mL)을 첨가한 뒤 EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~11% EtOAc/PE)로 정제하여 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-1, 1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에탄올 (2.27 g, 87.45% 수율)를 회백색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H).

[564] 단계 3: 1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에탄올의 합성

[565] 다이옥산 (40 mL) 중의 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-1, 1-디듀테리오-2,2-디플루오로-에탄올 (2.07 g, 8.05 mmol)용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (4.33 g, 11.99 mmol, 4.05 mL), TEA (1.63 g, 16.11 mmol, 2.24 mL) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (565.24 mg, 805.31 μmol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 분위기 하에서 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 HCl 수용액 (80 mL, 1 M)을 25 °C 교반 하에 첨가하고, 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (40 mL X 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 포화 KF 수용액 (60 mL)을 천천히 첨가하였고 이후 25 °C에서 1시간 동안 교반시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~14% EtOAc/PE)로 정제하여 1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에탄올 (1.6 g, 90.23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 221.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

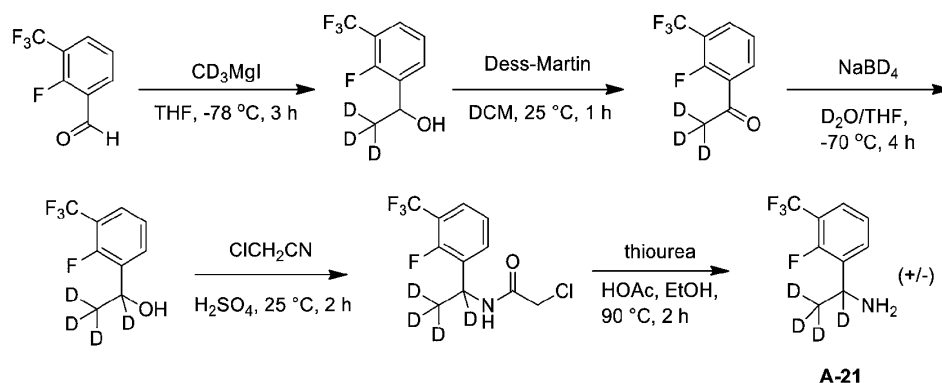
- [566] 단계 4: (NZ,R)-N-[1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성
- [567] THF (5 mL) 중의 1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에탄올 (230 mg, 1.04 mmol) 용액에 (R)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (189.91 mg, 1.57 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (714.83 mg, 3.13 mmol, 649.85 μL)를 첨가한 뒤 혼합물을 70 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~20% EtOAc/PE)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (250 mg, 72.31% 수율, 97.7% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.69 (br d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 324.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [568] 단계 5: (R)-N-[(1R)-1-[3-(2,2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드의 합성
- [569] THF (5 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (250 mg, 773.11 μmol) 용액에 NaBH_4 (29.25 mg, 773.11 μmol)를 -70 °C에서 첨가하고, -70 °C에서 4시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액 (20 mL)으로 20 °C에서 퀀칭하고 물 (20 mL)를 첨가한 뒤 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척한 뒤 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~45% EtOAc/PE)와 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40*200mm 7 μm ; 이동상: $[\text{물}(\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{HCO}_3)\text{-ACN}]$; gradient: 16%-56% B over 25 분)로 정제하였다. 용매를 감압 농축한 뒤 잔사를 동결 건조하여 (R)-N-[(1S)-1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (30 mg, 11.93% 수율, 100% 순도, ee = 100 %)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 1H), 6.04 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 326.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 추가로 원하는 생성물인 (R)-N-[(1R)-1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (90 mg, 276.59 μmol , 35.78% 수율, 100% 순도, ee = 99.96 %)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 5.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 326.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[570] 단계 6: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-1, 1-디듀테리오-2, 2-디플루오로-에탄올의 합성

[571] 다이옥산 (1 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(2, 2-디듀테리오-1, 1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (90 mg, 276.59 μmol)에 HCl/다이옥산 (4 mL)을 첨가하였다. 이후 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS를 통해 출발물질이 완전히 소진되고 원하는 화합물의 값을 확인하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 A-20 (60 mg, 94.14% 수율, 96% 순도)을 회백색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (br s, 2H), 7.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[572] 제조예 21: (+/-)-1, 2, 2, 2-테트라듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (A-21)

[573]



[574] 단계 1: 2, 2, 2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올의 합성

[575] THF (20 mL) 중의 (2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드 (1 g, 5.21 mmol, 717.88 μL) 용액에 아이오도(트리듀테리오메틸)마그네슘 (1 M, 10.41 mL)을 -78 °C에서 N_2 분위기 하에 천천히 적가한 뒤 혼합물을 -78 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NH_4Cl 수용액 (20 mL)을 천천히 적가하며 웬칭하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 2, 2, 2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올 (900 mg, 81.88% 수율, 95% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.03 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

[576] 단계 2: 2, 2, 2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올의 합성

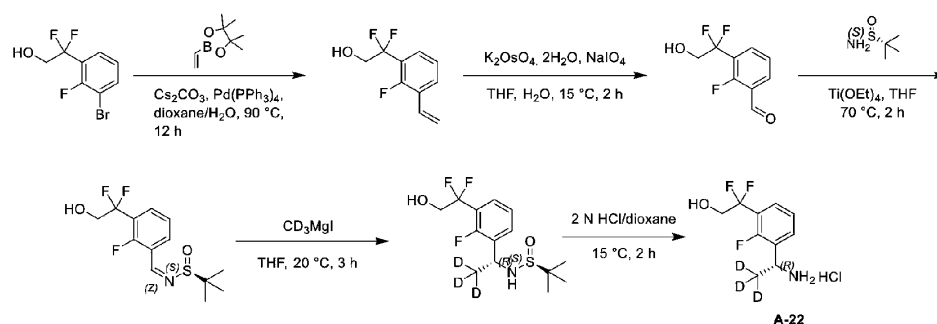
- [577] DCM (10 mL) 중의 2, 2, 2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올 (900 mg, 4.26 mmol) 용액에 (1,1-디아세톡시-3-옥소-1,2-벤즈아이오독솔-1-일) 아세테이트 (2.17 g, 5.11 mmol, 1.58 mL)을 0 °C에서 첨가하였다. 이후 혼합물을 25 °C로 승온한 뒤 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 Na₂CO₃ 수용액 (20 mL)을 첨가하고, DCM (20 mL X 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 2, 2, 2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올 (630 mg, 70.67% 수율, 90% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13-8.05 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).
- [578] 단계 3: 1, 2, 2, 2-테트라듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올의 합성
- [579] THF (8 mL) 및 D₂O (0.16 mL) 중의 2, 2, 2-트리듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올 (530 mg, 2.53 mmol) 용액에 NaBD₄ (95.87 mg, 2.53 mmol)를 -70 °C, N₂ 분위기 하에서 첨가하고, -70 °C에서 4시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액 (10 mL)으로 퀀칭하고 EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (20 mL)로 세척한 뒤 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1, 2, 2, 2-테트라듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올 (430 mg, 79.98% 수율, 95% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H).
- [580] 단계 4: 2-클로로-N-[1, 2, 2, 2-테트라듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]아세트아미드의 합성
- [581] 2-클로로아세트니트릴 (2.92 g, 38.65 mmol, 2.45 mL) 중의 1, 2, 2, 2-테트라듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올 (400 mg, 1.89 mmol) 용액에 황산 (2.22 g, 22.62 mmol, 1.21 mL)을 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 이후 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 차가운 물 (10 mL)로 퀀칭하고, 포화 NaOH 수용액으로 pH = 10-13으로 조절한 뒤, DCM (10 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척한 뒤 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (8% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 2-클로로-N-[1, 2, 2, 2-테트라듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]아세트아미드 (510 mg, 71.05% 수율, 75.55% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* = 287.9 [M+H]⁺.

[582] 단계 5: (+/-)-1, 2, 2, 2-테트라듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[583] 아세트산 (0.6 mL) 중의 2-클로로-N-[1, 2, 2, 2-테트라듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]아세트아미드 (250 mg, 869.04 μmol) 용액에 싸이오요소 (72.77 mg, 955.94 μmol) 및 에탄올 (3 mL)를 첨가한 뒤, 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, 포화 NaOH 수용액으로 pH = 9-10으로 조절한 뒤, EtOAc (5 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (10 mL)로 세척한 뒤 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (58% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 **A-21** (180 mg, 73.38% 수율, 74.82% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (br s, 1H), 8.05 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.76 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 212.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[584] 제조예 22: 2-[3-[(1R)-1-아미노-2,2,2-트리듀테리오-에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올 (**A-22**)

[585]



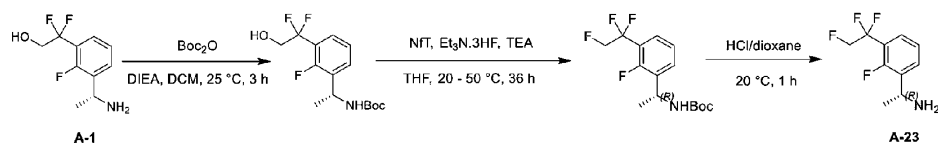
[586] 단계 1: 2,2-디플루오로-2-(2-플루오로-3-비닐-페닐)에탄올의 합성

[587] 다이옥산 (40 mL) 및 H_2O (5 mL) 중의 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-에탄올 (3 g, 11.76 mmol) 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-바이닐-1,3,2-디옥소보롤란 (4.53 g, 29.41 mmol), Cs_2CO_3 (15.33 g, 47.05 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.04 g, 1.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에 90 °C에서 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (4% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 2,2-디플루오로-2-(2-플루오로-3-비닐-페닐)에탄올 (1.44 g, 57.52% 수율, 95% 순도)를 노란색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 11.2, 17.6$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 5.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H).

[588] 단계 2: 3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-벤즈알데하이드의 합성

- [589] THF (16 mL) 및 H₂O (4 mL) 중의 2,2-디플루오로-2-(2-플루오로-3-비닐-페닐)에탄올 (1.44 g, 7.12 mmol) 용액에 dipotassium;dioxido(dioxo)osmium;dihydrate (262.44 mg, 712.26 μ mol) 및 NaIO₄ (5.94 g, 27.78 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 탈기시키고, 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에 15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터하고 여액을 H₂O (4 mL)에 붓고 DCM (20 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (7% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-벤즈알데하이드 (990 mg, 64.68% 수율, 95% 순도)를 노란색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.88 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.83-5.71 (m, 1H), 4.09-3.81 (m, 2H).
- [590] 단계 3: (NZ,S)-N-[[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성
- [591] 상업적으로 구입 가능한 (S)-2-메틸프로판-2-설피나미드를 이용하여 제조예 19의 단계 1과 동일한 방법으로 (NZ,S)-N-[[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (850 mg, 93.01% 수율, 97.19% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 308.0 [M+H]⁺.
- [592] 단계 4: (S)-2-메틸-N-[(1R)-2,2,2-트리듀테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]프로판-2-설피나미드의 합성
- [593] 상업적으로 구입 가능한 아이오도(트리듀테리오메틸)마그네슘 (1 M in THF)을 이용하여 제조예 19의 단계 2와 동일한 방법으로 (S)-2-메틸-N-[(1R)-2,2,2-트리듀테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]프로판-2-설피나미드 (250 mg, 30.79% 수율, 98.53% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 327.0 [M+H]⁺.
- [594] 단계 5: 2-[3-[(1R)-1-아미노-2,2,2-트리듀테리오-에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의 합성
- [595] 제조예 19의 단계 3과 동일한 방법으로 중간체 A-22 (160 mg, 64.60% 수율, 80% 순도, 염산염)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (br s, 3H), 7.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.99-5.44 (m, 1H), 4.63 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.93 (br t, *J* = 14.4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* = 223.1 [M+H]⁺.
- [596] 제조예 22-1: (1R)-1-[2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐]에탄아민 (A-23)

[597]



[598] 단계 1: tert-부틸 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]카바메이트의 합성

[599] DCM (11 mL) 중의 중간체 A-1 (1 g, 3.91 mmol, HCl), Boc_2O (1.71 g, 7.82 mmol, 1.80 mL) 및 DIEA (1.01 g, 7.82 mmol, 1.36 mL) 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징하였다. 이 후, 혼합물을 25 °C에서 3 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (15% EA in PE)로 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]카바메이트 (848 mg, 59.75% 수율, 88% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.92 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 264.0 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$.

[600] 단계 2: tert-부틸 N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐]에틸]카바메이트의 합성

[601] 무수 THF (10 mL) 중의 tert-부틸 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]카바메이트 (400 mg, 1.25 mmol), N,N -디에틸에탄아민;트리하이드로플루오라이드 (605.82 mg, 3.76 mmol, 612.56 μL) 및 N,N -디에틸에탄아민 (760.54 mg, 7.52 mmol, 1.05 mL) 용액에 NfT (1.14 g, 3.76 mmol, 661.57 μL)를 20 °C에서 천천히 적가하였다. 이 후, 혼합물을 50 °C에서 36 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in PE)로 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐]에틸]카바메이트 (346 mg, 82.84% 수율, 96.37% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 5.03 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 266.0 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$.

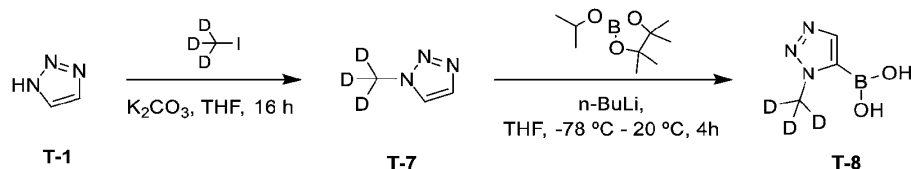
[602] 단계 3: (1R)-1-[2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐]에탄아민의 합성

[603] HCl/디옥산 (4N, 2 mL) 및 디옥산 (2 mL) 중의 N -[(1R)-1-[2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐]에틸]카바메이트 (346 mg, 1.08 mmol) 혼합물을 탈기하여 질소로 3회 퍼징하였다. 이 후, 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 중간체 A-23 (248 mg, 78.66% 수율, 88% 순도, HCl)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (br s, 3H), 7.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.53 -

7.43 (m, 1H), 5.11 - 4.89 (m, 2H), 4.68 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);
MS (ESI) $m/z = 221.9$ $[M+H]^+$.

[604] 제조예 23: 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)트리아졸
(T-8)

[605]



[606] 단계 1: 1-(트리듀테리오메틸)트리아졸의 합성

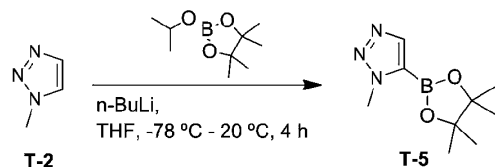
[607] THF (25 mL) 중의 1H-트리아졸 (1.99 g, 28.74 mmol, 1.67 mL) 용액에 K_2CO_3 (7.95 g, 57.49 mmol)와 트리듀테리오(요오도)메탄 (5 g, 34.49 mmol, 2.15 mL)을 첨가하고, 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물인 중간체 T-7 (1.18 g, 47.56% 수율)을 노란색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

[608] 단계 2: [3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]보론산의 합성

[609] THF (10 mL) 중의 중간체 T-7 (600 mg, 6.97 mmol) 용액에 n-BuLi (2.5 M, 3.07 mL)를 질소 조건 하에 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20 °C에서 1시간 동안 교반한 뒤 -78 °C로 냉각하였다. 반응 혼합물에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (1.56 g, 8.36 mmol, 1.71 mL)을 -78 °C에서 천천히 첨가하였다. 15분 뒤 1시간동안 반응 혼합물을 0 °C로 승온하였다. 반응 혼합물을 암모늄염 수용액으로 키텅하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조생성물인 중간체 T-8 (2.2 g)을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 131.2$ $[M+H]^+$.

[610] 제조예 24: 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)트리아졸 (T-5)

[611]

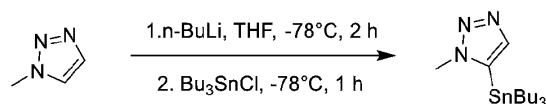


[612] THF (20 mL) 중의 1-메틸트리아졸 (2 g, 24.07 mmol) 용액에 n-BuLi (2.5 M, 10.59 mL)를 질소 조건 하에 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20 °C에서 1시간 동안 교반한 뒤 -78 °C로 냉각하였다. 반응 혼합물에 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (15.37 g, 28.88 mmol, 5.89 mL)을 -78

°C에서 천천히 첨가하였다. 15분 뒤 1시간동안 반응 혼합물을 0°C로 승온하였다. 반응 혼합물을 암모늄염 수용액(100 mg, 6 mL)으로 키텡하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조생성물인 중간체 **T-5** (7.9 g)을 연한 노란색 고체로서 수득하였고 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) $m/z = 210.2$ $[M+H]^+$.

[613] 제조예 25: 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (**T-3**)

[614]



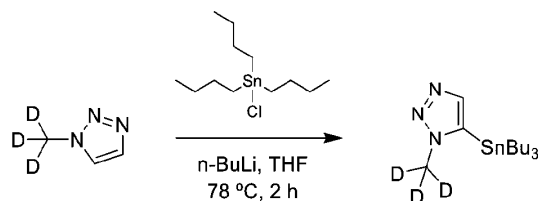
T-2

T-3

[615] THF (30 mL) 중의 1-메틸트리아졸 (3 g, 36.10 mmol) 용액을 -78 °C로 냉각한 뒤, n-BuLi (2.5 M, 16.17 mL)을 천천히 첨가하여 반응 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물에 트리부틸(클로로)스타난 (16.94 g, 52.04 mmol, 14mL)을 천천히 첨가하여 질소 조건 하에 -78 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 0 °C에서 천천히 첨가하며 키텡하였고, EtOAc (70 mLx3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물인 중간체 **T-3** (17.35 g, 34.97 mmol, 96.85% 수율, 75% 순도)를 연한 노란색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58 (br s, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 4H), 1.28 (br d, *J* = 7.2 Hz, 8H), 1.19 - 1.12 (m, 6H), 0.87 - 0.82 (m, 9H).

[616] 제조예 26: 트리부틸-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]스타난 (**T-9**)

[617]



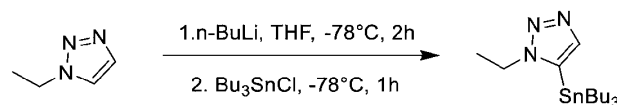
T-7

T-9

[618] THF (20 mL) 중의 1-(트리듀테리오메틸)트리아졸 (1 g, 11.61 mmol) 용액을 -78 °C로 냉각한 뒤, n-BuLi (2.5 M, 5.20 mL)을 천천히 첨가하여 반응 혼합물을 -78 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물에 트리부틸(클로로)스타난 (5.22 g, 16.03 mmol, 4.31 mL)을 천천히 첨가하여 질소 조건 하에 -78 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 NH₄Cl 수용액 (20 mL)을 0 °C에서 천천히 첨가하며 키텡하였고, EtOAc (40 mLx3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물인 중간체 **T-9** (4 g, 10.66 mmol)을 노란색 오일로서 수득하였다. 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.60 (s, 1H), 1.49 (m, 4H), 1.35 - 1.21 (m, 8H), 1.19 - 1.09 (m, 6H), 0.88 - 0.83 (m, 9H).

[619] 제조예 27: 트리부틸-(3-에틸트리아졸-4-일)스타난 (T-11)

[620]



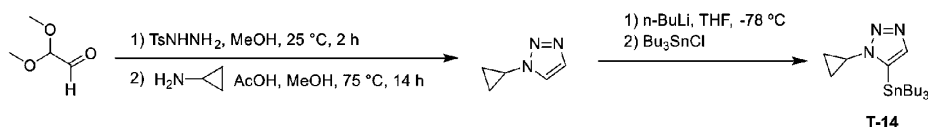
T-10

T-11

[621] THF (10 mL) 중의 1-에틸트리아졸 (500 mg, 5.15 mmol) 용액을 -78 °C로 냉각한 뒤, n-BuLi (2.5 M, 2.31 mL)을 천천히 첨가하여 반응 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물에 트리부틸(클로로)스타난 (2.14 g, 6.57 mmol, 1.77 mL)을 천천히 첨가하여 질소 조건 하에 -78 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 암모늄염 수용액 (20 mL)을 0 °C에서 천천히 첨가하며 웬칭하였고, EtOAc (20 mL×3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 중간체 T-11 (2.4 g, 90.54% 수율, 75% 순도)를 연한 노란색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37-1.21 (m, 12H), 1.20-1.13 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 12H).

[622] 제조예 27-1: 트리부틸-(3-사이클로프로필-4-일)스타난 (T-14)

[623]



T-14

[624] 단계 1: 1-사이클로프로필트리아졸의 합성

[625] 메탄올 (50 mL) 중의 4-메틸벤젠설포노하이드라자이드 (5 g, 26.85 mmol) 용액에 2, 2-디메톡시아세트알데하이드 (4.89 g, 28.19 mmol, 4.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물에 아세트산 (1.61 g, 26.85 mmol, 1.54 mL)과 사이클로프로판아민 (1.53 g, 26.85 mmol, 1.86 mL)을 첨가한 뒤 75 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-사이클로프로필트리아졸 (6 g, 49.15% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 4H).

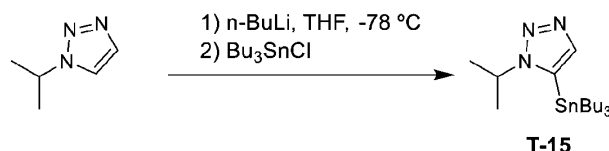
[626] 단계 2: 트리부틸-(3-사이클로프로필트리아졸-4-일)스타난의 합성

[627] THF (4 mL) 중의 1-사이클로프로필트리아졸 (200 mg, 1.83 mmol) 용액을 -78 °C로 냉각한 뒤, n-BuLi (2.5 M, 1.10 mL)을 천천히 첨가하여 반응 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물에 트리부틸(클로로)스타난 (1.14 g, 3.50 mmol, 942.15 μL)을 천천히 첨가하여 질소 조건 하에 -78 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 암모늄염 수용액 (10 mL)을 0 °C에서 천천히 첨가하

며 퀀칭하였고, EtOAc (15 mL×3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 **중간체 T-14** (1 g, 95.93% 수율, 70% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (s, 1H), 3.71 (tt, *J* = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 6H), 1.29 - 1.27 (m, 6H), 1.10 - 1.05 (m, 10H), 0.87 (s, 9H).

[628] 제조예 27-2: 트리부틸-(3-이소프로필트리아졸-4-일) 스타난 (T-15)

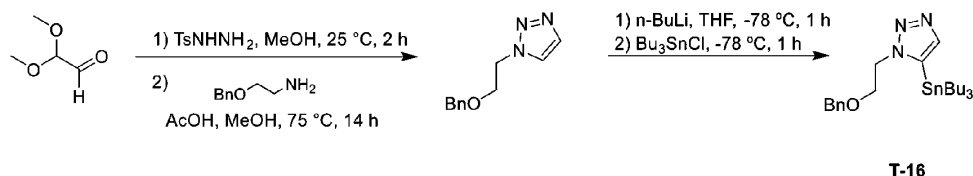
[629]



[630] 상업적으로 구입 가능한 2, 2-디메톡시아세트알데하이드와 벤질옥시에탄아민을 이용하여 제조예 27-1의 단계 2와 동일한 방법으로 **중간체 T-15** (1 g, 97.21% 수율, 70% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (s, 1H), 4.52 (td, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 12H), 1.29 (br d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.14 - 1.09 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H).

[631] 제조예 27-3: [3-(2-벤질옥시에틸)트리아졸-4-일]-트리부틸-스타난 (T-16)

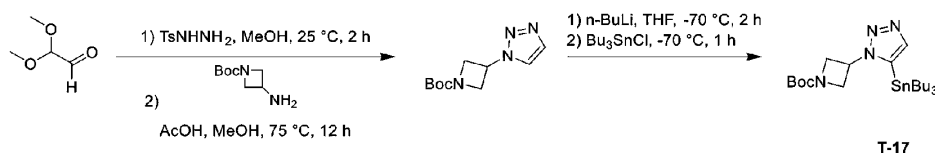
[632]



[633] 상업적으로 구입 가능한 2, 2-디메톡시아세트알데하이드와 벤질옥시에탄아민을 이용하여 제조예 27-1과 동일한 방법으로 **중간체 T-16** (720 mg, 조생성물)을 황색 오일로서 수득하였다. 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 3H), 7.33 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.59 - 1.55 (m, 6H), 1.37 (m, 6H), 1.19 (m, 6H), 0.96 - 0.95 (m, 6H).

[634] 제조예 27-4: tert-부틸 3-(5-(트리부틸스타닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1일)아세트딘-1-카복실레이트(T-17)

[635]

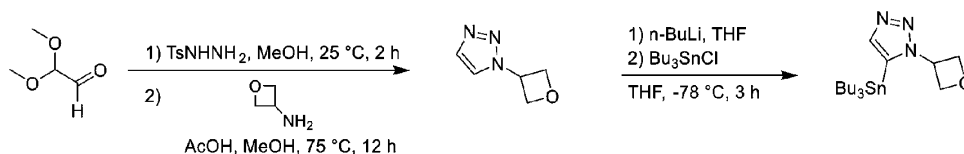


[636] 상업적으로 구입 가능한 2, 2-디메톡시아세트알데하이드와 tert-부틸 3-아미노아세트딘-1-카복실레이트를 이용하여 제조예 27-1과 동일한 방법으로 **중간체 T-17** (720 mg, 조생성물)을 황색 오일로서 수득하였다. 이를 추가 정제없이 다음

반응에 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.50 (tt, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (br t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.17 (br s, 2H), 1.41 (s, 9H).

[637] 제조예 27-5: 1-(옥세탄-3-일)-5-(트리부틸스타닐)-1H-1,2,3-트리아졸 (T-18)

[638]

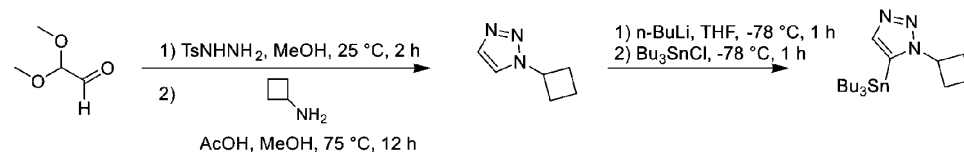


T-18

[639] 상업적으로 구입 가능한 2, 2-디메톡시아세트알데하이드와 3-아미노옥세테인을 이용하여 제조예 27-1과 동일한 방법으로 중간체 T-18 (600 mg, 1.45 mmol, 90.64% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67 (s, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 5.00 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.48 - 1.42 (m, 6H), 1.28 (br d, J = 7.6 Hz, 6H), 1.17 - 1.11 (m, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 9H).

[640] 제조예 27-6: 트리부틸-(3-사이클로부틸트리아졸-4-일)스타난 (T-19)

[641]

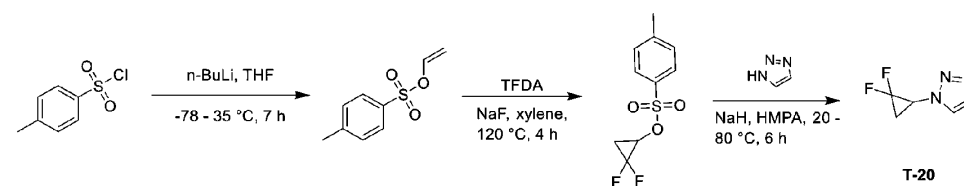


T-19

[642] 상업적으로 구입 가능한 2, 2-디메톡시아세트알데하이드와 사이클로부탄아민을 이용하여 제조예 27-1과 동일한 방법으로 중간체 T-19 (1.06 g, 79.18% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (s, 1H), 4.81 (quin, J = 8.2 Hz, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 1.91 (td, J = 4.8, 10.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 7H), 1.30 - 1.26 (m, 6H), 1.18 - 1.13 (m, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 9H).

[643] 제조예 27-7: 1-(2,2-디플루오로사이클로프로필)트리아졸 (T-20)

[644]



T-20

[645] 단계 1: 비닐 4-메틸벤젠설포네이트의 합성

[646] 무수 THF (70 mL) 중의 질소 조건하에 n-BuLi (2.5 M in 헥산s, 18.46 mL)을 첨가하고 혼합물을 35 °C에서 4시간 동안 교반하였다. -78 °C 로 냉각시킨 후, 무수 THF (20 mL) 중의 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (8 g, 41.96 mmol) 용액을 0.5

시간 동안 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하고 25°C 로 가온한 뒤 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 H_2O (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL $\times$ 2)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 비닐 4-메틸벤젠설포네이트 (4.3 g, 51.69% 수율)를 투명 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.73 (dd, $J = 5.6$, 13.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 2.4$, 13.2 Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 2.4$, 5.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

[647] 단계 2: (2,2-디플루오로사이클로프로필) 4-메틸벤젠설포네이트의 합성

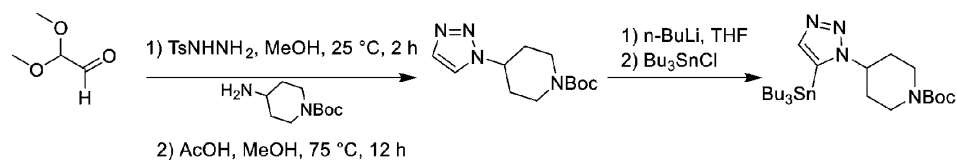
[648] o-xylene (2 mL) 중의 비닐 4-메틸벤젠설포네이트 (3.5 g, 7.66 mmol) 및 NaF (74.13 μL , 1.77 mmol)의 혼합물에 120°C 에서 트리메틸실릴 2,2-디플루오로-2-플루오로설포닐-아세테이트 (3.5 g, 17.66 mmol)을 2시간 동안 적가하였다. 혼합물을 120°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (2,2-디플루오로사이클로프로필) 4-메틸벤젠설포네이트 (3.77 g, 82.49% 수율, 95.9% 순도)를 노란색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.63 (ddt, $J = 2.4$, 4.8, 9.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), 1.83 (tdd, $J = 5.2$, 10.4, 16.8 Hz, 1H).

[649] 단계 3: 1-(2,2-디플루오로사이클로프로필)트리아졸의 합성

[650] DMF (40 mL) 중의 1H-트리아졸 (1.63 mL, 28.20 mmol) 용액에 NaH (1.13 g, 28.20 mmol, 60% 순도)를 질소 조건 하에서 3번에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 조건하에 20°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 DMF (10 mL) 중의 (2,2-디플루오로사이클로프로필) 4-메틸벤젠설포네이트 (3.5 g, 14.10 mmol)를 15분 동안 적가하였고, 질소 조건 하에 80°C 에서 5시간 동안 교반하였다. 20°C 에서 H_2O (30 mL)로 퀀칭한 후, EtOAc (50 mL $\times$ 4)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL $\times$ 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% DCM in PE)로 정제하여 중간체 T-20 (400 mg, 16.8% 수율, 86.02% 순도)을 노란색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 146.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[651] 제조예 27-8: 터트-부틸 4-(5-트리부틸스타닐트리아졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(T-21)

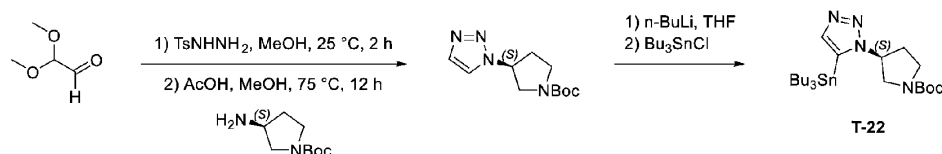
[652]



[653] 상업적으로 구입 가능한 2, 2-디메톡시아세트알데하이드와 4-메틸벤젠설폰 하이드라자이드를 이용하여 제조예 27-1과 동일한 방법으로 중간체 **T-21** (3 g, 95.08% 수율, 85% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58 (s, 1H), 4.34 (br t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 2.94 (br s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.31 - 1.26 (m, 6H), 1.20 - 1.15 (m, 6H), 0.87 - 0.83 (m, 9H).

[654] 제조예 27-9: 터트-부틸 (S)-3-(5-(트리부틸스타닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(**T-22**)

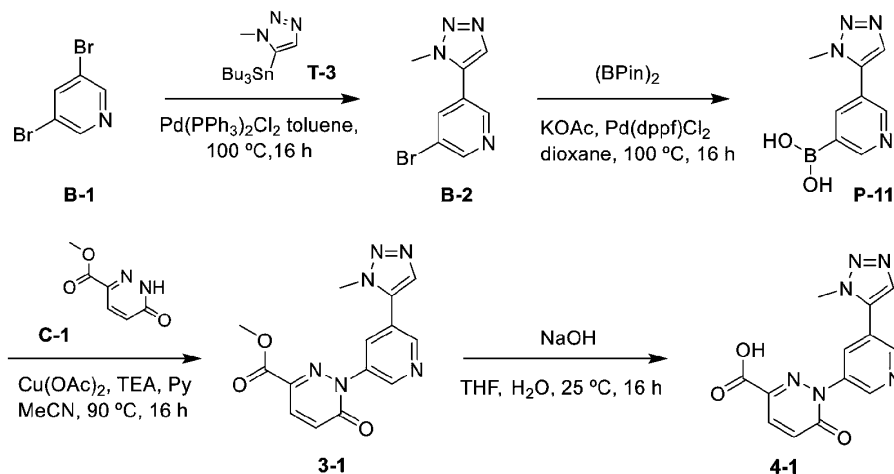
[655]



[656] 상업적으로 구입 가능한 2, 2-디메톡시아세트알데하이드와 tert-부틸 (3S)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트를 이용하여 제조예 27-1과 동일한 방법으로 중간체 **T-22** (890 mg, 12.35% 수율, 71% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 239.1 [*M*+H]⁺.

[657] 제조예 28: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (**4-1**)

[658]



[659] 단계 1: 3-브로모-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘의 합성

[660] 톨루엔 (200 mL) 중의 3,5-디브로모피리딘 (10.92 g, 46.10 mmol), 트리부틸- (3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (22.3 g, 59.92 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.24 g, 4.61

mmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (150 mL)을 붓고, EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (200 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (80% EA in petroleum ether)로 정제하여 3-브로모-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘 (4.4 g, 39.93% 수율)을 노란색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83-8.83 (m, 1H), 8.40 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66-7.49 (m, 1H), 4.13 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* = 153.0 [M+H]⁺.

[661] 단계 2: [5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3- 피리딜]보론산의 합성

[662] 다이옥산 (120 mL) 중의 3-브로모-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘 (6.76 g, 28.28 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-1,3,2-디옥소보롤란 (14.36 g, 56.55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2.31 g, 2.83 mmol) 및 KOAc (5.55 g, 56.55 mmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)로 정제하여 [5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]보론산 (중간체 **P-11**, 6.76 g, 78.52% 수율, 67% 순도)를 어두운 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 205.1 [M+H]⁺.

[663] 단계 3: 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

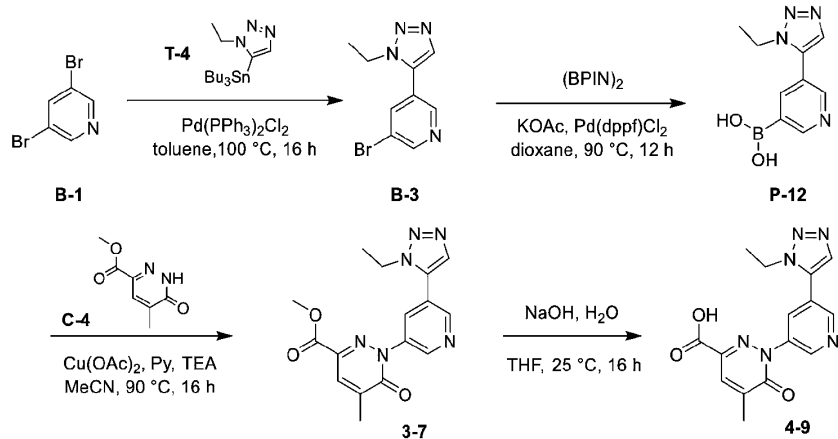
[664] MeCN (100 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.78 g, 24.51 mmol), [5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3- 피리딜]보론산 (5 g, 24.51 mmol), Cu(OAc)₂ (4.45 g, 24.51 mmol), TEA (4.96 g, 49.02 mmol, 6.82 mL) 및 피리딘 (3.88 g, 49.02 mmol, 3.96 mL) 용액을 3회 산소 치환한 뒤, 산소 조건 하에서 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (1.83 g, 5.27 mmol, 21.51% 수율, 89.98% 순도)를 어두운 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 312.9 [M+H]⁺.

[665] 단계 4: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[666] THF (4 mL), H₂O (2 mL) 중의 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (1.0 g, 3.20 mmol) 용액에 NaOH (256.16 mg, 6.40 mmol)를 첨가하였다. 3회 질소 치환한 뒤 질소 조건 하에서 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 2-3으로 조정된 뒤 고체 여과하여 중간체 **4-1** (725 mg, 74.01% 수율, 97.5% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 299.0 [M+H]⁺.

[667] 제조예 28-1: 1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-9)

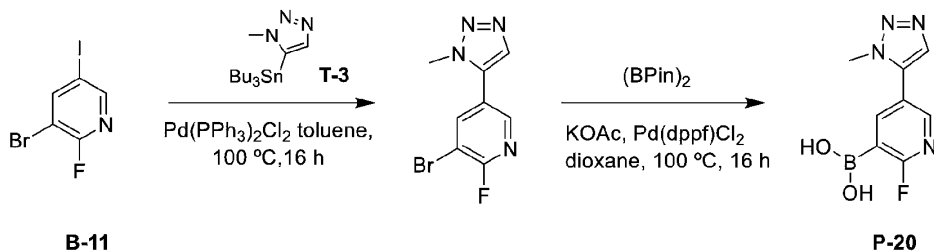
[668]



[669] 3,5-디브로모피리딘과 중간체 T-4를 사용하여 제조예 28과 동일한 방법으로 중간체 4-9 (86 mg, 조생성물)을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 327.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[670] 제조예 28-2: (2-플루오로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)보론산 (P-20)

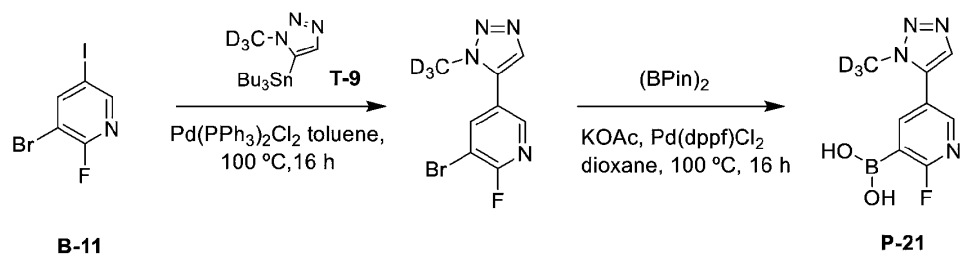
[671]



[672] 3-브로모-2-플루오로-5-아이오도피리딘과 중간체 T-3를 사용하여 제조예 28의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 P-20을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 223.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[673] 제조예 28-3: (2-플루오로-5-(1-트리데루테리오메틸트리아졸-5-일) 피리딘-3-일) 보론산 (P-21)

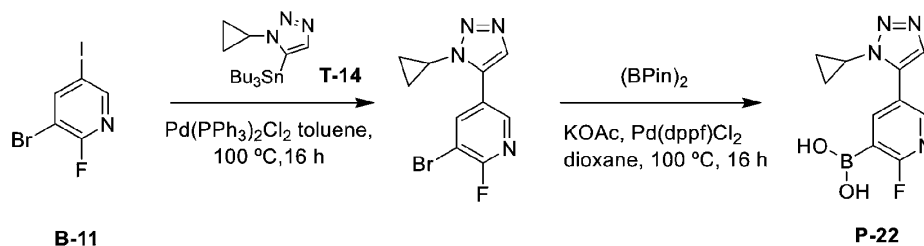
[674]



[675] 3-브로모-2-플루오로-5-아이오도피리딘과 중간체 **T-9**를 사용하여 제조예 28의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 **P-21**을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 226.1$ $[M+H]^+$.

[676] 제조예 **28-4**: (2-플루오로-5-(1-사이클로프로필트리아졸-5-일) 피리딘-3-일)보론산 (**P-22**)

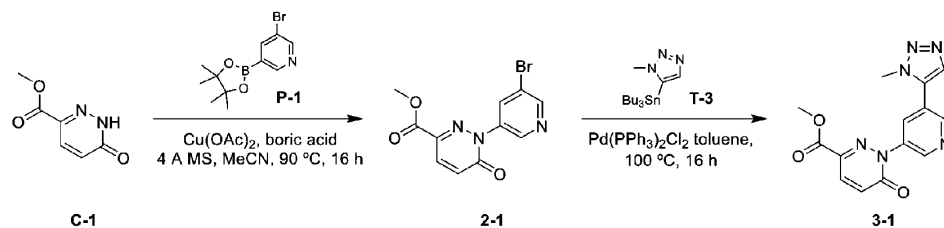
[677]



[678] 3-브로모-2-플루오로-5-아이오도피리딘과 중간체 **T-14**를 사용하여 제조예 28의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 **P-22**을 얻은 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 249.1$ $[M+H]^+$.

[679] 제조예 **29**: 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (**3-1**): 대안적 방안

[680]



[681] 단계 1: 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[682] MeCN (120 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (5 g, 32.44 mmol), 3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (9.21 g, 32.44 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.95 g, 16.22 mmol), 붕산 (4.01 g, 64.88 mmol) 및 4 Å MS (1 g) 용액을 3회 산소 치환한 뒤, 산소 조건 하에서 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 붓고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (58% DCM in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (2.2 g, 21.54% 수율, 98.49% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 312.0$ $[M+H]^+$.

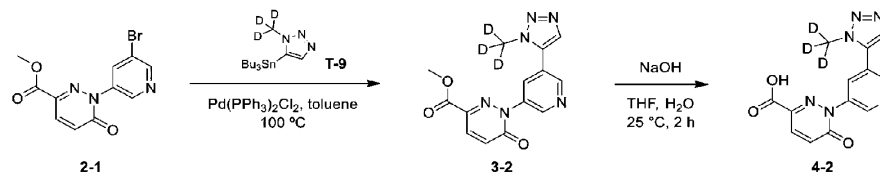
[683] 단계 2: 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[684] 톨루엔 (20 mL) 중의 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (2.2 g, 7.09 mmol), 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (7.92 g, 21.28

mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (497.95 mg, 709.44 μmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액에 물 (20mL)을 붓고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 중간체 **3-1** (1.0 g, 32.50% 수율, 72% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 327.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[685] 제조예 **30**: 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실산 (**4-2**)

[686]



[687] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실레이트의 합성

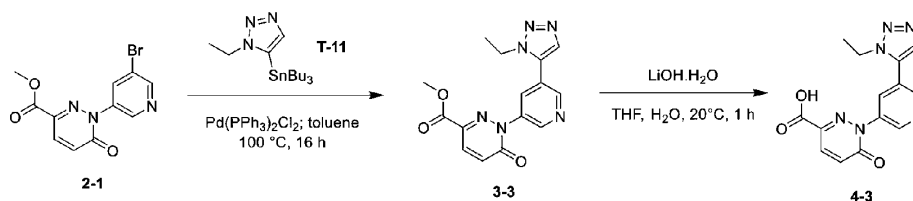
[688] 톨루엔 (10 mL) 중의 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (1 g, 3.22 mmol), 트리부틸-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]스타난 (3.63 g, 9.67 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (226.34 mg, 322.47 μmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (20mL)을 붓고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실레이트 (420 mg, 30.57% 수율, 74% 순도)를 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 316.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[689] 단계 2: 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실산의 합성

[690] THF (8 mL), H_2O (2 mL) 중의 메틸 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실레이트 (420 mg, 1.33 mmol) 용액에 NaOH (79.92 mg, 2.00 mmol)를 첨가하였다. 3회 질소 치환한 뒤 질소 조건 하에서 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 6-7로 조정한 뒤 감압 하에 농축하여 중간체 **4-2** (420 mg, 65.93% 수율, 63% 순도)를 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 302.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[691] 제조예 **31**: 1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (**4-3**)

[692]



[693] 단계 1: 1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

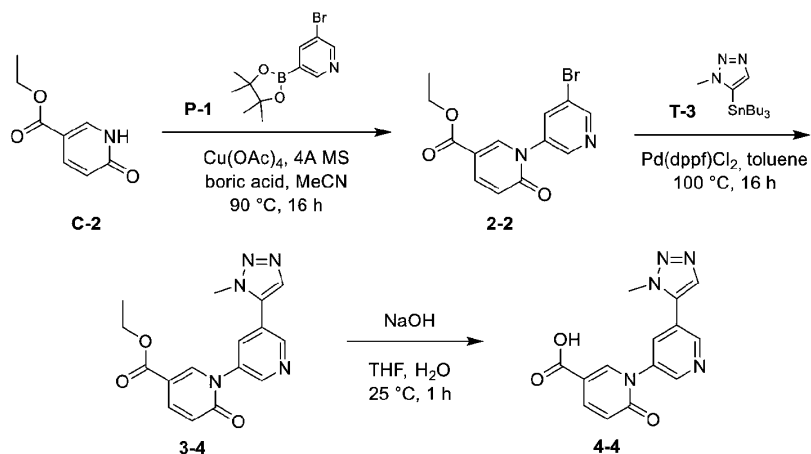
[694] 톨루엔 (5 mL) 중의 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (260 mg, 838.43 μmol), 트리부틸-(3-에틸트리아졸-4-일)스타난 (485.66 mg, 1.26 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (58.85 mg, 83.84 μmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 붓고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL x 5)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)로 정제하여 1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (110 mg, 13.67% 수율, 34% 순도)를 노란색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 327.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[695] 단계 2: 1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[696] THF (3 mL) 중의 1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (110 mg, 337.10 μmol) 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (28.29 mg, 674.21 μmol) 및 H_2O (1 mL)를 첨가하여 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 μm ; 이동상: [물 (HCl)-MeCN]; B%: 0%-26%, 25분)로 정제하였다. 대부분의 MeCN은 감압 하에 농축하였고 잔여 용매를 동결건조기로 건조하여 중간체 4-3 (47 mg, 44.65% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 313.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[697] 제조예 32: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-4)

[698]



[699] 단계 1: 에틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[700] MeCN (15 mL) 중의 에틸 6-옥소-1H-피리딘-3-카복실레이트 (535.17 mg, 3.20 mmol), 3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1 g, 3.52 mmol), Cu(OAc)₂ (290.75 mg, 1.60 mmol), 4A MS (500 mg, 3.20 mmol) 및 붕산 (395.92 mg, 6.40 mmol) 용액을 3회 산소 치환한 뒤, 산소 조건 하에서 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (87 mg, 7.65% 수율, 90.95% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 322.9$ [M + H]⁺.

[701] 단계 2: 에틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[702] 톨루엔 (2 mL) 중의 에틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (87 mg, 269.23 μ mol), 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (250.48 mg, 673.08 μ mol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (19.70 mg, 26.92 μ mol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 에틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (30 mg, 32.07% 수율, 93.62% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 326.1$ [M + H]⁺.

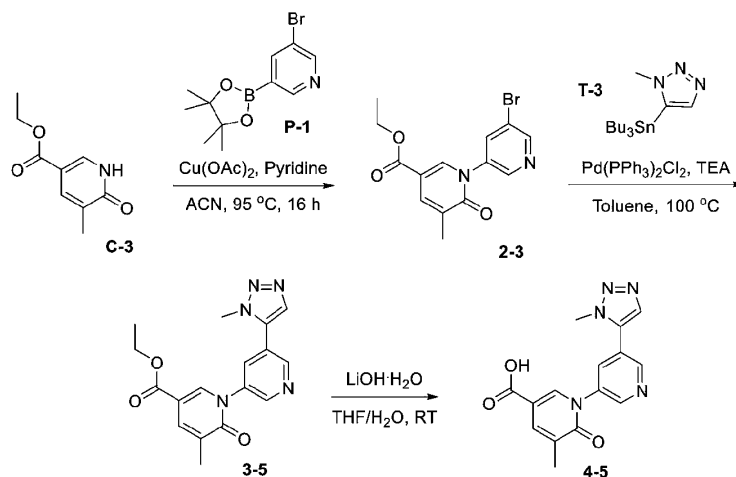
[703] 단계 3: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실산의 합성

[704] THF (1 mL), H₂O (0.5 mL) 중의 에틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (30 mg, 92.22 μ mol) 용액에 NaOH (7.38 mg, 184.43 μ mol)를 첨가하였다. 3회 질소 치환한 뒤 질소 조건 하에서 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 5-6으로 조정

한 뒤 유기층을 감압 하에 농축하여 **중간체 4-4** (25 mg, crude)을 노란색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 298.0$ $[M + H]^+$.

[705] **제조예 33: 3-메틸-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실산 (4-5)**

[706]



[707] 단계 1: 에틸 5'-브로모-3-메틸-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트의 합성

[708] MeCN (21.2 mL) 중의 에틸 5-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로니코티네이트 (500 mg, 2.76 mmol) 용액에 5-브로모-3-피리딘보론산 피나콜 에스테르 (1.18 mg, 4.14 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (501 mg, 2.76 mmol) 및 피리딘 (0.89 mL, 11 mmol)을 첨가하고 혼합물을 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산구리(II) 5수화물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in 헥산)로 정제하여 에틸 5'-브로모-3-메틸-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트 (460 mg, 49% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 336.95$, 338.95 $[M+H]^+$.

[709] 단계 2: 에틸 3-메틸-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트의 합성

[710] 톨루엔 (8.9 mL) 중의 에틸 5'-브로모-3-메틸-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트 (300 mg, 0.890 mmol), 트리부틸 (1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)스타난 (993 mg, 2.67 mmol), TEA (124 μL , 0.890 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (62.6 mg, 0.089 mmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 붓고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 조

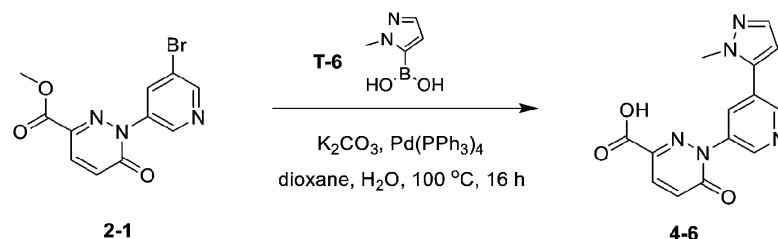
합한 유기층을 염수 (10 mL x 5)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (17% EtOAc in 헥산)로 정제하여 에틸 3-메틸-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트 (81 mg, 27% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.87-7.86 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 340.07 [M+H]⁺.

[711] 단계 3: 3-메틸-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실산의 합성

[712] THF (2.39 mL) 중의 5'-브로모-3-메틸-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트 (81 mg, 0.239 mmol) 용액에 LiOH·H₂O (30 mg, 0.716 mmol) 및 H₂O (1.19 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 1로 조정된 뒤 고체 필터하여 중간체 4-5 (73 mg, 98% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 312.04 [M+H]⁺.

[713] 제조예 34: 1-[5-(2-메틸피라졸-3-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-6)

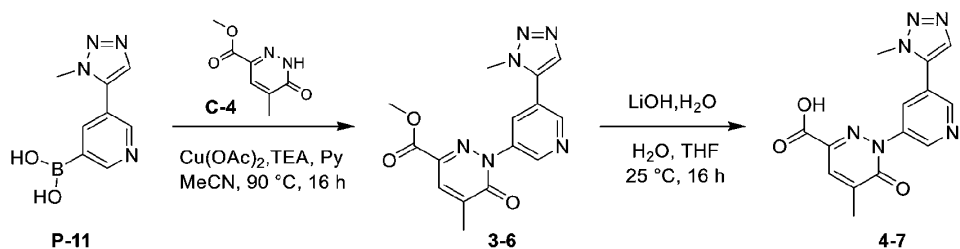
[714]



[715] 다이옥산 (5 mL), H₂O (0.5 mL) 중의 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (500 mg, 1.61 mmol), (2-메틸피라졸-3-일)보론산 (406.06 mg, 3.22 mmol), K₂CO₃ (557.09 mg, 4.03 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (186.32 mg, 161.24 μmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 용매를 제거한 뒤 물 (10 mL)로 희석시켰다. 1 N HCl 수용액을 첨가하여 pH = 3-4로 조절한 후 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척한 뒤 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물로 중간체 4-6 (835 mg, crude)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 298.1 [M+H]⁺.

[716] 제조예 35: 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-7)

[717]



[718] 단계 1: 메틸 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

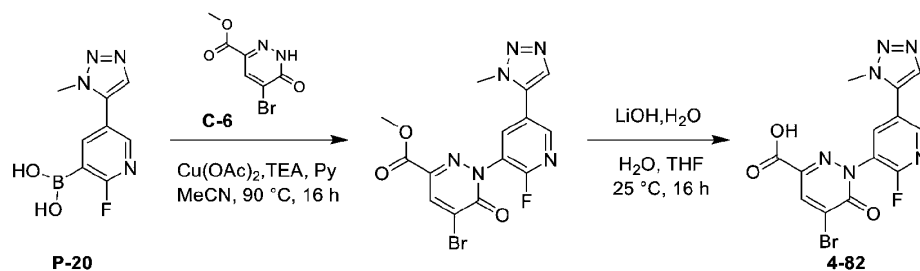
[719] MeCN (5 mL) 중의 메틸 5-메틸-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 1.19 mmol), [5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]보론산 (242.63 mg, 1.19 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (216.03 mg, 1.19 mmol), TEA (240.71 mg, 2.38 mmol, 331.11 μL) 및 피리딘 (188.17 mg, 2.38 mmol, 192.01 μL) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 첨가하고 EtOAc (30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척한 뒤 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (305 mg, 69.15% 수율, 88% 순도)를 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 327.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[720] 단계 2: 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[721] THF (4 mL) 중의 메틸 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (305 mg, 934.70 μmol) 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (117.67 mg, 2.80 mmol) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하여 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 용매를 제거한 뒤 물 (10 mL)로 희석시켰다. 1 N HCl 수용액을 첨가하여 pH = 3-4로 조절한 후 EtOAc (20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척한 뒤 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 중간체 4-7 (63 mg, 20.29% 수율, 94% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 313.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[722] 제조예 35-1: 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-2-플루오로-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-82)

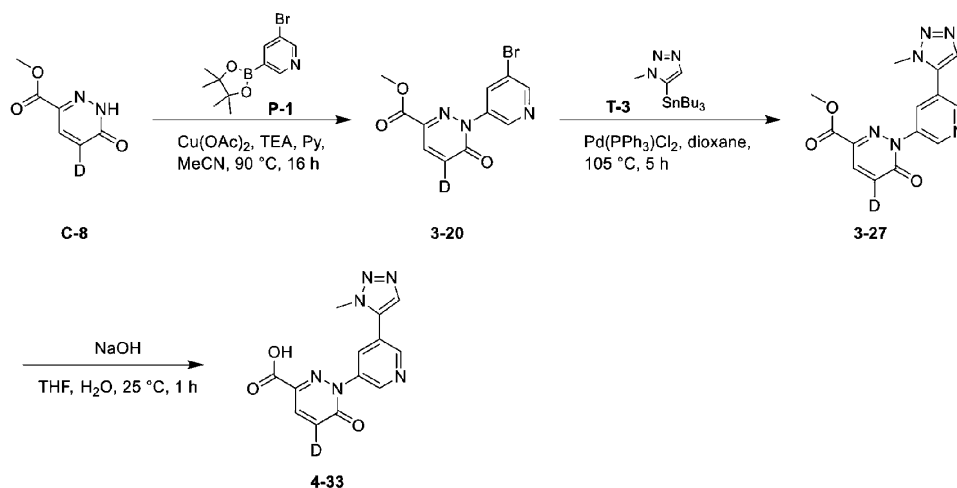
[723]



[724] 중간체 **P-20** 및 메틸 5-브로모-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (**C-6**)를 사용하여 제조예 35와 동일한 방법으로 중간체 **4-82**를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 395.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

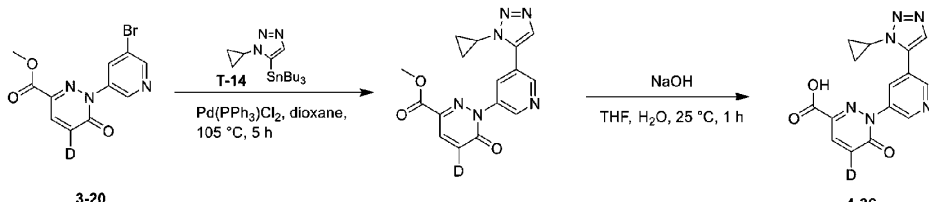
[725] 제조예 **36**: 5-듀테리오-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (**4-33**)

[726]

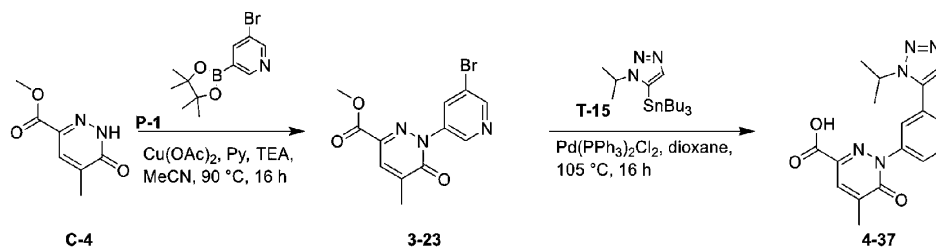


[727] 단계 1: 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-듀테리오-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[728] MeCN (4 mL) 중의 메틸 5-듀테리오-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (95 mg, 612.39 μmol), 3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (**P-1**, 521.68 mg, 1.84 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (111.23 mg, 612.39 μmol), TEA (185.90 mg, 1.84 mmol, 255.71 μL) 및 피리딘 (145.32 mg, 1.84 mmol, 148.29 μL) 용액을 3회 산소 치환한 뒤, 산소 조건 하에서 90°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-듀테리오-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (105 mg, 43.54% 수율, 79% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 8.39 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 312.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [729] 단계 2: 메틸 5-듀테리오-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성
- [730] 디옥산 (3 mL) 중의 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-듀테리오-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (105 mg, 337.50 μ mol), 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (220.00 mg, 591.18 μ mol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (23.69 mg, 33.75 μ mol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 105 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in PE)로 정제하여 메틸 5-듀테리오-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 53.62% 수율, 56.7% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 314.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [731] 단계 3: 5-듀테리오-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성
- [732] THF (1 mL), H_2O (0.5 mL) 중의 메틸 5-듀테리오-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (50 mg, 159.60 μ mol, 1 eq) 및 NaOH (12.77 mg, 319.19 μ mol, 2 eq) 용액을 3회 질소 치환한 뒤 질소 조건 하에서 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 5-6으로 조정한 뒤 감압 농축하여 중간체 **4-33** (40 mg, 57.45% 수율, 68.6% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였고 이는 추가정제 없이 다음 반응에 사용되었다. MS (ESI) m/z = 299.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [733] 제조예 36-1: 1-[5-(3-사이클로프로필트리아졸-4-일)-3-피리딜]-5-듀테리오-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (**4-36**)
- [734]
- 
- 중간체 3-20과 T-14를 사용하여 제조예 36의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-36** (20 mg, 79.12% 수율, 98.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 326.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [736] 제조예 36-2: 1-[3-(3-이소프로필트리아졸-4-일)페닐]-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (**4-37**)

[737]



[738] 단계 1: 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

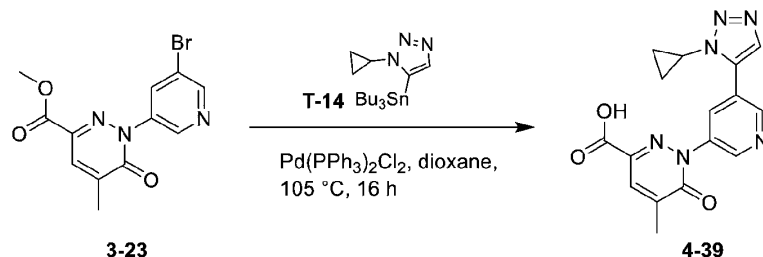
[739] MeCN (15 mL) 중의 메틸 5-메틸-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (600 mg, 3.57 mmol), 3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.01 g, 3.57 mmol), Cu(OAc)₂ (1.30 g, 7.14 mmol), TEA (722.14 mg, 7.14 mmol, 993.31 μ L) 및 피리딘 (564.50 mg, 7.14 mmol, 576.02 μ L) 용액을 3회 산소 치환한 뒤, 산소 조건 하에서 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (80% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (중간체 3-23, 200 mg, 13.83% 수율, 80% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 325.9 [M+H]⁺.

[740] 단계 2: 1-[3-(3-이소프로필트리아졸-4-일)페닐]-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[741] 다이옥산 (5 mL) 중의 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 617.04 μ mol), 트리부틸-(3-이소프로필트리아졸-4-일)스타난 (600 mg, 1.50 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (86.62 mg, 123.41 μ mol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 105 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40*200 mm 7 μ m; 이동상: [물 (염산염)-ACN]; 0%-38% B, 20.5 분)로 정제하였다. 아세토니트릴을 감압 농축한 뒤 잔여 용매를 동결 건조하여 중간체 4-37 (30 mg, 13.63% 수율, 95.15% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 341.0 [M+H]⁺.

[742] 제조예 36-3: 1-[5-(3-사이클로프로필트리아졸-4-일)-3-피리딜]-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-39)

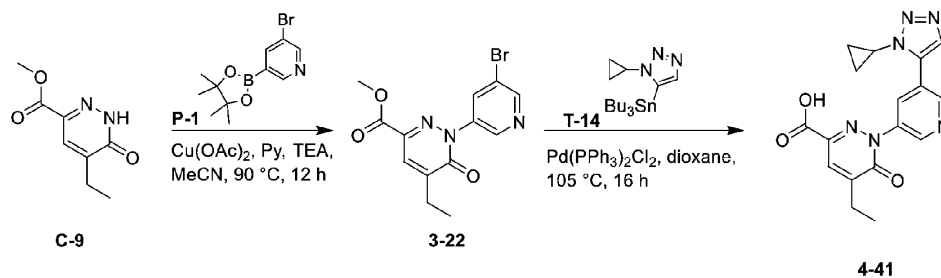
[743]



[744] 중간체 3-23과 T-14를 사용하여 제조예 36-2의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 **4-39** (40 mg, 25.04% 수율, 98% 순도)을 흑갈색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 339.1$ $[M+H]^+$.

[745] 제조예 **36-4: 1-[5-(3-사이클로프로필트리아졸-4-일)-3-피리딜]-5-에틸-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-41)**

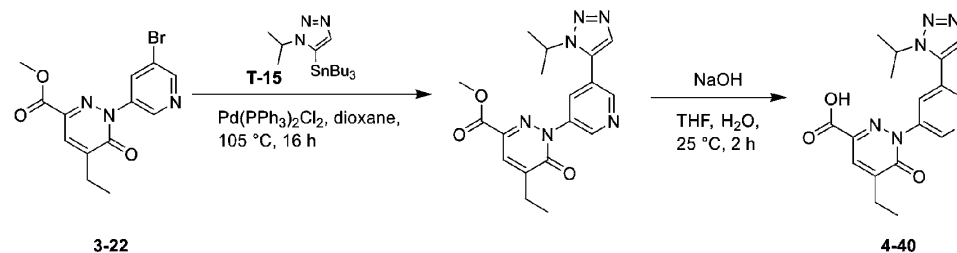
[746]



[747] 중간체 C-9와 P-1를 사용하여 제조예 36-2과 동일한 방법으로 중간체 **4-41** (90 mg, 38.44% 수율, 89% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 353.0$ $[M+H]^+$.

[748] 제조예 **36-5: 1-[5-(3-이소프로필트리아졸-4-일)-3-피리딜]-5-에틸-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-40)**

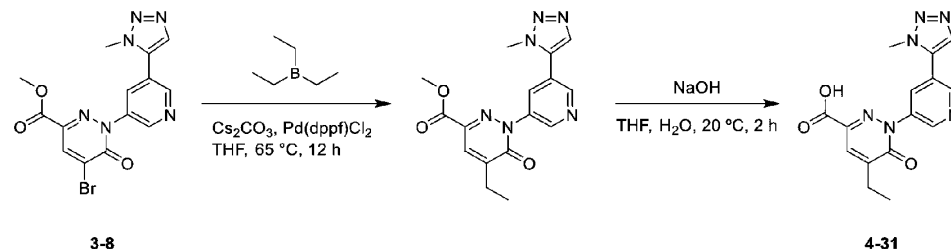
[749]



[750] 중간체 3-22(제조예 36-5 단계 1의 수득물)와 중간체 T-15를 사용하여 제조예 36-1과 동일한 방법으로 중간체 **4-40** (90 mg, 74.48% 수율, 79.6% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 355.1$ $[M+H]^+$.

[751] 제조예 **36-6: 5-에틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-31)**

[752]



[753] 단계 1: 메틸 5-에틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

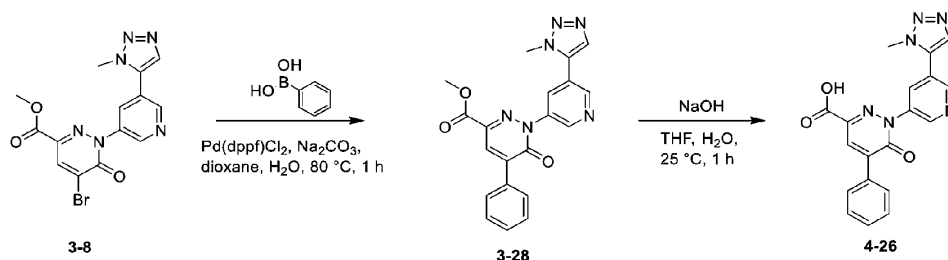
[754] THF (3 mL) 중의 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (46 mg, 117.59 μmol), Cs_2CO_3 (76.63 mg, 235.19 μmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.44 mg, 4.70 μmol) 및 트리에틸 붕산염 (1 M in THF, 470.37 μL) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 70 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% DCM in MeOH)로 정제하여 메틸 5-에틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (26 mg, 32.48% 수율, 50% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 340.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[755] 단계 2: 5-에틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[756] 중간체 메틸 5-에틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 제조예 36의 단계 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-31** (20 mg, 48.14% 수율, 60% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 326.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[757] 제조예 36-7: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-페닐-피리다진-3-카복실산 (4-26)

[758]



[759] 단계 1: 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

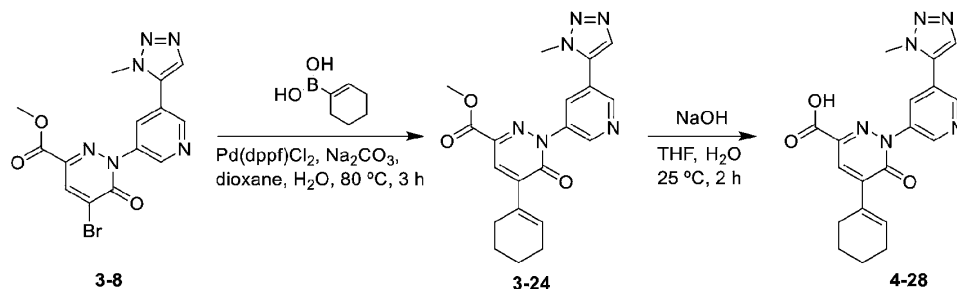
[760] 다이옥산 (4 mL) 중의 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트(중간체 **3-8**, 30 mg, 76.69 μmol), 페닐보론산(28.05 mg, 230.07 μmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5.61 mg, 7.67 μmol), Na_2CO_3 (16.26 mg, 153.38 μmol) 및 H_2O (0.4 mL) 용액을 탈기하고 질소로 3회 퍼징하였다. 이 후, 혼합물을 80 °C에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반 하였다. 혼합물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(7% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (중간체 **3-28**, 58 mg, 97.36% 수율, 100% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 389.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[761] 단계 2: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-페닐-피리다진-3-카복실산의 합성

[762] 중간체 3-28을 사용하여 제조예 36-1의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 **4-26** (55 mg, 98.38% 수율, 62% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 375.1 $[M+H]^+$.

[763] 제조예 **36-8: 5-(사이클로헥센-1-일)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-28)**

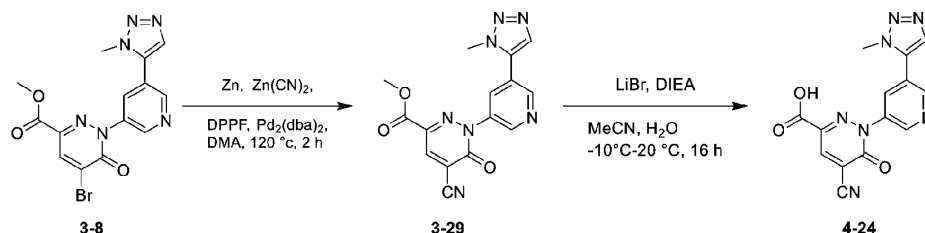
[764]



[765] 중간체 3-8과 상업적으로 구입 가능한 사이클로헥센-1-일 보론산을 사용하여 제조예 36-7과 동일한 방법으로 중간체 **4-28** (56 mg, 75.46% 수율, 76.66% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 379.2 $[M+H]^+$.

[766] 제조예 **36-9: 5-시아노-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-24)**

[767]



[768] 단계 1: 메틸 5-시아노-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[769] DMA (3 mL) 중의 메틸 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 511 μ mol), DPPF (56.69 mg, 102 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (46.82 mg, 51.1 μ mol) 용액에 $Zn(CN)_2$ (70 mg, 596 μ mol)와 Zn (40 mg, 611 μ mol)을 첨가하였다. 이후 혼합물을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 120 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL x 4)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 물층에 1N HCl 수용액 (5 mL)을 첨가하며 켄칭하였고 밤새 교반하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0~100% 에틸 아세테이트/Petroleum ether)로 정제하여 메틸 5-시아노-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트

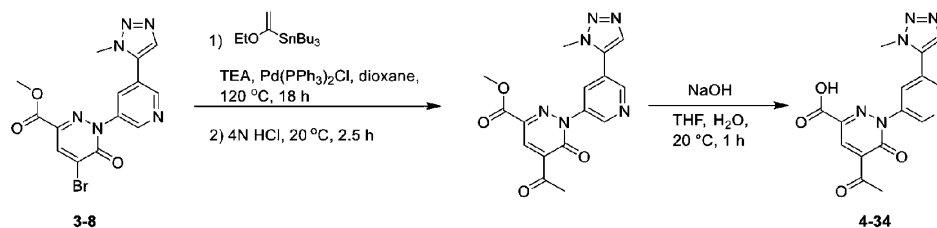
이트 (73 mg, 25.23% 수율, 59.6% 순도)를 흑갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 338.1$ $[M+H]^+$.

[770] 단계 2: 5-시아노-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[771] MeCN (1 mL) 중의 H₂O (1 mL) 용액에 LiBr (29.89 mg, 344 μ mol)을 -10 °C에서 1 분 이상 첨가하였다. 이후 혼합물을 -10 °C에서 1시간 동안 교반하여 용액 A를 얻었다. 메틸 5-시아노-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (43 mg, 127 μ mol)와 DIEA (39.97 μ L, 229 μ mol)를 용액 A에 -10 °C에서 천천히 적가한 뒤 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (5 mL)에 붓고, 1 N HCl 수용액을 첨가하여 pH = 4로 조절한 뒤, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 중간체 **4-24** (25 mg, 60.06% 수율, 99% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 323.9$ $[M+H]^+$.

[772] 제조예 36-10: 5-아세틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-34)

[773]



[774] 단계 1: 메틸 5-아세틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

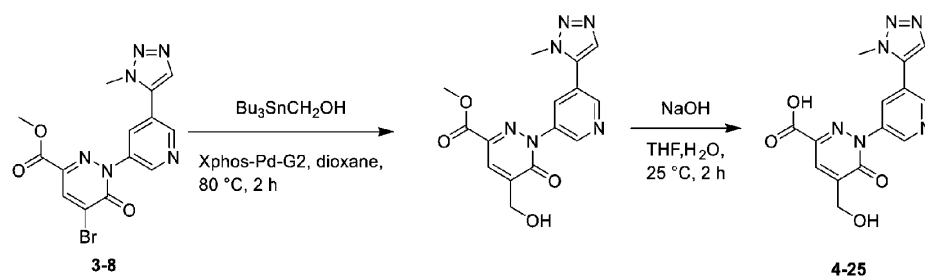
[775] 다이옥산 (6 mL) 중의 메틸 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (410 mg, 1.05 mmol) 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄란 (454.23 mg, 1.26 mmol, 424.91 μ L), TEA (212.12 mg, 2.10 mmol, 291.77 μ L) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (73.57 mg, 104.81 μ mol)을 첨가하였다. 이후 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 120 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물에 HCl 용액 (50 mL, 1 M)을 20 °C 교반 하에 첨가하고, 20 °C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL X 3)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 수용액 층은 포화 KF 수용액 (15 mL)을 교반 하에 천천히 첨가하여 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 5-아세틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 21.54% 수율, 40% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 355.1$ $[M+H]^+$.

[776] 단계 2: 5-아세틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[777] 메틸 5-아세틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 제조예 36의 단계 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-34** (80 mg, 41.57% 수율, 99.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 340.9$ $[M+H]^+$.

[778] 제조예 **36-11**: 5-(하이드록시메틸)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (**4-25**)

[779]



[780] 단계 1: 메틸 5-(하이드록시메틸)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

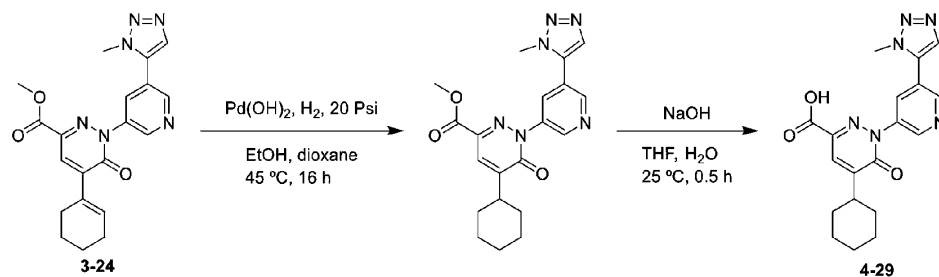
[781] 다이옥산 (3 mL) 중의 메틸 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (50 mg, 127.82 μmol) 용액에 Xphos-Pd-G2 (10.06 mg, 12.78 μmol), 트리부틸스타닐메탄올 (123.12 mg, 383.46 μmol)을 첨가하였다. 이후 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 5-(하이드록시메틸)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (21 mg, 44.03% 수율, 91.74% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 343.0$ $[M+H]^+$.

[782] 단계 2: 5-(하이드록시메틸)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[783] 메틸 5-(하이드록시메틸)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 제조예 36의 단계 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-25** (20 mg, 99.31% 수율, 96% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$.

[784] 제조예 **36-12**: 5-사이클로헥실-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (**4-29**)

[785]



[786] 단계 1: 메틸 5-사이클로헥실-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

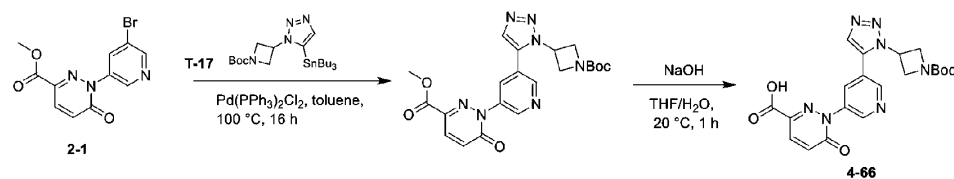
[787] 다이옥산 (4 mL) 및 에탄올 (4 mL) 중의 중간체 3-24 (26 mg, 66.26 μ mol) 용액에 Pd(OH)₂ (13.96 mg, 19.88 μ mol, 20% 순도)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 감압 하에 수소를 여러 차례 퍼징하였다. 이후 혼합물을 수소 조건 (20 Psi) 하에서 45 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% DCM in MeOH)로 정제하여 메틸 5-사이클로헥실-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (30 mg, 98.56% 수율, 85.860% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 395.0 [M+H]⁺.

[788] 단계 2: 5-사이클로헥실-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[789] 메틸 5-사이클로헥실-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 제조예 36의 단계 3과 동일한 방법으로 중간체 4-29 (30 mg, 93.19% 수율, 89.880% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 380.7 [M+H]⁺.

[790] 제조예 36-13: 1-[5-[3-(1-tert-부톡시카보닐아제티딘-3-일)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-66)

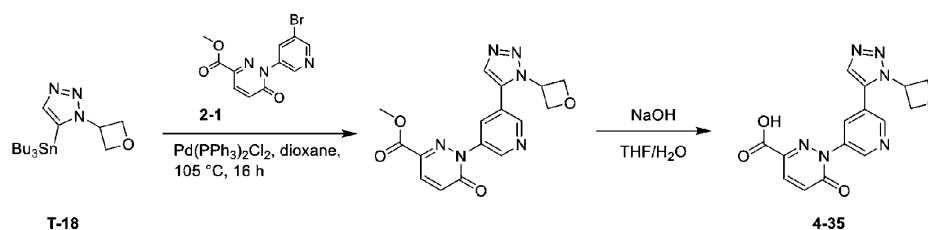
[791]



[792] 메틸 1-(5-브로모피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (2-1)과 중간체 T-17을 사용하여 제조예 36-1과 동일한 방법으로 중간체 4-66 (380 mg, 69.96% 순도, 71.36% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 340.0 [M+H]⁺.

[793] 제조예 36-14: 1-[5-[3-(옥세탄-3-일)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-35)

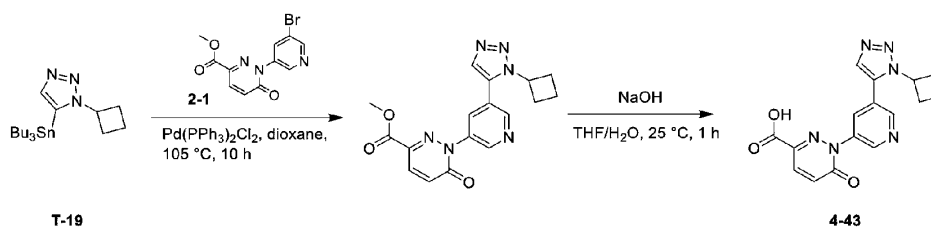
[794]



[795] 중간체 2-1과 중간체 T-18을 사용하여 제조예 36-1과 동일한 방법으로 중간체 **4-35** (27 mg, 32.53 μ mol, 38.42 수율, 41% 순도)를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 341.0$ $[M+H]^+$.

[796] 제조예 36-15: 1-[5-(3-사이클로부틸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (**4-43**)

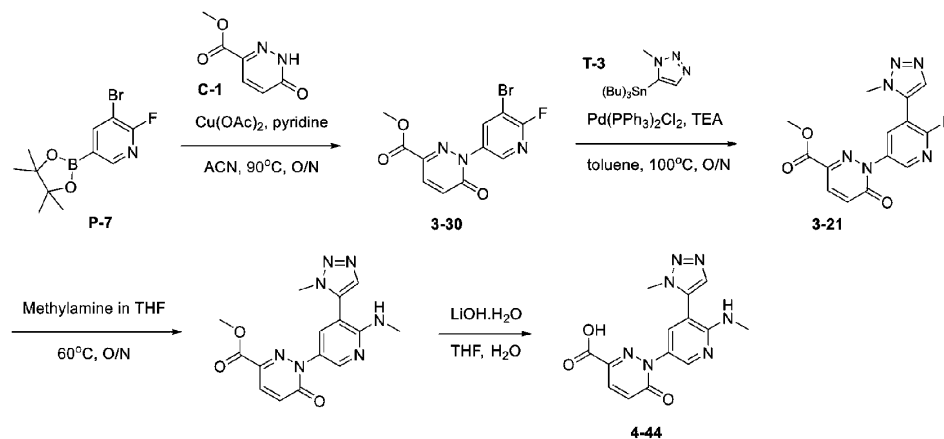
[797]



[798] 중간체 2-1과 중간체 T-19를 사용하여 제조예 36-1과 동일한 방법으로 중간체 **4-43** (50 mg, 81.13% 수율, 93.48% 순도)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 339.0$ $[M+H]^+$.

[799] 제조예 37: 1-[6-(메틸아미노)-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (**4-44**)

[800]



[801] 단계 1: 메틸 1-(5-브로모-6-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[802] 메틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (**C-1**)와 P-7를 사용하여 제조예 33의 단계 1과 동일한 방법으로 중간체 **3-30** (213 mg, 100%)을 흰색 고체

로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 327.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 329.9 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

[803] 단계 2: 메틸 1-[6-플루오로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[804] 중간체 3-30 와 T-3을 사용하여 제조예 33의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 3-21 (145 mg, 67%)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 4.00 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 331.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[805] 단계 3: 메틸 1-[6-(메틸아미노)-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

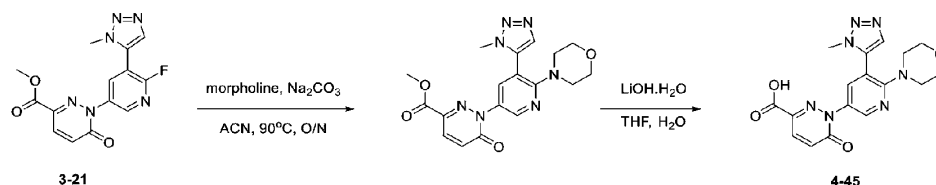
[806] 메틸아민 (1M in THF, 1.1 mL) 중의 중간체 3-21 (70 mg, 0.212 mmol) 용액을 60 $^\circ\text{C}$ 에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물에 메틸아민 (1M in THF, 1.1 mL)을 추가로 첨가하여 60 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 감압 농축한 뒤 DCM과 헥산으로 결정화 하여 메틸 1-[6-(메틸아미노)-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (63mg, 87%)를 황색 고체로서 수득하였다. 수득한 화합물은 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) $m/z = 342.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[807] 단계 4: 1-[6-(메틸아미노)-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[808] 중간체 메틸 1-[6-(메틸아미노)-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 제조예 33의 단계 3 과 동일한 방법으로 중간체 4-44 (25 mg, 41%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 328.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[809] 제조예 38: 1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-6-몰폴린-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (4-45)

[810]



[811] 단계 1: 메틸 1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-6-몰폴리노-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

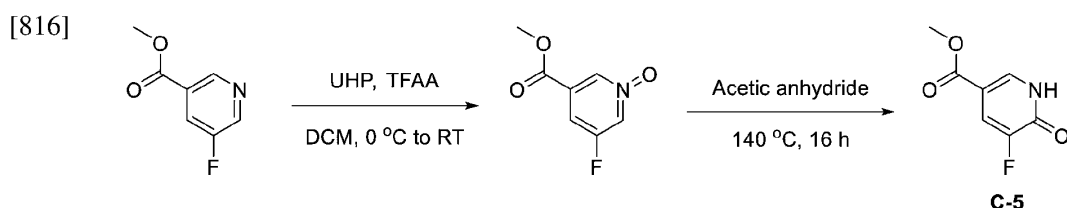
[812] MeCN (0.5 mL) 중의 중간체 3-21 (65 mg, 0.197 mmol), 몰폴린 (25.5 μL , 0.295 mmol) 및 Na_2CO_3 (42 mg, 0.394 mmol)을 마이크로웨이브 바이알에 넣은 후 90 $^\circ\text{C}$ 에서 17.5 시간 동안 교반 하였다. 이 후, 혼합물을 상온으로 냉각시키고 EtOAc

로 회석하였다. 고체는 셀라이트 패드에 여과한 뒤, EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축하고 이를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-6-몰폴리노-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (54 mg, 69%)를 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.14 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H); MS (ESI) $m/z = 398.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[813] 단계 2: 1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-6-몰폴리노-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[814] 중간체 메틸 1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-6-몰폴리노-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로-3-피리다진카복실레이트를 사용하여 제조예 33의 단계 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-45** (33 mg, 63%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 384.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[815] 제조예 39: 메틸 5-플루오로-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (**C-5**)



[817] 단계 1: 3-플루오로-5-(메톡시카보닐)피리딘 1-옥사이드의 합성

[818] DCM (14.3 mL) 중의 메틸 5-플루오로니코티네이트 (1 g, 6.45 mmol) 용액에 요소 과산화수소 (urea hydrogen peroxide; 1.27 g, 13.5 mmol)에 트리플루오로아세트산 무수물 (4.66 mL, 33.5 mmol)을 질소 조건하에서 0 °C에서 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 25 °C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각한 뒤 NaHCO_3 수용액을 첨가하고 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산수소 나트륨 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 정제하여 3-플루오로-5-(메톡시카보닐)피리딘 1-옥사이드 (245 mg, 22% 수율)를 연한 노란색 고체로 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (ddd, $J = 8.6, 2.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 171.95$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

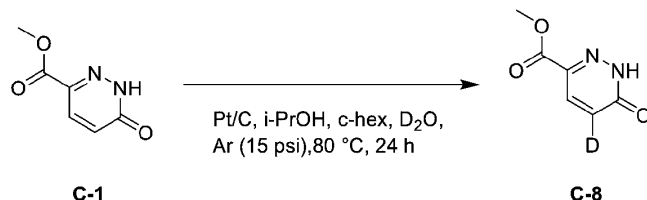
[819] 단계 2: 메틸 5-플루오로-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[820] 아세트산 무수물 (11.3 mL) 중의 3-플루오로-5-(메톡시카보닐)피리딘 1-옥사이드 (394 mg, 2.30 mmol) 용액을 질소 조건 하에서 140 °C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 NaHCO_3 수용액을 첨가하여 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하

였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 정제하여 중간체 **C-5** (129 mg, 33% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.81 (brs, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H), 7.77 (dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

[821] 제조예 40: 메틸 5-듀테리오-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (**C-8**)

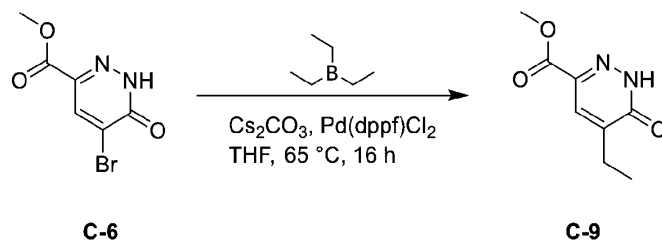
[822]



[823] D_2O (4 mL), 이소프로판올 (0.2 mL) 및 사이클로헥산 (1.8 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 1.30 mmol), Pt/C (163.59 mg, 38.93 μmol , 5% 순도) 용액을 탈기한 뒤 아르곤으로 3회 퍼징하였다. 이후 혼합물을 50 mL의 autoclave 내의 아르곤 분위기 하에서 80 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (20 mL)로 희석한 뒤 필터하였고, 필터 케익을 DCM (20 mL x 2)로 세척한 뒤 감압 하에 농축하여 중간체 **C-8** (100 mg, 49.68% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 3.91 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 155.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[824] 제조예 41: 메틸 5-에틸-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (**C-9**)

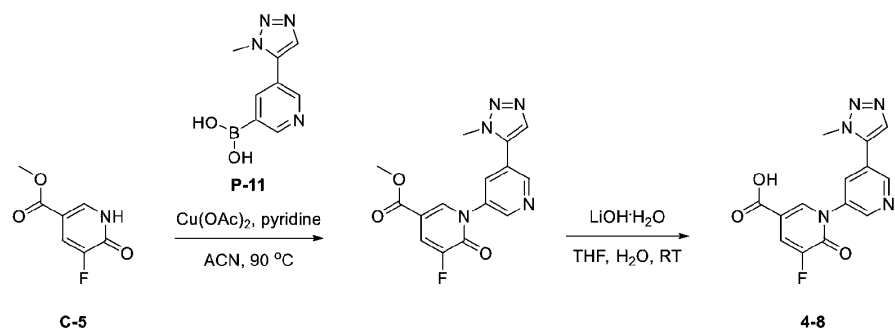
[825]



[826] THF (60 mL) 중의 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (46 mg, 117.59 μmol), Cs_2CO_3 (6.99 g, 21.46 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.14 g, 4.29 mmol) 및 트리 에틸 붕산염 (1 M, 107.29 mL) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 65 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% DCM in MeOH)로 정제하여 중간체 **C-9** (930 mg, 42.82% 수율, 90% 순도)를 흑갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 183.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[827] 제조예 42: 3-플루오로-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실산 (**4-8**)

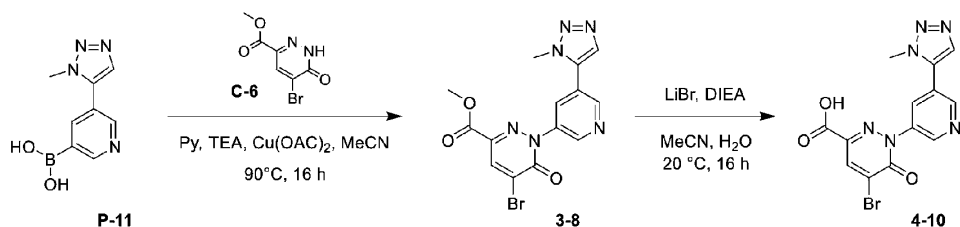
[828]



[829] 제조예 39의 중간체 C-5를 사용하여 제조예 33의 단계 1, 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-8** (12.8 mg, 58% 수율)을 합성하였다. MS (ESI) $m/z = 316.06$ $[M+H]^+$.

[830] 제조예 **42-1**: 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (**4-10**)

[831]



[832] 단계 1: 메틸 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

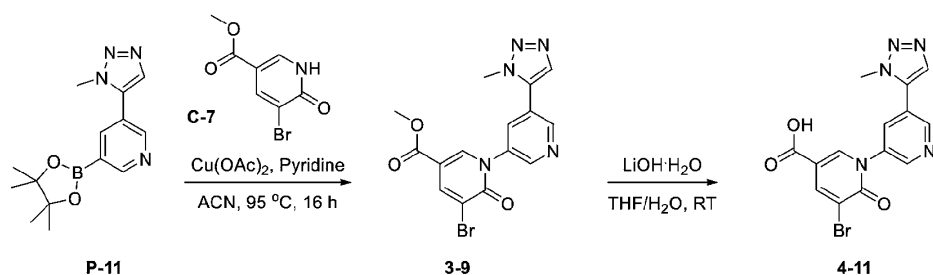
[833] 중간체 C-6과 중간체 P-11을 사용하여 제조예 36-2의 단계 1과 같은 방법으로 중간체 **3-8** (137 mg, 13.78% 수율, 93% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 391.0, 392.9$ $[M+H]^+$.

[834] 단계 2: 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[835] 중간체 3-8을 사용하여 36-9의 단계 2와 같은 방법으로 중간체 **4-10** (90 mg, 조 생성물)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 376.9, 379.0$ $[M+H]^+$.

[836] 제조예 **42-2**: 3-브로모-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실산 (**4-11**)

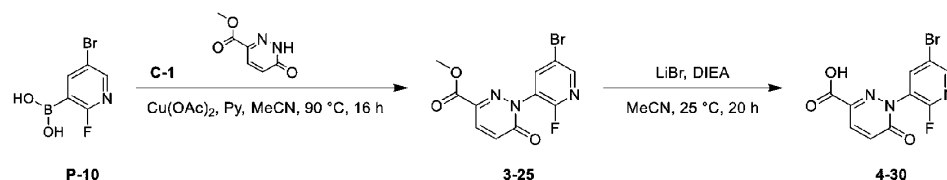
[837]



[838] 중간체 P-11 와 C-7을 사용하여 제조예 35와 같은 방법으로 중간체 **4-11** (52 mg, 71% 수율)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 375.98, 377.97$ [$M+H$]⁺.

[839] 제조예 **42-3: 1-(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-30)**

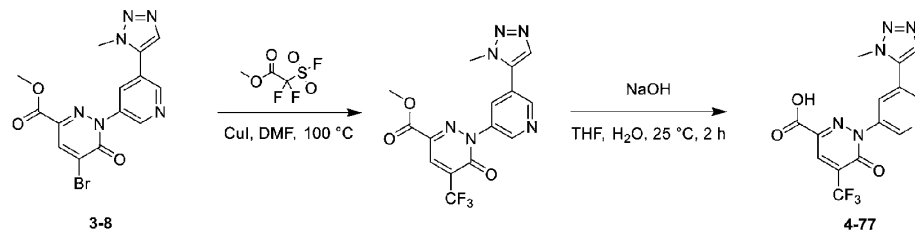
[840]



[841] 상업적으로 구매가능한 (5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)보론산 (P-10)과 C-1을 사용하여 제조예 42-1과 같은 방법으로 중간체 **4-30** (45 mg, 78.85% 수율, 93.6% 순도, 염산염)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 313.8$ [$M+H$]⁺.

[842] 제조예 **42-4: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리다진-3-카복실산(4-77)**

[843]



[844] 단계 1: 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-(트리플루오로메틸) 피리다진-3-카복실레이트의 합성

[845] DMF (5 mL) 중의 중간체 **3-8** (300 mg, 766.91 μmol) 용액에 CuI (14.61 mg, 76.69 μmol) 및 메틸 2,2-디플루오로-2-플루오로설포닐-아세테이트(736.67 mg, 3.83 mmol, 487.86 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 EtOAc (30 mL)로 희석하고 염수 (15 mL $\times$ 3)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-(트리플루오로메틸) 피리다진-3-카복실레이트 (40 mg, 9.59% 수율, 69.9% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 380.9$ [$M+H$]⁺.

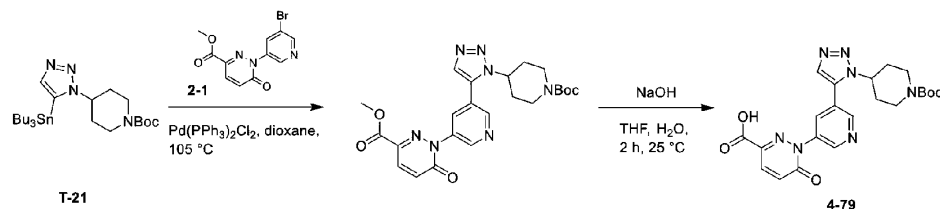
[846] 단계 2: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리다진-3-카복실산의 합성

[847] 중간체 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-(트리플루오로메틸) 피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 제조예 35의 단계 2와 동일한 방법으

로 중간체 **4-77** (30 mg, 27.26% 수율, 35% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 366.9$ $[M+H]^+$.

[848] 제조예 **42-5: 1-[5-[3-(1-tert-부톡시카보닐-4-피페리딜)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-79)**

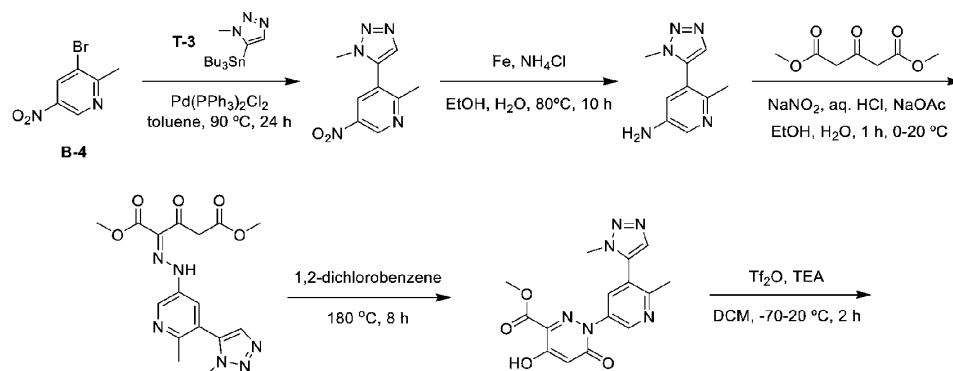
[849]



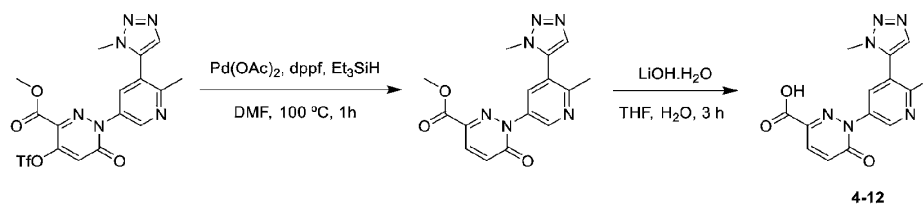
[850] 중간체 T-21과 2-1을 사용하여 제조예 31과 유사한 방법으로 합성하여 중간체 **4-79** (450 mg, 81.58% 수율, 88% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 468.1$ $[M+H]^+$.

[851] 제조예 **43: 1-(6-메틸-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (4-12)**

[852]



[853]



[854] 단계 1: 2-메틸-3-(3-메틸트리아졸-4-일)-5-니트로-피리딘의 합성

[855] 톨루엔 (100 mL) 중의 3-브로모-2-메틸-5-니트로-피리딘 (10 g, 46.08 mmol), 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (17.15 g, 46.08 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.62 g, 2.30 mmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in petroleum ether)

로 정제하여 2-메틸-3-(3-메틸트리아졸-4-일)-5-니트로-피리딘 (7.7 g, 58.00% 수율, 76.08% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 220.1$ $[M+H]^+$.

[856] 단계 2: 6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘-3-아민의 합성

[857] EtOH (150 mL) 및 H₂O (50 mL) 중의 2-메틸-3-(3-메틸트리아졸-4-일)-5-니트로-피리딘 (7.7 g, 35.13 mmol) 용액에 Fe (9.81 g, 175.64 mmol) 및 NH₄Cl (18.79 g, 351.28 mmol)를 첨가하고, 질소 조건 하에서 80 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여과액을 감압 농축하였다. 반응 혼합물에 물 (15 mL)를 붓고 EtOAc (60 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물 6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘-3-아민 (5.86 g, 84.62% 수율, 95.98% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 190.1$ $[M+H]^+$.

[858] 단계 3: 디메틸 (2E)-2-[[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]하이드라조노]-3-옥소-펜탄디오에이트의 합성

[859] H₂O (20 mL) 중의 HCl (12 M, 8.39 mL) 및 6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘-3-아민 (3.78 g, 19.98 mmol)에 H₂O (15 mL) 중의 NaNO₂ (1.38 g, 19.98 mmol) 용액을 0 °C에서 첨가하였다. 이후 반응 혼합물에 EtOH (12 mL) 중의 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트 (3.48 g, 19.98 mmol, 2.88 mL), H₂O (40 mL) 중의 NaOAc (12.00 g, 146.27 mmol)를 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축한 뒤 EtOAc (60 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 정제하여 디메틸 (2E)-2-[[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]하이드라조노]-3-옥소-펜탄디오에이트 (6.1 g, 70.10% 수율, 85.96% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 375.1$ $[M+H]^+$.

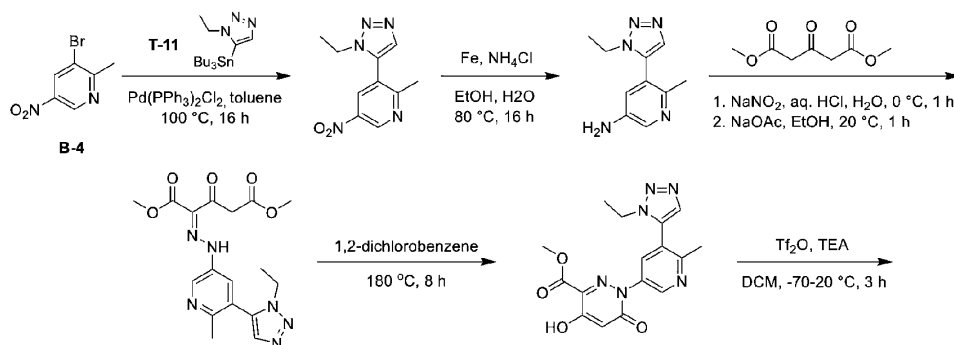
[860] 단계 4: 메틸 4-하이드록시-1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[861] 1,2-디클로로벤젠 (80 mL) 중의 디메틸 (2E)-2-[[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]하이드라조노]-3-옥소-펜탄디오에이트(6.1 g) 혼합물을 180 °C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (4% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 4-하이드록시-1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (1.18 g, 15.65% 수율, 74% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (br s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 343.0$ $[M+H]^+$.

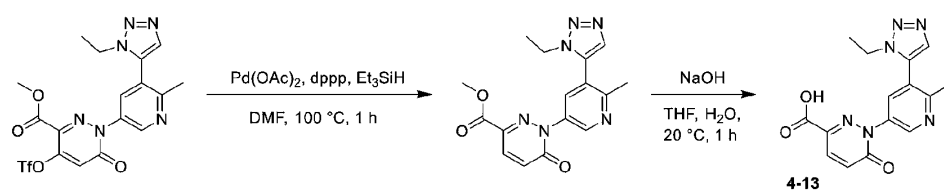
[862] 단계 5: 메틸 1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트의 합성

- [863] DCM (15 mL) 중의 메틸 4-하이드록시-1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (0.98 g, 2.86 mmol) 용액에 TEA (869.09 mg, 8.59 mmol, 1.20 mL) 및 DCM (5 mL) 중의 트리플루오로메틸설포닐 트리플루오로메탄설포네이트 (1.62 g, 5.73 mmol, 944.72 μ L)를 -70 °C에서 천천히 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (15 mL)를 붓고 DCM (30 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOH in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트 (939 mg, 47.85% 수율, 69.21% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 475.1 [M+H]⁺.
- [864] 단계 6: 메틸 1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소피리다진-3-카복실레이트의 합성
- [865] DMF (10 mL) 중의 메틸 1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트 (939 mg, 1.98 mmol), Pd(OAc)₂ (66.66 mg, 296.92 μ mol), Dppp (244.92 mg, 593.84 μ mol) 및 Et₃SiH (299.22 mg, 2.57 mmol, 411.01 μ L) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (15 mL)를 붓고 EtOAc (40 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소피리다진-3-카복실레이트 (850 mg, 1.56 mmol, 78.96% 수율, 60% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 327.1 [M+H]⁺.
- [866] 단계 7: 1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성
- [867] THF (4 mL), H₂O (2 mL) 중의 메틸 1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소피리다진-3-카복실레이트 (450 mg, 1.38 mmol) 용액에 LiOH·H₂O (173.61 mg, 4.14 mmol)를 첨가하였다. 이후 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL $\times$ 3)로 추출한 뒤 유기층을 버렸다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 2-3로 조정한 뒤 EtOAc (20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 후 감압 하에 농축하여 **중간체 4-12** (287 mg, 48.83% 수율, 73.27% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 313.0 [M+H]⁺.
- [868] **제조예 43-1: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-6-메틸-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-13)**

[869]



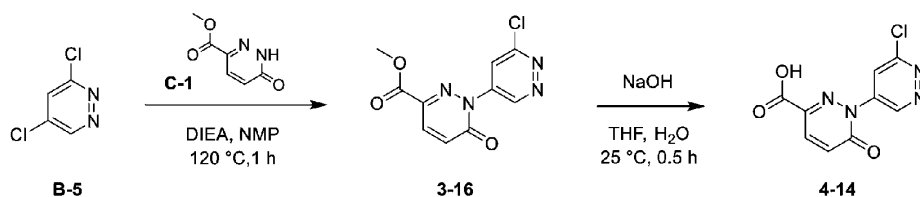
[870]



[871] 중간체 T-11을 사용하여 제조예 43과 동일한 방법으로 중간체 **4-13** (55 mg, 55.45% 수율, 67.66% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 327.0$ $[M+H]^+$.

[872] 제조예 **44**: **1-(6-클로로피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-14)**

[873]



[874] 단계 1: 메틸 1-(6-클로로피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

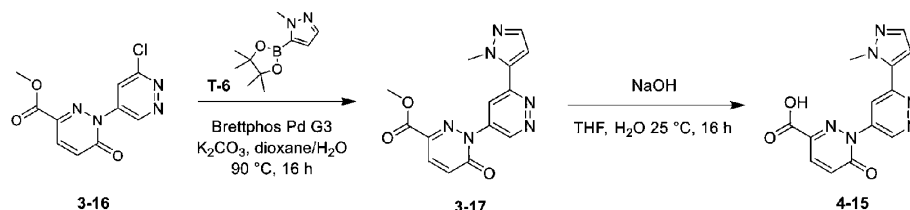
[875] NMP (5 mL) 중의 3,5-디클로로피리다진 (5 g, 33.56 mmol), 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (5.17 g, 33.56 mmol) 및 DIEA (21.69 g, 167.81 mmol, 29.23 mL) 용액을 120 °C에서 1시간 동안 Microwave에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 붓고, EtOAc (100 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(6-클로로피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (중간체 3-16; 1.92 g, 19.95% 수율, 93% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 266.9$ $[M+H]^+$.

[876] 단계 2: 1-(6-클로로피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[877] THF (6 mL), H₂O (2 mL) 중의 메틸 1-(6-클로로피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (580 mg, 2.18 mmol) 용액에 NaOH (174.00 mg, 4.35 mmol)를 첨가하였다. 이후 혼합물을 20 °C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 **중간체 4-14** (540 mg, 84.42% 수율, 85.90% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 253.1$ $[M+H]^+$.

[878] **제조예 45: 1-[6-(2-메틸피라졸-3-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-15)**

[879]



[880] 단계 1: 메틸 1-[6-(2-메틸피라졸-3-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[881] 디옥산 (5 mL), H₂O (0.5 mL) 중의 **중간체 3-16** (300 mg, 1.13 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (351.14 mg, 1.69 mmol), BrettPhos Pd G3 (101.99 mg, 112.51 μ mol) 및 K₂CO₃ (310.99 mg, 2.25 mmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 붓고, EtOAc (30 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-[6-(2-메틸피라졸-3-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (67 mg, 17.77% 수율, 93.2% 순도)를 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 313.1$ $[M+H]^+$.

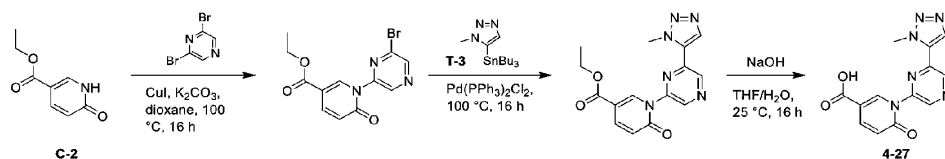
[882] 단계 2: 1-[6-(2-메틸피라졸-3-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[883] THF (2 mL) 중의 메틸 1-[6-(2-메틸피라졸-3-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (67 mg, 214.55 μ mol) 용액에 NaOH (17.16 mg, 429.10 μ mol), H₂O (1 mL)을 첨가하였다. 이후 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 **중간체 4-15** (60 mg, 45.76% 수율, 48.8% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 299.0$ $[M+H]^+$.

[884]

[885] **제조예 46: 1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-2-일]-6-옥소-피리딘-3-카복실산 (4-27)**

[886]

[887] 단계 1: 에틸1-(6-브로모피라진-2-일)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[888] 다이옥산 (80 mL) 중의 에틸6-옥소-1H-피리딘-3-카복실레이트(5.46 g, 32.65 mmol), 2,6-디브로모피라진(9.32 g, 39.18 mmol), CuI (1.24 g, 6.53 mmol), Cs₂CO₃ (10.64 g, 32.65 mmol) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (3.37 g, 32.65 mmol) 용액을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N₂분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척, 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸1-(6-브로모피라진-2-일)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (237 mg, 2.13% 수율, 95.32% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 323.9 [M+H]⁺.

[889] 단계 2: 에틸1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피라진-2-일]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

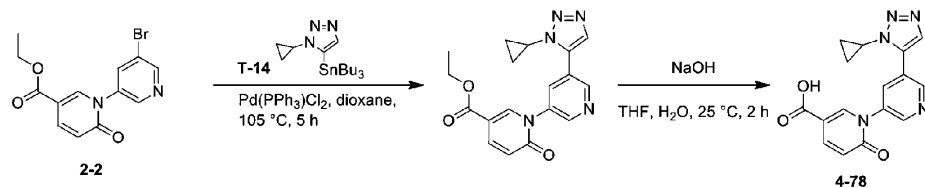
[890] 다이옥산 (4 mL) 중의 에틸1-(6-브로모피라진-2-일)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (150 mg, 462.78 μmol), 트리부틸-3-메틸트리아졸-4-일스타난 (223.88 mg, 601.61 μmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32.48 mg, 46.28 μmol) 용액을 탈기 후 3회 질소 치환한 뒤, 100 °C에서 16시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 감압 하에서 농축하여 에틸1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피라진-2-일]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (104 mg, 68.87% 수율, 100% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.6, 9.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 327.0 [M+H]⁺.

[891] 단계 3: 1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피라진-2-일]-6-옥소-피리딘-3-카복실산의 합성

[892] 에틸1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피라진-2-일]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트를 사용하여 제조예36의 단계 3과 동일한 방법으로 중간체 4-27 (45 mg, 96.55% 수율, 98.06% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 299.1 [M+H]⁺.

[893] 제조예 46-1: 1-[5-(3-사이클로프로필트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실산(4-78)

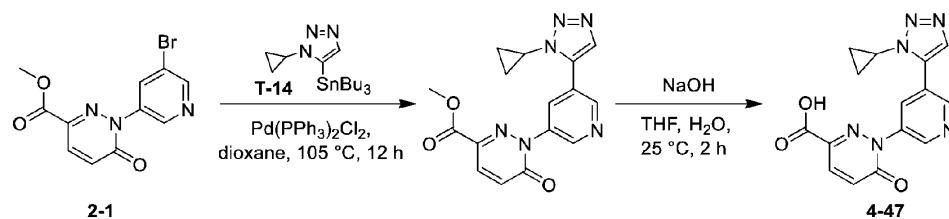
[894]



[895] 중간체 2-2와 T-14를 사용하여 제조예 36의 단계 2 내지 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-78** (120 mg, 93.23% 수율, 96.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 323.9$ $[M+H]^+$.

[896] 제조예 **47: 1-[5-(3-사이클로프로필트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-47)**

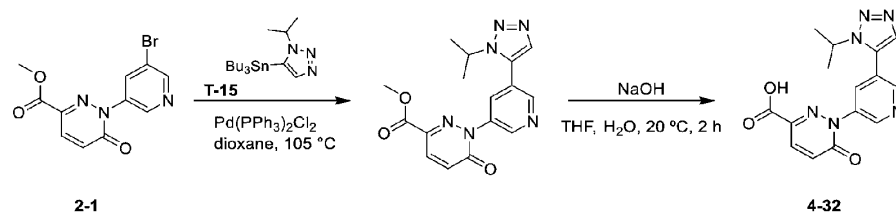
[897]



[898] 중간체 **2-1**과 **T-14**를 사용하여 제조예 36의 단계 2 내지 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-47** (35 mg, 88.82% 수율, 97.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.56 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.01 (td, $J = 3.6, 7.3$ Hz, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 1.12 (br d, $J = 2.8$ Hz, 2H); MS (ESI) $m/z = 324.9$ $[M+H]^+$.

[899] 제조예 **47-1: 1-[5-(3-아이소프로필트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-32)**

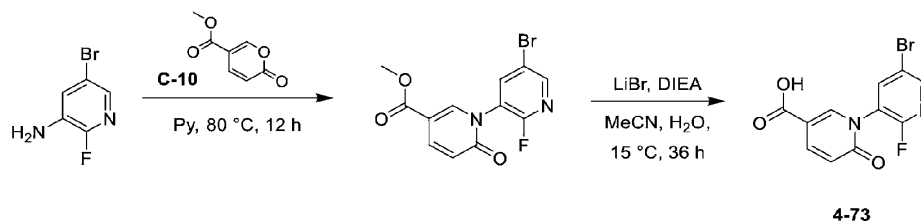
[900]



[901] 중간체 **2-1**과 **T-15**를 사용하여 제조예 36의 단계 2 내지 3과 동일한 방법으로 중간체 **4-32** (55 mg, 93.99% 수율, 98.31% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 326.6$ $[M+H]^+$.

[902] 제조예 **48: 1-(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실산(4-73)**

[903]



[904] 단계 1: 메틸 1-(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

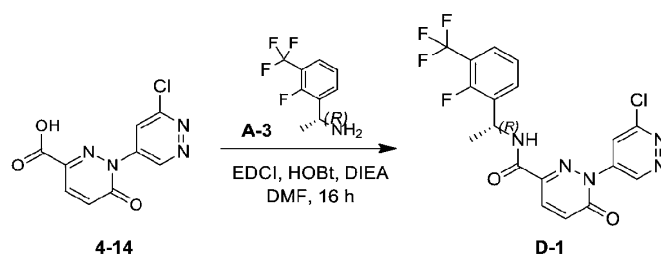
[905] 피리딘 (100 mL) 중의 메틸 6-옥소파이란-3-카복실레이트 (**C-10**; 8.07 g, 52.36 mmol) 용액에 5-브로모-2-플루오로-피리딘-3-아민 (5 g, 26.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 (12% EtOAc in PE)로 정제하여 잔사를 얻었다. 잔사를 MeOH (5 mL)에 녹여 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 250*50mm*10um; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-MeCN]; 5%-55% B, 20 분)로 정제하였다. MeCN의 대부분을 감압 하에서 제거하고 남은 용액을 동결건조기를 이용하여 제거하여 메틸 1-(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (360 mg, 4.12% 수율, 98.08% 순도)를 황백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 326.8 [M+H]^+$.

[906] 단계 2: 1-(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실산의 합성

[907] 중간체 메틸 1-(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트를 사용하여 제조예 36-9의 단계 2와 동일한 방법으로 합성하여 중간체 **4-73** (60 mg, 60.43% 수율, 96.39% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 313.0 [M+H]^+$.

[908] 제조예 49: 1-(6-클로로피리다진-4-일)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (**D-1**)

[909]

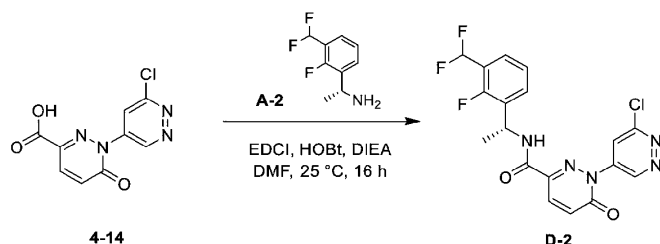


[910] DMF (6 mL) 중의 1-(6-클로로피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (490 mg, 1.94 mmol) 및 중간체 A-3 (378.06 mg, 1.55 mmol, HCl염)의 용액에 DIEA (752.07 mg, 5.82 mmol, 1.01 mL), HOBt (393.14 mg, 2.91 mmol) 및 EDCI (557.77 mg, 2.91 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 25 °C에서 5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (8 mL)에 붓고, EtOAc (20

mL × 3) 로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 (10 mL × 2) 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 (3% MeOH in DCM) 정제하여 중간체 **D-1** (140 mg, 11.33% 수율, 69.37% 순도)를 갈색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 442.1 [M+H]⁺.

[911] 제조예 49-1: 1-(6-클로로피리다진-4-일)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (**D-2**)

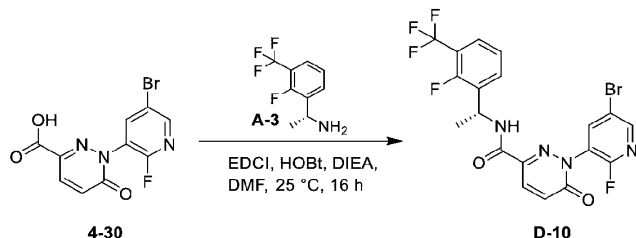
[912]



[913] 중간체 A-2를 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 중간체 **D-2** (37.0 mg, 30.83% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.72 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 471.2 [M+H]⁺.

[914] 제조예 49-2: 1-(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (**D-10**)

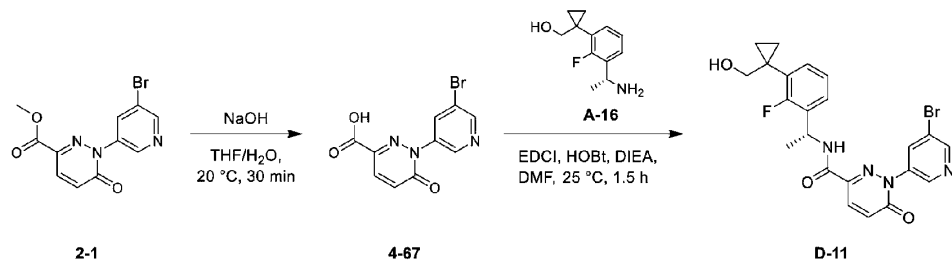
[915]



[916] 중간체 A-3과 4-30를 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 중간체 **D-10** (30 mg, 55.80% 수율, 93.46% 순도)을 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 1.2, 9.6 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 504.9 [M+H]⁺.

[917] 제조예 49-3: 1-(5-브로모-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (**D-11**)

[918]



[919] 단계 1: 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

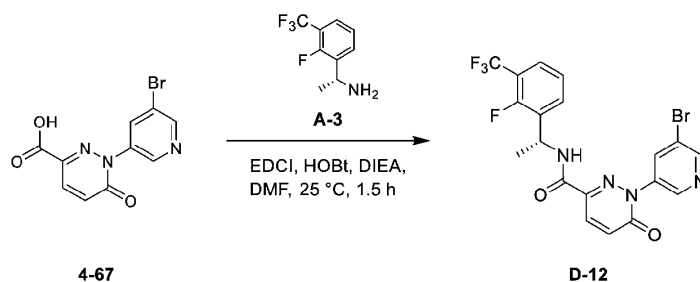
[920] 중간체 2-1을 사용하여 제조예 30의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 **4-67** (1.85 g, 92.04% 수율, 95% 순도)을 얻은 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 295.9$ $[M+H]^+$.

[921] 단계 2: 1-(5-브로모-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[922] 중간체 4-67과 중간체 A-16을 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 중간체 **D-11** (240 mg, 30.80% 수율, 89.82% 순도)을 얻은 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 489.0$ $[M+H]^+$.

[923] 제조예 **49-4**: 1-(5-브로모-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (**D-12**)

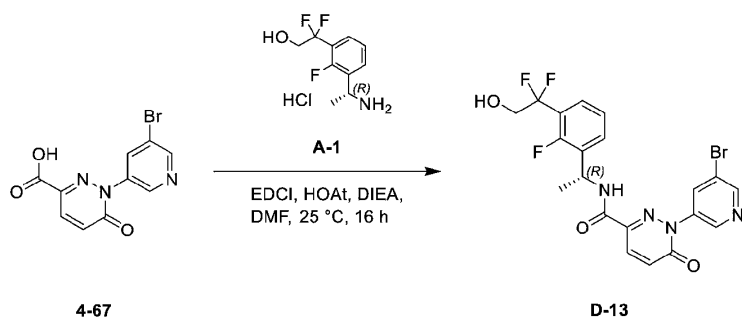
[924]



[925] 중간체 4-67과 중간체 A-3을 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 중간체 **D-12** (34.3 g, 71.01% 수율, 95% 순도)를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 486.8$ $[M+H]^+$.

[926] 제조예 **49-5**: 1-(5-브로모-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (**D-13**)

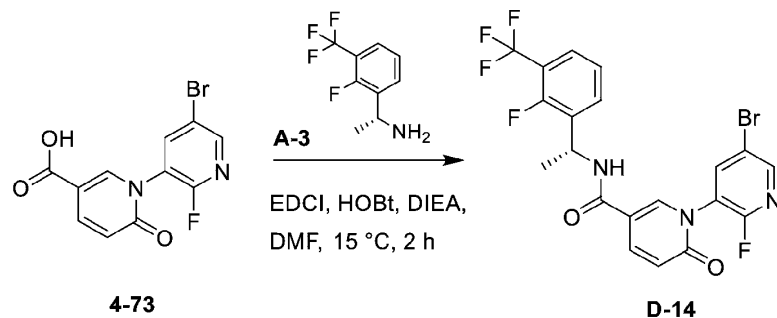
[927]



[928] 중간체 A-1과 4-67을 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 중간체 **D-13** (280 mg, 49.57% 수율, 89.2% 순도)을 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 498.8$ $[M+H]^+$.

[929] 제조예 **49-6**: 1-(5-브로모-2-플루오로-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드 (**D-14**)

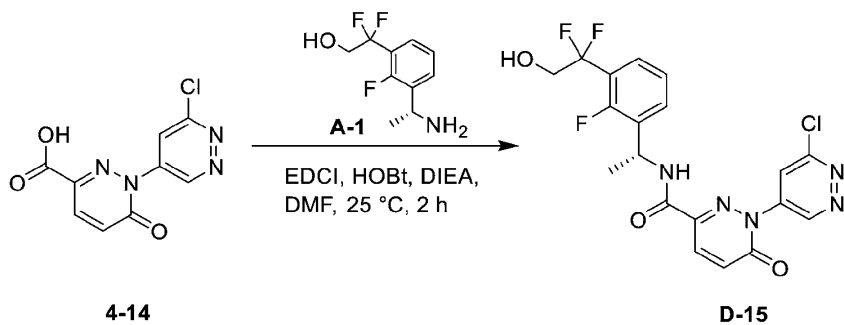
[930]



[931] 중간체 A-3과 4-73을 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 합성하여 중간체 **D-14** (30 mg, 55.80% 수율, 93.46% 순도)을 황색 고체로 수득하였다.

[932] 제조예 **49-7**: 1-(6-클로로피리다진-4-일)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (**D-15**)

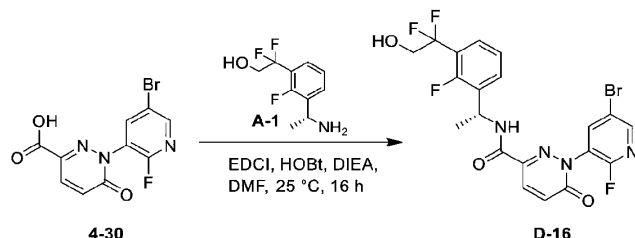
[933]



[934] 중간체 A-1과 4-14를 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 합성하여 중간체 **D-15** (66 mg, 13.65% 수율, 26% 순도)을 황색 고체로 수득하였다.

- [935] 제조예 49-8: 1-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3- 카복사미드 (D-16)

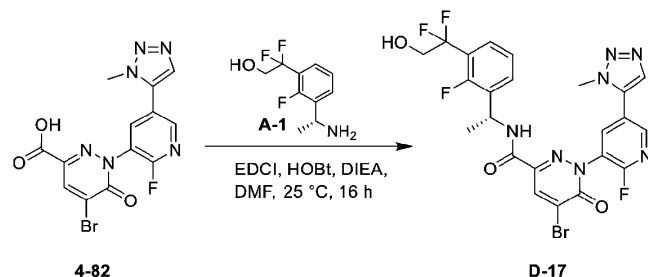
[936]



- [937] 중간체 A-1과 중간체 4-30를 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 중간체 D-16 (10 mg, 21.30% 수율, 90.84% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.55 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 516.8$ $[\text{M}+\text{H}+1]^+$.

- [938] 제조예 49-9: N-[(R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-5-브로모-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-플루오로피리딘-3-일]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (D-17)

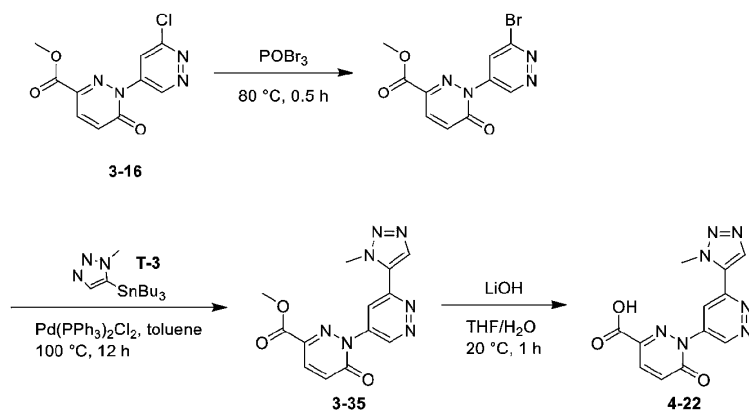
[939]



- [940] 중간체 A-1과 중간체 4-82를 사용하여 제조예 49와 동일한 방법으로 중간체 D-17 (45 mg, 55.80% 수율, 93.46% 순도)을 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 596.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [941] 제조예 50: 1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (4-22)

[942]



[943] 단계 1: 메틸 1-(6-브로모피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[944] 브롬화포스포릴 (709.22 μL , 6.98 mmol) 중의 메틸 1-(6-클로로피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (250 mg, 937.59 μmol) 용액을 80 °C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 천천히 첨가하고, EtOAc (20 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL $\times$ 2) 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 감압 하에 농축하여 메틸 1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (145 mg, 42.75% 수율, 86% 순도)을 검은색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 311.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[945] 단계 2: 메틸 1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

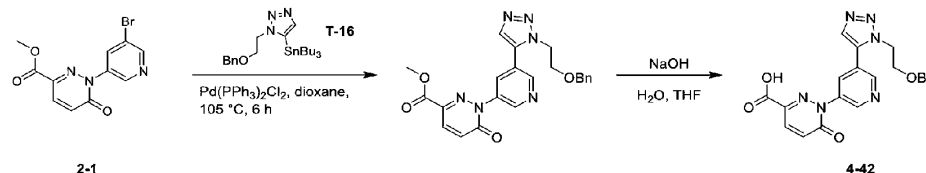
[946] 톨루엔 (4 mL) 중의 메틸 1-(6-브로모피리다진-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (145 mg, 466.10 μmol), 트리부틸-3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (346.91 mg, 932.20 μmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (65.43 mg, 93.22 μmol) 용액을 탈기 후 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압하에 농축하여 메틸 1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (146 mg, 조생성물)을 검은색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 314.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[947] 단계 3: 1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[948] THF (2 mL) 중의 메틸 1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (146 mg, 466.05 μmol) 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (19.56 mg, 466.05 μmol) 및 H_2O (1 mL)를 첨가한 후 혼합물을 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 3-4로 조정된 뒤 EtOAc (20 mL $\times$ 3) 로 추출하였다. 조합한 유기층을 H_2O (20 mL), 염수 (20 mL) 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 감압 하에 농축하여 중간체 4-22 (130 mg, 57.79% 수율, 62% 순도)을 검은색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 300.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[949] 제조예 51: 1-[5-[3-(2-벤질옥시에틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실 산 (4-42)

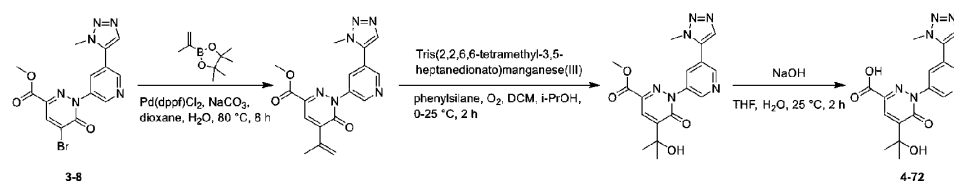
[950]



[951] 중간체 2-1과 중간체 T-16을 사용하여 제조예 30과 동일한 방법으로 합성하여 중간체 4-42 (70 mg, 34.36% 수율, 38% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 419.2$ $[M+H]^+$.

[952] 제조예 52: 메틸 5-아이소프로페닐-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4-72)

[953]



[954] 단계 1: 메틸 5-아이소프로페닐-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[955] 다이옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중의 5-브로모-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 255.64 μmol) 용액에 Pd(dppf)Cl_2 (18.71 mg, 25.56 μmol), Na_2CO_3 (54.19 mg, 511.27 μmol) 및 2-아이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (128.87 mg, 766.91 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 5-아이소프로페닐-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (90 mg, 71.40% 수율, 71.46% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 353.0$ $[M+H]^+$.

[956] 단계 2: 메틸 5-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[957] DCM (1 mL) 및 *i*-PrOH (4 mL) 중의 메틸 5-아이소프로페닐-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (90 mg, 255.43 μmol) 용액에 페닐실란 (55.28 mg, 510.86 μmol , 63.04 μL) 및 $\text{tris}[(Z)\text{-1-tert-부틸-4,4-디메틸-3-옥소-펜트-1-엔옥시}]\text{망가니즈}$ (15.45 mg, 25.54 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 5 시간 동안 산소 분위기 하에서 교반 하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬

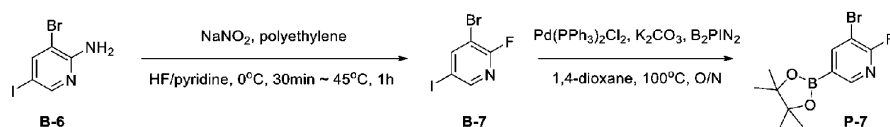
럼 크로마토그래피 (1% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸5-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (60 mg, 55.26% 수율, 87.14% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 370.9 $[M+H]^+$.

[958] 단계 3: 메틸5-아이소프로페닐-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[959] 중간체 메틸5-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 제조예 28의 단계 4와 동일한 방법으로 합성하여 중간체 **4-72** (50 mg, 81.01% 수율, 93.528% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 356.9 $[M+H]^+$.

[960] 제조예 53: 3-브로모-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)피리딘 (P-7)

[961]



[962] 단계 1: 3-브로모-2-플루오로-5-요오도피리딘

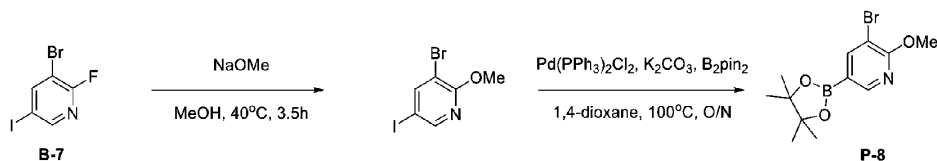
[963] HF/피리딘 혼합물 (21 mL) 중의 3-브로모-5-요오도피리딘-2-아민 (1.5 g, 5.02 mmol)에 아질산나트륨 (402 mg, 5.82 mmol)를 폴리에틸렌 반응 용기에서 0 °C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분동안 교반한 뒤, 45 °C로 승온하여 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음을 붓고 NaHCO₃ 수용액으로 pH = 5로 조절하여 에테르로 추출하였다. 조합한 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-2-플루오로-5-요오도피리딘 (1.32 g, 87%)를 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34-8.33 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H).

[964] 단계 2: 3-브로모-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

[965] 다이옥산 (10 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-5-요오도피리딘 (1.32 g, 4.38 mmol)에 비스(피나콜라토)디보론 (1.22 g, 4.82 mmol), K₂CO₃ (1.21 g, 8.76 mmol)을 첨가한 뒤 3회 질소를 치환하였다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (154 mg, 0.219 mmol)를 첨가하고 질소 조건 하에서 100 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 후 유기층을 NH₄Cl 수용액, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **P-7** (1.04 g, 79%)를 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 12H). MS (ESI) m/z = 302.0, 304.0 $[M+H]^+$.

[966] 제조예 53-1: 3-브로모-2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘 (P-8)

[967]



[968] 단계 1: 3-브로모-5-아이오도-2-메톡시피리딘의 합성

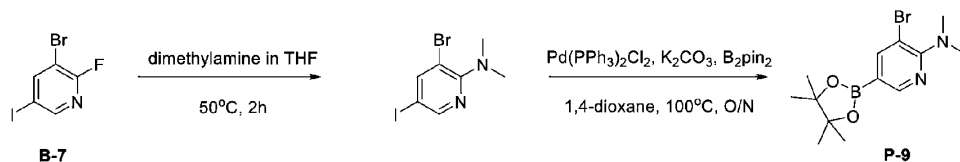
[969] 메탄올 (2.2 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-5-아이오도피리딘 (200 mg, 0.663 mmol) 용액에 NaOMe (43 mg)를 나누어 첨가하였다. 이 후, 혼합물을 상온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수, 감압 하에서 농축하여 3-브로모-5-아이오도-2-메톡시피리딘 (200 mg, 96%)을 회색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

[970] 단계 2: 3-브로모-2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘의 합성

[971] 다이옥산 (2 mL) 중의 3-브로모-5-아이오도-2-메톡시피리딘 (200 mg, 0.637 mmol) 용액에 비스(피나콜레이토)디보란 (178 mg, 0.701 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (176 mg, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 질소로 퍼징하였다. 혼합물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (22 mg, 0.0319 mmol)를 첨가하고 100 °C에서 16.5 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반 하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시키고 EtOAc로 희석하였다. 이를 NH_4Cl 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 하에서 농축하였다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 P-8 (90 mg, 45%)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.33 (s, 12H); MS (ESI) $m/z = 314.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[972] 제조예 53-2: *N,N*-디메틸[3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-피리딜]아민 (P-9)

[973]



[974] 단계 1: *N,N*-디메틸(3-브로모-5-아이오도-2-피리딜)아민의 합성

[975] 디메틸아민 (2M in THF, 0.83 mL) 용액에 3-브로모-2-플루오로-5-아이오도피리딘 (100 mg, 0.331 mmol)을 첨가하고 50 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반 하였다. 반응물을 상온으로 냉각시키고 EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기

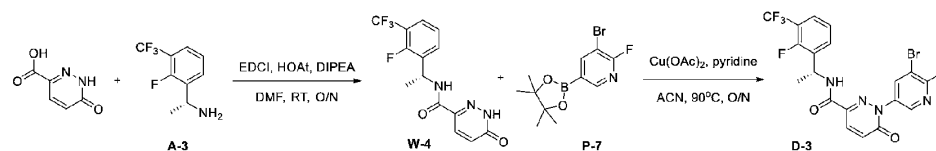
층을 물 및 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수하였다. 이를 감압 하에서 농축하여 N,N-디메틸(3-브로모-5-아이오도-2-피리딜)아민 (108 mg, 100%)을 황색 고체로서 수득하였다. 추가 정제 없이 다음반응에 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.98 (s, 6H); MS (ESI) $m/z = 326.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 328.7 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

[976] 단계 2: N,N-디메틸[3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-피리딜]아민의 합성

[977] 중간체 N,N-디메틸(3-브로모-5-아이오도-2-피리딜)아민 (108 mg, 0.330 mmol)를 이용하여 제조예 53의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 **P-9** (57 mg, 53%)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 327.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 329.0 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

[978] 제조예 54: (R)-1-(5-브로모-6-플루오로피리딘-3-일)-N-(1-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (**D-3**)

[979]



[980] 단계 1: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[981] DMF (3 mL) 중의 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (100 mg, 0.714 mmol) 및 중간체 A-3 (174 mg, 0.714 mmol, HCl) 용액에 EDCI (205 mg, 1.07 mmol), HOAt (146 mg, 1.07 mmol) 및 DIEA (0.37 mL, 2.14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 25 °C에서 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 5회 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 주요 생성물인 (R)-N-(1-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (164 mg, 70% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.39 (br, 1H), 8.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.44 (quint, $J = 7.3, 14.7$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 330.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

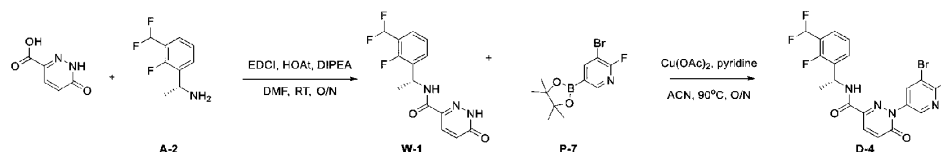
[982] 단계 2: (R)-1-(5-브로모-6-플루오로피리딘-3-일)-N-(1-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[983] MeCN (8 mL) 중의 (R)-N-(1-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (164 mg, 0.498 mmol) 용액에 3-브로모-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보론-2-일)피리딘 (301 mg, 0.996 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (91 mg, 0.498 mmol) 및 피리딘 (0.16 mL, 1.99 mmol)을 첨가하고 혼합물을 90 °C에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가

하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산구리(II) 5수화물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **D-3** (219 mg, 87% 수율, 99.3% 순도)를 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46-8.45 (m, 1H), 8.37 (dd, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.43 (quint, $J = 7.3, 14.7$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 503.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 505.0 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

[984] 제조예 54-1: (R)-1-(5-브로모-6-플루오로피리딘-3-일)-N-(1-(3-디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (**D-4**)

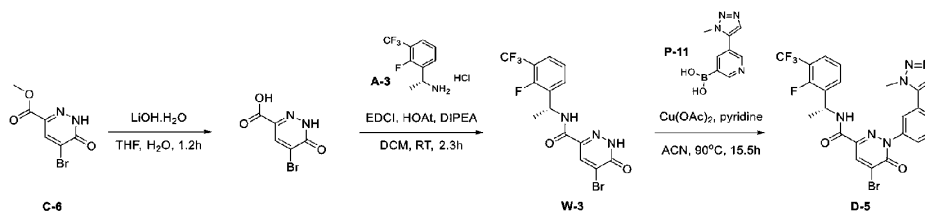
[985]



[986] 상업적으로 구입 가능한 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산과 중간체 A-2를 사용하여 제조예 54와 동일한 방법으로 중간체 **D-4** (87 mg, 37% 2단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46-8.45 (m, 1H), 8.37 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 55.0$ Hz, 1H), 5.43 (quint, $J = 7.4, 15.1$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 484.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487.0 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

[987] 제조예 54-2: N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-브로모-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (**D-5**)

[988]

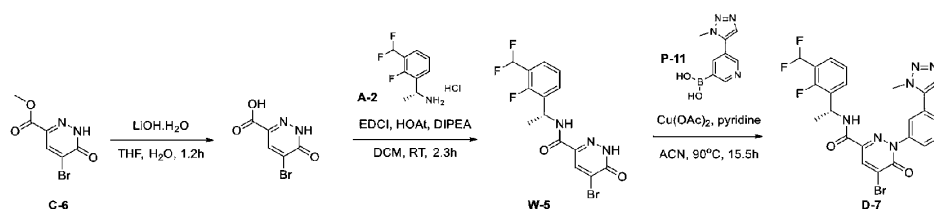


[989] 단계 1: 5-브로모-6-옥소-1,6-디하이드로-3-피리다진카복실산의 합성

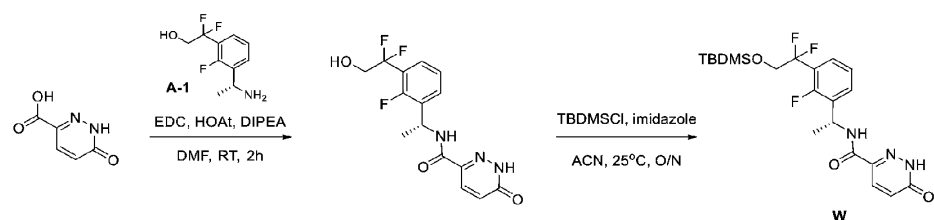
[990] THF (11.2 mL) 및 H_2O (5.6 mL) 중의 메틸 5-브로모-6-옥소-1,6-디하이드로-3-피리다진카복실레이트 (**C-6**, 260 mg, 1.12 mmol) 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (94 mg, 2.23 mmol)를 첨가하고 25°C 에서 1.2 시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 물에 넣고 물층을 1N-HCl을 이용하여 pH = 4로 조정 한 뒤 EtOAc로 3회 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수로 세척, 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 하에서 농축하여 5-브로모-6-옥소-1,6-디하이드로-3-피리다진카복실산 (215 mg, 88%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 218.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 220.9 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

- [991] 단계 2: *N*-[(*R*)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-브로모-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드
- [992] 중간체 A-3를 사용하여 제조예 54의 단계 1과 동일한 방법으로 중간체 **W-3** (120 mg, 30%)을 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 408.0 $[M+H]^+$, 409.9 $[M+3H]^+$.
- [993] 단계 3: *N*-[(*R*)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-브로모-1-[5-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성
- [994] 중간체 **W-3**과 **P-11**을 사용하여 제조예 54의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 **D-5** (101 mg, 61%)을 연한 분홍색 고체로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.43 (quin, J = 7.4, 14.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 566.2 $[M+H]^+$, 569.2 $[M+3H]^+$.
- [995] 제조예 54-3: *N*-[(*R*)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-5-브로모-1-[5-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (**D-7**)

[996]



- [997] 중간체 C-6을 사용하여 제조예 54-2와 동일한 방법으로 중간체 **D-7** (80 mg, 36%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 548.1 $[M+H]^+$, 550.1 $[M+3H]^+$.
- [998] 제조예 54-4: (*R*)-*N*-(1-[3-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐]에틸)-6-옥소-1,6-디하이드록시피리다진-3-카복사미드 (**W**)
- [999]



- [1000] 단계 1: *N*-[(1*R*)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성
- [1001] 상업적으로 구입 가능한 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산과 중간체 A-1을 사용하여 제조예 54의 단계 1과 동일한 방법으로 중간체 *N*-[(1*R*)-1-[3-

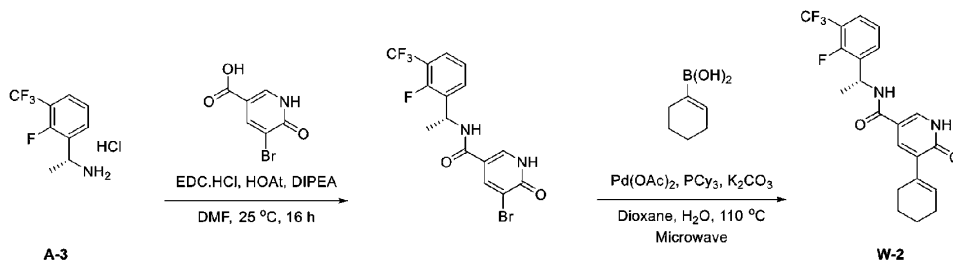
(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (281 mg, 58% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.44 (br, 1H), 8.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (quin, *J* = 7.1, 14.5 Hz, 1H), 3.91 (td, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3); MS (ESI) *m/z* = 342.01 [*M*+H]⁺.

[1002] 단계 2: (R)-N-(1-(3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1003] MeCN (9 mL) 중의 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (281 mg, 0.823 mmol) 용액에 TBDMSCl (149 mg, 0.988 mmol) 및 이미다졸 (84 mg, 1.24 mmol)을 상온에서 첨가하고 14 시간동안 교반 하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 10% NaHCO₃ 수용액으로 웬칭하여 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 탈수, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제해 중간체 W (300 mg, 80% 수율)를 황백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.41 (br, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.37 (quin, *J* = 7.2, 16.9 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* = 456.07 [*M*+H]⁺.

[1004] 제조예 54-5: (R)-5-(사이클로헥센-1-엔-1-일)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (W-2)

[1005]



[1006] 단계 1: (R)-5-브로모-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1007] 상업적으로 구입 가능한 5-브로모-6-옥소-1,6-디하이드로니코틴산과 중간체 A-3을 사용하여 제조예 54의 단계 1와 동일한 방법으로 중간체 (R)-5-브로모-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (250 mg, 75 % 수율)을 황백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H),

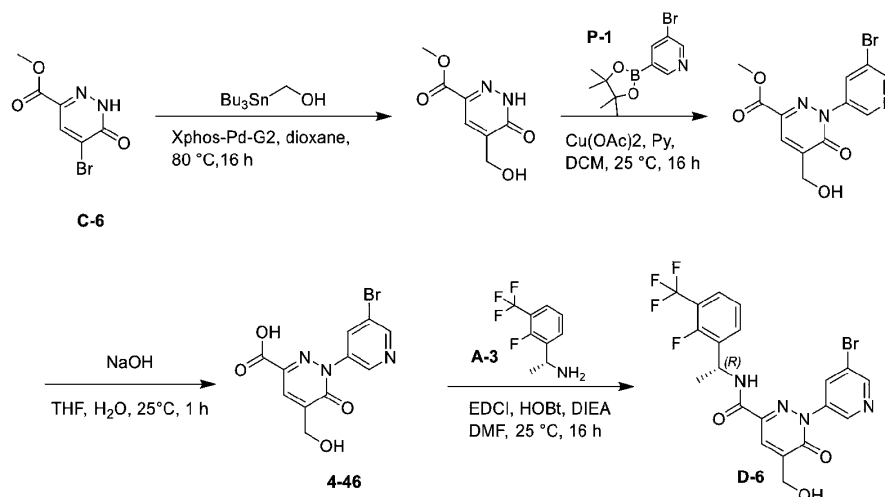
5.33 (quin, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 407.01$ $[M+H]^+$, 4.8.99 $[M+3H]^+$.

[1008] 단계 2: (R)-5-(사이클로헥센-1-엔-1-일)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1009] 다이옥산 (1.2 mL) 및 H_2O (0.23 mL) 중의 (R)-5-브로모-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 및 (1-사이클로헥센-1-일)보란디올(88 mg, 0.695 mmol) 용액에 K_2CO_3 (64.1 mg, 0.463 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5.3 mg, 0.0232 mmol) 및 PCy_3 (13 mg, 0.00463 mmol)를 첨가하고 마이크로웨이브를 이용하여 110 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 넣고 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 탈수하고 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 20: 1 to 10: 1)를 이용하여 정제해 중간체 W-2 (64 mg, 49% 수율)를 아이보리색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 567.32$ $[M+H]^+$.

[1010] 제조예 54-6: N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-브로모-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (D-6)

[1011]



[1012] 단계 1: 메틸 5-(하이드록시메틸)-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1013] 다이옥산 (150 mL) 중의 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (10 g, 42.91 mmol), 트리부틸스타닐메탄올 (27.56 g, 85.83 mmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;디시클로헥실-[3-(2,4,6-트리아이소프로필페닐)페닐]포스판 (3.38 g, 4.29 mmol)을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM) 로 정제하여 메틸 5-(하이드록시메틸)-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.4 g, 40.44% 수율, 94% 순도)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 184.9$ $[M+H]^+$.

[1014] 단계 2: 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-(하이드록시메틸)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1015] DCM (30 mL) 중의 메틸 5-(하이드록시메틸)-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (1.2 g, 6.52 mmol), 3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (2.22 g, 7.82 mmol), Cu(OAc)₂ (1.18 g, 6.52 mmol) 및 피리딘 (1.58 mL, 19.55 mmol) 용액을 산소 조건 하에서 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압하에 농축하여 조생성물을 수득하였고 이를 실리카겔 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM) 로 정제하여 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-(하이드록시메틸)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (220 mg, 8.39% 수율, 84.5% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 341.8 [M+H]⁺.

[1016] 단계 3: 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-(하이드록시메틸)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

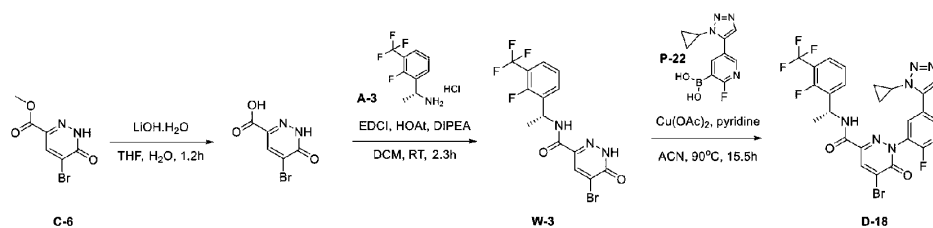
[1017] THF (4 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중의 메틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-(하이드록시메틸)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (220 mg, 646.81 μmol) 용액에 NaOH (38.81 mg, 970.22 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 1N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 6 - 7로 조정한 뒤 감압 농축하여 중간체 **4-46** (200 mg, 65.90% 수율, 69.5% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 327.9 [M+H]⁺.

[1018] 단계 4: 1-(5-브로모-3-피리딜)-5-(하이드록시메틸)-6-옥소-N-[rac-(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드의 합성

[1019] 중간체 4-46과 A-3을 사용하여 제조예 36 와 동일한 방법으로 중간체 **D-6** (200 mg, 349.26 μmol, 56.95% 수율, 89.98% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 516.9 [M+H]⁺.

[1020] 제조예 **54-7**: N-[(R)-1-[3-(트리플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-5-브로모-1-[5-(1-사이클로프로필트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (**D-18**)

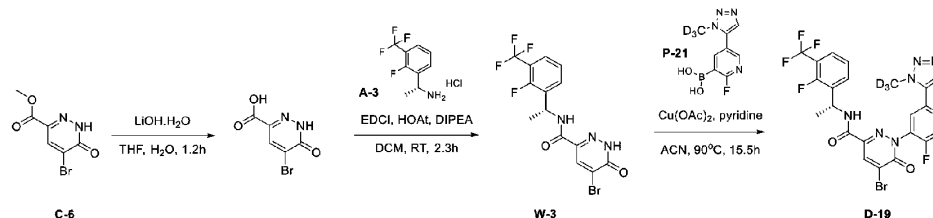
[1021]



[1022] 중간체 C-6 및 중간체 **P-22**를 사용하여 제조예 54-2와 동일한 방법으로 중간체 **D-18** (80 mg, 36%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 584.1 [M+H]⁺, 586.3 [M+3H]⁺.

[1023] 제조예 54-8: *N* -{(R)-1-[3-(트리플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-5-브로모-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (D-19)

[1024]



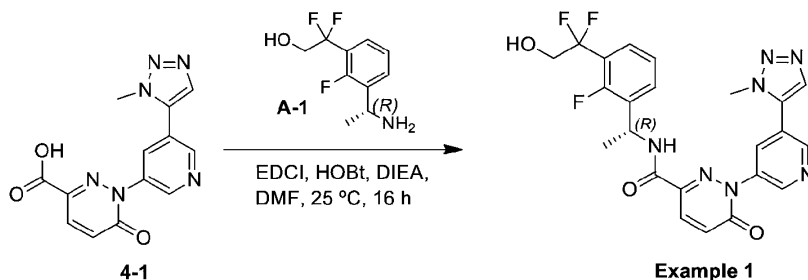
[1025] 중간체 C-6 및 중간체 P-21을 사용하여 제조예 54-2 와 동일한 방법으로 중간체 D-19 (80 mg, 36%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 584.1 $[M+H]^+$, 586.3 $[M+3H]^+$.

[1026]

[1027] [실시예]

[1028] 실시예 1: *N* -[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1029]



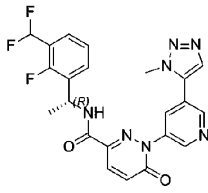
[1030] DMF (8 mL) 중의 중간체 4-1 (725 mg, 2.43 mmol) 및 중간체 A-1 (497.17 mg, 1.94 mmol, HCl염) 용액에 HOBt (492.69 mg, 3.65 mmol), DIEA (942.49 mg, 7.29 mmol, 1.27 mL) 및 EDCI (698.98 mg, 3.65 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 25 °C에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL × 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM) 로 정제하여 주요 생성물인 실시예 1의 화합물 (1074.1 mg, 89.30% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 500.1 $[M+H]^+$.

[1031] 실시예 1-1 내지 1-72

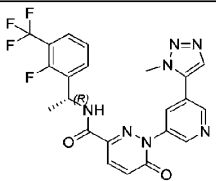
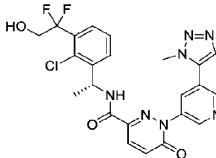
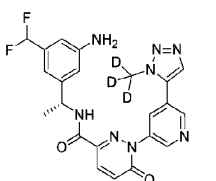
[1032] 실시예 1과 동일한 방법으로 제조예에 기술된 상응하는 중간체들을 사용하여 1-단계 아미드 커플링(one-step amide coupling)을 통하여 하기 표 1의 화합물들을 제조하였다.

[1033] [표 1]

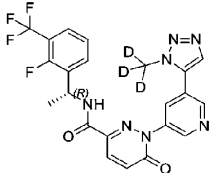
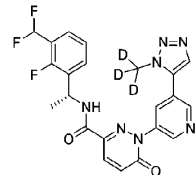
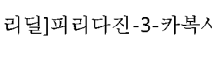
[1034]

No.	Chemical Name/Structure	Spectra (LCMS / ¹ H NMR)
1-1	N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS: t_R = 0.540 min, MS (ESI) m/z = 470.2 [M+H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 2H), 5.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-2	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	LCMS: t_R = 2.105 min, MS (ESI) m/z = 488.1 [M+H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.16-9.10

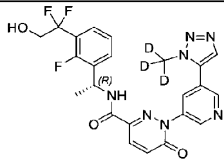
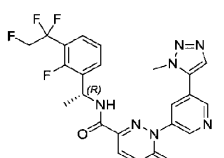
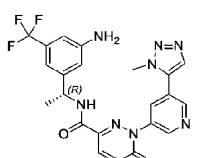
[1035]

		(m, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-3	N-[(1R)-1-[2-클로로-3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS: t_R = 0.515 min, MS (ESI) m/z = 516.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.19 - 9.13 (m, 2H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.58 - 5.51 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.03 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-4	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.433 min, MS (ESI) m/z = 470.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94-8.90 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 1.45 (br d, J = 7.2 Hz,

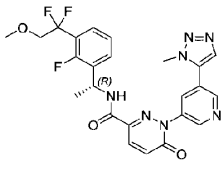
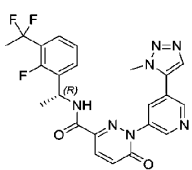
[1036]

		3H).
1-5	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)페닐]트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.560 min, MS (ESI) m/z = 491.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.72 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.48 (m, 1H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-6	N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.531 min, MS (ESI) m/z = 473.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14-9.08 (m, 2H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 5.42 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-7	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.512 min, MS (ESI) m/z = 503.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14

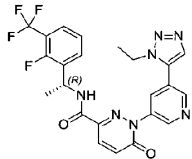
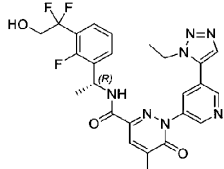
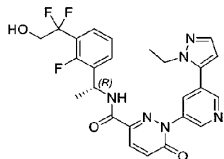
[1037]

		(s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 9.86$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.42 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 6.4$, 14.4 Hz, 2H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).
1-8	(R)-N-(1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.542$ min, MS (ESI) $m/z = 502.18$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.13$-9.11 (m, 1H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5.42 (quint, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.05 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-9	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딘]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.375$ min, MS (ESI) $m/z = 485.4$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) $\delta = 9.0$ 9 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.90 (br d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.81 (s, 1H), 5.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

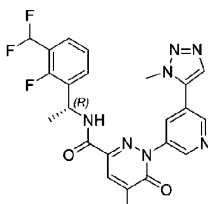
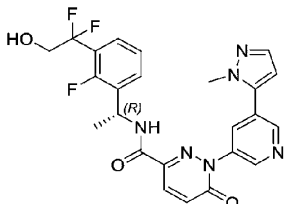
[1038]

1-10	(R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-메톡시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.543$ min, MS (ESI) $m/z = 514.19$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.13-9.11$ (m, 2H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.96 (t, $J = 14$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H).
1-11	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.471$ min, MS (ESI) $m/z = 484.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.13$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.43 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.01 (t, $J = 9.2$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-12	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	LCMS : $t_R = 2.651$ min, MS (ESI) $m/z = 502.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.19-9.11$ (m, 2H), 8.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.47 (t, $J =$

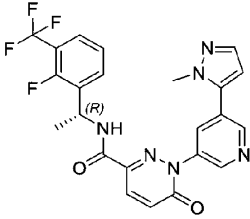
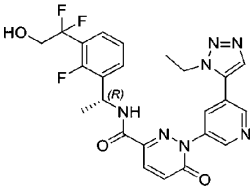
[1039]

		2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.83 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.43 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-13	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-에틸피리다진-4-일)-3-피리딜]-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.844$ min, MS (ESI) $m/z = 528.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.14$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.47 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.96-3.87 (m, 2H), 2.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-14	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(2-에틸피리다진-3-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.830$ min, MS (ESI) $m/z = 513.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) $\delta = 9.05$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.56

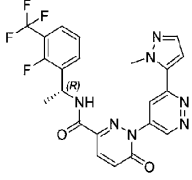
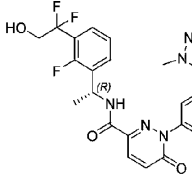
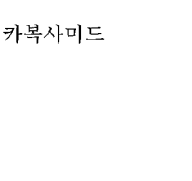
[1040]

		(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-15	N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.279$ min, MS (ESI) $m/z = 484.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.12$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.41 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)
1-16	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[5-(2-메틸피라졸-3-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 0.514$ min, MS (ESI) $m/z = 341.0$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.14$-9.03 (m, 2H), 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94-3.83

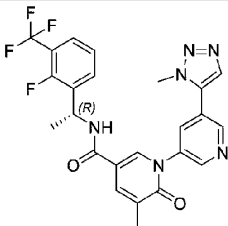
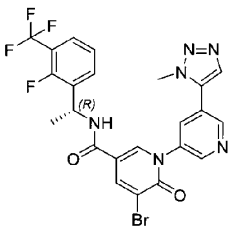
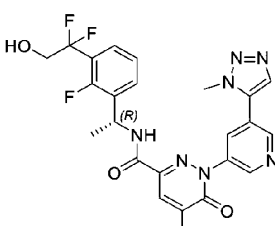
[1041]

		(m, 2H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-17	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(2-메틸피라졸-3-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.270 min, MS (ESI) m/z = 487.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-18	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.617 min, MS (ESI) m/z = 514.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.17-9.06 (m, 2H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95-3.83 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
1-19	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[6-(2-메틸피라졸-3-일)피리]	LCMS : t_R = 2.350 min, MS (ESI) m/z = 488.1 [M+H]⁺.

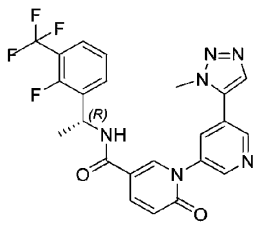
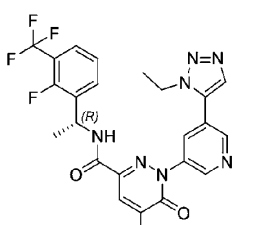
[1042]

	리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.89 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
1-20	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[6-(2-메틸피라졸-3-일) 피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : <i>t</i>_R = 2.705 min, MS (ESI) <i>m/z</i> = 500.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.51 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.00 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
1-21	(R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-3-메틸-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복사미드 	LCMS : <i>t</i>_R = 2.696 min, MS (ESI) <i>m/z</i> = 501.14 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz,

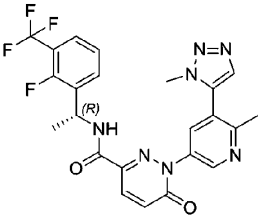
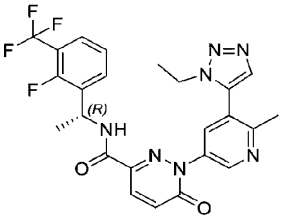
[1043]

		1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.36 (quint, J = 7.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-22	(R)-3-브로모-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.542 min, MS (ESI) m/z = 502.18 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13-9.11 (m, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.42 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-23	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.701 min, MS (ESI) m/z = 514.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.91 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.

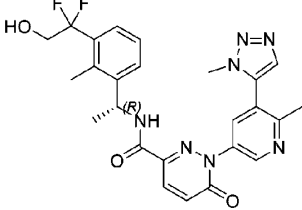
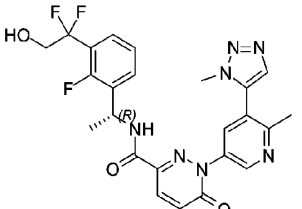
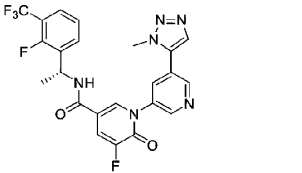
[1044]

		21 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-24	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.748$ min, MS (ESI) $m/z = 487.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8.95$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-25	1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.373$ min, MS (ESI) $m/z = 516.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.13$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.42 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-26	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	LCMS : $t_R = 2.207$ min, MS (ESI) $m/z = 502.2$

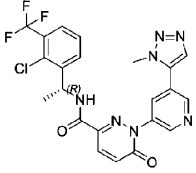
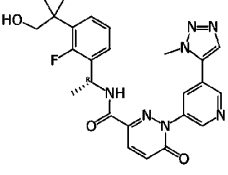
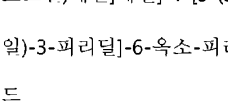
[1045]

	틸)페닐]에틸]-1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
1-27	1-[5-(3-에틸트리아졸-4-일)-6-메틸 3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.237 min, MS (ESI) m/z = 516.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (quint, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
1-28	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	LCMS : t_R = 1.617 min, MS (ESI) m/z = 510.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.06-8.97 (m, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H),

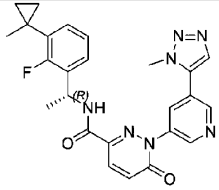
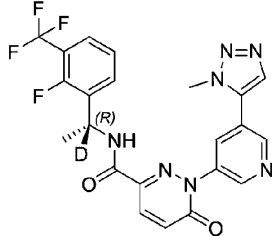
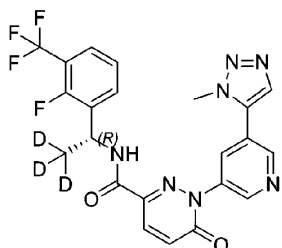
[1046]

		7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43-2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 1.43 (br d, J = 6.8 Hz, 3H).
1-29	(N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[6-메틸-5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딘]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.519 min, MS (ESI) m/z = 514.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.23-9.12 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.44 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (br d, J = 6.8 Hz, 3H).
1-30	(R)-3-플루오로-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.937 min, MS (ESI) m/z = 505.16 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 6.4 Hz, 1H).
1-31	N-[(1R)-1-[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)]	LCMS : t_R = 2.062 min, MS (ESI) m/z = 504.1

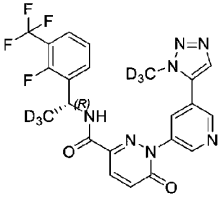
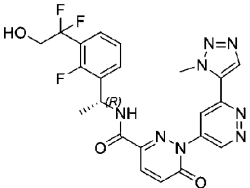
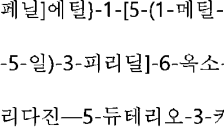
[1047]

	페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.57 (dd, <i>J</i> = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
1-32	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.643 min, MS (ESI) m/z = 488.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.34 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.40 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.43 (br d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.46 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).
1-33	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(1-메틸사이클로프로필)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.072 min, MS (ESI) m/z = 474.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.92

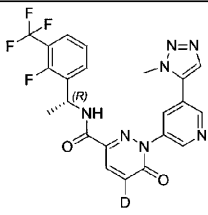
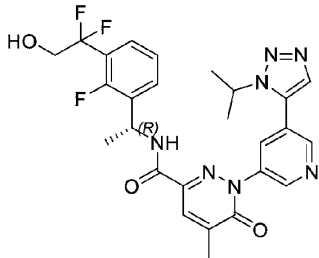
[1048]

		(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 0.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H).
1-34	N-[(1R)-1-듀테리오-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.018$ min, MS (ESI) $m/z = 489.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.15$-9.10 (m, 2H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.84 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).
1-35	N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-에틸-(2,2,2-트리듀테리오)]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.278$ min, MS (ESI) $m/z = 491.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.17$ - 9.09 (m, 2H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H).

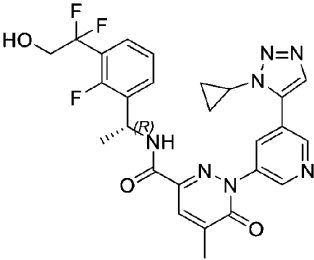
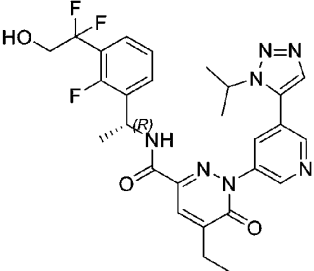
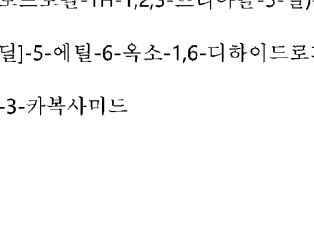
[1049]

1-36	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-에틸-(2,2,2-트리듀테리오)-1-(5-[1-[트리듀테리오메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-3-피리딜)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 0.621$ min, MS (ESI) $m/z = 494.3$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.14 - 9.09$ (m, 2H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).
1-37	N-((1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸)-6'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-6-옥소-6H-[1,4'-비피리다진]-1,6-디하이드로-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 0.556$ min, MS (ESI) $m/z = 501.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.97$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.68 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 5.72 (br s, 1H), 5.44 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.92 (br t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-38	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-5-듀테리오-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.871$ min, MS (ESI) $m/z = 489.0$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.14 - 9.11$ (m, 2H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H),

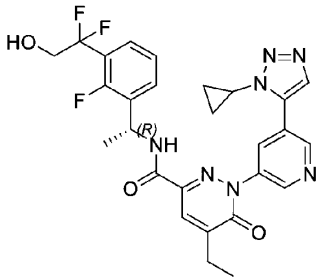
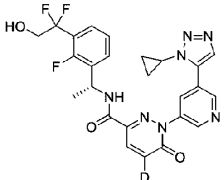
[1050]

		7.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-39	N-((R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸)-1-[5-(1-아이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딘]-5-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.258 min, MS (ESI) m/z = 542.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.12 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.42 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 - 3.98 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (ddd, J = 2.0, 6.8, 11.2 Hz, 6H), 1.63 - 1.60 (m, 3H).
1-40	N-((R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸)-1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딘]-5-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	LCMS : t_R = 1.225 min, MS (ESI) m/z = 540.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 - 8.98 (m, 2H), 8.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.3 Hz, 2H),

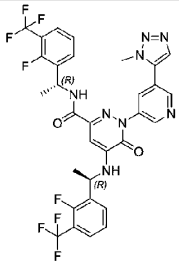
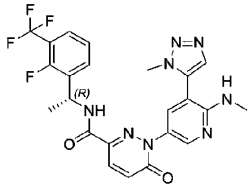
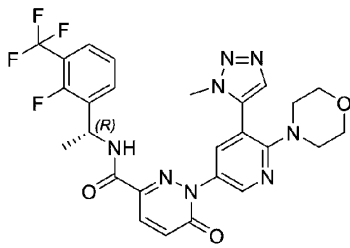
[1051]

		2.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 4H).
1-41	N-((R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸)-5-에틸-1-[5-(1-아이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.225$ min, MS (ESI) $m/z = 556.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.16$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.05 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.44 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.42 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.78 (td, $J = 6.8, 13.2$ Hz, 1H), 3.91 (br t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.49 (br d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
1-42	N-((R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸)-1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-5-에틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.185$ min, MS (ESI) $m/z = 554.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.11$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.04 - 8.99 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 5.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.42 (quin,

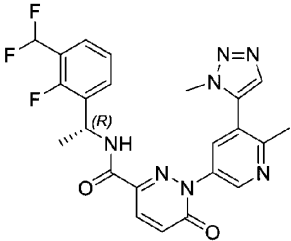
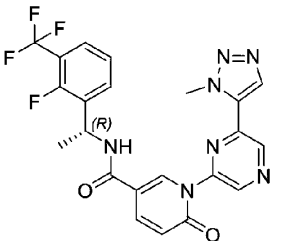
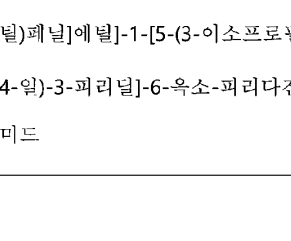
[1052]

		$J = 7.2 \text{ Hz, 1H}$, 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.92 (dt, $J = 6.0, 14.4 \text{ Hz, 2H}$), 2.60 (q, $J = 7.2 \text{ Hz, 2H}$), 1.49 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$), 1.21 - 1.13 (m, 7H).
1-43	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-5-듀테리오-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.144 \text{ min}$, MS (ESI) $m/z = 527.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) $\delta = 9.12$ (d, $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 9.07 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 9.02 (d, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.65 (t, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (br t, $J = 7.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.44 (br t, $J = 6.8 \text{ Hz, 1H}$), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.49 - 5.35 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$), 1.19 - 1.13 (m, 4H).
1-44	N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸아미노]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딘]-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-카복사미드	LCMS : $t_R = 2.780 \text{ min}$, MS (ESI) $m/z = 693.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) $\delta = 9.38$ (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 1H}$), 9.12 (d, $J = 8.4 \text{ Hz, 1H}$), 8.88 (d, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.83 (d, $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 8.25 (t, $J = 2.2 \text{ Hz, 1H}$), 8.06 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 2H), 5.48 (quin, $J = 7.3, 14.7 \text{ Hz, 1H}$), 5.26 (quin, $J = 7.0$,

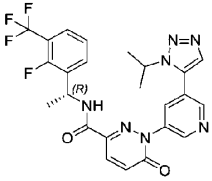
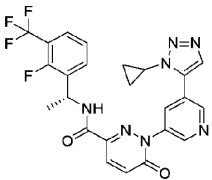
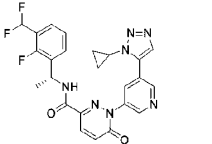
[1053]

		14.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-45	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[6-(메틸아미노)-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.710$ min, MS (ESI) $m/z = 517.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.06$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 5.41 (quin, $J = 7.4$, 14.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
1-46	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-6-몰폴리노-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.874$ min, MS (ESI) $m/z = 572.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.11$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.42 (quin, $J = 7.1$, 14.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H).

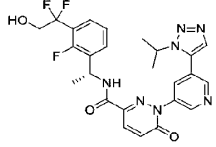
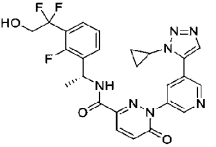
[1054]

		= 4.6 Hz, 4H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
1-47	N-((R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸)-1-[6-메틸-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.531 min, MS (ESI) m/z = 484.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-48	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-2-일]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.632 min, MS (ESI) m/z = 488.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.18 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-49	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-이소프로필트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.261 min, MS (ESI) m/z = 514.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (d,

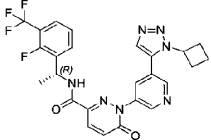
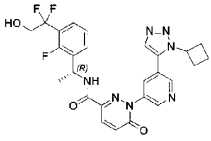
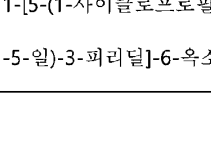
[1055]

		$J = 2.0 \text{ Hz, 1H), 8.41 (t, } J = 2.0 \text{ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, } J = 9.6 \text{ Hz, 1H), 7.83 (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H), 7.68 (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H), 7.40 (t, } J = 7.6 \text{ Hz, 1H), 7.22 (d, } J = 9.6 \text{ Hz, 1H), 5.43 (\text{quin, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H), 4.78 (\text{quin, } J = 6.8 \text{ Hz, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 9H).$
1-50	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 2.179 \text{ min}$, MS (ESI) $m/z = 514.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.14 - 9.09 (m, 2H), 9.02 (d, J = 2.0 \text{ Hz, 1H), 8.64 (t, } J = 2.0 \text{ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, } J = 9.6 \text{ Hz, 1H), 7.82 (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H), 7.68 (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H), 7.39 (t, } J = 7.6 \text{ Hz, 1H), 7.22 (d, } J = 9.6 \text{ Hz, 1H), 5.42 (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.2 \text{ Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 4 H).$
1-51	N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.959 \text{ min}$, MS (ESI) $m/z = 496.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.12 (d, J = 2.4 \text{ Hz, 1H), 9.07 (d, } J = 8.0 \text{ Hz, 1H), 9.02 (d, } J = 2.0 \text{ Hz, 1H), 8.65 (t, } J = 2.0 \text{ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, } J = 9.6 \text{ Hz, 1H), 7.68 (br t, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H), 7.53 (br t, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.42$

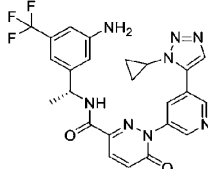
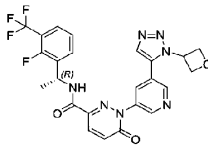
[1056]

		(quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 4H).
1-52	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.683$ min, MS (ESI) $m/z = 528.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.16$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.64 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 4.78 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-53	N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.614$ min, MS (ESI) $m/z = 526.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.12$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.64 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.44 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.47 - 5.37 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.91 (dt, $J = 6.4, 14.4$ Hz, 2H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 4H).

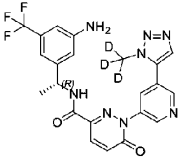
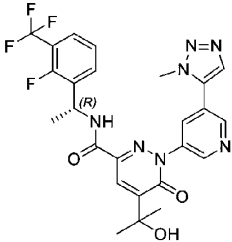
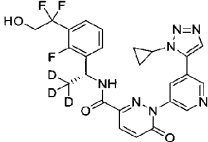
[1057]

1-54	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(1-사이클로부틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.334 min, MS (ESI) m/z = 528.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47 - 5.41 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-55	1-[5-(1-사이클로부틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.769 min, MS (ESI) m/z = 540.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 4.92 (quin, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.59 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.94 (quin, J = 10.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-56	1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-아미노-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.735 min, MS (ESI) m/z = 511.2 [M+H]⁺.

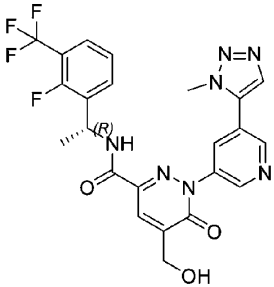
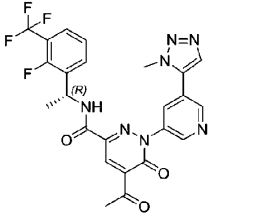
[1058]

	노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.64 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.06 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 1.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 4H).
1-57	1-[5-[1-(옥세탄-3-일)트리아졸-5-일]-3-피리딜]-6-옥소-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드 	LCMS : <i>t</i>_R = 2.019 min, MS (ESI) <i>m/z</i> = 530.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.18 - 9.10 (m, 2H), 8.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.93 - 5.82 (m, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 2H), 5.01 - 4.97 (m, 2H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
1-58	N-[(1R)-1-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[1-(트리듀테리오메틸)트리아졸-5-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드	LCMS : <i>t</i>_R = 1.695 min, MS (ESI) <i>m/z</i> = 488.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.17 - 9.08 (m, 2H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 5.

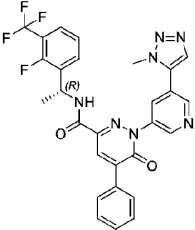
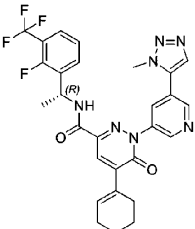
[1059]

		21 - 5.11 (m, 3H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
1-59	(R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-(2-하이드록시프로판-2-일)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.833$ min, MS (ESI) $m/z = 546.0$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.14 - 9.04$ (m, 2H), 8.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 2H), 7.82 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.43 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.53 - 1.47 (m, 9H).
1-60	1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-N-[(1R)-2,2,2-트리데테리오-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.588$ min, MS (ESI) $m/z = 529.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.12$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (dt, $J = 3.5, 14.0$ Hz, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 4H).

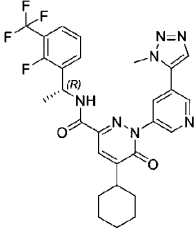
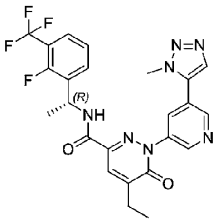
[1060]

1-61	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-(하이드록시메틸)-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS: MS (ESI) m/z = 518.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 9.15-9.09 (m, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-62	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-아세틸-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.295 min, MS (ESI) m/z = 530.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 9.20 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.82 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.52 (br d, J = 7.2 Hz, 3H).

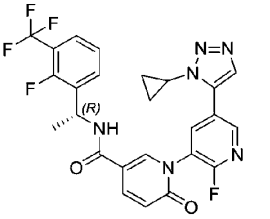
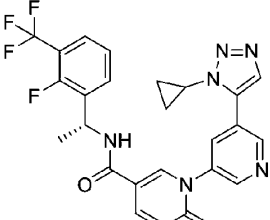
[1061]

1-63	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.722 min, MS (ESI) m/z = 564.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.21-9.12 (m, 2H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.46 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
1-64	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-(1-사이클로헥센-1-일)-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.732 min, MS (ESI) m/z = 568.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.13 - 9.03 (m, 2H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 5.43 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.34 (br s, 2H), 2.23 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.69 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.59 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.51 (br d, J = 7.2 Hz, 3H).

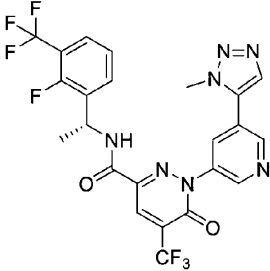
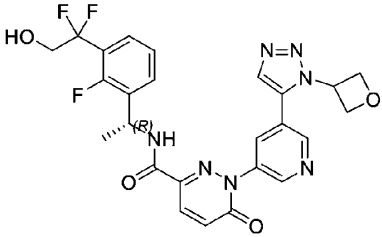
[1062]

1-65	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-사이클로헥실-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.859 min, MS (ESI) m/z = 569.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 1.92 - 1.59 (m, 6H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 4H).
1-66	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-에틸-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.720 min, MS (ESI) m/z = 516.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 5.45 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

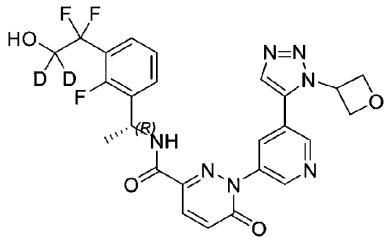
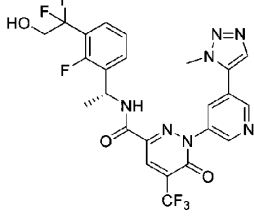
[1063]

1-67	(R)-5'-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2'-플루오로-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.563 min, MS (ESI) m/z = 531.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.78-8.74 (m, 2H), 8.68 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.36 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 4H).
1-68	1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.357 min, MS (ESI) m/z = 513.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.77 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.36 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 (tt, J = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 4H).

[1064]

1-69	<i>N</i>-[(<i>R</i>)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(1-메틸-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-5-(트리플루오로메틸)-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.919 min, MS (ESI) m/z = 555.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.29 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.41 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.53 (br d, J = 6.4 Hz, 3H).
1-70	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(5-(1-(옥세탄-3-일)-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.788 min, MS (ESI) m/z = 542.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.90 - 5.83 (m, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 3.6, 6.4 Hz, 2H), 5.01 - 4.97 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

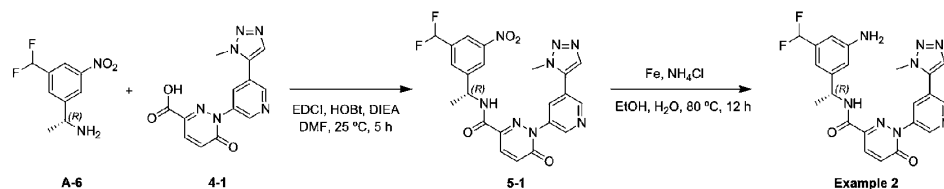
[1065]

1-71	(R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시 에틸)-2,2-디듀테리오)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(5-(1-(옥세탄-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.444 min, MS (ESI) m/z = 544.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.15 (s, 1H), 9.08 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.91 - 5.82 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.48 - 5.38 (m, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 2H), 5.01 - 4.96 (m, 2H), 1.50 (br d, J = 7.2 Hz, 3H). Deuterated ratio: 98.85%.
1-72	(R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시 에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-5-(트리플루오로메틸)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.940 min, MS (ESI) m/z = 567.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.45 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.44 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1066]

[1067] 실시예 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

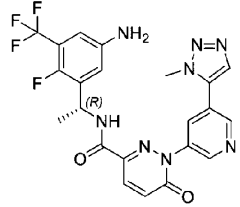
[1068]



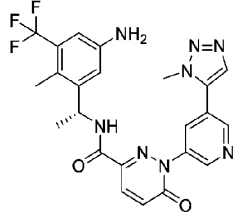
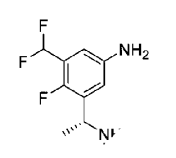
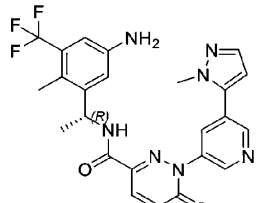
[1069] 단계 1: N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

- [1070] DMF (2 mL) 중의 중간체 **4-1** (88 mg, 295.05 μmol) 및 중간체 **A-6** (52.18 mg, 206.53 μmol , HCl)의 용액에 HOBt (59.80 mg, 442.57 μmol), EDCI (84.84 mg, 442.57 μmol) 및 DIEA (114.40 mg, 885.14 μmol , 154.18 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 30 °C에서 5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM) 로 정제하여 주요 생성물인 N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (66 mg, 33.34% 수율, 74% 순도)를 갈색 오일로 얻었다. MS (ESI) m/z = 497.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1071] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성
- [1072] EtOH (3 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-5-니트로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (62 mg, 124.89 μmol) 용액에 Fe (34.87 mg, 624.46 μmol) 및 NH_4Cl (66.81 mg, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에서 80 °C에서 12시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 여과하여 농축하였고 이후 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL $\times$ 3)로 세척하여 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 prep-HPLC (Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 μm ; 이동상: [물 ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$)-MeCN]; B%: 8%-48%, 28분)로 정제하였다. 잔여 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 2의 화합물 (11.9 mg, 20.24% 수율, 99.08% 순도)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 2H), 8.51 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 467.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1073] 실시예 **2-1** 내지 **2-7**
- [1074] 실시예 2와 동일한 방법으로 제조예에 기술되어 있는 상응하는 중간체들을 사용하여 아미드 커플링 후 니트로기를 환원하는 2-단계 방법을 통하여 하기 표 2의 화합물들을 제조하였다.
- [1075] [표 2]

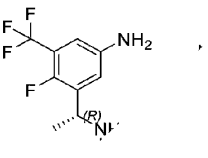
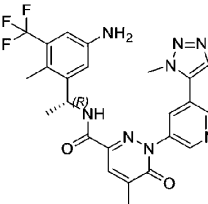
[1076]

No.	Chemical Name/Structure	Spectra (LCMS / ¹ H NMR)
2-1	N-[(1R)-1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.724 min, MS (ESI) m/z = 503.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
2-2	N-[(1R)-1-[5-아미노-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	LCMS : t_R = 1.691 min, MS (ESI) m/z = 499.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.33 (d, J

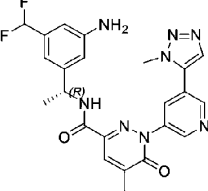
[1077]

		= 7.2 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.39-5.23 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
2-3	N-[(1R)-1-[5-아미노-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드  미드	LCMS : t_R = 2.242 min, MS (ESI) m/z = 467.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.93-8.89 (m, 2H), 8.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 2.22 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
2-4	N-[(1R)-1-[5-아미노-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(2-메틸피라졸-3-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.876 min, MS (ESI) m/z = 498.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.41 (d,

[1078]

		$J = 6.8 \text{ Hz, 3H}$).
2-5	N-[(1R)-1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.929 \text{ min}$, MS (ESI) $m/z = 517.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) $\delta = 9.22$ (d, $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 9.05 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.99 (d, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.60 (t, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2 \text{ Hz, 1H}$), 6.91 (dd, $J = 2.4, 5.6 \text{ Hz, 1H}$), 6.81 (dd, $J = 2.8, 5.2 \text{ Hz, 1H}$), 5.49 (s, 2H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 1.2 \text{ Hz, 3H}$), 1.51 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$).
2-6	N-[(1R)-1-[5-아미노-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 	LCMS : $t_R = 1.929 \text{ min}$, MS (ESI) $m/z = 513.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) $\delta = 9.12$ (d, $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 8.91-8.86 (m, 2H), 8.50 (t, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 1.6 \text{ Hz, 1H}$), 6.79 (d, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 5.28 (s, 2H), 5.25 (br d, $J = 7.6 \text{ Hz, 1H}$), 4.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.8 \text{ Hz, 3H}$).
2-7	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	LCMS : $t_R = 1.463 \text{ min}$, MS (ESI) $m/z = 481.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) $\delta = 9.11$ (d, $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 8.90 - 8.86 (m, 2H), 8.50 (t, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1.2 \text{ Hz, 1H}$), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$)

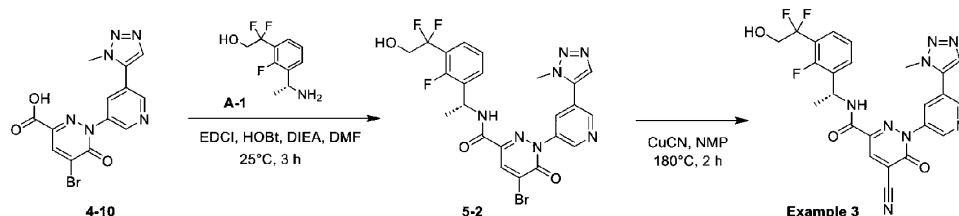
[1079]

		H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$)
--	---	---

[1080]

[1081] 실시예 3: 5-시아노-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1082]



[1083] 단계 1: 5-브로모-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1084] DMF (4 mL) 중의 중간체 4-10 (80 mg, 212.12 μ mol) 및 중간체 A-1 (54.23 mg, 212.12 μ mol, HCl) 용액에 EDCI (81.33 mg, 424.23 μ mol), HOBT (57.32 mg, 424.23 μ mol) 및 DIEA (82.24 mg, 636.35 μ mol, 110.84 μ L)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 30 $^{\circ}$ C에서 5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 주요 생성물인 5-브로모-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (85 mg, 69.29% 수율)를 노란색 고체로 얻었다. MS (ESI) m/z = 580.1 $[M+H]^+$.

[1085] 단계 2: 5-시아노-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1086] NMP (3 mL) 중의 5-브로모-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (85 mg, 146.97 μ mol) 용액에 CuCN (131.63 mg, 1.47 mmol, 321.06 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 180 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 감압하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 prep-HPLC (column: Xtimate C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 10 μ m; 이동상: [물 (NH_4HCO_3)-MeCN]; gradient: 12%-52% B over 36 분)로 정제하였다. MeCN을 감압 농축하여 제거하였고, 잔여 용매는 동결건조로 제거하여 실시예 3의 화합물 (2.4 mg, 2.69% 수율)을 흰색 고체로 수득하였

다. ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.09 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.98 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 525.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1087] 실시예 3-1 내지 3-5

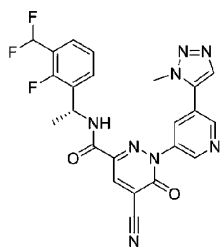
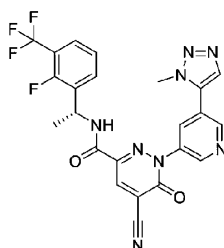
[1088] 실시예 3과 동일한 방법으로 제조예에 기술되어 있는 상응하는 중간체들을 사용하여 아미드 커플링 후 시아노기로 치환하는 2-단계 방법을 통하여 하기 표 3의 화합물들을 제조하였다.

[1089] [표 3]

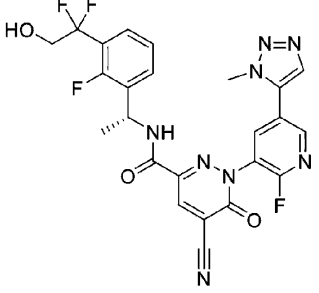
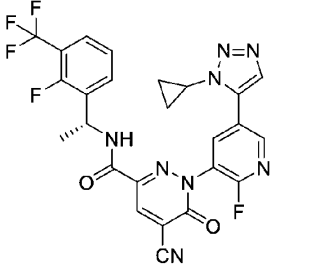
[1090]

No.	Chemical Name/Structure	Spectra (LCMS / ^1H NMR)
3-1	5-시아노-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-	LCMS: t_R = 1.850 min, MS (ESI) m/z = 495.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

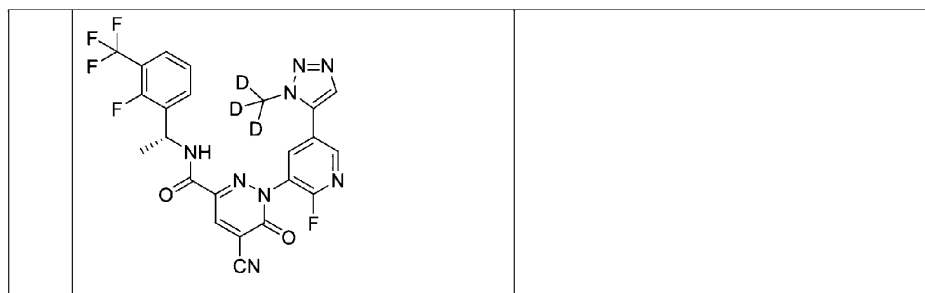
[1091]

	트리아졸-5-일)피리딘-3-일]-6-옥소-1,6- 디하이드로피리다진-3-카복사미드 	¹H NMR (400 MHz, METHANOL-<i>d</i>₄) δ = 9.09 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (br t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (br t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.49 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
3-2	5-시아노-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6- 디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : <i>t</i>_R = 0.565 min, MS (ESI) <i>m/z</i> = 513.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
3-3	5-시아노-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-플루오로피리딘-3-일]-6-옥소-1,6- 디하이드로피리다진-3-카복사미드	LCMS : <i>t</i>_R = 0.545 min, MS (ESI) <i>m/z</i> = 543.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.03 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.82 - 8.73 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (br t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (br t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.40 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.91 (br t, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> =

[1092]

		7.2 Hz, 3H).
3-4	5-시아노-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.555 min, MS (ESI) m/z = 557.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 4H).
3-5	5-시아노-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(1-(메틸-트리데리오)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	LCMS : t_R = 0.560 min, MS (ESI) m/z = 534.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

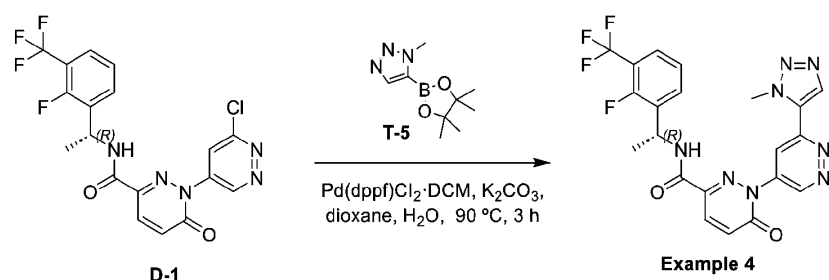
[1093]



[1094]

[1095] 실시예 4: N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

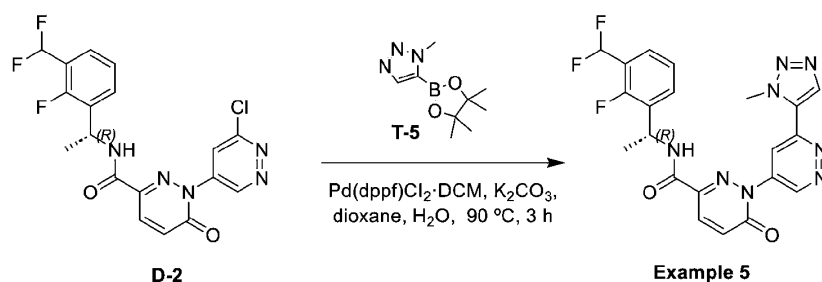
[1096]



[1097] 다이옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중의 중간체 **D-1** (65 mg, 147.14 μ mol), 중간체 **T-5** (461.39 mg, 2.21 mmol), K₂CO₃ (40.67 mg, 294.27 μ mol) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (12.02 mg, 14.71 μ mol) 혼합물을 탈기시키고 N₂ 로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (8 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL $\times$ 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 감압 하에 농축하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)로 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 μ m; 이동상: [물 (HCl)-MeCN]; gradient: 20%-60% B over 25 분) 로 정제하였다. MeCN을 감압 농축하여 제거하였고, 잔여 용매는 동결건조로 제거하여 실시예 4의 화합물 (4.1 mg, 5.31% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.99-9.91 (m, 1H), 8.86-8.75 (m, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 8.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 489.1 [M+H]⁺.

[1098] 실시예 5: N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[6-(3-메틸트리아졸-4-일)피리다진-4-일]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

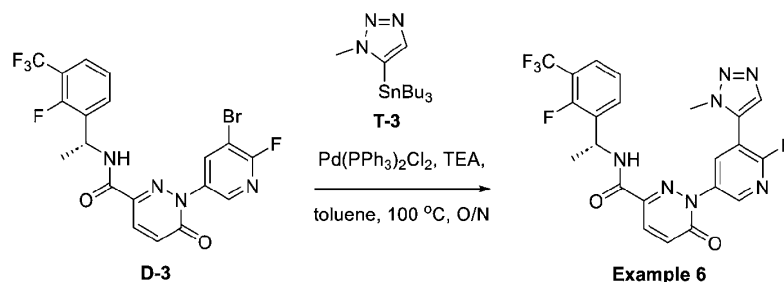
[1099]



[1100] 중간체 D-2를 사용하여 실시예 4와 동일한 방법으로 실시예 5의 화합물 (37.0 mg, 30.83% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.72 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 471.0 [M+H]⁺.

[1101] 실시예 6: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(6-플루오로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1102]



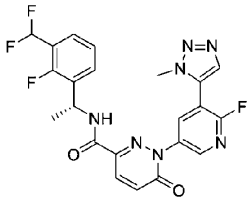
[1103] 중간체 D-3와 중간체 T-3를 사용하여 제조예 33의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 6의 화합물 (34 mg, 28% 수율, 97.5% 순도)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 506.1 [M+H]⁺.

[1104] 실시예 6-1 내지 6-9

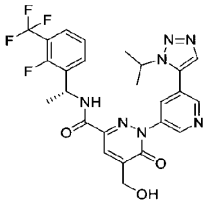
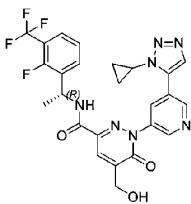
[1105] 실시예 6과 동일한 방법으로 제조예에 기술되어 있는 상응하는 중간체들을 사용하여 1-단계 스틸레 커플링(one-step stille coupling)을 통하여 하기 표 4의 화합물들을 제조하였다.

[1106] [표 4]

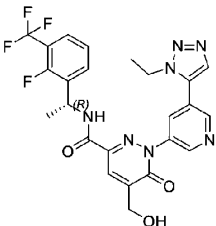
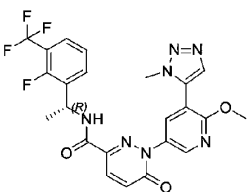
[1107]

No.	Chemical Name/Structure	Spectra (LCMS / ¹ H NMR)
6-1	<i>N</i>-{[(1<i>R</i>)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸]-1-(6-플루오로-5-(1-메틸-1<i>H</i>-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.663 min, MS (ESI) m/z = 488.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.87-8.86 (m, 1H), 8.69 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.3, 14.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

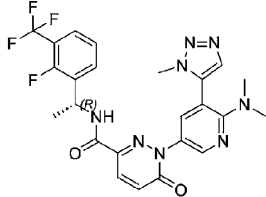
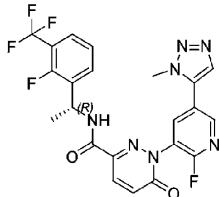
[1108]

6-2	N-((1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(1-아이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-5-(하이드록시메틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.928 min, MS (ESI) m/z = 546.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (td, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 4.46 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 9H).
6-3	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-5-(하이드록시메틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.372 min, MS (ESI) m/z = 544.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.11 (br s, 2H), 9.01 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.82 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.44 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.02 (br s, 1H), 1.51 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (br d, J = 8.4 Hz, 4H).

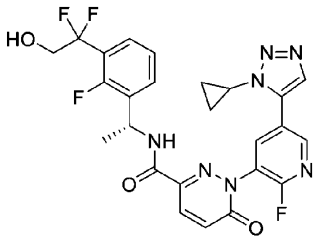
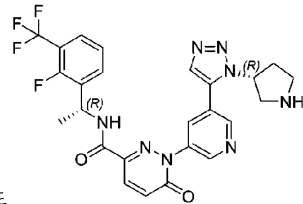
[1109]

6-4	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[5-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-5-(하이드록시메틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.344 min, MS (ESI) m/z = 532.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.11 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 - 5.59 (m, 1H), 5.44 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 4H), 1.52 (br d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
6-5	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[6-메톡시-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.850 min, MS (ESI) m/z = 518.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (quin, J = 7.2, 14.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1110]

6-6	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[6-(디메틸아미노)-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.615 min, MS (ESI) m/z = 531.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.3, 14.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.72 (s, 6H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
6-7	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[2-플루오로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 2.018 min, MS (ESI) m/z = 506.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

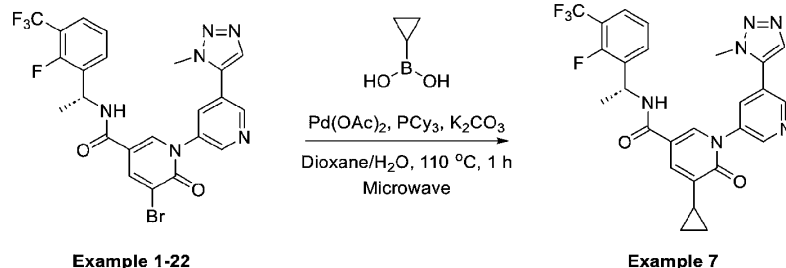
[1111]

6-8	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸)-1-[2-플루오로-5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딘]-6-옥소-1,6-다하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.880 min, MS (ESI) m/z = 544.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.60 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 5.70 (br s, 1H), 5.40 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.91 (br t, J = 14.2 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.10 (m, 4H).
6-9	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-6-옥소-1-(5-(1-((R)-피롤리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-1,6-다하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 0.451 min, MS (ESI) m/z = 543.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.14 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.13 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 2.89 (ddd, J = 5.6, 7.6, 11.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1112]

[1113] 실시예 7: (R)-3-사이클로프로필-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복사미드

[1114]



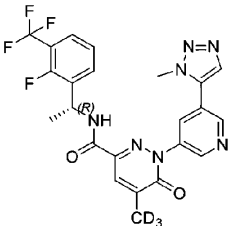
[1115] 실시예 1-22의 화합물을 실시예 4와 유사한 방법으로 반응시켜서 실시예 7의 화합물(4.0 mg, 21% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 0.75-0.72 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 527.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1116] 실시예 7-1 내지 7-4

[1117] 실시예 7과 동일한 방법으로 제조예에 기술되어 있는 상응하는 중간체들을 사용하여 1-단계 스즈키 커플링(one-step Suzuki coupling)을 통하여 하기 표 5의 화합물들을 제조하였다.

[1118] [표 5]

[1119]

No.	Chemical Name/Structure	Spectra (LCMS / ¹ H NMR)
7-1	N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-[메틸-트리듀테리오]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS : t_R = 1.771 min, MS (ESI) m/z = 505.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
7-2	N-((R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸)-5-[메틸-트리듀테리오]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	LCMS : t_R = 1.698 min, MS (ESI) m/z = 487.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 54.2 Hz, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

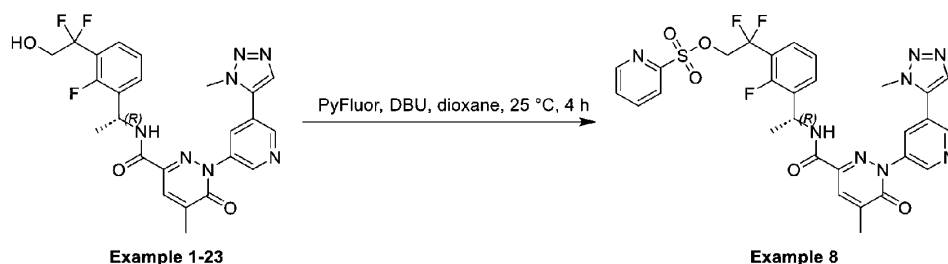
[1120]

7-3	N-((R)-1-[2-(2,4,6-trifluorophenyl)ethyl]-5-methyl-1-[5-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3-pyridyl]-6-oxo-1,6-dihydro-2H-pyridazin-3-carboxamide	LCMS : t_R = 1.797 min, MS (ESI) m/z = 502.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.12-9.09 (m, 2H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
7-4	N-((R)-1-[2-(2,4,6-trifluorophenyl)ethyl]-5-sicyclopropyl-1-[5-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3-pyridyl]-6-oxo-1,6-dihydro-2H-pyridazin-3-carboxamide	LCMS : t_R = 3.022 min, MS (ESI) m/z = 528.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.41 (quin, J = 7.3, 14.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 0.97-0.95 (m, 2H).

[1121]

[1122] 실시예 8: N-[(R)-1-[3-[11-디플루오로-2-(2-피리딜설포닐옥시)에틸]-2-플루오로페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

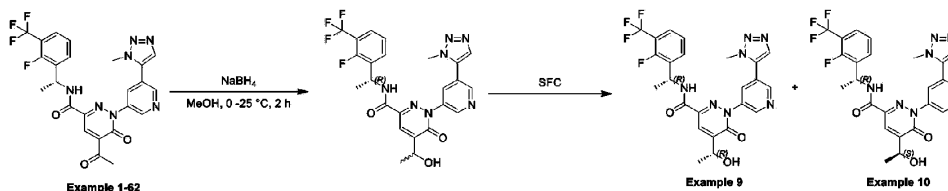
[1123]



[1124] 다이옥산 (2 mL) 중의 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (20 mg, 38.95 μmol), 피리딘-2-설폰일 플루오라이드 (18.83 mg, 116.85 μmol) 및 DBU (35.58 mg, 233.70 μmol , 35.23 μL) 용액을 탈기하고 N_2 로 3 회 퍼징하였다. 이 후, 25 °C에서 4 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 EtOAc (5 mL)로 희석하였다. 이를 염수 (5 mL $\times$ 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈기, 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40 * 200 mm 7 μm ; 이동상: [물 ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$)-MeCN]; 22%-62% B, 25 분)을 이용하여 정제하고 MeCN의 대부분을 감압 하에서 건조하였다. 남아있는 용매는 동결건조기를 이용하여 건조하여 실시예 8의 화합물 (6.3 mg, 24.68% 수율, 99.88% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.11 (br s, 1H), 9.03 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 8.07 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 5.39 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (br t, J = 13.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.47 (br d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 654.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1125] 실시예 9 및 10: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-[(R)-1-하이드록시에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 및 N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-[(S)-1-하이드록시에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1126]



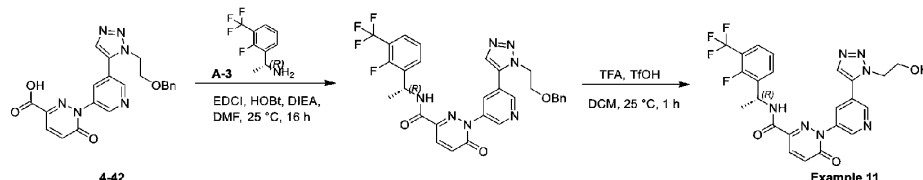
[1127] 단계 1: N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

- [1128] MeOH (3 mL) 중의 실시예 1-62의 화합물 (80 mg, 151.10 μ mol) 용액을 0 °C 로 냉각하고 NaBH₄ (11.43 mg, 302.20 μ mol)를 N₂ 분위기 하에서 천천히 첨가하였다. 이 후, 혼합물을 0 °C 로 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수용액 (4 mL)으로 0 °C에서 천천히 첨가하여 퀀칭하고 DCM (10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수 (5 mL $\times$ 2)로 세척하여 무수 Na₂SO₄로 탈수, 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 조생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 이를 DMF (5 mL)에 녹여 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40*200mm 7 μ m; 이동상: [물(NH₃H₂O + NH₄HCO₃)-MeOH]; 38%-78% B, 25 분)로 정제하였다. MeCN의 대부분을 감압 하에서 농축하고 남은 용액은 동결건조기로 제거하여 N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (15 mg, 15.84% 수율, 84.8% 순도, 0.8% ee)를 흰색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 532.1 [M+H]⁺.
- [1129] 단계 2: N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-[(R)-1-하이드록시에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딘]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 및 N-((R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-5-[(S)-1-하이드록시에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딘]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성
- [1130] N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (10 mg, 18.82 μ mol)를 SFC 분리(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm,10 μ m); 이동상: [CO₂- EtOH (0.1% NH₃H₂O)]; B %: 40%, isocratic elution mode)를 이용하여 추가 정제하였다. SFC 분석을 통해 두 개의 피크를 확인하였다. 첫 번째 피크 (R_t = 1.339 분)에서 확인된 화합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 후 MeCN (5 mL)와 물 (25 mL)을 첨가하고 용매를 동결건조기로 건조하여 실시예 9의 화합물 (4 mg, 31.17% 수율, 77.92% 순도, 99.84 % ee)을 흰색 고체로서 얻었다. 두 번째 피크 (R_t = 1.558 분)에서 확인된 화합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 후 MeCN (5 mL)와 물 (25 mL)을 첨가하고 용매를 동결건조기로 건조하여 실시예 10의 화합물 (4.2 mg, 39.07% 수율, 93.03% 순도, 99.42 % ee)을 흰색 고체로서 수득하였다.
- [1131] 실시예 9 화합물: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.59 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 532.1 [M+H]⁺.
- [1132] 실시예 10 화합물: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (br t,

$J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 530.2$ $[M+H]^+$.

[1133] 실시예 11: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1134]



[1135] 단계 1: 1-[5-[3-(2-벤질옥시에틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1136] DMF (4 mL) 중의 중간체 4-42 (70 mg, 167.30 μ mol) 및 중간체 A-3 (40.76 mg, 167.30 μ mol, HCl) 용액에 EDCI (64.14 mg, 334.60 μ mol), HOBT (45.21 mg, 334.60 μ mol) 및 DIEA (64.87 mg, 501.91 μ mol, 87.42 μ L)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 25 °C에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (5 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% MeOH in DCM) 로 정제하여 주요 생성물인 1-[5-[3-(2-벤질옥시에틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (20 mg, 16.33% 수율, 83% 순도)를 노란색 고체로 얻었다. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 9.02$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 7.96 (m, 1H), 7.71 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 608.3$ $[M+H]^+$.

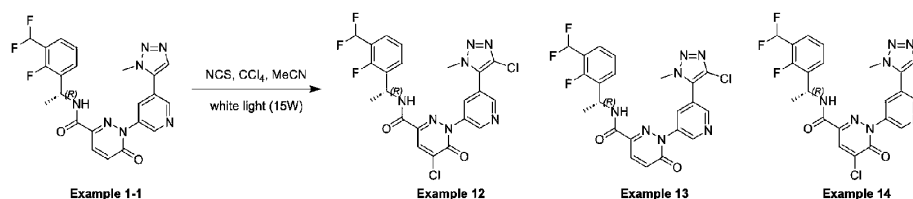
[1137] 단계 2: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1138] DCM (1.5 mL) 중의 1-[5-[3-(2-벤질옥시에틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (19 mg, 31.27 μ mol), 트리플루오로메탄설폰산 (211.20 mg, 1.41 mmol, 124.53 μ L) 및 TFA (42.79 mg, 375.27 μ mol, 27.88 μ L) 용액을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징하였다. 이를 20 °C에서 1 시간동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 DMF (5 mL)에 녹

이고 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40*200mm 7um; 이동상: [물(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-MeCN]; 16%-56% B, 25 분)로 정제하여 실시예 11의 화합물 (6.8 mg, 41.80% 수율, 99.47% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.17 - 9.07 (m, 2H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 518.1 [M+H]⁺.

[1139] 실시예 12, 13 및 14: N-[(R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-5-클로로-1-[5-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드, N-[(R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[5-(4-클로로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 및 N-[(R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-5-클로로-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1140]



[1141] CCl₄ (1 mL) 및 MeCN (0.5 mL) 중의 실시예 1-1의 화합물 (100 mg, 213.03 μmol), NCS (42.67 mg, 319.54 μmol) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하였다. 이 후, 혼합물을 25 °C에서 24 시간 동안 백색광 (15W) 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 물 (10 mL)에 넣어 EtOAc (20 mL × 3)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물로 세척하여 무수 Na₂SO₄로 탈수, 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 DMF (5 mL)에 녹이고 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40*200mm 7um; 이동상: [물(NH₃H₂O + NH₄HCO₃)-MeCN]; 22%-62% B, 25 분)를 이용하여 정제하여 3 화합물을 합성하였다. 첫 번째로 실시예 12의 화합물 (6.2 mg, 5.41% 수율, 100% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. 두 번째로 실시예 13의 화합물 (10.8 mg, 9.89% 수율, 98.3% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. 세 번째로 실시예 14의 화합물 (5.6 mg, 4.38% 수율, 83.95% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다.

[1142] 실시예 12 화합물: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.21

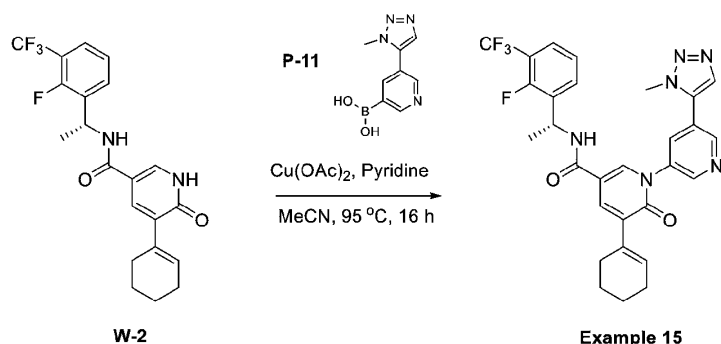
(s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.41 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 537.9$ $[M+H]^+$.

[1143] 실시예 13 화합물: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.21$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.69 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 504.0$ $[M+H]^+$.

[1144] 실시예 14 화합물: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.15$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 504.0$ $[M+H]^+$.

[1145] 실시예 15: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(1-사이클로헥센-1-일)-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-6-옥소-1H-[13'-바이피리딜]-3-카복사미드

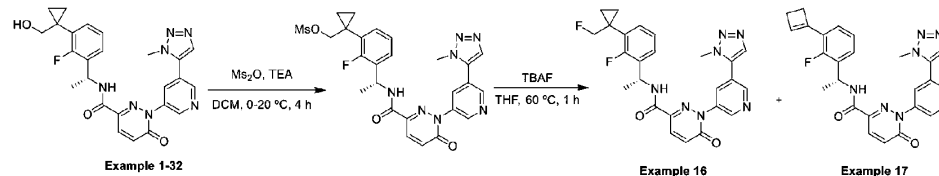
[1146]



[1147] 중간체 W-2와 중간체 P-11을 사용하여 제조예 28의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 실시예 15의 화합물 (27.3 mg, 31% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.94$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.37 (quin, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.16-2.15 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 567.31$ $(M + H)^+$.

[1148] 실시예 16 및 17: N-[(R)-1-{2-플루오로-3-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 및 N-[(R)-1-[3-(1-사이클로부텐-1-일)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1149]



[1150] 단계 1: [1-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[[1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]사이클로프로필]메틸 메탄설포네이트의 합성

[1151] DCM (5 mL) 중의 실시예 1-32의 화합물 (100 mg, 204.29 μmol), TEA (26.87 mg, 265.58 μmol , 36.96 μL) 용액을 탈기하고 질소로 3회 퍼징하였다. 이 후, 메탄설포닐 메탄설포네이트 (71.17 mg, 408.58 μmol)를 0 °C에서 천천히 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 이 후, 혼합물을 20 °C로 승온하여 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 넣고 DCM (15 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL $\times$ 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수, 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 (1% MeOH in DCM)로 정제하여 [1-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[[1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]사이클로프로필]메틸 메탄설포네이트 (60 mg, 27.94% 수율, 54% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 5.40 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.47 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.92 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 568.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1152] 단계 2: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-[1-(플루오로메틸)사이클로프로필]페닐]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드, N-{(R)-1-[3-(1-사이클로부텐-1-일)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

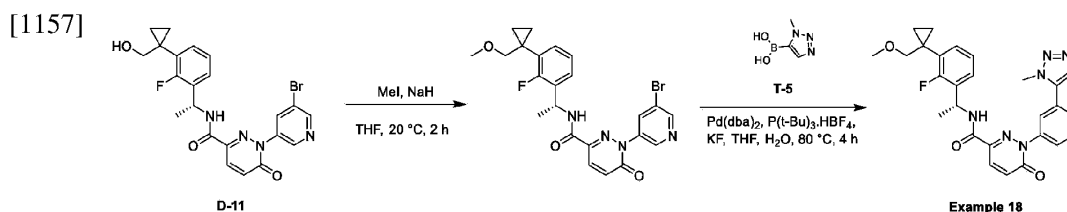
[1153] THF (2 mL) 중의 [1-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[[1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]사이클로프로필]메틸 메탄설포네이트 (60 mg, 105.71 μmol) 및 TBAF (1 M in THF, 158.56 μL) 용액을 탈기하고 질소로 3회 퍼징하였다. 이 후, 혼합물을 60 °C에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 넣고, EtOAc (10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (5 mL $\times$ 3)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수, 감압 하에서 농축하였다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (1% MeOH in DCM)로 정제하여 조생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 이 후, prep-HPLC (컬럼: Xtimate C18 150*40mm*10 μm ; 이동상: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-MeCN]; 18%-58% B, 32 분)로

추가 정제하여 두 개의 피크를 얻었다. 피크 1으로 얻어진 화합물을 감압 하에서 농축하여 MeCN의 대부분을 제거하였다. 남은 용매는 동결건조기를 통해 제거하여 실시예 16의 화합물 (7.1 mg, 13.67% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. 피크 2으로 얻어진 화합물을 감압 하에서 농축하여 MeCN의 대부분을 제거하였다. 남은 용매는 동결건조기를 통해 제거하여 실시예 17의 화합물(3.6 mg, 7.20% 수율, 99.7% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다.

[1154] 실시예 16 화합물: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 490.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1155] 실시예 17 화합물: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1156] 실시예 18: N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드



[1158] 단계 1: 1-(5-브로모-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

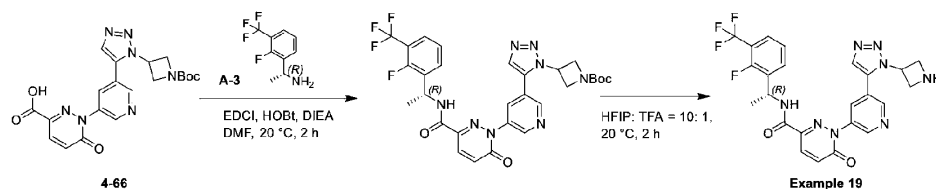
[1159] THF (3 mL) 중의 중간체 D-11 (100 mg, 205.20 μmol) 용액에 NaH (24.62 mg, 615.61 μmol , 60% 순도)를 50 °C에서 첨가하였다. 이후 혼합물을 20 °C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 아이오도메탄 (58.25 mg, 410.41 μmol , 25.55 μL)을 첨가한 뒤 20 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음물 (10 mL)을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc (30 mL $\times$ 3) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL) 로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 탈수, 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (32% EtOAc in PE)로 정제하여 1-(5-브로모-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (46 mg, 29.27% 수율, 65.47% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 502.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1160] 단계 2: N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1161] THF (2 mL) 및 H₂O (0.4 mL) 중의 1-(5-브로모-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (46 mg, 91.75 μ mol), (3-메틸트리아졸-4-일)보론산 (34.93 mg, 275.26 μ mol), KF (10.66 mg, 183.51 μ mol, 4.30 μ L), Pd(dba)₂ (5.28 mg, 9.18 μ mol) 및 트리 터트-부틸포스포늄;테트라플루오로보레이트 (2.66 mg, 9.18 μ mol) 용액을 탈기하여 질소로 3회 치환하였다. 혼합물을 80 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 농축된 NH₃·H₂O (51.45 mg, 367.04 μ mol, 56.54 μ L, 25% 순도)를 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 24 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (컬럼: Xtimate C18 150*40mm*10 μ m; 이동상: [물(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; 18%-58% B, 32 분)로 정제하고 남은 용매는 동결건조기를 이용하여 제거하여 실시예 18 화합물 (6.5 mg, 13.44% 수율, 95.53% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 504.2 [M+H]⁺.

[1162] 실시예 19: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-[1-(1-메틸-3-아제티딘)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1163]



[1164] 단계 1: 터트-부틸3-[5-[5-[3-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]-3-피리딜]트리아졸-1-일]아제티딘-1-카복실레이트의 합성

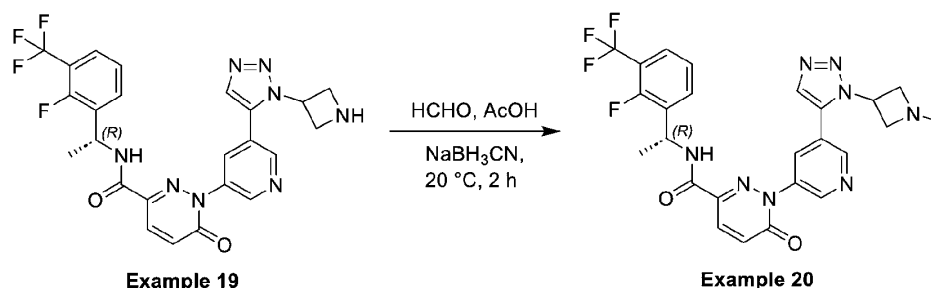
[1165] 중간체 4-66과 중간체 A-3을 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 합성하여 터트-부틸3-[5-[5-[3-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]-3-피리딜]트리아졸-1-일]아제티딘-1-카복실레이트 (270 mg, 45.46% 수율, 91.53% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 629.4 [M+H]⁺.

[1166] 단계 2: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-[1-(1-메틸-3-아제티딘)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1167] HFIP (2 mL) 중의 터트-부틸3-[5-[5-[3-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]-3-피리딜]트리아졸-1-일]아제티딘-1-카복실레이트 (250 mg, 397.72 μ mol) 용액에 TFA (0.2 mL)를 첨가하고, 탈기 한 후 질소로 3회 퍼징하였다. 이 후, 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻고, 이를 prep-TLC (SiO₂, DCM: MeOH = 5:1)로 정제하여 화합물을 흰색 오일로서 수득하였다. 이를 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40*200mm 7 μ m; 이동상: [물 (NH₄HCO₃)-MeCN]; 12%-52% B, 25 분)로 추가 정제하여 실시예 19의 화합물 (7.4 mg, 24.49% 수율, 99.27% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.17-9.09 (m, 2H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.84 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.45 (quind, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 4.06 (dt, *J* = 4.0, 7.6 Hz, 2H), 3.79 (br t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 529.2 [M+H]⁺.

[1168] 실시예 20: N-{(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-1-[5-[1-(1-메틸-3-아제티디닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1169]

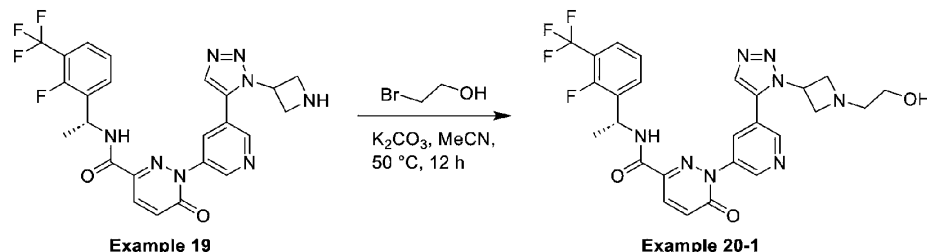


[1170] MeOH (1 mL) 중의 실시예 19의 화합물 (50 mg, 94.61 μ mol) 용액에 MeOH (1 mL) 중의 AcOH (11.36 mg, 189.23 μ mol, 10.83 μ L), NaBH₃CN (23.78 mg, 378.46 μ mol) 및 HCHO (15.36 mg, 189.23 μ mol, 14.09 μ L) 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 후, 20 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 이를 감압하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 MeOH (5 mL)에 녹여 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40*200mm 7 μ m; 이동상: [물 (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-MeCN]; 20%-60% B, 25 분)로 정제하여 실시예 20의 화합물 (9.5 mg, 18.51% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.16-9.08 (m, 2H), 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz,

1H), 5.24 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 543.2$ $[M+H]^+$.

[1171] 실시예 20-1: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(5-(1-(1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

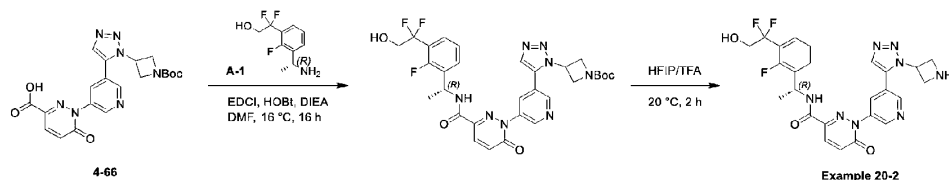
[1172]



[1173] MeCN (2 mL) 중의 실시예 19의 화합물 (60 mg, 113.54 μ mol), 2-브로모에탄올 (14.19 mg, 113.54 μ mol, 8.05 μ L) 및 K_2CO_3 (47.07 mg, 340.61 μ mol) 용액을 50 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 이를 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 prep-TLC (SiO_2 , DCM:MeOH = 10:1) 로 정제하여 잔사를 얻었다. 생성물을 MeOH (5 mL)에 녹여 prep-HPLC (컬럼: F-Prepulate XP tC 18 40*200mm*7 μ m; 이동상: $[H_2O+NH_4HCO_3]-ACN$; gradient: 16%-56% B over 20 분)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN 을 감압 농축한 뒤 잔여 용매를 동결건조기로 건조하여 실시예 20-1의 화합물 (10.4 mg, 15.94% 수율, 99.64% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 9.16-9.09$ (m, 2H), 8.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.83 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.67 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.43 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.28 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.82 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.52 (br t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.37 (br s, 2H), 2.54 (br t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.52 (br d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 573.2$ $[M+H]^+$.

[1174] 실시예 20-2: (R)-1-(5-(1-(아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1175]

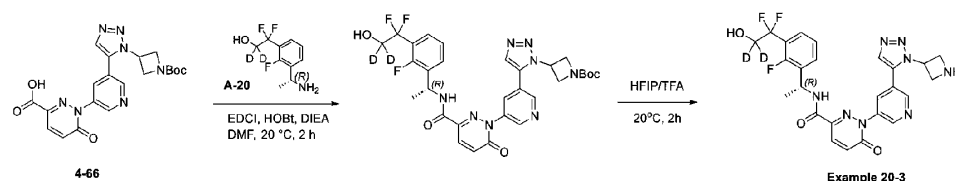


[1176] 중간체 4-66과 중간체 A-1을 이용하여 실시예 19와 동일한 방법으로 합성하여 실시예 20-2 화합물 (13 mg, 34.15% 수율, 99.73% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 9.14$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 8.0$ Hz,

1H), 8.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.65 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.73 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.51 - 5.37 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.79 (br t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 541.2$ $[M+H]^+$.

[1177] 실시예 20-3: (R)-1-(5-(1-(아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸-2,2-d2)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

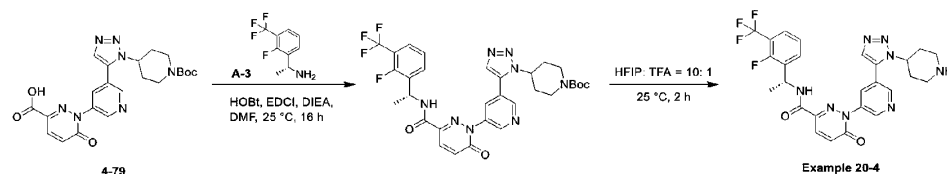
[1178]



[1179] 중간체 4-66과 중간체 A-20을 이용하여 실시예 19와 동일한 방법으로 합성하여 실시예 20-3 화합물 (15.2 mg, 36.01% 수율, 100% 순도, 중수소화된 비율: 98.97%)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.15$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.08 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.65 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.45 (td, $J = 7.6, 20.0$ Hz, 2H), 4.46-4.26 (m, 1H), 4.09 (br d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 543.2$ $[M+H]^+$.

[1180] 실시예 20-4: N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[3-(4-피페리딜)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드

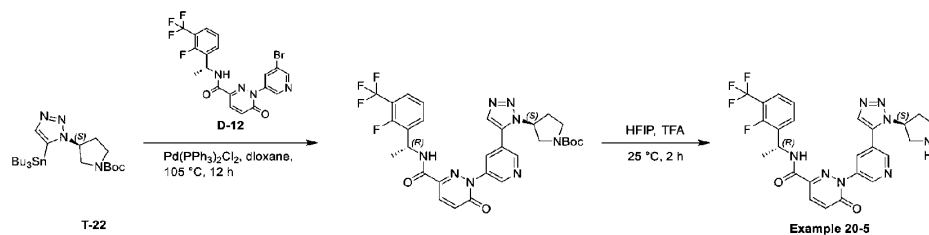
[1181]



[1182] 중간체 4-79과 중간체 A-3을 이용하여 실시예 19와 동일한 방법으로 합성하여 실시예 20-4의 화합물 (14.2 mg, 23.70% 수율, 99.037% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.17 - 9.12$ (m, 2H), 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.43 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 3.02 (br d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 557.2$ $[M+H]^+$.

[1183] 실시예 20-5: N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[3-[(3S)-피롤리딘-3-일] 트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드

[1184]



[1185] 단계 1: tert-부틸 (3S)-3-[5-[5-[3-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸] 카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]-3-피리딜] 트리아졸-1-일] 피롤리딘-1-카복실레이트의 합성

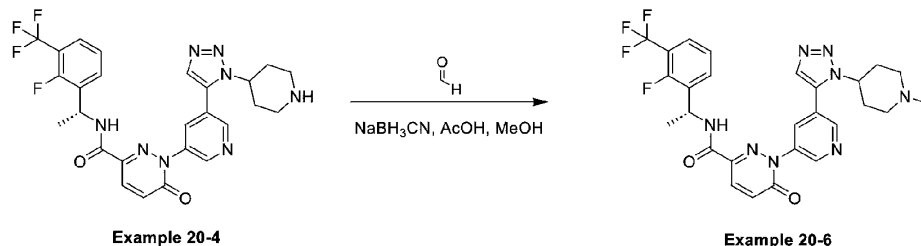
[1186] 디옥산 (4 mL) 중의 중간체 T-22 (330 mg, 625.79 μmol), 중간체 D-12 (151.83 mg, 312.90 μmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (21.96 mg, 31.29 μmol) 용액을 탈기 후 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 105 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압하에 농축하였고 이를 컬럼 크로마토그래피 (0~2% MeOH/DCM)로 정제하여 tert-부틸 (3S)-3-[5-[5-[3-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸] 카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]-3-피리딜] 트리아졸-1-일] 피롤리딘-1-카복실레이트 (170 mg, 76.94% 수율, 91% 순도)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 643.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1187] 단계 2: N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[3-[(3S)-피롤리딘-3-일] 트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드의 합성

[1188] 실시예 19의 단계 2와 동일한 방법으로 합성하여 실시예 20-5의 화합물 (23.9 mg, 16.65% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.16 (s, 1H), 9.15 - 9.11 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.21 (br dd, J = 6.8, 11.6 Hz, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.52 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 543.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1189] 실시예 20-6: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(5-(1-(1-메틸피롤리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

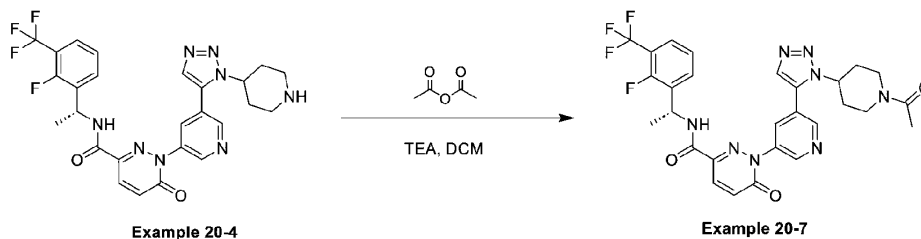
[1190]



[1191] 실시예 20-4를 사용하여 실시예 30과 동일한 방법으로 반응시켜 실시예 **20-6**의 화합물 (23.9 mg, 38.85% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 4.0, 7.2, 11.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.20 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 571.0 [M+H]⁺.

[1192] 실시예 **20-7: (R)-1-(5-(1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

[1193]

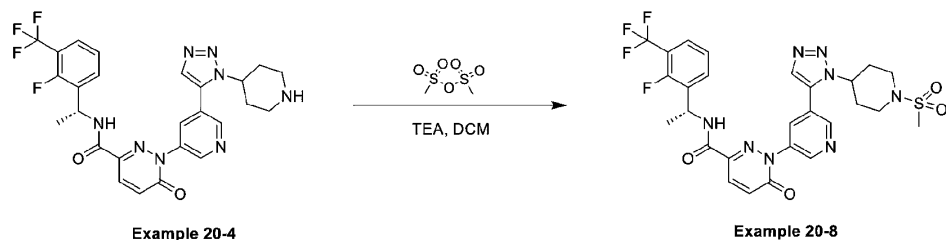


[1194] DCM (2 mL) 중의 N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐] 에틸]-6-옥소-1-[5-[3-(4-피페리딜)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드 (실시예 **20-4**, 50.00 mg, 89.85 μmol) 용액에 TEA (13.64 mg, 134.77 μmol, 18.76 μL) 및 무수 아세트산(11.01 mg, 107.81 μmol, 10.13 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 prep-HPLC (컬럼: F-Prepulisite XP tC 18 40*200mm*7μm; 이동상: [물(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; 22%-62% B, 20 분)로 정제하고 ACN의 대부분을 감압 하에서 농축하여 제거하였다. 남아있는 용매는 동결건조기를 이용하여 제거하여 실시예 **20-7**의 화합물 (27.9 mg, 51.88% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.72 - 4.48

(m, 2H), 4.08 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.95 - 2.73 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (br d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.15 (s, 4H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.17$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.46 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.93 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.11 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 599.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1195] 실시예 20-8: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(5-(1-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

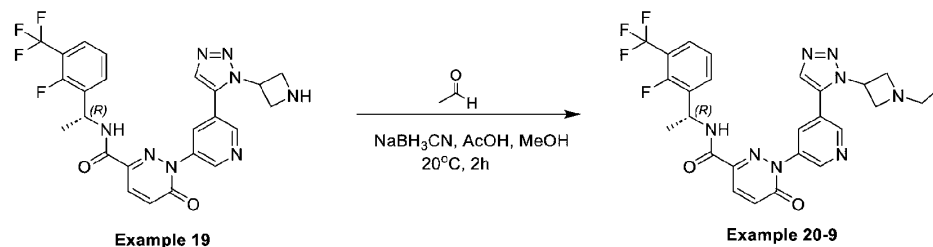
[1196]



[1197] 실시예 20-4와 상업적으로 구입 가능한 메탄술포산 무수물을 사용하여 실시예 20-7과 동일한 방법으로 합성하여 실시예 20-8의 화합물 (41.8 mg, 73.31% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.19$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.83 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.43 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 3.68 (br d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.19 (br s, 4H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 635.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

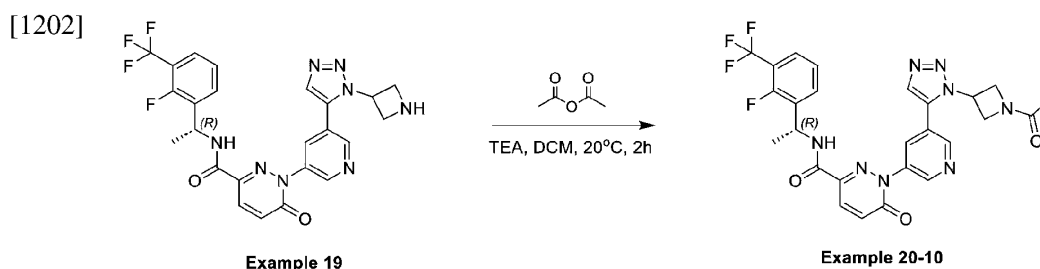
[1198] 실시예 20-9: (R)-1-(5-(1-(1-에틸아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1199]



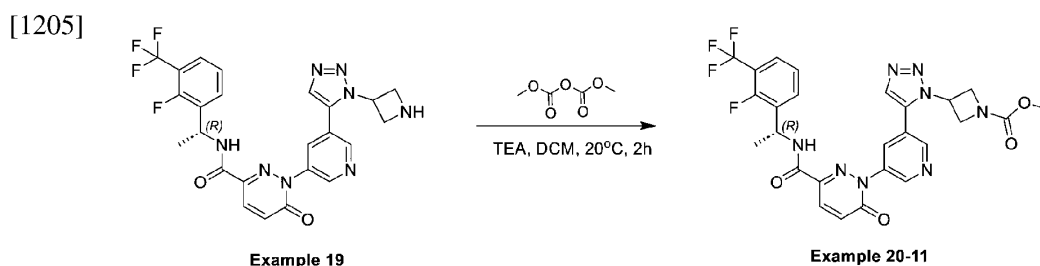
[1200] 실시예 19를 사용하여 실시예 30과 동일한 방법으로 반응시켜 실시예 **20-9**의 화합물 (35.3 mg, 55.87% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 557.4 [M+H]⁺.

[1201] 실시예 **20-10: (R)-1-(5-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**



[1203] 실시예 19를 사용하여 실시예 20-7과 동일한 방법으로 반응시켜 실시예 **20-10**의 화합물 (24.1 mg, 44.65% 수율, 100% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.20-9.07 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 2H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.52 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 571.2 [M+H]⁺.

[1204] 실시예 **20-11: 메틸 (R)-3-(5-(5-(3-((1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**

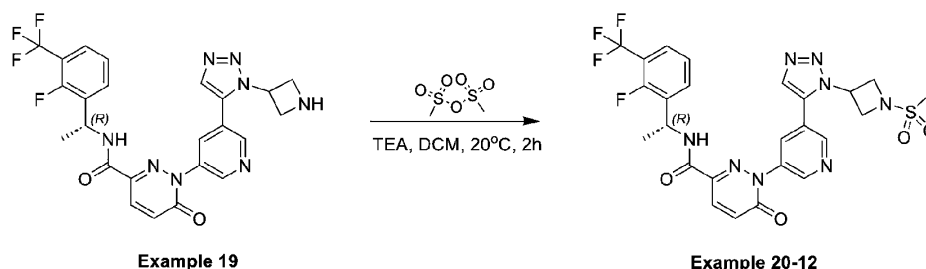


[1206] 실시예 19와 상업적으로 구입 가능한 디메틸 디카보네이트를 사용하여 실시예 20-7과 동일한 방법으로 반응시켜 실시예 **20-11**의 화합물 (30.3 mg, 54.54% 수율, 99.88% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

= 9.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.13 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.83 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.55-5.47 (m, 1H), 5.43 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 1.52 (br d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 587.0$ $[M+H]^+$.

[1207] 실시예 20-12: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(5-(1-(1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

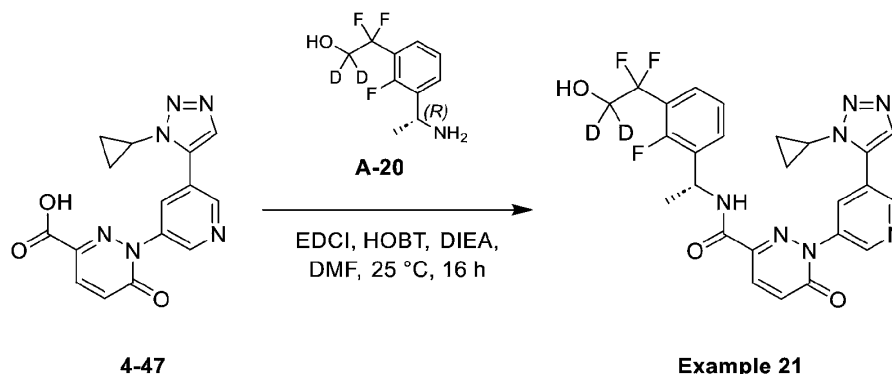
[1208]



[1209] 실시예 19와 상업적으로 구입 가능한 메탄설포산 무수물을 사용하여 실시예 20-7과 동일한 방법으로 반응시켜 실시예 20-12의 화합물 (10.9 mg, 18.97% 수율, 99.86% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.22$ -9.06 (m, 2H), 8.82 (br s, 1H), 8.45-8.32 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (br d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.83 (br t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.24 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.43 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.53 (br d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 606.9$ $[M+H]^+$.

[1210] 실시예 21: N-[(R)-1-{3-[11-디플루오로-2-하이드록시(^2H)에틸]-2-플루오로페닐}에틸]-1-[5-(1-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-3-피리딜]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

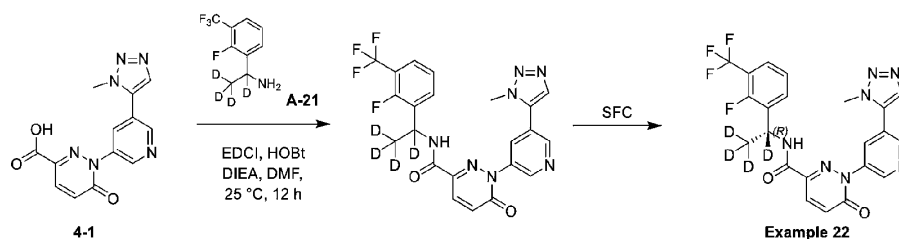
[1211]



[1212] 중간체 4-47과 중간체 A-20을 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 합성하여 실시예 21의 화합물 (40.6 mg, 28.38% 수율, 100% 순도, 중수소화된 비율: 99.00%)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 528.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1213] 실시예 22: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸-1,2,2,2- d_4)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

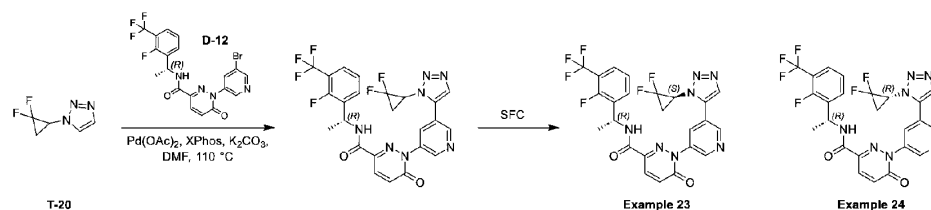
[1214]



[1215] 중간체 4-1과 중간체 A-21을 이용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 합성하여 (+/-) N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸-1,2,2,2- d_4)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 40.47% 수율, 94.18% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. 이를 SFC 분리 (컬럼: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm,5um); 이동상: $[\text{CO}_2\text{-MeOH}(0.1\%\text{NH}_3\text{H}_2\text{O})]$; B%:50%, isocratic elution mode)를 이용하여 분리한 화합물을 MeCN (5 mL) 와 물 (25 mL)을 넣어 동결건조기로 건조하여 흰색 고체로서 수득하였다. 이를 MeOH (5 mL)로 녹인 후 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 40*200mm 7um; 이동상: $[\text{물}(\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3)\text{-MeCN}]$; 18%-58% B, 25 분)로 정제하여 실시예 22의 화합물 (7.3 mg, 14.48% 수율, 99.18% 순도, 100 % ee, 중수소화된 비율: 99.609 %)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 492.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1216] 실시예 23 및 24: 1-[5-[3-[(1S)-2,2-디플루오로사이클로프로필]트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 및 1-[5-[3-[(1R)-2,2-디플루오로사이클로프로필]트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1217]



[1218] 단계 1: 1-[5-[3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

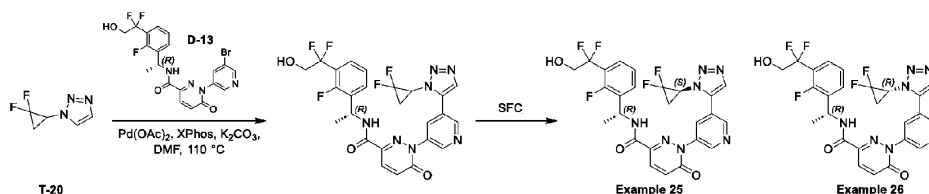
[1219] DMF (4 mL) 중의 중간체 D-12 (100 mg, 206.09 μmol) 및 중간체 T-20 (89.72 mg, 618.26 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9.25 mg, 41.22 μmol), K_2CO_3 (56.97 mg, 412.18 μmol) XPhos (39.30 mg, 82.44 μmol) 용액을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 분위기 하에 110 °C에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 여액을 물 (5 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (5 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM) 로 정제하여 화합물 1-[5-[3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (35 mg, 27.72% 수율, 89.69% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 550.0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[1220] 단계 2: 1-[5-[3-[(1S)-2,2-디플루오로사이클로프로필]트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드, 1-[5-[3-[(1R)-2,2-디플루오로사이클로프로필]트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1221] 1-[5-[3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)-트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (35 mg, 63.70 μmol)를 SFC 분리(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm $\times$ 30mm, 10 μm); 이동상: $[\text{CO}_2$ - EtOH (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)]); B%: 40%, isocratic elution mode)를 이용하여 추가 정제하였다. SFC 분석을 통해 두개의 피크를 확인하였다. 첫 번째 피크 ($R_t = 0.838$ 분)에서 확인된 화합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 후 MeCN (5 mL)와 물 (10 mL)을 첨가하고 용매를 동결건조기로 건조하여 실시예 23의 화합물 (10.4 mg, 28.81% 수율, 96.96% 순도)를 연한 황색 고체로서 수득하였다. 두 번째 피크 ($R_t = 1.146$ 분)에서 확인된 화합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 후 MeCN (5 mL)와 물 (10 mL)을 첨가하고 용매를 동결건조기로 정제하여 실시예 24의 화합물 (14 mg, 39.80% 수율, 99.50% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

- [1222] 실시예 23 화합물: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 1.51 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 550.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1223] 실시예 24 화합물: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.51 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 550.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1224] 실시예 25 및 26: 1-[5-[3-[(1S)-2,2-디플루오로사이클로프로필]트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 및 1-[5-[3-[(1R)-2,2-디플루오로사이클로프로필]트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1225]



- [1226] 단계 1: 1-[5-[3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성
- [1227] 중간체 T-20과 D-13을 이용하여 실시예 33의 단계 1과 동일한 방법으로 합성하여 1-[5-[3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (32 mg, 12.32% 수율, 100% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 562.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1228] 단계 2: 1-[5-[3-[(1S)-2,2-디플루오로사이클로프로필]트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 및 1-[5-[3-[(1R)-2,2-디플루오로사이클로프로필]트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성
- [1229] 1-[5-[3-(2,2-디플루오로사이클로프로필)트리아졸-4-일]-3-피리딜]-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-피리다

진-3-카복사미드 (32 mg, 56.99 μ mol)를 SFC 분리(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm, 10 μ m); 이동상: [CO₂- EtOH (0.1% NH₃H₂O)]; B%: 45%, isocratic elution mode)를 이용하여 추가 정제하였다. SFC 분석을 통해 두개의 피크를 확인하였다. 첫 번째 피크 (R_t = 1.545 분)에서 확인된 화합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 후 MeCN (5 mL)와 물 (10 mL)를 첨가하고 용매를 동결건조기로 정제하여 실시예 25의 화합물 (9.9 mg, 30.94% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. 두 번째 피크 (R_t = 1.717 분)에서 확인된 화합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 후 MeCN (5 mL)와 물 (10 mL)를 첨가하고 용매를 동결건조기로 건조하여 실시예 26의 화합물 (11.2 mg, 35.00% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. 실시예 25와 실시예 26 화합물들의 디플루오로사이클로프로필 트리 아졸의 절대입체화학 구성 S 와 R은 임의로 정하였다.

[1230] 실시예 25 화합물: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 3.98 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 562.2 [M+H]⁺.

[1231] 실시예 26 화합물: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (dt, J = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 562.2 [M+H]⁺.

[1232]

[1233] [실험예]

[1234] 실험예 1: SOS 촉매화된 뉴클레오타이드 교환 에세이 (SOS-catalyzed nucleotide exchange assay)

[1235] SOS1 활성은 KRAS^{G12D}의 SOS1-매개 GTP 로딩 정량화에 의해 측정하였다. GTP가 로딩된 KRAS^{G12D}는 공여자로써 anti-GST 테르븀 (Cisbio, France) 및 수용자로써 형광 GTP 유사체(EDA-GTP-DY-647P1, [DY-647P1로 표지된 2'/3'-O-(2-아미노에틸-카바모일)구아노신-5'-트리포스페이트(Jena bioscience, Germany)])를 사용하는 HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence)에 의해 검출하였다.

[1236] 분석 완충액은 10 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.05% BSA Fraction V pH 7.0 (Sigma) 및 0.0025%(v/v) Igepal (Sigma)로 구성되어 있다. KRAS^{G12D} 작업 용액은 분석 완충액에 동량의 GST-KRAS^{G12D} (100 nM) 및 항-GST-테르븀 (2 nM; Cisbio, France)을 추가하고 얼음에서 10분 동안 배양하

여 준비하였다. SOS1_{cat} 작업 용액은 분석 완충액에 동량의 $\text{HIS-SOS1}_{\text{cat}}$ (160 nM; Cytoskeleton, US) 및 EDA-GTP-DY-647P1 (200 nM; Jena bioscience, Germany)을 추가하여 준비하였다. 대조군 용액은 GEF-비의존적 GTP 로딩 및 배경 신호를 배제하기 위한 정규화 제어를 위하여 동일한 부피의 EDA-GTP-DY-647P1 및 분석 완충액을 추가하여 준비하였다. 반응 유도를 위해 각 웰에 SOS1_{cat} 작업 용액 또는 대조군 용액을 5 μL 씩 주입하였다. 128 pM에서 10 μM 까지 다양한 농도를 갖는 5 μL 의 화합물을 SOS1_{cat} 작업 용액이 포함된 웰에 첨가하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 SOS1 에 결합시켰다.

[1237] 10 μL 의 $\text{KRAS}^{\text{G12D}}$ 용액을 각 웰에 첨가하고 실온에서 30분 동안 진탕하며 인큐베이션하였다. HTRF는 Thermo Varioskan (여기 334 nm, 방출 665 nm)을 사용하여 측정하였다. 각 억제제의 IC_{50} 은 Graphad Prism을 사용하여 분석하였다.

[1238] 상기 방법으로 측정된 실시예 화합물의 SOS1 억제 활성을 하기 기준으로 평가하여 그 결과를 표 6에 나타내었다.

[1239]

IC_{50} 범위	< 50 nM	50 nM $\leq \text{IC}_{50}$ < 150 nM	≥ 150 nM
등급	A	B	C

NA = Not Applied

[1240] 하기 표 6에 나타낸 바와 같이, 본원 실시예 화합물은 우수한 SOS1 억제 활성을 나타내었다.

[1241] [표6]

실시예 No.	SOS-catalyzed nucleotide exchange assay	실시예 No.	SOS-catalyzed nucleotide exchange assay
1	A	1-68	A
1-1	B	1-69	B
1-2	B	1-70	A
1-3	B	1-71	A
1-4	B	1-72	A
1-5	B	2	B
1-6	B	2-1	A
1-7	A	2-2	A
1-8	A	2-3	A
1-9	A	2-4	A
1-10	A	2-5	A
1-11	B	2-6	A
1-12	A	2-7	A

1-13	A	3	C
1-14	C	3-1	B
1-15	A	3-2	B
1-16	B	3-3	A
1-17	B	3-4	B
1-18	A	3-5	B
1-19	C	4	C
1-20	B	5	C
1-21	A	6	B
1-22	C	6-1	B
1-23	A	6-2	A
1-24	A	6-3	A
1-25	A	6-4	A
1-26	B	6-5	NA
1-27	B	6-6	NA
1-28	NA	6-7	A
1-29	B	6-8	A
1-30	C	6-9	A
1-31	NA	7	A
1-32	NA	7-1	B
1-33	NA	7-2	B
1-34	B	7-3	B
1-35	B	7-4	A
1-36	A	8	A
1-37	B	9	A
1-38	B	10	B
1-39	A	11	A
1-40	A	12	B
1-41	A	13	B
1-42	A	14	A

1-43	A	15	A
1-44	NA	16	NA
1-45	NA	17	NA
1-46	B	18	NA
1-47	NA	19	A
1-48	C	20	A
1-49	B	20-1	A
1-50	A	20-2	A
1-51	A	20-3	A
1-52	A	20-4	A
1-53	A	20-5	B
1-54	A	20-6	A
1-55	A	20-7	A
1-56	A	20-8	A
1-57	A	20-9	A
1-58	A	20-10	A
1-59	A	20-11	A
1-60	A	20-12	A
1-61	B	21	A
1-62	B	22	A
1-63	B	23	B
1-64	C	24	B
1-65	C	25	A
1-66	B	26	A
1-67	A		

[1242]

[1243] 실험예 2: KRAS^{G12C}와 SOS1의 단백질-단백질 상호결합 억제 에세이 (KRAS^{G12C}::SOS1 protein-protein interaction (PPI) inhibition assay)

[1244] SOS1과 KRAS^{G12C}의 단백질-단백질 상호결합은 CISBIO사의 KRAS G12C/SOS1 binding kit (64KRASG12PEH, CISBIO, FRANCE)을 이용하여 제조사의 에세이 방법에 따라 검출하였다. 간략히 설명하면, 억제제 시료의 최대 농도를 3 μ M로

하여 1/3씩 7회 희석하고 총 8개 농도의 시료를 준비하였다. HTRF(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 전용 96-well 저용량 백색 플레이트(66PL96005, CISBIO, FRANCE)에 각각의 농도별로 준비된 2 μ l의 억제제 시료와 제조사에 서 제공된 희석용액으로 희석된 5 μ l의 Tag1 표지 KRAS^{G12C} 단백질과 GTP 혼합 용액, 5 μ l의 Tag2 표지 SOS1 단백질을 혼합하고, 동일 비율로 혼합된 8 μ l의 항 Tag1 KRAS^{G12C} XL665 (HTRF 수용자) 표지 항체와 항 Tag2 SOS1 Terbium cryptate (HTRF 공여자) 표지 항체 희석용액을 넣어 상온에서 2시간 배양하였다. 이 후, 항체에서 발생된 HTRF신호는 Thermo Varioskan 다용도 플레이트 신호검출기를 사용하여 측정하고, 결과값은 아래와 같이 665 nm와 620 nm에서 방출되는 신호의 비율로 산출하였다.

[1245] 결과값 = $10^4 \times 665 \text{ nm 신호} / 620 \text{ nm 신호}$

[1246] 각 억제제의 IC₅₀ 값은 세 번의 반복 실험된 결과값을 이용하여 Graphad Prism 9.0 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[1247] 상기 방법으로 측정된 실시예 화합물의 SOS1과 KRAS^{G12C} 간 상호결합 억제도를 하기 기준으로 평가하여 그 결과를 표 7에 표기하였다.

[1248]	IC ₅₀ 범위	< 50 nM	50 nM ≤ IC ₅₀ < 150 nM	≥ 150 nM
	등급	A	B	C

NA = Not Applied

[1249] [표7]

실시예 No.	KRAS G12C::SOS1 PPI	실시예 No.	KRAS G12C::SOS1 PPI
1	A	1-68	A
1-1	A	1-69	A
1-2	B	1-70	NA
1-3	B	1-71	NA
1-4	A	1-72	NA
1-5	B	2	B
1-6	A	2-1	A
1-7	A	2-2	A
1-8	B	2-3	A
1-9	A	2-4	A
1-10	B	2-5	A
1-11	B	2-6	A
1-12	B	2-7	A

1-13	A	3	C
1-14	C	3-1	C
1-15	A	3-2	B
1-16	B	3-3	A
1-17	C	3-4	B
1-18	A	3-5	B
1-19	C	4	C
1-20	C	5	C
1-21	A	6	B
1-22	B	6-1	C
1-23	A	6-2	B
1-24	A	6-3	A
1-25	B	6-4	B
1-26	B	6-5	B
1-27	B	6-6	B
1-28	C	6-7	A
1-29	A	6-8	A
1-30	C	6-9	A
1-31	B	7	A
1-32	C	7-1	B
1-33	C	7-2	A
1-34	A	7-3	A
1-35	B	7-4	A
1-36	B	8	A
1-37	B	9	B
1-38	A	10	B
1-39	A	11	B
1-40	A	12	C
1-41	A	13	C
1-42	A	14	B

1-43	A	15	A
1-44	C	16	C
1-45	B	17	C
1-46	B	18	C
1-47	C	19	A
1-48	C	20	A
1-49	A	20-1	B
1-50	A	20-2	A
1-51	B	20-3	A
1-52	B	20-4	B
1-53	A	20-5	B
1-54	B	20-6	A
1-55	A	20-7	A
1-56	A	20-8	A
1-57	B	20-9	A
1-58	A	20-10	A
1-59	B	20-11	A
1-60	A	20-12	A
1-61	A	21	A
1-62	A	22	A
1-63	B	23	B
1-64	C	24	C
1-65	B	25	A
1-66	A	26	A
1-67	B		

[1250]

[1251] 실험예 3: 암 세포 성장 억제 평가

[1252] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358을 96-웰 세포배양 플레이트 (U-shape clear bottom plate, SPL 34896) 한 웰당 100 μ l의 세포배양액(RPMI1640 with L-glutamine (300mg/L), 10% fetal bovine serum (FBS), 1% P/S)에 약 2000개의 세포가 포함될 수 있게 분주하고, 1300 RPM으로 3분간 원심분리한 후 37°C 및

5% 이산화탄소의 조건 하에서 72 시간 배양하였다. 3차원 형태의 세포 스페로이드 (cell spheroid) 가 형성되면, 각 화합물을 웰 당 최종 농도가 0.002 μM 0.005 μM , 0.014 μM , 0.041 μM , 0.12 μM , 0.37 μM , 1.11 μM , 3.33 μM 및 10 μM 이 되도록 처리하여 5일간 37°C 및 5% 이산화탄소의 조건으로 배양하였다. 이후 세포를 배양시킨 플레이트를 10 분간 상온에 적응시킨 후, 50 μL 의 CellTiter-Glo® 3D Cell Viability Assay (PROMEGA, G9683) 용액을 분주하고 30분간 300 RPM의 속도로 수평교반기에서 반응시켜 세포 용해를 유도하였다. 각각의 교반 용액 중 150 μL 를 취하여 새로운 흰색 96-웰 세포배양 플레이트 (Nunc™ MicroWell™ 96-Well, Nunclon Delta-Treated, Flat-Bottom Microplate, 136101)에 옮겨 담고, Varioskan™ LUX 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 발광 세기를 측정하였다. 이후, 측정된 값을 근거로, 시험물질을 처리하지 않은 웰의 최종 세포밀도 값을 100%로 하였을 때 각 화합물을 처리한 웰의 세포 성장 정도를 산출하였다.

[1253] 상기 방법으로 측정된 실시예 화합물의 암 세포 성장 억제 평가능을 하기 기준으로 평가하여 그 결과를 표 8에 표기하였다.

IC ₅₀ 범위	$\leq 1 \mu\text{M}$	$1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 3 \mu\text{M}$	$> 3 \mu\text{M}$
등급	A	B	C

NA = Not Applied

[1255] [표8]

실시예 No.	H358 cell viability	실시예 No.	H358 cell viability
1	A	1-68	NA
1-1	A	1-69	NA
1-2	A	1-70	NA
1-3	NA	1-71	NA
1-4	C	1-72	NA
1-5	A	2	A
1-6	C	2-1	A
1-7	A	2-2	NA
1-8	NA	2-3	A
1-9	A	2-4	A
1-10	NA	2-5	A
1-11	A	2-6	A
1-12	A	2-7	C
1-13	NA	3	NA

1-14	NA	3-1	NA
1-15	A	3-2	A
1-16	A	3-3	NA
1-17	A	3-4	NA
1-18	NA	3-5	NA
1-19	NA	4	C
1-20	C	5	NA
1-21	NA	6	A
1-22	A	6-1	NA
1-23	A	6-2	A
1-24	A	6-3	A
1-25	A	6-4	A
1-26	A	6-5	NA
1-27	NA	6-6	NA
1-28	NA	6-7	A
1-29	A	6-8	NA
1-30	NA	6-9	NA
1-31	NA	7	A
1-32	NA	7-1	A
1-33	C	7-2	A
1-34	NA	7-3	A
1-35	NA	7-4	A
1-36	NA	8	NA
1-37	C	9	NA
1-38	NA	10	NA
1-39	A	11	NA
1-40	A	12	NA
1-41	NA	13	NA
1-42	A	14	B
1-43	NA	15	A

1-44	NA	16	NA
1-45	NA	17	NA
1-46	A	18	NA
1-47	NA	19	NA
1-48	NA	20	NA
1-49	NA	20-1	NA
1-50	A	20-2	NA
1-51	NA	20-3	NA
1-52	A	20-4	NA
1-53	A	20-5	NA
1-54	A	20-6	NA
1-55	NA	20-7	NA
1-56	NA	20-8	NA
1-57	NA	20-9	NA
1-58	A	20-10	NA
1-59	NA	20-11	NA
1-60	NA	20-12	NA
1-61	A	21	NA
1-62	A	22	A
1-63	A	23	NA
1-64	B	24	NA
1-65	NA	25	NA
1-66	NA	26	NA
1-67	A		

[1256]

[1257] 실험예 4: 병용투여에 따른 암 세포 성장 억제 평가

[1258] 실시예 화합물과 항암제의 병용 시, KRAS 변이형 또는 EGFR 변이형이 발현된 암 세포의 성장능에 미치는 영향을 확인하였다. KRAS 변이형을 갖는 세포주에서 MEK 저해제 또는 KRAS G12C 저해제와 실시예 화합물의 병용효과 확인을 위하여, KRAS G12D 변이형을 갖는 위암 세포주 SNU1과 췌장암 세포주 KP4, KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358과 췌장암 세포주 MIA PaCa-2, KRAS G12V 변이형을 갖는 대장암 세포주 SW480, KRAS G12S 변이형을 갖는

폐암세포주 A549, KRAS G13D 변이형을 갖는 대장암 세포주 LoVo를 대상으로, 실시예의 화합물과 MEK 저해제 또는 KRAS G12C 저해제와의 병용처리에 따른 세포 성장 억제 효과를 확인하였다. 또한, EGFR 변이형을 갖는 세포주에서 EGFR 저해제와 상기 실시예의 화합물의 병용효과 확인을 위하여, EGFR L858R/T790M 변이형을 갖는 폐암 세포주 H1975와 EGFR Del19 변이형을 갖는 폐암 세포주 HCC827를 대상으로, 실시예의 화합물과 EGFR 저해제 병용처리에 따른 세포 성장 억제 효과를 확인하였다.

[1259] **실험예 4.1: 세포 분주 웰 플레이트 및 시험 용액 준비**

[1260] 액체 질소 탱크에 보관되어 있던 세포주를 꺼내어 37 °C에서 빠르게 녹인 후, 10 배 부피의 세포배양 배지로 희석하고 원심분리하여 냉동보관 배지를 제거하였다. 회수된 세포 펠렛(pellet)을 배양 배지에 잘 섞어서 배양 플라스크에 넣어 37 °C 및 5% 이산화탄소의 조건으로 배양하여 세포를 안정화시켰다. 각각의 세포는 10%(v/v) FBS와 1%(v/v) 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 1640 Medium (1x) 또는 Dulbecco Modified Eagle Medium (DMEM, 1x) 배지에서 배양하였다. 이후, 플라스크로부터 세포를 수득하고 원심분리하여, 배양 배지를 제거하고 PBS(Phosphate Buffered Saline)로 세척한 다음, 다시 원심분리하여 PBS를 제거하였다. 세포를 배양 배지로 1.25×10^4 세포/mL가 되도록 희석하고 384-웰(384-well) 플레이트에 웰 당 40 μ L씩 분주하였다. 또한, 세포를 5×10^4 세포/mL가 되도록 배지로 희석하고 96-웰(96-well) 플레이트에 웰 당 100 μ L씩 분주하였다. 이후 세포가 분주된 플레이트를 37°C 및 5% 이산화탄소의 조건으로 24 시간 배양하였다.

[1261] 실시예 1-2, 실시예 1-1, 실시예 2-5, 실시예 2-4, 실시예 2-7, 실시예 1-24, 실시예 1-8, 실시예 1-21, 실시예 1-5, 실시예 20, 실시예 21, 실시예 1-51, 실시예 6-3, 실시예 9, 실시예 1-69 및 실시예 1-68과 MEK 저해제, KRAS G12C 저해제 및 EGFR 저해제 (INK-128, Sotorasib, Adagrasib, Trametinib, Osimertinib, Lazertinib 등)를 각각 99.5%(v/v) 디메틸설폭사이드 (이하 DMSO)에 10 mM이 되도록 용해시켰다.

[1262] **실험예 4.2: Sotorasib 병용투여에 따른 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존성 평가**

[1263] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358가 분주된 웰 플레이트에 Sotorasib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[1264] Sotorasib, 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5의 시험 용액을 각각 단독 및 Sotorasib과 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μ L씩 가하여 150 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

- [1265] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 1의 그래프를 얻었다.
- [1266] 도 1을 참고하면, Sotorasib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Sotorasib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1267] **실험예 4.3: Sotorasib 병용투여에 따른 췌장암 세포 MIA PaCa-2의 세포 생존성 평가**
- [1268] KRAS G12C 변이형을 갖는 췌장암 세포주 MIA PaCa-2가 분주된 웰 플레이트에 Sotorasib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1269] Sotorasib, 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5의 시험 용액을 각각 단독 및 Sotorasib과 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μ L씩 가하여 150 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1270] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 2의 그래프를 얻었다.
- [1271] 도 2를 참고하면, Sotorasib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Sotorasib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 췌장암 세포 MIA PaCa-2의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1272] **실험예 4.4: Adagrasib 병용투여에 따른 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존성 평가**
- [1273] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358가 분주된 웰 플레이트에 Adagrasib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1274] Adagrasib, 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5의 시험 용액을 각각 단독 및 Adagrasib과 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μ L씩 가하여 150 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1275] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 3의 그래프를 얻었다.
- [1276] 도 3을 참고하면, Adagrasib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Adagrasib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1277] **실험예 4.5: Adagrasib 병용투여에 따른 췌장암 세포 MIA PaCa-2의 세포 생존성 평가**

- [1278] KRAS G12C 변이형을 갖는 췌장암 세포주 MIA PaCa-2가 분주된 웰 플레이트에 Adagrasib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1279] Adagrasib, 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5의 시험 용액을 각각 단독 및 Adagrasib과 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μ L씩 가하여 150 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1280] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 4의 그래프를 얻었다.
- [1281] 도 4를 참고하면, Adagrasib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Adagrasib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 췌장암 세포 MIA PaCa-2의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1282] **실험예 4.6: Trametinib 병용투여에 따른 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존성 평가**
- [1283] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358가 분주된 웰 플레이트에 Trametinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1284] Trametinib, 실시예 1-2, 실시예 1-1, 실시예 2-5, 실시예 2-4 및 실시예 2-7의 시험 용액을 각각 단독 및 Trametinib과 실시예 1-2, 실시예 1-1, 실시예 2-5, 실시예 2-4 및 실시예 2-7 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μ L씩 가하여 150 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1285] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 5a 및 도 5b의 그래프를 얻었다.
- [1286] 도 5a 및 도 5b를 참고하면, Trametinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Trametinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1287] **실험예 4.7: Trametinib 병용투여에 따른 위암 세포 SNU1의 세포 생존성 평가**
- [1288] KRAS G12D 변이형을 갖는 위암 세포주 SNU1이 분주된 웰 플레이트에 Trametinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1289] Trametinib, 실시예 1-2, 실시예 1-1, 실시예 2-5, 실시예 2-4 및 실시예 2-7의 시험 용액을 각각 단독 및 Trametinib과 실시예 1-2, 실시예 1-1, 실시예 2-5, 실시예 2-4 및 실시예 2-7 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰

- 당 50 μL 씩 가하여 150 μL 의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1290] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 6a 및 도 6b의 그래프를 얻었다.
- [1291] 도 6a 및 도 6b를 참고하면, Trametinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Trametinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 위암 세포 SNU1의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1292] **실험예 4.8: Trametinib 병용투여에 따른 대장암 세포 SW480의 세포 생존성 평가**
- [1293] KRAS G12V 변이형을 갖는 대장암 세포주 SW480이 분주된 웰 플레이트에 Trametinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1294] Trametinib, 실시예 1-2, 실시예 1-1, 실시예 2-5, 실시예 2-4 및 실시예 2-7의 시험 용액을 각각 단독 및 Trametinib과 실시예 1-2, 실시예 1-1, 실시예 2-5, 실시예 2-4 및 실시예 2-7 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL 씩 가하여 웰 당 50 μL 의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL 씩 가하여 150 μL 의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1295] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 7a 및 도 7b의 그래프를 얻었다.
- [1296] 도 7a 및 도 7를 참고하면, Trametinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Trametinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 대장암 세포 SW480의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1297] **실험예 4.9: Osimertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H1975의 세포 생존성 평가**
- [1298] EGFR L858R/T790M 변이형을 갖는 폐암 세포주 H1975이 분주된 웰 플레이트에 Osimertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1299] Osimertinib, 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5의 시험 용액을 각각 단독 및 Osimertinib과 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL 씩 가하여 웰 당 50 μL 의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL 씩 가하여 150 μL 의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1300] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 8의 그래프를 얻었다.
- [1301] 도 8을 참고하면, Osimertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Osimertinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H1975의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

- [1302] 실험예 4.10: Osimertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 HCC827의 세포 생존성 평가
- [1303] EGFR Del19 변이형을 갖는 폐암 세포주 HCC827이 분주된 웰 플레이트에 Osimertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1304] Osimertinib, 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5의 시험 용액을 각각 단독 및 Osimertinib과 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μ L씩 가하여 150 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1305] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 9의 그래프를 얻었다.
- [1306] 도 9를 참고하면, Osimertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Osimertinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 HCC827의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1307] 실험예 4.11: Lazertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H1975의 세포 생존성 평가
- [1308] EGFR L858R/T790M 변이형을 갖는 폐암 세포주 H1975이 분주된 웰 플레이트에 Lazertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1309] Lazertinib, 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5의 시험 용액을 각각 단독 및 Lazertinib과 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μ L씩 가하여 150 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1310] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 10의 그래프를 얻었다.
- [1311] 도 10을 참고하면, Lazertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Lazertinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H1975의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.
- [1312] 실험예 4.12: Lazertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 HCC827의 세포 생존성 평가
- [1313] EGFR Del19 변이형을 갖는 폐암 세포주 HCC827이 분주된 웰 플레이트에 Lazertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1314] Lazertinib, 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5의 시험 용액을 각각 단독 및 Lazertinib과 실시예 1-2, 실시예 1-1 및 실시예 2-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처

- 리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL 씩 가하여 150 μL 의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.
- [1315] 시험 용액을 처리한 세포를 실험에 4.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 11의 그래프를 얻었다.
- [1316] 도 11을 참고하면, Lazertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Lazertinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 HCC827의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1317] 실험예 4.13: Alpelisib 병용투여에 따른 유방암 세포 MCF7의 세포 생존을 평가
- [1318] PIK3CA 돌연변이 유방암 세포주 MCF7이 분주된 웰 플레이트에 alpelisib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1319] alpelisib, 실시예 1-2, 실시예 2-5, 실시예 1-24, 실시예 1-8 및 실시예 1-21의 시험 용액을 각각 단독 및 alpelisib과 실시예 1-2, 실시예 2-5, 실시예 1-24, 실시예 1-8 및 실시예 1-21 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL 씩 가하여 웰 당 50 μL 의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였다.
- [1320] 시험 용액을 처리한 세포를 37 $^{\circ}\text{C}$ 및 5% 이산화탄소의 조건으로 72 시간 배양하였다. 이후 세포를 배양시킨 플레이트를 30 분간 상온에 적응시킨 후, 세포 독성을 정량하기 위하여 ATP를의 양을 측정하는 Cell Titer-Glo Reagent (CTG, Promega)를 384-웰 플레이트에 웰 당 50 μL 씩 분주하였다. 2 분 동안 내용물을 혼합하여 세포 용해를 유도하고, 10 분간 발광 신호를 안정화한 후 Varioskan™ LUX 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 발광 세기를 측정하였다. 시험물질을 처리하지 않은 웰의 최종 값을 100% 세포 생존율로 하였을 때, 각 화합물을 처리한 웰의 세포 생존율을 산출하였다.
- [1321] 도 12를 참고하면, alpelisib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, alpelisib과 실시예 화합물을 병용 처리하는 경우 유방암 세포 MCF7의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1322] 실험예 4.14: JDQ443 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존을 평가
- [1323] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 JDQ443 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1324] JDQ443 및 실시예 1-2의 시험 용액을 각각 단독 및 JDQ443와 실시예 1-2의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL 씩 가하여 웰 당 50 μL 의 용액에 JDQ443의 최종 농도가 100 nM 내지 6.1 pM, 실시예 1-2의 최종 농도가 30 μM 내지 13.7 nM이 되도록 처리하였다.
- [1325] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 13의 그래프를 얻었다.
- [1326] 도 13을 참고하면, JDQ443 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, JDQ443와 실시예 화합물을 병용 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

- [1327] 실험예 4.15: TNO155 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가
- [1328] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 TNO155 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1329] TNO155, 실시예 1-2 및 실시예 1-5의 시험 용액을 각각 단독 및 TNO155와 실시예 1-2 및 실시예 1-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μ M 내지 41.1 nM이 되도록 처리하였다.
- [1330] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 14의 그래프를 얻었다.
- [1331] 도 14를 참고하면, TNO155 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, TNO155와 실시예 화합물을 병용 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1332] 실험예 4.16: Cisplatin 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가
- [1333] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 cisplatin 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1334] cisplatin, 실시예 1-2 및 실시예 1-5의 시험 용액을 각각 단독 및 cisplatin과 실시예 1-2 및 실시예 1-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 5 μ M 내지 156 nM이 되도록 처리하였다.
- [1335] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 15의 그래프를 얻었다.
- [1336] 도 15를 참고하면, cisplatin 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, cisplatin과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1337] 실험예 4.17: Rineterkib 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가
- [1338] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 rineterkib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1339] rineterkib, 실시예 1-2 및 실시예 1-5의 시험 용액을 각각 단독 및 rineterkib과 실시예 1-2 및 실시예 1-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 1 μ M 내지 31.3 nM이 되도록 처리하였다.
- [1340] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 16의 그래프를 얻었다.
- [1341] 도 16을 참고하면, rineterkib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, rineterkib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1342] 실험예 4.18: Ulixertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가

- [1343] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 ulixertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1344] ulixertinib, 실시예 1-2 및 실시예 1-5의 시험 용액을 각각 단독 및 ulixertinib과 실시예 1-2 및 실시예 1-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 1 μ M 내지 31.3 nM이 되도록 처리하였다.
- [1345] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 17의 그래프를 얻었다.
- [1346] 도 17을 참고하면, ulixertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, ulixertinib과 실시예 화합물을 병용 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1347] 실험예 4.19: Pralsetinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가
- [1348] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 pralsetinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1349] pralsetinib, 실시예 1-2 및 실시예 1-5의 시험 용액을 각각 단독 및 pralsetinib 과 실시예 1-2 및 실시예 1-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 1 μ M 내지 31.3 nM이 되도록 처리하였다.
- [1350] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 18의 그래프를 얻었다.
- [1351] 도 18을 참고하면, pralsetinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, pralsetinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1352] 실험예 4.20: Repotrectinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가
- [1353] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 repotrectinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1354] repotrectinib, 실시예 1-2 및 실시예 1-5의 시험 용액을 각각 단독 및 repotrectinib 과 실시예 1-2 및 실시예 1-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 1 μ M 내지 31.3 nM이 되도록 처리하였다.
- [1355] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 19의 그래프를 얻었다.
- [1356] 도 19를 참고하면, repotrectinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, repotrectinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1357] 실험예 4.21: Tepotinib 병용투여에 따른 위암 세포 SNU-5의 세포 생존율 평가

- [1358] c-Met 과발현 위암 세포주 SNU-5이 분주된 웰 플레이트에 tepotinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1359] tepotinib 및 실시예 1-2의 시험 용액을 각각 단독 및 tepotinib과 실시예 1-2의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μ M 내지 9.77 nM이 되도록 처리하였다.
- [1360] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 20의 그래프를 얻었다.
- [1361] 도 20을 참고하면, tepotinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, tepotinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 위암 세포 SNU-5의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1362] 실험예 4.22: Bemcentinib 병용투여에 따른 폐암 세포 PC-9의 세포 생존율 평가
- [1363] AXL 발현이 높은 폐암 세포주 PC-9이 분주된 웰 플레이트에 bemcentinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1364] bemcentinib 및 실시예 1-2의 시험 용액을 각각 단독 및 bemcentinib과 실시예 1-2의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μ M 내지 9.77 nM이 되도록 처리하였다.
- [1365] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 21의 그래프를 얻었다.
- [1366] 도 21을 참고하면, bemcentinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, bemcentinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 PC-9의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1367] 실험예 4.23: Alrizomadlin 병용투여에 따른 폐암 세포 A549의 세포 생존율 평가
- [1368] KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암 세포주 A549이 분주된 웰 플레이트에 alrizomadlin 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1369] alrizomadlin 및 실시예 1-2의 시험 용액을 각각 단독 및 alrizomadlin과 실시예 1-2의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μ M 내지 9.77 nM이 되도록 처리하였다.
- [1370] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 22의 그래프를 얻었다.
- [1371] 도 22를 참고하면, alrizomadlin 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, alrizomadlin과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 A549의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1372] 실험예 4.24: Everolimus 병용투여에 따른 대장암 세포 LoVo의 세포 생존율 평가
- [1373] KRAS G13D 변이형을 갖는 대장암 세포주 LoVo가 분주된 웰 플레이트에 everolimus 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

- [1374] everolimus 및 실시예 1-2의 시험 용액을 각각 단독 및 everolimus과 실시예 1-2의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μ M 내지 9.77 nM이 되도록 처리하였다.
- [1375] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.13과 동일한 방법으로 평가하여 도 23의 그래프를 얻었다.
- [1376] 도 23을 참고하면, everolimus 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, everolimus과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 대장암 세포 LoVo의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1377] **실험예 4.25: MRTX1133 병용투여에 따른 폐암 세포 AsPC-1의 세포 생존성 평가**
- [1378] KRAS G12D 변이형을 갖는 폐암 세포주 AsPC-1이 분주된 웰 플레이트에 MRTX1133 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.
- [1379] MRTX1133, 실시예 1-2 및 실시예 1-5의 시험 용액을 각각 단독 및 MRTX1133과 실시예 1-2 및 실시예 1-5 중 하나의 병용(Combi.)으로 96-웰 플레이트에 50 μ L씩 가하여 웰 당 150 μ L의 용액에 MRTX1133의 최종 농도가 100 nM 내지 20 nM이 되고 실시예 화합물은 5 μ M이 되도록 처리하였다.
- [1380] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 4.1과 동일한 방법으로 시험 용액을 단독 또는 병용 처리한 웰의 세포 생존율을 평가하여 도 24의 그래프를 얻었다.
- [1381] 도 24를 참고하면, MRTX1133 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, MRTX1133과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 AsPC-1의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.
- [1382] **실험예 5.1: SynergyScreen™ 병용 농도 결정**
- [1383] KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 384 웰 플레이트에 실시예 1-2의 시험 용액을 웰 당 5 μ L씩 가하여 웰 당 50 μ L의 용액에 물질의 최종 농도가 31.6 μ M 내지 0.00316 μ M이 되도록 처리하였다. 실시예 1-2이 처리된 세포를 37 °C 및 5% 이산화탄소의 조건으로 72 시간 또는 120 시간 배양하였다. 세포 생존율 측정을 위하여 24 μ L의 ATPlite 1Step™ (PerkinElmer) 용액을 각 웰에 처리 후, 2 분간 혼합하고 5 분간 빛을 차단하여 반응시킨 뒤 Envision multilabel reader (PerkinElmer)를 이용하여 발광 신호를 측정하였다. 세포 생존율은 아래와 같은 공식에 따라 결정되었으며, IDBS XLfit 5로 20%의 세포사를 유도하는 실시예 1-2의 농도 (EFFECT₂₀)를 산출하였다. 해당 실험을 통하여 결정된 실시예 1-2의 EFFECT₂₀ 농도는 병용 효과 실험 시, 실시예 1-2의 최종 처리 농도로 적용하였다.
- [1384] $\% \text{ growth} = 100\% \times (\text{luminescence treated wells, } t=\text{end} / \text{luminescence of untreated wells, } t=\text{end}).$

[1385] 실험예 5.2: SynergyScreen™ 병용 효능 평가

[1386] 실시예 1-2과 다양한 항암제와의 병용 효과를 확인하기 위하여 세포독성 항암제 및 표적 항암제를 포함하는 총 42 종의 항암제를 평가에 사용하였다(표 9). KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 384 웰 플레이트에 대하여, 배양 시간이 72 시간인 경우 실시예 1-2의 최종 농도를 1854 nM로 처리하였으며, 배양 시간이 120 시간인 경우 실시예 1-2을 최종 농도 652 nM로 각각 처리하였다. 실시예 1-2 처리 후, 병용 항암제를 웰 당 50 μ L의 용액에 각 물질의 최종 농도가 31.6 μ M 내지 0.00316 μ M이 되도록 처리하였다. 시험 용액을 처리한 세포를 37 °C 및 5% 이산화탄소의 조건으로 표 9에 표시된 배양 시간동안 배양하였다. 세포 생존율 측정을 위하여 24 μ L의 ATPlite 1Step™ (PerkinElmer) 용액을 각 웰에 처리 후, 2 분간 혼합하고 5 분간 빛을 차단하여 반응시킨 뒤 Envision multilabel reader (PerkinElmer)를 이용하여 발광 신호를 측정하였다. 세포 생존율은 실험예 4.1과 동일한 방법을 통하여 결정하였으며, 병용 처리 효과는 병용 항암제 또는 실시예 1-2 단독 처리군의 세포 생존율과 병용 처리 시 세포 생존율을 비교하여 평가하였다.

[1387] 병용 항암제 단독 사용 시 세포 생존율(%) 대비 실시예 1-2과 병용 시 세포 생존율(%)의 저하량(세포사 증가량)으로부터 시너지 1(식 1)을 결정하고, 시너지 1과 실시예 1-2 단독 사용 시 세포사율(%)의 차이를 시너지 2(식 2)로 결정하였다.

[1388] [식 1]

[1389] $\text{시너지 1(\%)} = \text{병용 항암제 단독 사용 시 세포 생존율(\%)} - \text{실시예 화합물 병용 시 세포 생존율(\%)}$

[1390] [식 2]

[1391] $\text{시너지 2(\%)} = \text{시너지 1(\%)} - \text{실시예 화합물 단독 사용 시 세포사율(\%)}$

[1392] 실시예 1-2과의 병용 처리에 의하여 병용 항암제 단독 대비 시너지가 50% 이상인 경우 “++++”, 50% 미만 30% 이상인 경우 “+++”, 30% 미만 10% 이상인 경우 “++”, 10% 미만인 경우 “+”로 표시하고, 이를 도 25a 내지 도 26c에 나타내었다.

[1393] [표9]

No.	항암제	타겟/작용기전	배양 시간 (h)	용량 (log M)		시너지 1	시너지 2
				항암제	Ex. 1-2		
1	Paclitaxel	타산 유도체	72	-9.0	-5.9	++	++
2	Cytarabine	항대사물질	72	-8.5	-5.9	++	-
3	Palbociclib	CDK4/6 억제	72	-8.5	-5.9	++	-
4	Nintedanib	신생혈관 형성 억제 또는	72	-6.0	-5.9	++	++

		FGFR1/FGFR 2/FGFR3 억제					
5	Regorafenib	신생혈관 형성 억제	72	-8.5	-5.9	++	+
6	SN-38	TOP1 억제	72	-10.5	-5.9	++	-
7	Doxorubicin	TOP2 억제	72	-9.0	-5.9	++++	++
8	Niraparib	PARP 억제	72	-8.5	-5.9	++	-
9	JQ1	BET 억제	120	-8.5	-6.3	++	-
10	NVP-ADW742	IGF1/2 또는 IGF1-R 억제	72	-8.5	-5.9	++	-
11	duvelisib	PIK 억제	72	-7.0	-5.9	++	+
12	Gefitinib	EGFR 억제	72	-7.0	-5.9	+++	++
13	Irbinitinib (tucatinib)	ErbB2(HE R2) 억제	72	-6.5	-5.9	++	++
14	Neratinib	HER2, E GFR 억제	72	-9.0	-5.9	+++	++
15	Alectinib	ALK 억제	72	-6.0	-5.9	++	-
16	Cobimetinib	MEK 억제	72	-8.0	-5.9	+++	++
17	Imatinib	BCR-A BL 억제	72	-8.5	-5.9	++	+
18	Dasatinib		72	-8.0	-5.9	+++	++
19	Dabrafenib	mutBRAF 억제	72	-8.5	-5.9	++	+
20	Sorafenib	pan-RAF	72	-8.5	-5.9	++	+
21	AT-7519	CDK9 억제	72	-8.5	-5.9	++	-
22	danusertib	pan Aurora	72	-7.0	-5.9	+++	+
23	ibrutinib	BTK	72	-8.0	-5.9	+++	+
24	MK-1775	WEE1	72	-7.0	-5.9	++	++
25	methotrexate	DHFR	72	-7.5	-5.9	++	+++
26	AMG-900	pan Aurora	72	-8.0	-5.9	+++	++
27	BIIB021	HSP90	72	-9.5	-5.9	+++	+
28	6-thioguanine	purine anti metabolite	72	-7.0	-5.9	+++	+

29	reversine	A3AR 길항, pan-aur ora 억제	120	-8.0	-6.3	++	+
30	MLN-7243	ubiquitin E 1 enzyme	120	-7.5	-6.3	++	+
31	ABT-737	Bcl-2	72	-7.0	-5.9	+++	++
32	MK-5108	Aurora A	72	-7.5	-5.9	++	++
33	GSK-343	EZH2/ARID1A	120	-8.5	-6.3	++	-
34	2-D08	SUMOylation	120	-6.0	-6.3	+++	+
35	SCH-900776	Chk1	72	-7.5	-5.9	++	+
36	entinostat	HDAC1, HDAC3	72	-7.5	-5.9	++	-
37	ruxolitinib	JAK1/2	72	-6.0	-5.9	++	+
38	carfilzomib	proteasome	72	-9.0	-5.9	++	-
39	apitolisib	PI3K $\alpha/\beta/\delta/\gamma$	72	-8.5	-5.9	+++	+
40	ipatasertib	Akt	72	-8.0	-5.9	++	+
41	prednisolone	GR	72	농도의 존적 변화 없음	-5.9	NA	NA
42	volasertib	PLK1	72	-8.0	-5.9	++	-

[1394] 표 9 및 도 25a 내지 도 26c를 참고하면, 기존 항암제와 실시예의 화합물을 병용할 경우, 기존 항암제 및 실시예 화합물을 각각 단독 사용할 때의 세포 사멸율의 단순합보다 높은 세포 사멸율이 나타났다. 즉, 실시예의 화합물은 항암제와 병용할 경우 상승된 항암 활성을 나타낼 수 있다.

[1395]

[1396] 본 발명의 특정 양상, 실시양태 또는 실시예와 관련하여 기재된 임의의 특징, 특성, 화합물, 화합물 모이어티 또는 숫자는 적합한 경우 본원에 기술된 임의의 다른 양상, 실시양태 또는 실시예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 개시된 모든 특징, 또는 방법 또는 공정의 각 단계는 이러한 특징 및/또는 단계가 상호 배타적인 조합을 구성하는 경우를 제외하고는 임의로 조합될 수 있다.

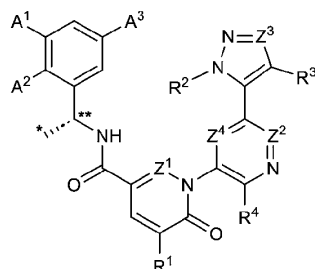
[1397] 본 발명의 특정 실시형태가 본원에서 기술되었지만, 본 발명은 기술된 실시예에 제한되지 않고, 관련 분야의 통상의 기술자가 본원의 개시내용을 기초로 공지

또는 관용 기술을 적용한 임의의 균등물, 변경 또는 사용을 포함하도록 의도된 것으로 이해해야 한다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 I으로 표시되는 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

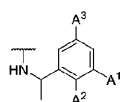
Z^1 및 Z^3 는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

Z^2 는 N 또는 CR^a 이고, Z^4 는 CH이거나; 또는

Z^2 는 CR^a 이고, Z^4 는 N이고;

R^a 는 H, 할로젠, OH, CN, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알콕시, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 디(C_1 - C_6 알킬)아미노, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 티오알콕시, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴이고;

R^1 은 H; D; 할로젠; OH; CN; 하나 이상의 중수소, OH, 옥소(=O) 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; $-NR^A R^B$; $-OR^A$; 부분 불포화 또는 포화 C_3 - C_7 사이클로알킬; 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴; 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴; 또는



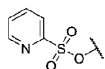
R^A 및 R^B 는 각각 독립적으로 H 또는 R^a 로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

R^2 는 H; 하나 이상의 중수소, OH, C_1 - C_6 알콕시 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3 - C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬이고;

R^{21a} 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 하나 이상의 할로젠, CN, OH, C_1 - C_6 알콕시, 카복시 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; C_1 - C_6 아실; 카복시; C_1 - C_6 알콕시카보닐; 또는 C_1 - C_6 알킬설폰일이고;

R^3 는 H, 할로젠, OH, C_1 - C_6 알콕시, NH_2 , C_1 - C_6 알킬아미노, 디(C_1 - C_6 알킬)아미노, NO_2 또는 CN이고;

R^4 는 H, 할로젠, OH, C_1 - C_6 알콕시, NH_2 , C_1 - C_6 알킬아미노, 디(C_1 - C_6 알킬)아미노, NO_2 또는 CN이고;

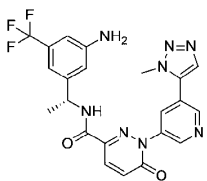
A^1 은 중수소, 할로젠, OH, C_1 - C_3 알콕시,  및 C_1 - C_3 알킬로 구성된

군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 또는 부분 불포화 또는 포화 C_3 - C_7 사이클로알킬이고; 상기 하나 이상의 치환기는 동일하거나 또는 상이한 탄소에 결합할 수 있고, 동일 탄소 원자에 결합된 2개의 C_1 - C_3 알킬은 임의로 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C_3 - C_4 사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

A^2 는 H, 할로젠, OH, CN 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

A^3 는 H, 아미노, C_1 - C_6 알킬아미노 또는 디(C_1 - C_6 알킬)아미노이고;

* 및 **로 표시된 탄소 원자는 하나 이상의 중수소로 임의로 치환되되;

화학식 I의 화합물은  이 아니다.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

R^1 , R^2 및 A^1 중 하나 이상이 중수소를 포함하거나; 및/또는

* 및 **로 표시된 탄소 원자 중 하나 이상이 중수소로 치환되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

Z^4 가 CH인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4] 제3항에 있어서,

Z^2 는 CR^a 이고,

R^a 및 R^4 가 모두 H이거나;

R^a 는 할로젠, OH, CN, C_1 - C_6 알콕시, 아미노, C_1 - C_6 알킬아미노, 디(C_1 - C_6 알킬)아미노, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬, 또는 N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, R^4 는 H 또는 할로젠이거나; 또는

R^a 는 H이고, R^4 는 할로젠인, 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5] 제4항에 있어서,

R^a 는 H, F, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-CH_3$ 또는 이고,

R^4 는 H 또는 F인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6]

제1항에 있어서,

R^2 는 하나 이상의 R^{21a} 로 임의로 치환된, N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 하나 이상의 R^{21b} 로 임의로 치환된 C_3 - C_7 부분 불포화 또는 포화 사이클로알킬이고; 및/또는

R^3 은 할로젠이고,

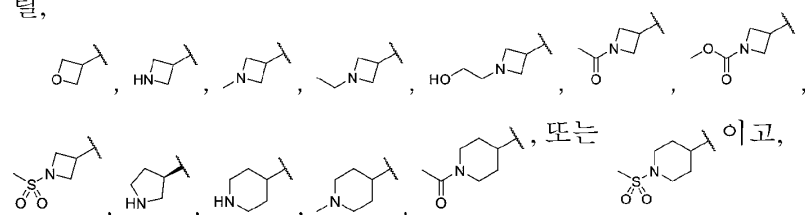
R^{21a} 는 하나 이상의 OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 옥소로 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬; C_1 - C_4 아실; C_1 - C_4 알콕시카보닐; 또는 C_1 - C_4 알킬설폰일이고, R^{21b} 는 할로젠인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 7]

제1항에 있어서,

R^2 는 $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, 사이클로프로필, , 사이클로부

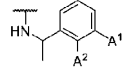
틸,



R^3 은 H 또는 Cl인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 8]

제1항에 있어서,

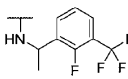
R^1 은 H; D; 할로젠; CN; 하나 이상의 중수소, OH, 옥소(=O) 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 부분 불포화 또는 포화 C_3 - C_7 사이클로알킬; C_6 - C_{10} 아릴; 또는 인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질

체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 9]

제8항에 있어서,

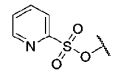
R^1 은 H, D, F, Br, Cl, CN, 메틸, 에틸, CD_3 , CF_3 , $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 사이클로헥센

일, 페닐, 또는  인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체

또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 10]

제1항에 있어서,

A¹은 중수소, 할로젠, OH, C₁-C₃ 알콕시,  및 C₁-C₃ 알킬로 구성된

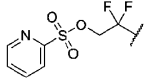
군으로부터 독립적으로 선택된 2개 이상의 치환기로 치환된 C₁-C₆ 알킬;
또는 부분 불포화 또는 포화 C₃-C₇ 사이클로알킬이고; 상기 C₁-C₃ 알킬이
동일 탄소 원자에 2개 결합되는 경우, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-
C₄ 사이클릭 고리를 형성하고,

A²는 H, 할로젠 또는 C₁-C₄ 알킬이고,

A³은 H 또는 아미노인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는
약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 11]

제10항에 있어서,

A¹은 -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CF₂CH₂F, -CF₂CH₂OH, -CF₂CD₂OH, -CF₂CH₂
OCH₃, , , , , , 및 사이클로부텐일로 구

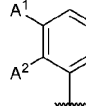
성된 군으로부터 선택되고;

A²는 H, F, Cl 또는 -CH₃인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또
는 약학적으로 허용가능한 염.

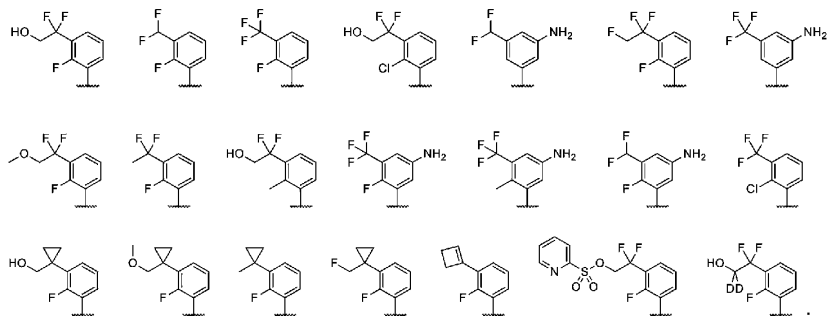
[청구항 12]

제1항에 있어서,

화학식 I 중 A¹ A² A³은 하기 구조로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의



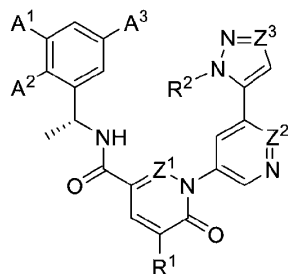
용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:



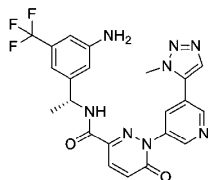
[청구항 13]

제1항에 있어서,

[화학식 I-1]



화학식 I-1의 화합물은 -F 이 아니다.



Z^1 은 N이고, Z^2 는 CH이고, Z^3 는 N 또는 CH이거나;

Z^1 및 Z^2 는 모두 CH이고, Z^3 는 N이거나; 또는

Z^1 및 Z^2 는 모두 N이고, Z^3 은 N 또는 CH인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 15] 제13항에 있어서,

R^1 이 H, 할로젠, CN, C_1 - C_3 알킬 또는 C_3 - C_5 사이클로알킬이고;

R^2 가 임의로 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 - C_3 알킬인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 16] 제13항에 있어서,

A^1 이 F, OH 및 메톡시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 2개 이상의 치환기로 치환된 C_1 - C_3 알킬이고;

A^2 는 H, 할로젠 또는 C_1 - C_3 알킬이고,

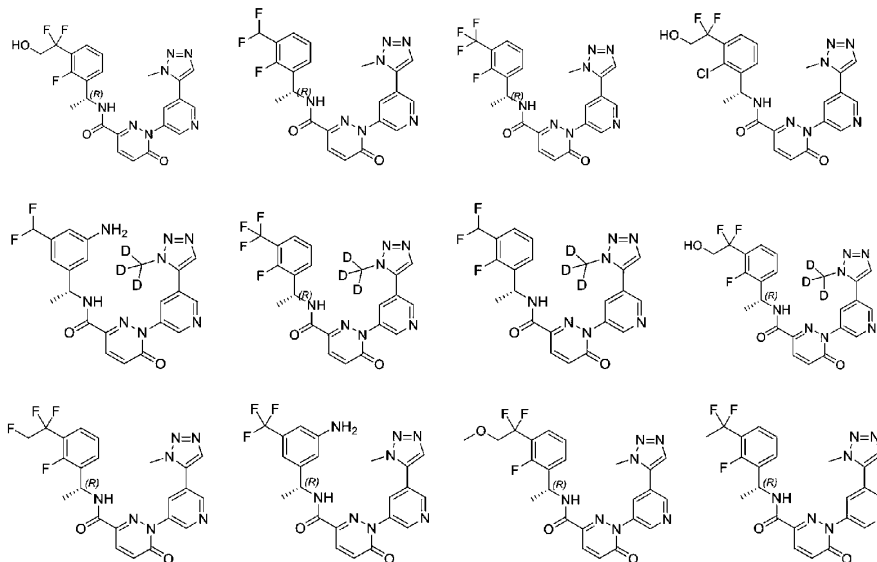
A^3 이 H인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

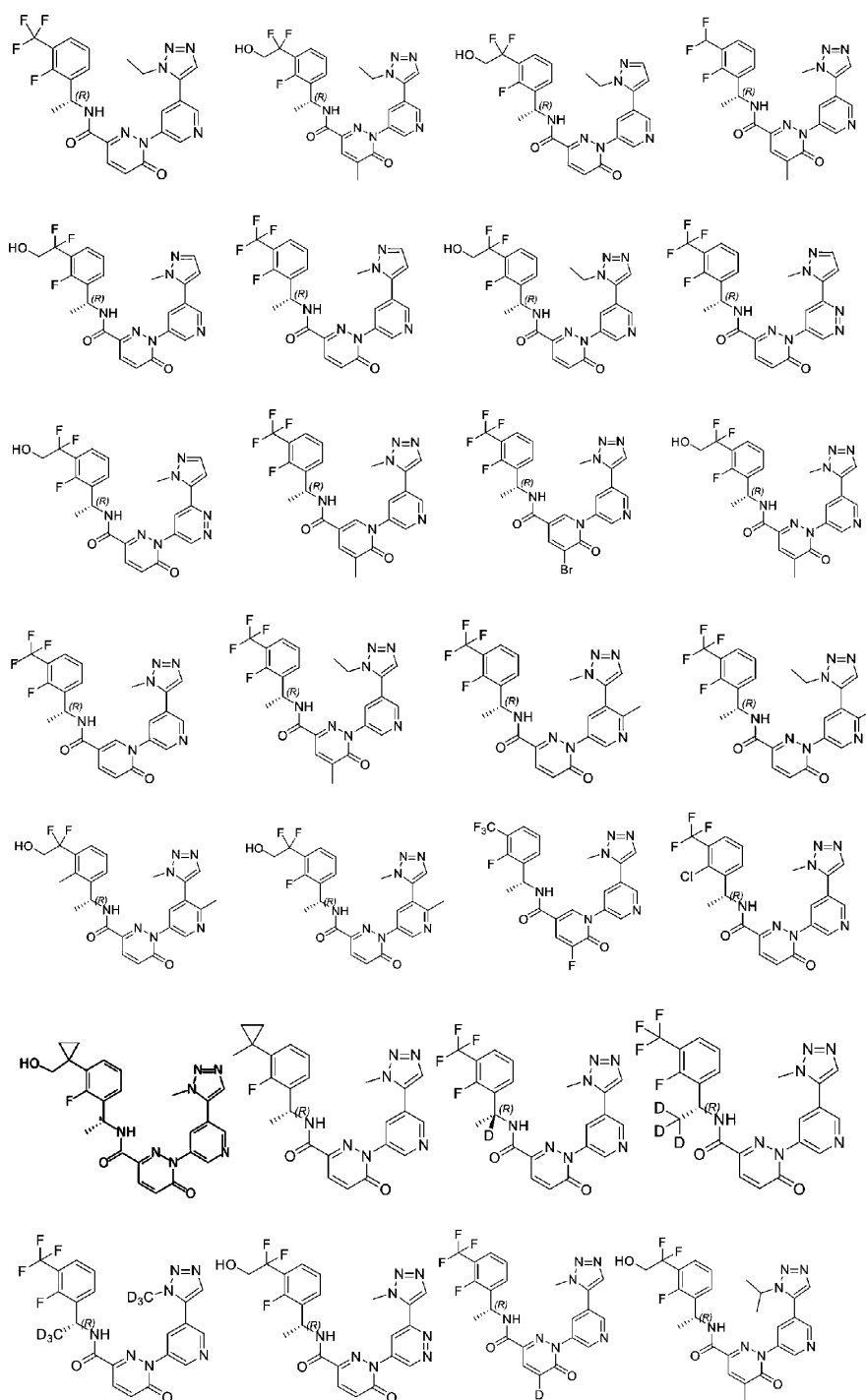
[청구항 17] 제13항에 있어서,

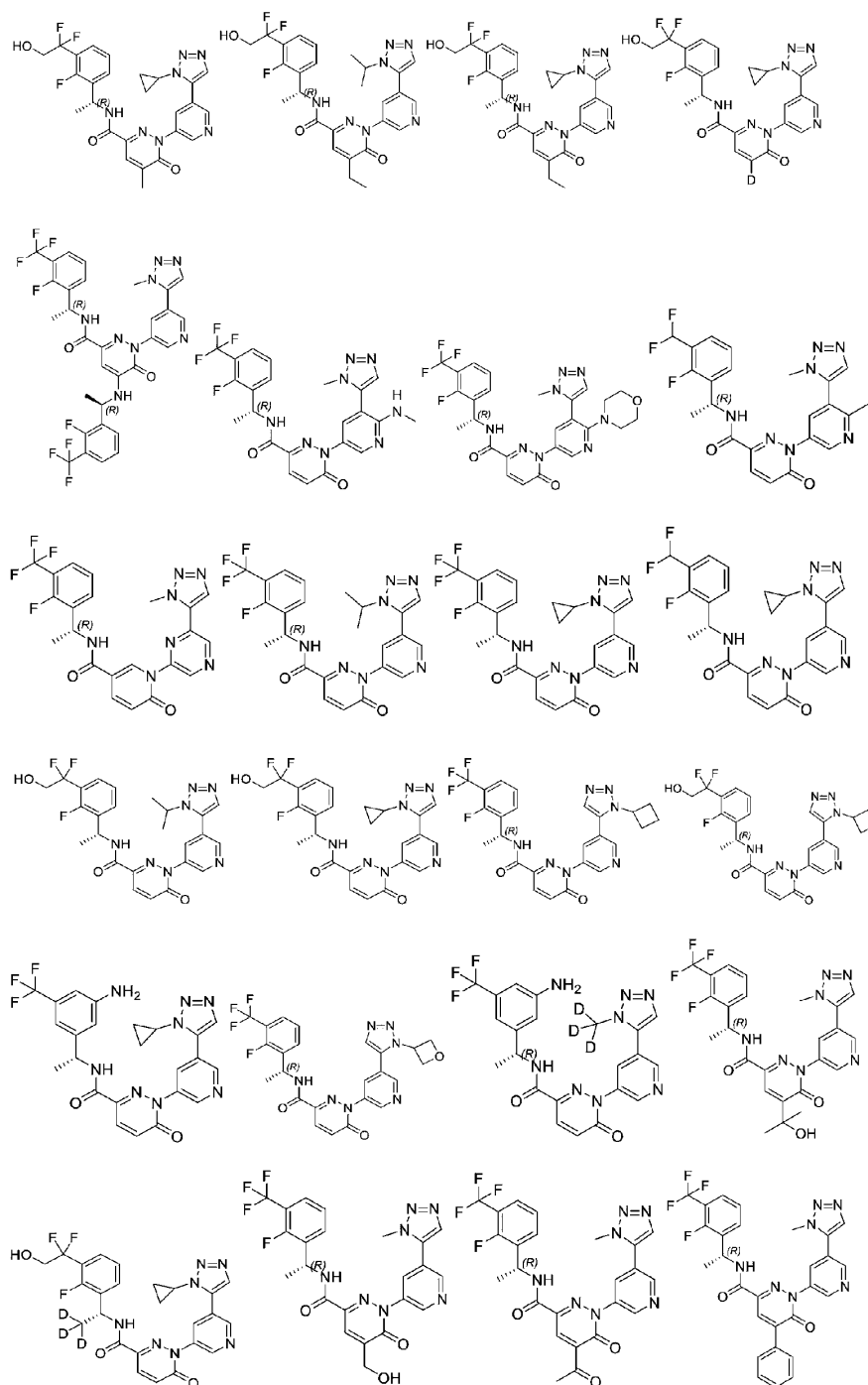
A^1 이 2개 이상의 F로 치환된 C_1 - C_3 알킬이고, A^2 가 H, 할로젠 또는 C_1 - C_3 알킬이고, A^3 가 아미노인 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

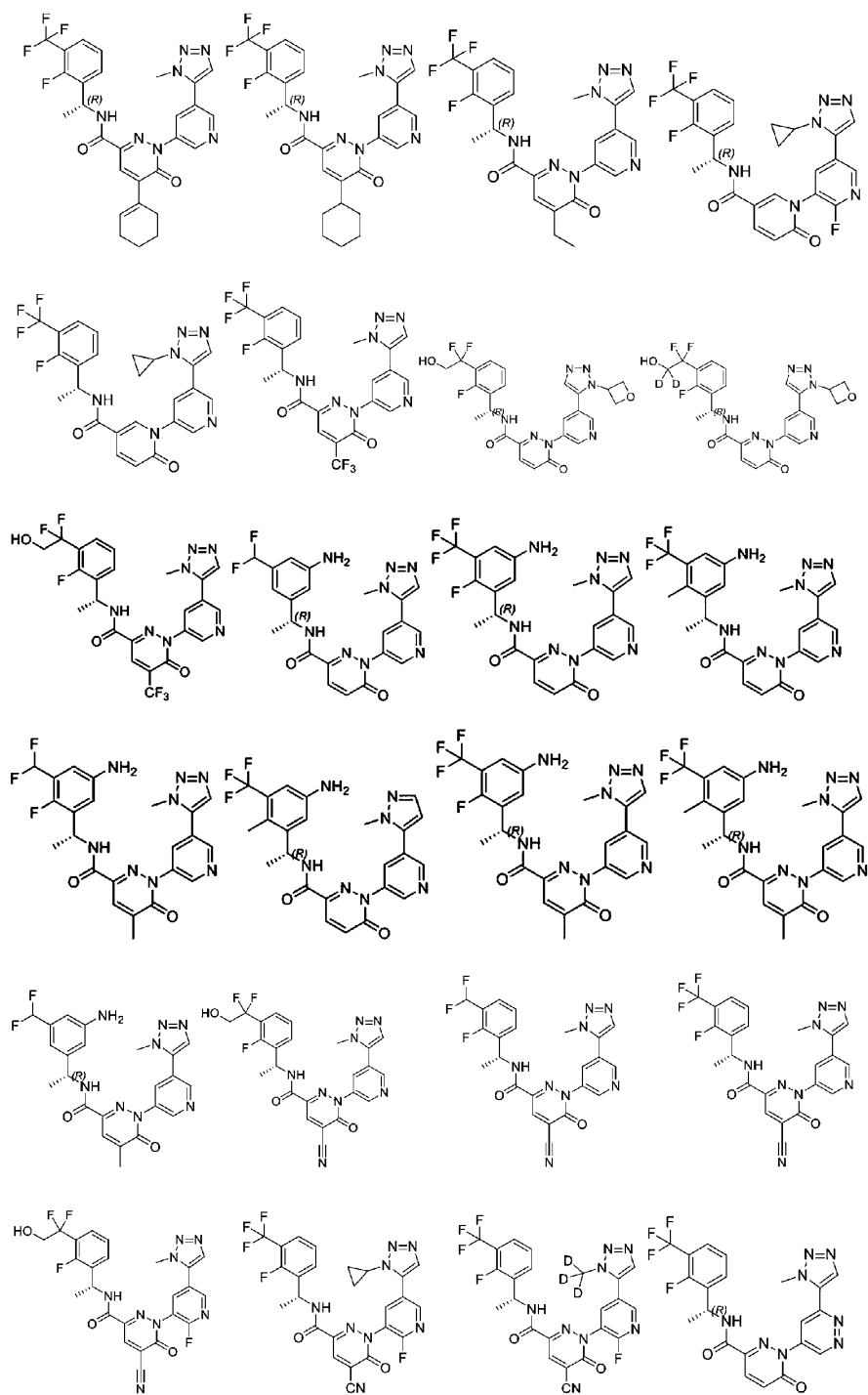
[청구항 18] 제1항에 있어서,

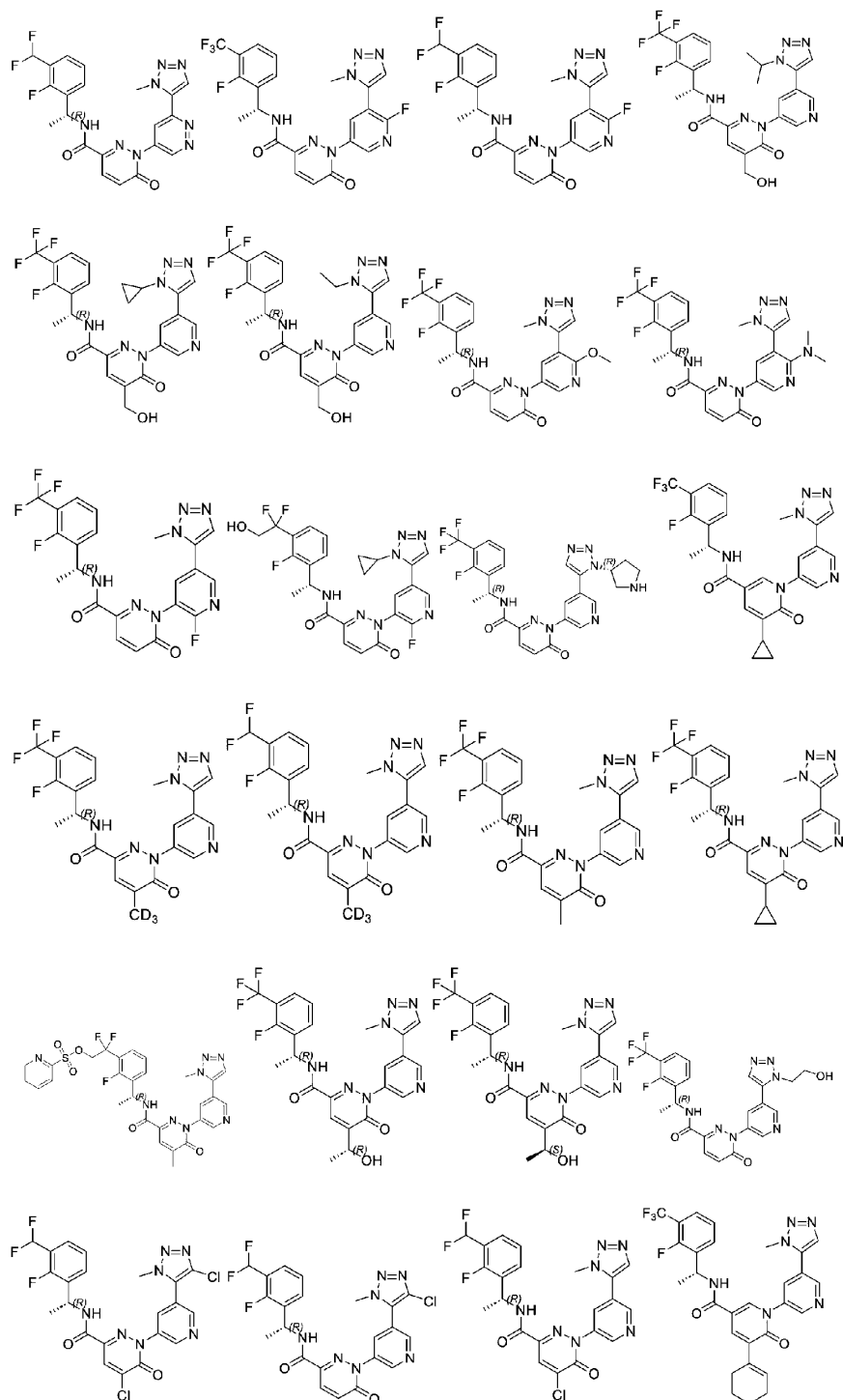
하기 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

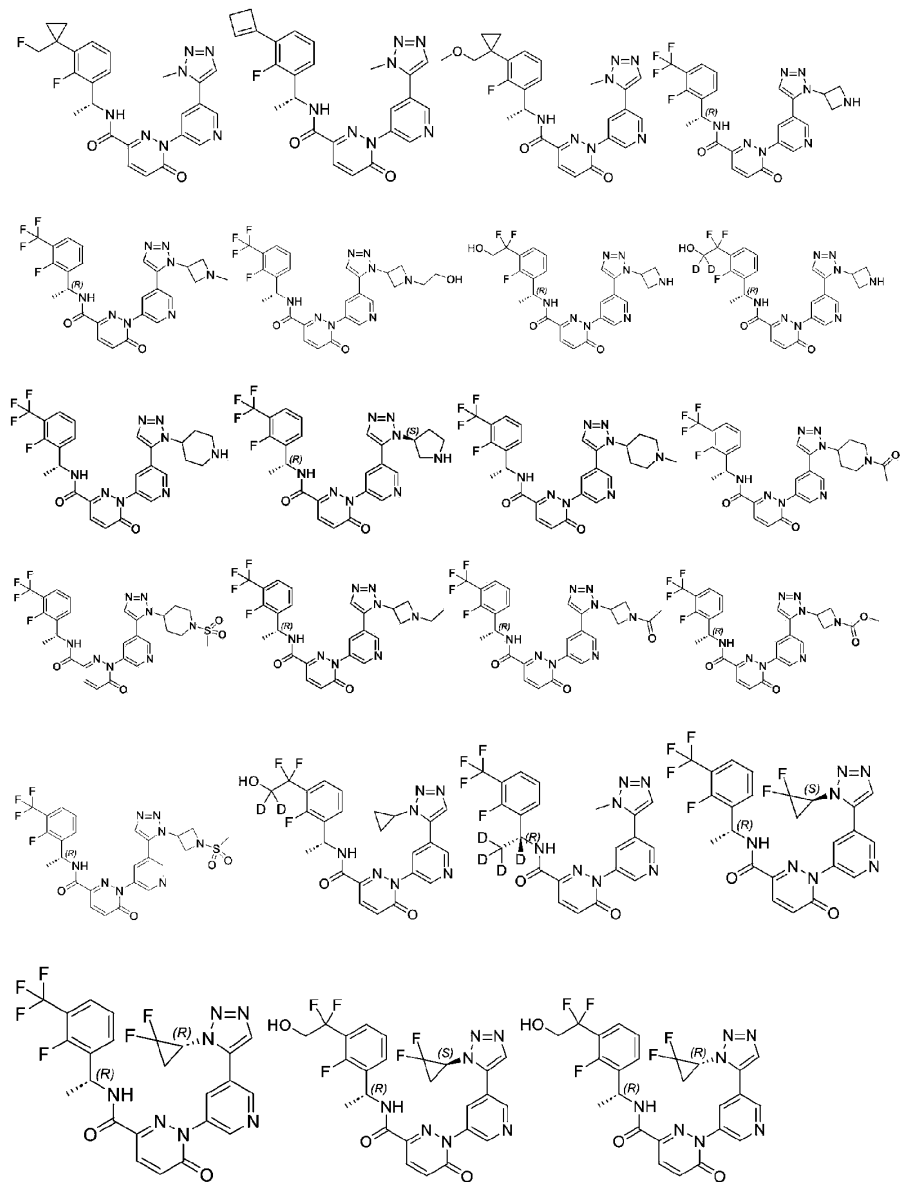












- [청구항 19] 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물.
- [청구항 20] 제19항에 있어서,
SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학 조성물.
- [청구항 21] 제20항에 있어서,
상기 SOS1 매개된 질환이 암 또는 RAS병증인, 약학 조성물.
- [청구항 22] 제21항에 있어서,

상기 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 및 육종으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

- [청구항 23] 제21항에 있어서,
상기 RAS병증이 신경섬유종증 1형(Neurofibromatosis type 1), 누난 증후군(N Noonan Syndrome), 레오파드 증후군, 모세관 기형-뇌동정맥 기형 증후군(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome), 코스텔로 증후군(Costello Syndrome), CFC 증후군(Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome), 레기우스 증후군(Legius Syndrome) 및 유전성 치은 섬유증(Hereditary gingival fibromatosis)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.
- [청구항 24] 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료하는 방법.
- [청구항 25] SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.
- [청구항 26] SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.