(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0027745
(43) 공개일자 2025년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/5377 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7002206
(22) 출원일자(국제) 2023년06월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/026118
(87) 국제공개번호 WO 2023/250165
국제공개일자 2023년12월28일
(30) 우선권주장
63/355,567 2022년06월24일 미국(US)

(71) 출원인
미라티 테라퓨틱스, 인크.
미국, 뉴저지 08543, 프린스톤, 루트 206 앤 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
막스, 매튜, 아놀드
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
케첨, 존, 마이클
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **SOS1 억제제의 염**

(57) 요 약

본 발명은 세븐리스 선 상동체 1 (SOS1) 활성을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화합물, 제약 조성물 및 사용 방법, 예컨대 본 발명의 화합물 및 제약 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

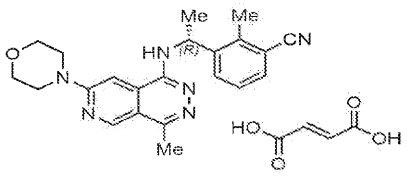
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
스미스, 크리스토퍼, 로널드
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
로슨, 존, 데이비드
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
번스, 에런, 크레이그
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
왕, 샤오룬
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
쿨릭, 스비틀라나
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내
이베탁, 앤소니
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 크레이 코트 3545 미라티 테라퓨틱스, 인크. 내

명 세 서

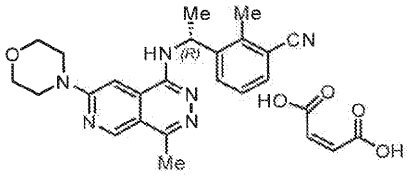
청구범위

청구항 1

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:



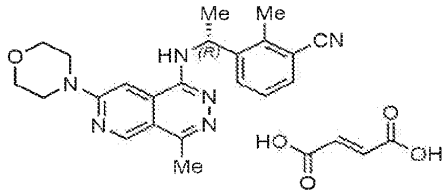
및



.

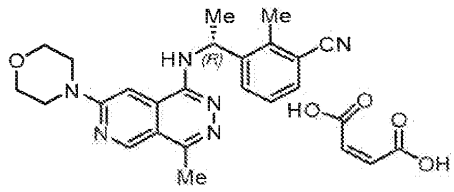
청구항 2

제1항에 있어서, 하기인 화합물.



청구항 3

제1항에 있어서, 하기인 화합물.



청구항 4

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

SOS1 활성의 억제가 요구되는 세포를 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 제4항에 따른 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 SOS1 활성을 억제하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 세포가 RAS 패밀리-구성원 유전자에 활성화 돌연변이를 보유하는 것인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 세포가 SOS1 유전자에 활성화 돌연변이를 보유하는 것인 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 세포가 NF-1 또는 NF-2 유전자에 활성화 돌연변이를 보유하는 것인 방법.

청구항 9

암을 갖는 환자에게 치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 화합물의 치료 유효량이 1일에 약 0.01 내지 300 mg/kg인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 화합물의 치료 유효량이 1일에 약 0.1 내지 100 mg/kg인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 암이 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종 과오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, vip종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 융모성 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장 (선암종, 윌름스 종양 (신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 유선종 종양, 지방종); 간: 간세포암 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포성 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종; 골: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 (송과체종), 다형성 교모세포종, 핍지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막암종 (장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아성 횡문근육종), 난관 (암종); 혈액과: 혈액 (골수성 백혈병 (급성 및 만성), 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종); 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 암이 Ras 패밀리-연관 암인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, Ras 패밀리-연관 암이 KRas, HRas 또는 NRas G12C-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G12D-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G12S-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G12A-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G13D-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G13C-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas Q61X-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas A146T-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas A146V-연관 암 또는 KRas, HRas 또는 NRas A146P-연관 암인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, Ras 패밀리-연관 암이 KRas G12C-연관 암인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, Ras 패밀리-연관 암이 비소세포 폐암 또는 췌장암인 방법.

청구항 17

제9항에 있어서, 암이 SOS1-연관 암인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, SOS1-연관 암이 SOS1 N233S-연관 암 또는 SOS1 N233Y-연관 암인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, SOS1-연관 암이 폐 선암종, 배아성 횡문근육종, 세르톨리 세포 고환 종양 또는 피부의 과립세포 종양인 방법.

청구항 20

제9항에 있어서, 암이 NF-1/NF-2-연관 암인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 세븐리스 선 상동체(Son of sevenless) 1 (SOS1) GTP-매개 뉴클레오티드 교환을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화합물, 그의 염, 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] Ras 패밀리는 v-Ki-ras2 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체 (KRAS), 신경모세포종 RAS 바이러스 종양유전자 상동체 (NRAS) 및 하비 뮤린 육종 바이러스 종양유전자 (HRAS)를 포함하고, 정상 상태 및 암을 포함한 변경된 상태에서 세포 분열, 성장 및 기능을 결정적으로 조절한다 (예를 들어, 문헌 [Simanshu et al. Cell, 2017. 170(1): p. 17-33; Matikas et al., Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 110: p. 1-12] 참조). RAS 단백질은 수용체 티로신 키나제 (RTK)를 포함한 상류 신호에 의해 활성화되고, 신호를 여러 하류 신호전달 경로, 예컨대 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MAPK)/세포외 신호-조절된 키나제 (ERK) 경로로 전달한다. RAS 신호전달의 과다활성화는 RAS 유전자 또는 RAS 경로 내의 다른 유전자에서의 돌연변이 또는 변경의 결과로서 암에서 빈번하게 관찰된다. RAS 및 RAS 신호전달을 억제하는 전략의 확인은 암 및 RAS-조절된 질환 상태의 치료에 유용할 것으로 예측된다.

[0003] RAS 단백질은 불활성 구아노신 디포스페이트 (GDP)-결합된 상태와 활성 구아노신 트리포스페이트 (GTP)-결합된 상태 사이에서 순환하는 구아노신 트리포스파타제 (GTPase)이다. 세븐리스 선 상동체 1 (SOS1)은 GTP에 대한 GDP의 교환을 매개하여 RAS 단백질을 활성화시키는 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF)이다. RAS 단백질은 그의 고유 GTPase 활성을 통해 GTP를 GDP로 가수분해하며, 이는 GTPase-활성화 단백질 (GAP)에 의해 크게 증진된다. GAP 및 GEF를 통한 이러한 조절은 활성화 및 탈활성화가 정상 조건 하에 엄격하게 조절되는 메카니즘이다. 모든 3종의 RAS 단백질 내의 여러 잔기에서의 돌연변이는 암에서 빈번하게 관찰되고, RAS가 우세하게 활성화된 상태로 남아있게 한다 (Sanchez-Vega et al., Cell, 2018. 173: p. 321-337 Li et al., Nature Reviews Cancer, 2018. 18: p. 767-777). 코돈 12 및 13에서의 돌연변이는 가장 빈번하게 돌연변이된 RAS 잔기이고, GAP 단백질 및 RAS의 상호작용을 차단함으로써 GAP-자극된 GTP 가수분해를 방지한다. 그러나, 최근의 생화학적 분석은 이들 돌연변이된 단백질이 그의 내인성 GTPase 활성 및/또는 외인성 GTPase에 대한 부분적 감수성에 기초한 활성화를 위한 뉴클레오티드 순환을 여전히 필요로 한다는 것을 입증하였다. 따라서, 돌연변이체 RAS 단백질은 상류 인자, 예컨대 SOS1 또는 SHP2, RAS 활성화에 요구되는 또 다른 상류 신호전달 분자의 억제에 감수성이다 (Hillig, 2019; Patricelli, 2016; Lito, 2016; Nichols, 2018).

[0004] 포유동물 세포에서 확인된 3가지 주요 RAS-GEF 패밀리는 SOS, RAS-GRF 및 RAS-GRP이다 (Rojas, 2011). RAS-GRF 및 RAS-GRP는 각각 중추 신경계의 세포 및 조혈 세포에서 발현되는 반면, SOS 패밀리는 편재적으로 발현되고, RTK 신호전달을 전달하는 것을 담당한다. SOS 패밀리는 SOS1 및 SOS2를 포함하고, 이들 단백질은 대략 70% 서열 동일성을 공유한다. SOS1은 SOS2의 급속한 분해로 인해 SOS2보다 훨씬 더 활성인 것으로 보인다. 마우스 SOS2 녹아웃은 생존가능한 반면, SOS1 녹아웃은 배아 치사성이다. 타목시펜-유도성 SOS1 녹아웃 마우스 모델을 사용하여 성체 마우스에서 SOS1 및 SOS2의 역할을 조사하였고, SOS1 녹아웃은 생존가능하였지만 SOS1/2 이중 녹

아웃은 생존가능하지 않았음을 입증하였으며 (Baltanas, 2013), 이는 기능적 중복성 및 SOS1의 선택적 억제가 SOS1 - RAS 활성화된 질환의 치료를 위한 충분한 치료 지수를 가질 수 있다는 것을 시사한다.

[0005] SOS 단백질은 성장 인자 수용체 결합된 단백질 2 (GRB2)와의 상호작용을 통해 인산화된 RTK로 동원된다. 형질막으로의 동원은 SOS를 RAS에 매우 근접하게 위치시키고, SOS-매개된 RAS 활성화를 가능하게 한다. SOS 단백질은 뉴클레오티드 교환을 촉진하는 결합 부위를 통해, 뿐만 아니라 GTP-결합된 RAS-패밀리 단백질에 결합하고 SOS의 기능을 증가시키는 알로스테릭 부위를 통해 RAS에 결합한다 (Freedman et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 2006. 103(45): p. 16692-97). 알로스테릭 부위에 대한 결합은 RAS 기질 결합 부위의 입체 폐쇄를 완화시키고, 따라서 뉴클레오티드 교환에 요구된다. 알로스테릭 부위와의 상호작용 후 촉매 부위에서의 활성 입체형태의 보유는 활성화된 상태에서 주요 도메인의 강화된 상호작용으로 인해 단리되어 유지된다. SOS1 돌연변이는 누난 증후군 및 폐 선암종, 배아성 횡문근육종, 세르톨리 세포 고환 종양 및 피부의 과립 세포 종양을 포함한 여러 암에서 발견된다 (예를 들어, 문헌 [Denayer, E., et al., Genes Chromosomes Cancer, 2010. 49(3): p. 242-52] 참조).

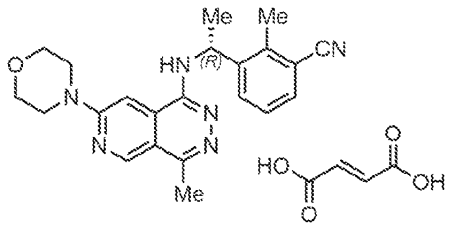
[0006] GTPase-활성화 단백질 (GAP)은 RAS 패밀리 구성원의 낮은 내인성 GTPase 활성을 자극하고, 이에 따라 활성 GTP-결합된 RAS 단백질을 불활성, GDP-결합된 RAS 단백질로 전환시키는 단백질이다 (예를 들어, 문헌 [Simanshu, D.K., Cell, 2017, Ras Proteins and their Regulators in Human Disease] 참조). GEF SOS1에서의 활성화 변경은 암에서 발생하지만, GAP 뉴로피브로민 1 (NF-1) 또는 뉴로피브로민 2 (NF-2)에서의 불활성화 돌연변이 및 기능-상실 변경이 또한 발생하여 SOS1 활성이 반대되지 않고 RAS 단백질을 통한 경로의 하류 활성이 상승되는 상태를 생성한다.

[0007] 따라서, SOS1과 Ras-패밀리 구성원 사이의 상호작용을 차단하는 본 발명의 화합물은 KRas의 활성 GTP-결합된 형태로의 재순환을 방지하고, 따라서 광범위한 암, 특히 Ras 패밀리 구성원-연관 암에 대한 치료 이익을 제공할 수 있다. 본 발명의 화합물은 Ras-연관 암, SOS1-연관 암 및 NF1/NF2-연관 암을 포함한 다양한 형태의 암을 치료하기 위해 세포에서 SOS1-KRas 상호작용을 차단함으로써 KRas의 활성을 음성적으로 조정하는 데 유용할 수 있는 SOS1-KRas 상호작용의 억제제로서 잠재적인 치료 이익을 제공한다.

발명의 내용

[0008] SOS1과 Ras-패밀리 구성원 사이의 상호작용을 차단하고, KRas의 활성 GTP-결합된 형태로의 재순환을 방지할 수 있고, 따라서 특히 Ras-연관 암, SOS1-연관 암 및 NF1/NF2-연관 암을 포함한 광범위한 암에 대한 치료 이익을 제공할 수 있는 새로운 SOS1 억제제를 개발할 필요가 있다.

[0009] 본 발명의 한 측면에서, 하기 화학식에 의해 나타내어진 화합물이 제공된다:

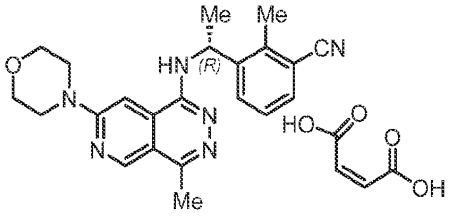


[0010] .

[0011] 푸마레이트 염의 이러한 표현은 또한 푸마르산 모이어티가 탈양성자화되고 MRTX-0902 모이어티가 양성자화되는 염 형태를 도시하고 포함하는 것으로 의도된다.

[0012] 이 화합물은 MRTX-0902의 푸마레이트 염, WO 2021/127429A1의 실시예 12-10의 종이고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0013] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 MRTX-0902의 말레에이트 염을 제공한다:

[0014] 

.

[0015] 말레에이트 염의 이러한 표현은 또한 말레산 모이어티가 탈양성자화되고 MRTX-0902 모이어티가 양성자화되는 염 형태를 도시하고 포함하는 것으로 의도된다.

[0016] 본 발명의 또 다른 측면에서, 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 제공된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 Ras-패밀리 구성원과 SOS1 사이의 회합을 억제함으로써 Ras-패밀리 구성원의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 한 실시양태에서, 접촉은 생체내에서 이루어진다.

[0018] 또한, 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0019] 또한, (a) 암이 Ras-패밀리 구성원 돌연변이 (예를 들어, KRas G12C-연관 암)와 연관된 것으로 결정 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음)하는 단계; 및 (b) 환자에게 치료 유효량의 제공된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0020] 또한, (a) 암이 SOS1 돌연변이 (예를 들어, SOS1-연관 암)와 연관된 것으로 결정 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음)하는 단계; 및 (b) 환자에게 치료 유효량의 제공된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0021] 또한, (a) 암이 NF-1 또는 NF-2 기능-상실 돌연변이 (예를 들어, NF1/NF2-연관 암)와 연관된 것으로 결정 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음)하는 단계; 및 (b) 환자에게 치료 유효량의 제공된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0022] 또한, SOS1의 활성의 억제를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 제공된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에 제공된다.

[0023] 또한, SOS1-연관 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 제공된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 SOS1 억제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 SOS1 활성을 억제하는 화합물, 치료 유효량의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

[0025] 정의

[0026] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 공개는 이들이 본 개시내용과 일치하는 정도로 참조로 포함된다. 용어 및 범위는 달리 명백하게 정의되지 않는 한 그의 일반적으로 정의된 정의를 갖는다.

[0027] 단순화를 위해, 화학적 모이어티는 주로 1가 화학적 모이어티 (예를 들어, 알킬, 아릴 등)로서 전반에 걸쳐 정의되고 지칭된다. 그럼에도 불구하고, 이러한 용어는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명한 적절한 구조적 상황 하에 상응하는 다가 모이어티를 전달하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, "알킬" 모이어티는 일반적으로 1가 라디칼 (예를 들어, CH_3-CH_2-)을 지칭하지만, 특정 상황에서 2가 연결 모이어티가 "알킬"일 수 있고,

이 경우 관련 기술분야의 통상의 기술자는 알킬이 용어 "알킬렌"에 해당하는 2가 라디칼 (예를 들어, $-CH_2-CH_2-$)인 것으로 이해할 것이다. (유사하게, 2가 모이어티가 요구되고 "아릴"인 것으로 언급되는 상황에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 용어 "아릴"이 상응하는 2가 모이어티, 아릴렌을 지칭하는 것으로 이해할 것이다). 모든 원자는 결합 형성을 위해 그의 정상 원자가 수를 갖는 것으로 이해된다 (즉, 탄소의 경우 4, N의 경우 3, O의 경우 2 및 S의 경우 S의 산화 상태에 따라 2, 4 또는 6).

[0028] 본원에 사용된 "KRas G12C"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 시스테인의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯(UniProt)KB/스위스-프롯(Swiss-Prot) P01116: 변이체 p.Gly12Cys에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0029] 본원에 사용된 "KRas G12D"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 아스파르트산의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0030] 본원에 사용된 "KRas G12S"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 세린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Gly12Ser에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0031] 본원에 사용된 "KRas G12A"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 알라닌의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Gly12Ala에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0032] 본원에 사용된 "KRas G13D"는 아미노산 위치 13에서 글리신에 대한 아스파르트산의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Gly13Asp에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0033] 본원에 사용된 "KRas G13C"는 아미노산 위치 13에서 글리신에 대한 시스테인의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Gly13Cys에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0034] 본원에 사용된 "KRas Q61L"은 아미노산 위치 41에서 글루타민에 대한 류신의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Gln61Leu에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0035] 본원에 사용된 "KRas A146T"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 트레오닌의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Ala146Thr에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0036] 본원에 사용된 "KRas A146V"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 발린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Ala146Val에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0037] 본원에 사용된 "KRas A146P"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 프롤린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 KRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01116: 변이체 p.Ala146Pro에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0038] 본원에 사용된 "HRas G12C"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 시스테인의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 HRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Gly12Cys에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0039] 본원에 사용된 "HRas G12D"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 아스파르트산의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 HRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0040] 본원에 사용된 "HRas G12S"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 세린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 HRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Gly12Ser에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0041] 본원에 사용된 "HRas G12A"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 알라닌의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Gly12Ala에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0042] 본원에 사용된 "HRas G13D"는 아미노산 위치 13에서 글리신에 대한 아스파르트산의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 HRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Gly13Asp에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0043] 본원에 사용된 "HRas G13C"는 아미노산 위치 13에서 글리신에 대한 시스테인의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 HRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Gly13Cys에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0044] 본원에 사용된 "HRas Q61L"은 아미노산 위치 41에서 글루타민에 대한 류신의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 HRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Gln61Leu에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0045] 본원에 사용된 "HRas A146T"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 트레오닌의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Ala146Thr에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0046] 본원에 사용된 "HRas A146V"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 발린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Ala146Val에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0047] 본원에 사용된 "HRas A146P"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 프롤린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Ala146Pro에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0048] 본원에 사용된 "NRas G12C"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 시스테인의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Gly12Cys에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0049] 본원에 사용된 "NRas G12D"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 아스파르트산의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Gly12Asp에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0050] 본원에 사용된 "NRas G12S"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 세린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Gly12Ser에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0051] 본원에 사용된 "NRas G12A"는 아미노산 위치 12에서 글리신에 대한 알라닌의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 KRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Gly12Ala에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0052] 본원에 사용된 "NRas G13D"는 아미노산 위치 13에서 글리신에 대한 아스파르트산의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Gly13Asp에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0053] 본원에 사용된 "HNRas G13C"는 아미노산 위치 13에서 글리신에 대한 시스테인의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Gly13Cys에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0054] 본원에 사용된 "HRas Q61L"은 아미노산 위치 41에서 글루타민에 대한 류신의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 HRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 HRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01112: 변이체 p.Gln61Leu에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0055] 본원에 사용된 "NRas A146T"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 트레오닌의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은

유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Ala146Thr에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0056] 본원에 사용된 "NRas A146V"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 발린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Ala146Val에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0057] 본원에 사용된 "NRas A146P"는 아미노산 위치 146에서 알라닌에 대한 프롤린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 NRas 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 NRas에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 P01111: 변이체 p.Ala146Pro에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0058] 본원에 사용된 "Ras 패밀리 구성원" 또는 "Ras 패밀리"는 KRas, HRas, NRas 및 그의 활성화 돌연변이체 (위치 G12, G13, Q61 및 A146에서 포함)를 지칭한다.

[0059] 본원에 사용된 "Ras 패밀리-연관 질환 또는 장애"는 활성화 Ras 돌연변이, 예컨대 위치 G12, G13, Q61 또는 A146에서의 것과 연관되거나 또는 그에 의해 매개되거나 또는 그를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. Ras 패밀리-연관 질환 또는 장애의 비제한적 예는 KRas, HRas 또는 NRas G12C-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G12D-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G12S-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G12A-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G13D-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas G13C-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas Q61X-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas A146T-연관 암, KRas, HRas 또는 NRas A146V-연관 암 또는 KRas, HRas 또는 NRas A146P-연관 암이다.

[0060] 본원에 사용된 "SOS1"은 포유동물 세븐리스 선 상동체 1 (SOS1) 효소를 지칭한다.

[0061] 본원에 사용된 "SOS1-연관 질환 또는 장애"는 활성화 SOS1 돌연변이와 연관되거나 또는 그에 의해 매개되거나 또는 그를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. 활성화 SOS1 돌연변이의 예는 SOS1 N233S 및 SOS1 N233Y 돌연변이를 포함한다.

[0062] 본원에 사용된 "SOS1 N233S"는 아미노산 위치 233에서 글루타민에 대한 세린의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 SOS1 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 SOS1에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 Q07889: 변이체 p.Gln233Ser에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0063] 본원에 사용된 "SOS1 N233Y"는 아미노산 위치 233에서 글루타민에 대한 티로신의 아미노산 치환을 함유하는 포유동물 SOS1 단백질의 돌연변이체 형태를 지칭한다. 인간 SOS1에 대한 아미노산 코돈 및 잔기 위치의 할당은 유니프롯KB/스위스-프롯 Q07889: 변이체 p.Gln233Tyr에 의해 확인된 아미노산 서열에 기초한다.

[0064] 본원에 사용된 "SOS1 억제제"는 본원에 기재된 바와 같은 구조에 의해 나타내어진 본 발명의 화합물을 지칭한다. 이들 화합물은 SOS1과 Ras 패밀리 돌연변이체 또는 SOS1 활성화 돌연변이의 상호작용의 전부 또는 일부를 음성적으로 억제하여 Ras 패밀리 구성원 - SOS1 복합체의 뉴클레오티드 교환 활성을 감소 및/또는 조정할 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 "NF-1/NF-2-연관 질환 또는 장애"는 뉴로피브로민 (NF-1) 유전자 또는 뉴로피브로민 2 (NF-2) 유전자에서의 기능-상실 돌연변이와 연관되거나 또는 그에 의해 매개되거나 또는 그를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다.

[0066] 본원에 사용된 "기능-상실 돌연변이"는 코딩된 단백질의 존재, 활성 및/또는 기능의 부분적 또는 완전한 상실을 초래하는 표적 세포 또는 암 세포에서의 단백질을 코딩하는 유전자의 임의의 점 돌연변이(들), 스플라이스 부위 돌연변이(들), 융합, 넌센스 돌연변이 (아미노산이 정지 코돈으로 돌연변이됨), 삽입 및 결실을 포함한 인-프레임 또는 프레임-이동 돌연변이, 및 동형접합 결실을 지칭한다.

[0067] 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 지칭한다.

[0068] 용어 "아세틸"은 $-C(O)CH_3$을 지칭한다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "아실"은 알킬 및 아릴 부분이 본원에 정의된 바와 같은 것인 알킬카르보닐 또는 아릴카르보닐 치환기를 지칭한다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 지방족 기를 지칭한다. 따라서, "알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12} 기를 포괄한다. 알킬 기의 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 지방족 기를 의미한다. 따라서, "알케닐"은 C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12} 기를 포괄한다. 알케닐 기의 예는 비제한적으로 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함한다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 지방족 기를 의미한다. 따라서, "알키닐"은 C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12} 기를 포괄한다. 알키닐 기의 예는 비제한적으로 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함한다.

[0073] "알킬렌", "알케닐렌" 또는 "알키닐렌" 기는 2개의 다른 화학적 기 사이에 위치하며 이를 연결하는 역할을 하는, 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기이다. 알킬렌 기의 예는 비제한적으로 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌을 포함한다. 예시적인 알케닐렌 기는 비제한적으로 에테닐렌, 프로페닐렌 및 부테닐렌을 포함한다. 예시적인 알키닐렌 기는 비제한적으로 에티닐렌, 프로피닐렌 및 부티닐렌을 포함한다.

[0074] 용어 "알콕시"는 -OC1-C6 알킬을 지칭한다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소를 갖는 포화 및 부분 불포화 시클릭 탄화수소 기이다. 따라서, "시클로알킬"은 C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12} 시클릭 탄화수소 기를 포함한다. 시클로알킬 기의 예는 비제한적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다.

[0076] 용어 "헤테로알킬"은 쇄의 1개 이상의 탄소 원자가 독립적으로 O, S 또는 NR^x로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하며, 여기서 R^x는 수소 또는 C1-C3 알킬이다. 헤테로알킬 기의 예는 메톡시메틸, 메톡시에틸 및 메톡시프로필을 포함한다.

[0077] "아릴" 기는 1 내지 3개의 방향족 고리를 포함하는 C_6-C_{14} 방향족 모이어티이다. 따라서, "아릴"은 C_6, C_{10}, C_{13} 및 C_{14} 시클릭 탄화수소 기를 포함한다. 예시적인 아릴 기는 C_6-C_{10} 아릴 기이다. 특정한 아릴 기는 비제한적으로 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 플루오레닐을 포함한다. "아릴" 기는 또한 융합된 고리 중 1개 이상이 비-방향족이며, 단 적어도 1개의 고리가 방향족인 융합된 멀티시클릭 (예를 들어, 비시클릭) 고리계, 예컨대 인데닐을 포함한다.

[0078] "아르알킬" 또는 "아릴알킬" 기는 알킬 기에 공유 연결된 아릴 기를 포함하며, 여기서 모이어티는 알킬 모이어티를 통해 또 다른 기에 연결된다. 예시적인 아르알킬 기는 벤질, 페네틸 및 나프틸메틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는 -(C1-C6)알킬(C6-C10)아릴이다.

[0079] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭" 기는 3 내지 12개의 원자 (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 원자)를 갖거나, 또는 3 내지 12개의 원자 (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 원자), 예를 들어 4 내지 8개의 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 (융합된, 스피로 또는 가교된) 고리 구조이고, 여기서 1개 이상의 고리 원자는 독립적으로 -C(O)-, N, NR^4, O, S 또는 $S(O)_2$이고, 고리 원자의 나머지는 4급 또는 카르보닐 탄소이다. 헤테로시클릭 기의 예는 비제한적으로 에폭시, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 티아타닐, 디티아닐, 트리티아닐, 아자티아닐, 옥사티아닐, 디옥솔라닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 데카히드로퀴놀리닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 티오모르폴리닐, 디메틸-모르폴리닐 및 모르폴리닐을 포함한다.

[0080] 본원에 사용된 "헤테로시클릴"은 결합을 통해 또 다른 기에 공유 연결된 헤테로시클릴 기를 지칭한다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 10, 13 또는 14개의 고리 원자를 갖고; 1, 2 또는 3개의 고리를 포함할 수 있는 시클릭 어레이에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 갖고, 탄소 원자 이외에, 각각 독립적으로 N, O 또는 S인 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. "헤테로아릴"은 또한 융합된 고리 중 1개 이상이 비-방향족 (어느 고리가 부착되어 있는지에 관계없이)이며, 단 적어도 1개의 고리는 방향족이고 적어도 1개의 고리는 N, O 또는 S 고리 원자를 함유하는 융합된 멀티시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭) 고리계를 포함한다.

[0082] 헤테로아릴 기의 예는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 2H-벤조

[b][1,4]옥사진-3(4H)-온, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐을 포함한다.

[0083] "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알킬" 기는 결합을 통해 또 다른 기에 공유 연결된 헤테로아릴 기를 포함한다. 헤테로알킬 기의 예는 C_1-C_6 알킬 기 및 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기를 포함한다.

헤테로아르알킬 기의 예는 피리딜메틸, 피리딜에틸, 피롤릴메틸, 피롤릴에틸, 이미다졸릴메틸, 이미다졸릴에틸, 티아졸릴메틸, 티아졸릴에틸, 벤즈이미다졸릴메틸, 벤즈이미다졸릴에틸 퀴나졸리닐메틸, 퀴놀리닐메틸, 퀴놀리닐에틸, 벤조푸라닐메틸, 인돌리닐에틸 이소퀴놀리닐메틸, 이소이노일메틸, 신놀리닐메틸 및 벤조티오페닐에틸을 포함한다. 구체적으로, 인접한 고리 O 및/또는 S 원자를 갖는 화합물은 이 용어의 범주로부터 제외되었다.

[0084] "아릴렌", "헤테로아릴렌" 또는 "헤테로시클릴렌" 기는 2개의 다른 화학적 기 사이에 위치하며 이를 연결하는 역할을 하는, 상기 정의된 바와 같은, 각각 2가 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같이, 모이어티 (예를 들어, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 우레아 등)가 치환기를 명시적으로 언급하지 않으면서 "임의로 치환된" 것으로 기재된 경우에, 이는 이러한 기가 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 비-수소 치환기를 임의로 갖는다는 것을 의미한다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브로민, 플루오린 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0087] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 수소가 할로겐에 의해 대체된 것인 알킬 쇄를 지칭한다. 예시적인 할로알킬은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로클로로메틸, 클로로메틸 및 플루오로메틸이다.

[0088] 용어 "히드록시알킬"은 -알킬렌-OH를 지칭한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "대상체", "개체" 또는 "환자"는 상호교환가능하게 사용되며, 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류 및 인간을 포함한 임의의 동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 및/또는 예방될 질환 또는 장애의 적어도 1종의 증상을 경험하였고/거나 나타냈다. 일부 실시양태에서, 대상체는 KRas G12 또는 G13 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로 확인되거나 진단되었다 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 실시양태에서, 대상체는 KRas G12C 돌연변이, KRas G12D 돌연변이, KRas G12S 돌연변이, KRas G12A 돌연변이, KRas G13D 돌연변이 또는 KRas G13C 돌연변이에 대해 양성인 종양을 갖는다 (예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 대상체는 KRas G12C 돌연변이, KRas G12D 돌연변이, KRas G12S 돌연변이, KRas G12A 돌연변이, KRas G13D 돌연변이 또는 KRas G13C 돌연변이에 대해 양성인 (예를 들어, 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 확인된) 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 대상체는 그의 종양이 KRas G12C 돌연변이, KRas G12D 돌연변이, KRas G12S 돌연변이, KRas G12A 돌연변이, KRas G13D 돌연변이 또는 KRas G13C 돌연변이를 갖는 대상체일 수 있다 (예를 들어, 여기서 종양은 규제 기관-승인된, 예를 들어 FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 그와 같이 확인됨). 일부 실시양태에서, 대상체는 KRas G12 또는 G13 유전자-연관 암을 갖는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체가 KRas G12C 돌연변이를 갖는 종양을 갖는다는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는다 (및 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 한다는 것을 나타냄).

[0090] 본원에 사용된 용어 "소아 환자"는 진단 또는 치료 시점에 16세 미만의 환자를 지칭한다. 용어 "소아"는 신생아 (출생부터 생후 1개월까지); 영아 (1개월에서 2세까지); 어린이 (2세에서 12세까지); 및 청소년 (12세에서 21세까지 (22세 생일까지이나 생일날은 포함하지 않음))을 포함한 다양한 하위집단으로 추가로 분할될 수 있다.

Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0091] 본원에 사용된 화합물의 "유효량"은 SOS1 효소의 활성을 음성적으로 조정하거나 억제하기에 충분한 양이다.

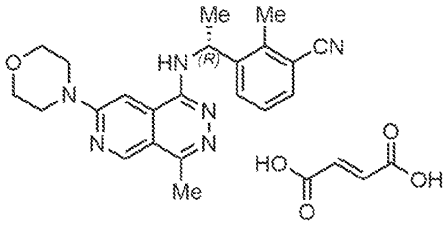
[0092] 본원에 사용된 화합물의 "치료 유효량"은 증상을 호전시키거나 또는 일부 방식으로 감소시키거나 또는 상태의 진행을 정지 또는 역전시키거나 또는 SOS1의 활성을 음성적으로 조정 또는 억제하기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단일 투여량으로서 투여될 수 있거나 또는 그에 의해 유효한 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0093] 본원에 사용된 "치료"는 환자에서 상태, 장애 또는 질환의 증상 또는 병리상태가 호전되거나 또는 달리 유익하게 변경되는 임의의 방식을 의미한다.

[0094] 본원에 사용된 "특정한 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 의한 특정한 장애의 증상의 호전"은 영구적이든 또는 일시적이든, 지속성이든 또는 일과성이든, 조성물의 투여에 기인하거나 또는 그와 연관될 수 있는 임의의 경감을 지칭한다.

[0095] 화합물

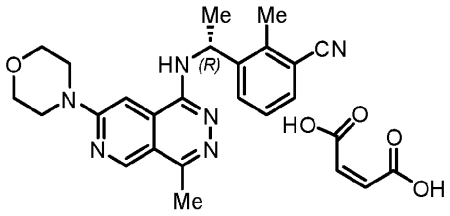
[0096] 본 발명의 한 측면에서, 하기 화학식에 의해 나타내어진 화합물이 제공된다:



[0097] .

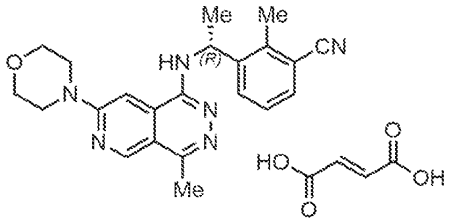
[0098] 이 화합물은 MRTX-0902의 푸마레이트 염으로 공지되어 있다.

[0099] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 MRTX-0902의 말레에이트 염을 제공한다:

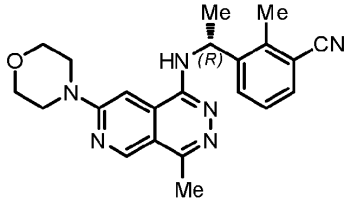


[0100] .

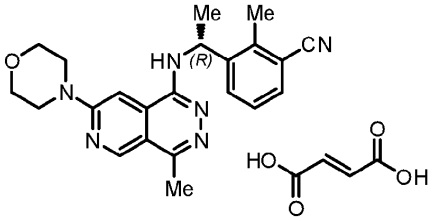
[0101] 제공된 화합물은 제약 조성물로 제제화될 수 있다.



[0102] MRTX-0902의 푸마르산 염, 은 하기와 같이 제조될 수 있다:

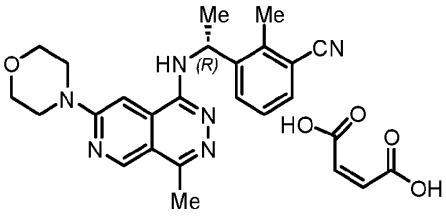


[0103] - 과 푸마르산을 용매의 존재 하에 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:



을 생성하는 단계.

[0104] 한 실시양태에서, 용매는 디메틸아세트아미드 (DMAc), 디메틸포름아미드 (DMF), 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF), 아세토니트릴 (MeCN), 디메틸 술폭시드 (DMSO), N-메틸피롤리돈 (NMP), 톨루엔 및 R이 알킬, 알릴 또는 아릴인 화학식 R-OH를 갖는 알콜로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 실시양태에서, 용매는 에탄올이다.



[0105] MRTX-0902의 말레에이트 염, 은 유사한 기술 (예를 들어, 용매의 존재 하에 MRTX-0902를 말레산과 반응시킴)을 사용하여 제조될 수 있다.

[0106] 제약 조성물

[0107] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 SOS1 억제제 및 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제제화될 수 있고, 비경구, 경구, 설하, 경피, 국소, 비강내, 기관내 또는 직장내를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 경로에 의한 투여를 위해 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 병원 환경에서 정맥내로 투여된다. 특정의 다른 실시양태에서, 투여는 바람직하게는 경구 경로에 의한 것일 수 있다.

[0108] 담체의 특징은 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 생물학적 시스템, 예컨대 세포, 세포 배양물, 조직 또는 유기체와 상용성이고, 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않는 비-독성 물질을 의미한다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 억제제 이외에도, 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질을 함유할 수 있다. 제약상 허용되는 제제의 제조는, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990]에 기재되어 있다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 상기 확인된 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고, 최소의 바람직하지 않은 독성학적 효과를 나타내거나 또는 전혀 나타내지 않는 염을 지칭한다. 이러한 염의 예는 무기산 (예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 질산 등)으로 형성된 산 부가염 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산, 푸마르산 및 폴리갈락투론산으로 형성된 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 화합물은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 제약상 허용되는 4급 염으로서 투여될 수 있으며, 이는 구체적으로 화학식 --NR+Z-의 4급 암모늄 염을 포함하며, 여기서 R은 수소, 알킬 또는 벤질이고, Z는 반대이온, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, --O-알킬, 톨루엔술포네이트, 메틸술포네이트, 술포네이트, 포스페이트 또는 카르복실레이트 (예컨대 벤조에이트, 숙시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질에이트 및 디페닐아세테이트)이다.

[0110] 활성 화합물은 치료되는 환자에서 심각한 독성 효과를 유발하지 않으면서 환자에게 치료 유효량을 전달하기에 충분한 양으로 제약상 허용되는 담체 또는 희석제에 포함된다. 상기 언급된 모든 조건에 대한 활성 화합물의 용량은 1일에 약 0.01 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg, 보다 일반적으로 1일에 수용자의 체중 킬로그램당 0.5 내지 약 25 mg의 범위이다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체에서 0.01-3% wt/wt의 범위일 것이다. 제약상 허용되는 유도체의 유효 투여량 범위는 전달될 모 화합물의 중량을 기준으로 하여 계산될 수 있다. 유도체가 그 자체로 활성을 나타내는 경우에, 유효 투여량은 유도체의 중량을 사용하여 상기와 같이

또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 수단에 의해 추정될 수 있다.

[0111] 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다.

[0112] 사용 방법

[0113] 또 다른 측면에서, 본 발명은 시험관내에서 SOS1 활성의 억제가 요구되는 세포를 유효량의 제공된 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 SOS1 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0114] 본원에 제공된 조성물 및 방법은 특히 세포에서 SOS1 활성을 억제하는 데 유용한 것으로 간주된다. 한 실시양태에서, SOS1 활성의 억제가 요구되는 세포를 생체내에서 제공된 화합물의 치료 유효량과 접촉시켜 SOS1의 활성을 음성적으로 조정한다. 다른 실시양태에서, 제공된 화합물을 함유하는 치료 유효량의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물이 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 세포는 Ras 패밀리 구성원, 예컨대 KRas, HRas 또는 NRas에 활성화 돌연변이를 보유한다. 한 실시양태에서, 세포는 이상 SOS1 활성을 갖는다. 한 실시양태에서, 이상 SOS1 활성은 SOS1 활성화 돌연변이의 결과이다. 한 실시양태에서, SOS1 활성화 돌연변이는 N233S 또는 N233Y 돌연변이이다. 한 실시양태에서, 세포는 이상 NF-1 또는 NF-2 활성을 갖는다. 한 실시양태에서, 이상 NF-1 또는 NF-2 활성은 NF-1 또는 NF-2 활성화 돌연변이의 결과이다.

[0115] SOS1의 활성을 음성적으로 조정함으로써, 방법은 SOS1과 Ras 패밀리 구성원 사이의 상호작용 및 RAS 단백질의 증가된 GTP-로딩을 차단함으로써 GTP 뉴클레오티드 교환을 감소시키거나 억제하고 Ras 패밀리 구성원을 GDP-결합된 불활성 형태로 잠금하여 하류 Ras-매개된 신호전달을 억제하도록 설계된다. 세포는 SOS1의 목적하는 음성적 조정에 영향을 미치기 위해 특정한 치료 요법에 따라 단일 용량 또는 다중 용량으로 접촉될 수 있다.

[0116] 또 다른 측면에서, 암을 갖는 환자에게 치료 유효량의 제공된 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 암은 Ras 패밀리-연관 암이다. 한 실시양태에서, 암은 SOS-1-연관 암이다. 한 실시양태에서, 암은 NF-1/NF-2-연관 암이다.

[0117] 본원에 제공된 조성물 및 방법은 종양, 예컨대 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환 암종 등을 포함한 매우 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다. 보다 특히, 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 종양 유형, 예컨대 성상세포, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 구강, 난소, 전립선 및 갑상선 암종 및 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 보다 구체적으로, 이들 화합물은 하기를 치료하는 데 사용될 수 있다: 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종 과오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, vip종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 융모성 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장 (선암종, 윌름스 종양 (신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 유선종 종양, 지방종); 간: 간세포암 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포성 선종, 혈관종; 담도: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종; 골: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 (송과체종), 다형성 교모세포종, 핍지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 종양-전 자궁경부 이형성증), 난소 (난소 암종 (장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아성 횡문근육종), 난관 (암종); 혈액과: 혈액 (골수성 백혈병 (급성 및 만성), 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종); 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종. 특정 실시양태에서, 암은 미

만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다.

[0118] 한 실시양태에서, 암은 Ras 패밀리-연관 암, 예컨대 KRas, NRas 또는 HRas-연관 암이다. 특정 실시양태에서, Ras 패밀리-연관 암은 비소세포 폐암 또는 췌장암이다. 한 실시양태에서, 암은 SOS1-연관 암이다. 특정 실시양태에서, SOS1-연관 암은 폐 선암종, 배아성 횡문근육종, 세르톨리 세포 고환 종양 및 피부의 과립 세포 종양이다. 한 실시양태에서, 암은 NF-1-연관 암이다.

[0119] 환자에게 투여되는 농도 및 경로는 치료될 암에 따라 달라질 것이다. 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 및 이러한 화합물 및 염을 포함하는 제약 조성물은 또한 다른 항신생물성 화합물, 예를 들어 화학요법과 공-투여될 수 있거나 또는 다른 치료, 예컨대 수술 전 또는 수술 후의 보조로서의 방사선 또는 외과적 개입과 조합되어 사용될 수 있다.

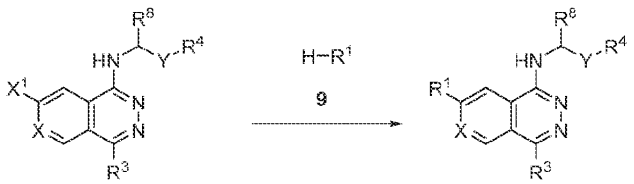
[0120] 일반 반응식, 중간체 및 실시예

[0121] 일반 반응식

[0122] 본 발명의 화합물은 상업적으로 입수가능한 시약 및 중간체를 사용하여 본원에 기재된 합성 방법 및 반응식으로 제조될 수 있거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다른 시약 및 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0123] 예를 들어, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체는 일반 반응식 III에 따라 제조될 수 있다:

[0124] 일반 반응식 III



7 5

[0125]

[0126] 이러한 일반 반응식 III에서, 화합물 7은 적합한 염기, 예를 들어 탄산세슘의 존재 하에 금속 촉매된 반응 또는 커플링 파트너, 예컨대 알콜 또는 아민, H-R^1 9로의 친핵성 치환을 거쳐 표제 화합물 5를 형성할 수 있다.

[0127] 이러한 일반 반응식 III에서,

[0128] R^1은 수소, 히드록실, C1-C6 알킬, 알콕시, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2$알킬, $-SO_2NR^6$알킬, 시클로알킬, -Q-헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 1개 이상의 R^2 또는 L-R2로 임의로 치환되고;

[0129] 각각의 Q는 독립적으로 결합, O 또는 NR^6이고;

[0130] X는 N 또는 CR^7이고;

[0131] 각각의 R^2는 독립적으로 C1-C3 알킬, 옥소 (즉, C=O), 히드록시, 할로겐, 시아노, 히드록시알킬, 할로알킬, 알콕시, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2$알킬, $-NR^6C(O)$C1-C3 알킬, -C(O)시클로알킬, -C(O)C1-C3 알킬, -C(O)헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 각각 1개 이상의 R^{11}로 임의로 치환되고;

[0132] R^3은 수소, C1-C6 알킬, 알콕시, $-N(R^{10})_2$, $-L-N(R^{10})_2$, 시클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 여기서 C1-C6 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 1개 이상의 R^9로 임의로 치환되고;

[0133] Y는 결합 또는 헤테로아릴렌이고;

[0134] R^4는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1개 이상의 R^5로 임의로 치환되고;

[0135] 각각의 R^5는 독립적으로 히드록시, 할로겐, 시아노, 히드록시알킬, 알콕시, C1-C3 알킬, 할로알킬, 할로알킬-OH, $-N(R^6)_2$, $-L-N(R^6)_2$ 또는 $-SO_2$알킬이고;

[0136] L은 C1-C3 알킬렌이고;

[0137] 각각의 R^6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

[0138] R^7은 수소, 시아노 또는 알콕시이고;

[0139] R^8은 C1-C2 알킬 또는 할로C1-C2 알킬이고;

[0140] 각각의 R^9는 독립적으로 히드록시, 할로겐, 아미노, 시아노, 알콕시 또는 C1-C3 알킬이고;

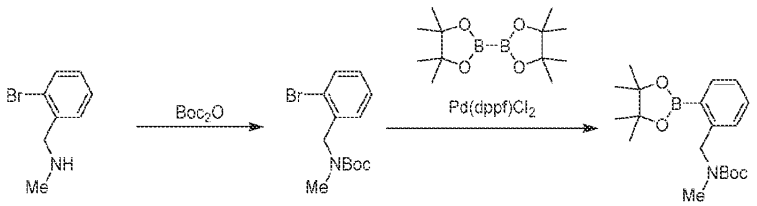
[0141] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬 또는 시클로알킬이고;

[0142] 각각의 R^{11}은 독립적으로 C1-C3 알킬, 할로겐 또는 할로알킬이고;

[0143] R^{12}는 수소, 할로겐 또는 C1-C3 알킬이다.

[0144] 하기 중간체를 사용하여 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

[0145] 중간체 A

[0146] 

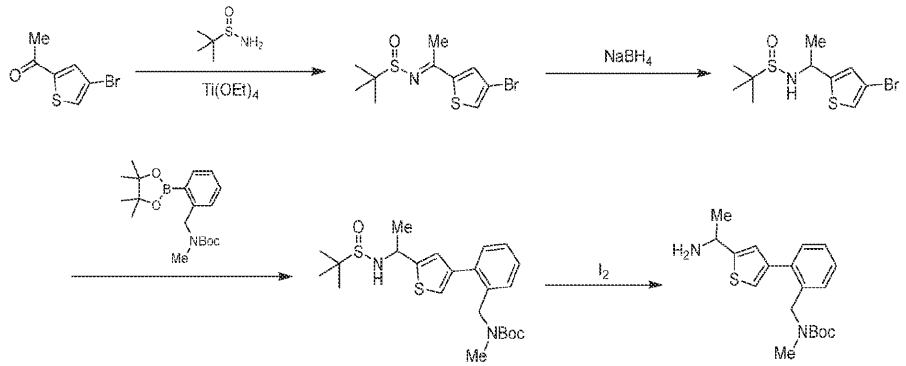
[0147] 단계 A: THF (70.0 mL) 중 1-(2-브로모페닐)-N-메틸메탄아민 (6.50g, 32.5 mmol, 1 당량)의 혼합물에 Boc_2O (7.80g, 35.7 mmol, 8.21 mL, 1.10 당량)를 25℃에서 적가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 직접 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 10/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-브로모벤질)(메틸)카르바메이트 (7.50g, 25.0 mmol, 76.9% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0148] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 4.61 - 4.42 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 3H), 1.60 - 1.33 (m, 9H).

[0149] 단계 B: 디옥산 (80.0 mL) 중 tert-부틸 (2-브로모벤질)(메틸)카르바메이트 (7.00g, 23.3 mmol, 1.00 당량), 비스(피나콜레이토)디보론 (8.88g, 35.0 mmol, 1.50 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.71g, 2.33 mmol, 0.10 당량) 및 아세트산칼륨 (5.72g, 58.3 mmol, 2.50 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 10/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 메틸(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)카르바메이트 (8.00g, 23.0 mmol, 98.8% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0150] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 4.85 - 4.63 (m, 2H), 2.92 - 2.73 (m 3H), 1.54 - 1.41 (m, 9H), 1.35 (s, 12H).

[0151] 중간체 B



[0152]

[0153] 단계 A: THF (56.0 mL) 중 1-(4-브로모티오펜-2-일)에탄-1-온 (4.00g, 19.5 mmol, 1.10 당량) 및 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.15g, 17.7 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $Ti(OEt)_4$ (8.09g, 35.5 mmol, 7.35 mL, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (15.0 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 (10 mL)로 세척하고, 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 N-(1-(4-브로모티오펜-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.00g, 9.73 mmol, 54.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0154] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[0155] 단계 B: THF (40.0 mL) 중 N-(1-(4-브로모티오펜-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.70g, 12.0 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (1.36g, 36.0 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃로 천천히 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (15.0 mL)에 붓고, 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (30.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30.0 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-(1-(4-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.60g, 9.51 mmol, 79.3% 수율, 82.0% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

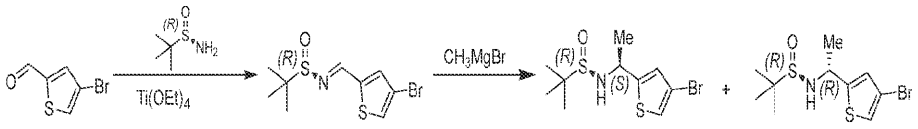
[0156] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 6.98 - 6.96 (s, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.55 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H).

[0157] 단계 C: 디옥산 (35.0 mL) 및 물 (8.00 mL) 중 N-(1-(4-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.00g, 9.67 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 메틸(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)카르바메이트 (5.04g, 14.5 mmol, 1.50 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 $Pd(PPh_3)_4$ (1.12g, 967 μmol, 0.10 당량) 및 탄산세슘 (9.45g, 29.01 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-(5-(1-((tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (1.40g, 3.11 mmol, 32.1% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 451.2.

[0158] 단계 D: THF (15.0 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-(1-((tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (1.40g, 4.88 mmol, 1.00 당량)의 용액에 아이오딘 (232 mg, 1.46 mmol, 295 μL, 0.30 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하였다. 잔류물을 포화 아황산나트륨 수용액 (30.0 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (15.0 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30.0 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (2-(5-(1-아미노에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (1.20g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0159] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 4.49 (br d, J = 19.2 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.72 (br d, J = 19.2 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 9H).

[0160] 중간체 C & D



[0161]

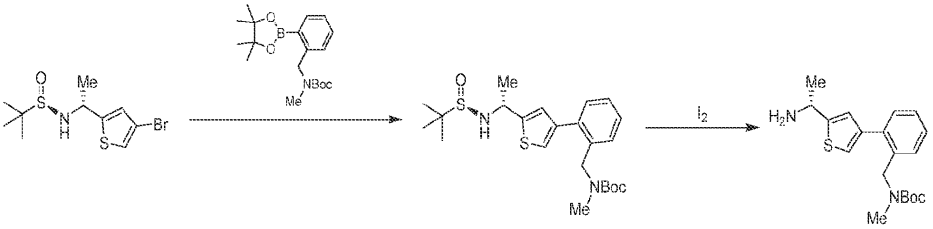
[0162] 단계 A: THF (200 mL) 중 4-브로모티오펜-2-카르브알데히드 (20.0g, 104 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (12.1g, 99.5 mmol, 0.95 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (47.8g, 209 mmol, 43.4 mL, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (20.0 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하여 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 여과하고, 여과된 액체를 진공 하에 농축시켜 (R,E)-N-((4-브로모티오펜-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (20.0g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 295.8.

[0163] 단계 B: THF (200 mL) 중 (R,E)-N-((4-브로모티오펜-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (600 mg, 2.04 mmol, 1.00 당량)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (3.00M, 2.04 mL, 3.00 당량)를 0℃에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액 (3.00 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3.00 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (3.00 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 (R)-N-((S)-1-(4-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (제1 용리, 중간체 C) (120 mg, 19.0% 수율)를 황색 오일로서 및 (R)-N-((R)-1-(4-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (제2 용리, 중간체 D) (150 mg, 483 μmol, 23.7% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0164] 중간체 C: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.51 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H).

[0165] 중간체 D: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 3.39 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H).

[0166] 중간체 E



[0167]

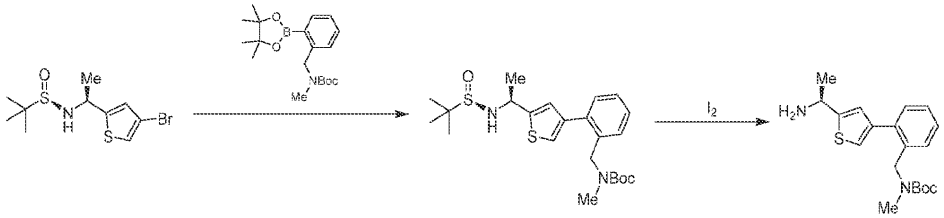
[0168] 단계 A: 디옥산 (1.00 mL) 및 물 (0.20 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(4-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (150 mg, 483 μmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 메틸(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)카르바메이트 (168 mg, 483 μmol, 1.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 $Pd(PPh_3)_4$ (55.9 mg, 48.3 μmol, 0.10 당량) 및 탄산세슘 (473 mg, 1.45 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃로 하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-(5-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (120 mg, 266 μmol, 55.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 451.1.

[0169] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.48 (br d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.44 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.73 (br d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

[0170] 단계 B: THF (1.00 mL) 및 물 (0.20 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (120 mg, 266 μmol, 1.00 당량)의 용액에 아이오딘 (20.3 mg, 79.9 μmol, 16.1 μL, 0.30 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 포화 아황산나트륨 수용액 (2.00 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3.00 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (3.00 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니 (Phenomenex Gemini)-NX C18 75 x 30 mm x 3um; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 28% - 38%)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-(2-(5-(1-아미노에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (40.0 mg, 113 μmol, 42.3% 수율, 97.5% 순도)를 백색 오일로서 수득하였다.

[0171] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 - 7.23 (m, 6H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.51 - 1.36 (m, 9H).

[0172] 중간체 F

[0173] 

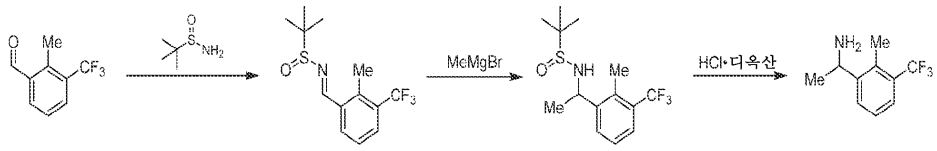
[0174] 단계 A: 디옥산 (1.00 mL) 및 물 (0.20 mL) 중 (R)-N-((S)-1-(4-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (100 mg, 322 μmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 메틸(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)카르바메이트 (112 mg, 322 μmol, 1.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 $Pd(PPh_3)_4$ (37.2 mg, 32.2 μmol, 0.10 당량) 및 탄산세슘 (315 mg, 967ummol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-(5-((S)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (100 mg, 266 μmol, 68.9% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 451.1.

[0175] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 3H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 9H), 1.26 (s, 9H).

[0176] 단계 B: THF (1.00 mL) 및 물 (0.20 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-((S)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (100 mg, 266 μmol, 1.00 당량)의 용액에 아이오딘 (16.9 mg, 66.6 μmol, 13.4 μL, 0.30 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시키고, 포화 수성 아황산나트륨 (2.00 mL) 용액에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3.00 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (3.00 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 (Phenomenex Luna) C18 150 x 25 mm x 10um; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 24%-54%)에 의해 정제하여 tert-부틸 (S)-(2-(5-(1-아미노에틸)티오펜-3-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (45.0 mg, 97.7 μmol, 44.0% 수율, TFA 염)를 백색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 347.2.

[0177] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 5H), 4.82 - 4.80 (br s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 9H).

[0178] 중간체 G



[0179]

[0180] 단계 A: THF (5.00 mL) 중 2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (300 mg, 1.59 mmol, 1.00 당량) 및 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (213 mg, 1.75 mmol, 1.10 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (727 mg, 3.19 mmol, 661 μL, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2.00 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하여 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 2-메틸-N-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질리덴)프로판-2-술핀아미드 (360 mg, 1.24 mmol, 77.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0181] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.98 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H).

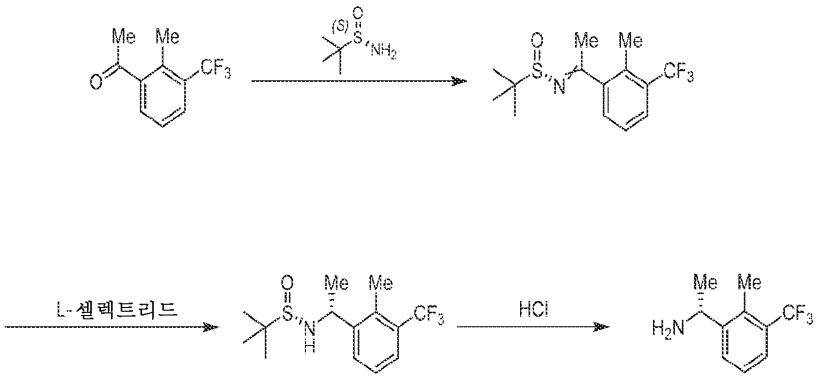
[0182] 단계 B: THF (5.00 mL) 중 2-메틸-N-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질리덴)프로판-2-술핀아미드 (185 mg, 635 μmol, 1.00 당량)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (227 mg, 3.00M, 635 μL, 3.00 당량)를 질소 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액 (10.0 mL)으로 천천히 처리하였다. 유기 층 및 수성 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (5.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 2-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (150 mg, 488.0 μmol, 76.8% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0183] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 - 7.54 (m, 4H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 5.00 - 4.87 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 1.54 - 1.50 (m, 6H), 1.26 - 1.24 (m, 9H), 1.22 (s, 9H).

[0184] 단계 C: HCl (디옥산 중 4.0M, 1.00 mL) 중 2-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (150 mg, 488.0 μmol, 1.00 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 농축시켜 1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (45.0 mg, 38.5% 수율)을 적색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 204.3.

[0185] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 2.52 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0186] 중간체 H



[0187]

[0188] 단계 A: THF (80.0 mL) 중 1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (8.00g, 39.6 mmol, 1.00 당량) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (5.28g, 43.5 mmol, 1.10 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (18.1g, 79.1

mmol, 16.4 mL, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 냉각시키고, 빙수 (w/w = 1/1) (80.0 mL)에 붓고, 15분 동안 교반하여 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30.0 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 에서 3/1)에 의해 정제하여 (S)-2-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드 (8.00g, 26.2 mmol, 66.2% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 306.2.

[0189] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.46 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.54 (J = 6.8 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (br d, J = 16.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.24 (br d, J = 12.4 Hz, 9H).

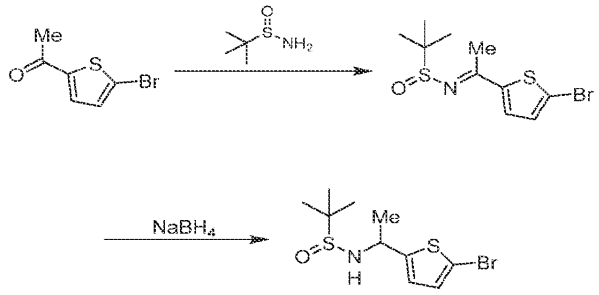
[0190] 단계 B: THF (80.0 mL) 중 (S)-2-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드 (8.00g, 26.2 mmol, 1.00 당량)의 용액에 L-셀렉트리드 (7.47g, 39.3 mmol, 8.59 mL, 1.50 당량)를 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물 (10.0 mL)에 0℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (30.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30.0 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 3/1)에 의해 정제하여 (S)-2-메틸-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (3.50g, 11.4 mmol, 43.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 308.0.

[0191] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 2.48 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H).

[0192] 단계 C: HCl (디옥산 중 4M, 15.0 mL) 중 (S)-2-메틸-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (1.30g, 4.23 mmol, 1.00 당량)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 (R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (700 mg, 2.89 mmol, 68.4% 수율, 99.1% 순도, 히드로클로라이드)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+H]: 204.0.

[0193] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 2.52 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0194] 중간체 I

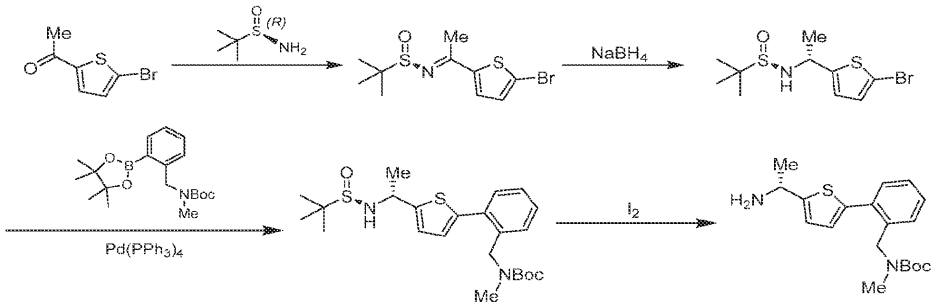


[0195]

[0196] 단계 A: THF (120 mL) 중 1-(5-브로모티오펜-2-일)에탄-1-온 (11.0g, 53.6 mmol, 1.00 당량)의 용액에 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (8.45g, 69.7 mmol, 1.30 당량) 및 티타늄 (IV) 에톡시드 (24.5g, 107 mmol, 22.3 mL, 2.00 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 잔류물을 물 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (16.0g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 308.0.

[0197] 단계 B: THF (150 mL) 중 N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (16.0g, 51.9 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (3.93g, 104 mmol, 2.00 당량)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액 (20.0 mL)을 반응 혼합물에 적가한 다음, 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1에서 2/1)에 의해 정제하여 N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (12.0g, 38.7 mmol, 74.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 309.9.

[0198] 중간체 J



[0199]

[0200] 단계 A: THF (120 mL) 중 1-(5-브로모티오펜-2-일)에탄-1-온 (10.0g, 48.8 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (7.68g, 63.4 mmol, 1.30 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (22.3g, 97.5 mmol, 20.2 mL, 2.00 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하여 현탁액을 수득하고, 현탁액을 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R,E)-N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (13.0g, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 308.2.

[0201] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

[0202] 단계 B: THF (150 mL) 중 (R,E)-N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (13.0g, 42.2 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (4.79g, 127 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액 (20.0 mL)을 혼합물에 적가하고, 물 (200 mL)로 희석하고, 생성된 수용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1에서 2/1)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (6.00g, 17.4 mmol, 41.3% 수율, 90.0% 순도)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 309.9.

[0203] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 3.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

[0204] 단계 C: 디옥산 (20.0 mL) 및 물 (2.00 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.00g, 6.45 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 메틸(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)카르바메이트 (2.69g, 7.74 mmol, 1.20 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 탄산세슘 (6.30g, 19.3 mmol, 3.00 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (745 mg, 645 μmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mLx 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-(5-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-2-일)벤질)(메틸)카

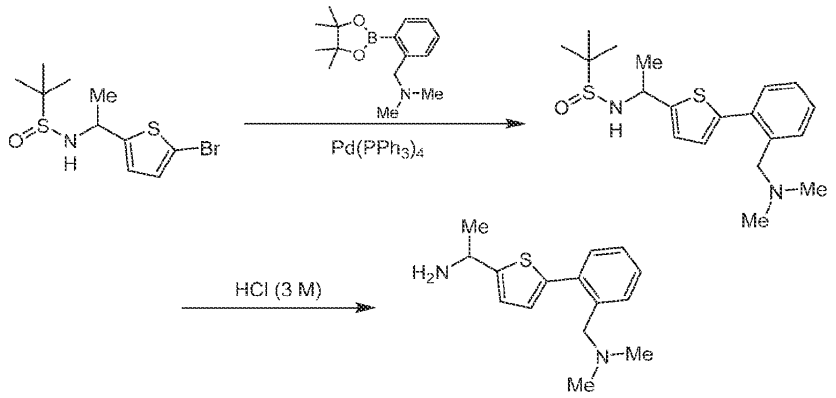
르바메이트 (2.60g, 5.19 mmol, 80.6% 수율, 90.0% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 451.4.

[0205] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.95 - 4.79 (m, 1H), 4.67 - 4.44 (m, 2H), 3.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.56 (m, 3H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.56 - 1.36 (m, 9H), 1.26 (s, 9H).

[0206] 단계 D: THF (20.0 mL) 및 물 (4.00 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-2-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (2.60g, 5.77 mmol, 1.00 당량)의 용액에 아이오딘 (439 mg, 1.73 mmol, 349 μL, 0.30 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 (50.0 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 0/1)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 (R)-(2-(5-(1-아미노에틸)티오펜-2-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (1.50g, 3.68 mmol, 63.8% 수율, 85.0% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [2M+1]: 693.3.

[0207] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.04 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.57 - 1.33 (m, 9H).

[0208] 중간체 K



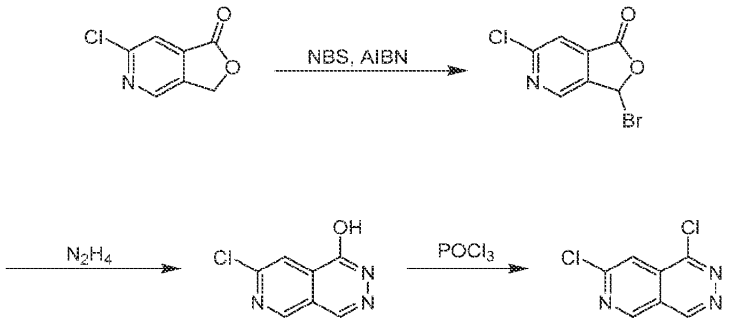
[0209]

[0210] 단계 A: 디옥산 (5.00 mL) 및 물 (0.50 mL) 중 N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (0.50g, 1.61 mmol, 1.00 당량) 및 N,N-디메틸-1-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄아민 (505 mg, 1.93 mmol, 1.20 당량)의 용액에 탄산세슘 (1.58g, 4.83 mmol, 3.00 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (186 mg, 161 μmol, 0.10 당량)를 첨가한 다음, 탈기하고, 질소로 3회 퍼징하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 0/1)에 의해 정제하여 N-(1-(5-(2-((디메틸아미노)메틸)페닐)티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (450 mg, 1.15 mmol, 71.3% 수율, 93.0% 순도)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 365.2.

[0211] 단계 B: THF (4.00 mL) 중 N-(1-(5-(2-((디메틸아미노)메틸)페닐)티오펜-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (410 mg, 1.12 mmol, 1.00 당량)의 용액에 염산 (3.00M, 375 μL, 1.00 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 (50.0 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 디클로로메탄/메탄올 = 10/1)에 의해 정제하여 1-(5-(2-((디메틸아미노)메틸)페닐)티오펜-2-일)에탄아민 (200 mg, 691 μmol, 61.5% 수율, 90.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0212] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0213] 중간체 L

[0214] 

[0215] 단계 A: 사염화탄소 (10.0 mL) 중 6-클로로푸로[3,4-c]피리딘-1(3H)-온 (1.50g, 8.85 mmol, 1.00 당량)의 용액에 AIBN (145 mg, 884 μmol, 0.10 당량) 및 NBS (1.42g, 7.96 mmol, 0.9 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 3-브로모-6-클로로푸로[3,4-c]피리딘-1(3H)-온 (1.20g, 4.83 mmol, 54.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+3]: 249.8.

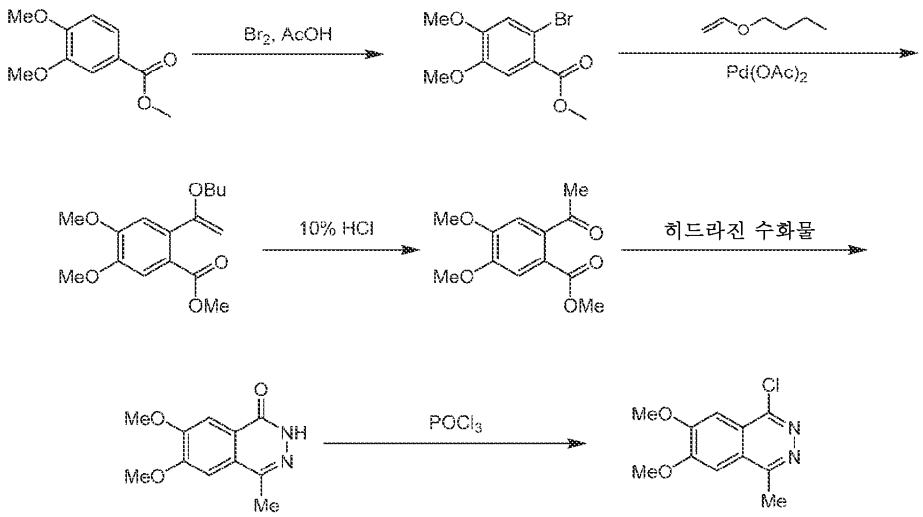
[0216] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.84 - 8.80 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (s, 1H).

[0217] 단계 B: 에탄올 (20.0 mL) 중 3-브로모-6-클로로푸로[3,4-c]피리딘-1(3H)-온 (1.20g, 4.83 mmol, 1.00 당량)의 용액에 히드라진 수화물 (370 mg, 7.24 mmol, 359 μL, 1.50 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 25℃로 냉각시키고, 빙수 (1.00 mL)에 부어 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 7-클로로피리도[3,4-d]피리다진-1-올 (800 mg, 4.41 mmol, 91.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 182.0.

[0218] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.08 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

[0219] 단계 C: 아세토니트릴 (2.00 mL) 중 7-클로로피리도[3,4-d]피리다진-1-올 (78.0 mg, 430 μmol, 1.00 당량)의 용액에 인 (V) 옥시클로라이드 (231 mg, 1.50 mmol, 139 μL, 3.50 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃에서 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (2.00 mL)에 붓고, 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2.00 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1,7-디클로로피리도[3,4-d]피리다진 (65.0 mg, 조 물질)을 적색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 199.8.

[0220] 중간체 M



[0221]

[0222] 단계 A: 아세트산 (50.0 mL) 중 메틸 3,4-디메톡시벤조에이트 (10.0g, 51.0 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 아세트산 (50.0 mL) 중 브로민 (8.96g, 56.1 mmol, 2.89 mL, 1.10 당량)을 0℃에서 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 천천히 실온이 되게 하고, 45분 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 물 (700 mL)에 부어 켄칭하고, 30분 동안 교반한 다음, 교반을 중지시키고, 혼합물을 1시간 동안 정치시킨 후 여과하였다. 수집된 고체를 물 (100 mL)로 세척하고, 아황산나트륨 수용액 (100 mL)으로 세척하였다. 고체를 부분적으로 건조시키고, 뜨거운 메탄올 (300 mL) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 냉각시켰다. 차가운 메탄올성 용액을 물 (200 mL)로 처리하여 현탁액을 수득하고, 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 메틸 2-브로모-4,5-디메톡시벤조에이트 (9.00g, 32.7 mmol, 64.2% 수율)를 백색 분말로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 275.3.

[0223] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[0224] 단계 B: 아세토니트릴 (60.0 mL) 중 메틸 2-브로모-4,5-디메톡시-벤조에이트 (6.00g, 21.8 mmol, 1.00 당량), 1-(비닐옥시)부탄 (10.9g, 109 mmol, 14.0 mL, 5.00 당량), Pd(OAc)2 (490 mg, 2.18 mmol, 0.10 당량), 트리페닐포스핀 (1.14g, 4.36 mmol, 0.20 당량) 및 트리에틸아민 (2.65g, 26.2 mmol, 3.64 mL, 1.20 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 메틸 2-(1-부톡시비닐)-4,5-디메톡시벤조에이트 (6.00g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0225] 단계 C: 염산 (물 중 10%, 61.2g, 168 mmol, 60.0 mL, 8.23 당량) 및 THF (60.0 mL) 중 메틸 2-(1-부톡시비닐)-4,5-디메톡시벤조에이트 (6.00g, 20.4 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH = 7이 되도록 한 다음, 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 (50.0 mL)로 20℃에서 20분 동안 연화처리하여 현탁액을 수득하고, 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 메틸 2-아세틸-4,5-디메톡시벤조에이트 (3.00g, 12.6 mmol, 61.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0226] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[0227] 단계 D: 에탄올 (30.0 mL) 중 메틸 2-아세틸-4,5-디메톡시벤조에이트 (3.00g, 12.6 mmol, 1.00 당량)의 용액에 실온에서 히드라진 수화물 (2.22g, 37.8 mmol, 2.16 mL, 3.00 당량)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 95℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 수회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 20℃에서 20분 동안 연화처리하여 현탁액을 수득하고,

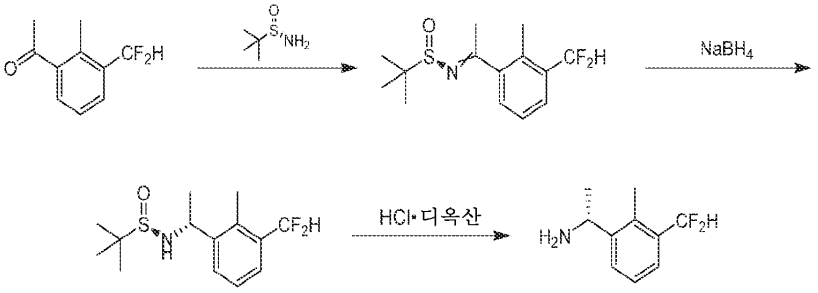
현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 6,7-디메톡시-4-메틸프탈라진-1(2H)-온 (2.00g, 9.08 mmol, 72.1% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 221.4.

[0228] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

[0229] 단계 E: 인 (V) 옥시클로라이드 (13.0 mL) 중 6,7-디메톡시-4-메틸프탈라진-1(2H)-온 (1.30g, 5.90 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-클로로-6,7-디메톡시-4-메틸프탈라진 (1.20g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1]: 239.0.

[0230] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

[0231] 중간체 N



[0232]

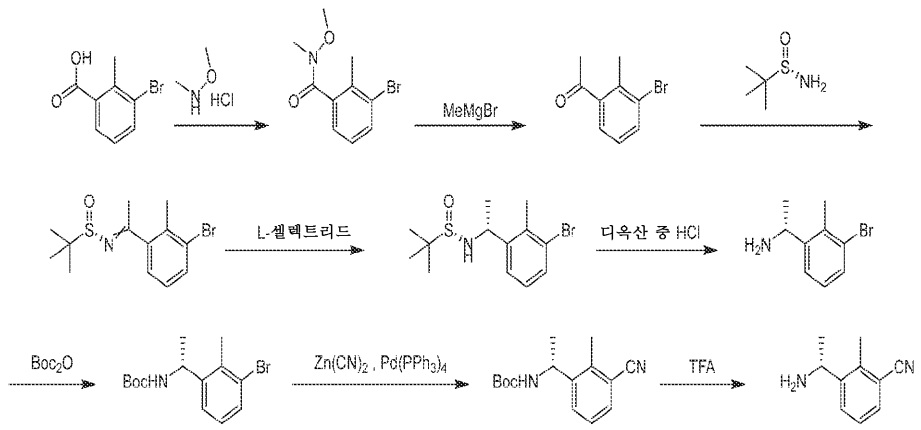
[0233] 단계 A: 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 중 1-(3-(디플루오로메틸)-2-메틸페닐)에탄-1-온 (0.37g, 1.99 mmol, 1.00 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (2.27g, 9.95 mmol, 2.06 mL, 5.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (724 mg, 5.97 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 20.0 mL의 첨가에 의해 25℃에서 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 45.0 mL (15.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 20.0 mL (20.0 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (0~12% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 (R,E)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (0.36g, 1.19 mmol, 59.8% 수율, 95.0% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0234] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.16 - 7.51 (m, 2H), 6.79 - 7.13 (m, 1H), 2.48 - 2.73 (m, 3H), 2.27 - 2.47 (m, 3H), 1.19 - 1.30 (m, 9H).

[0235] 단계 B: 테트라히드로푸란 (5.00 mL) 중 (R,E)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (340 mg, 1.18 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (89.5 mg, 2.37 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10.0 mL의 첨가에 의해 25℃에서 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 30.0 mL (10.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10.0 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (0-13% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (190 mg, 643 μmol, 54.4% 수율, 98.0% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$ = 290.1.

[0236] 단계 C: 디옥산 히드로클로라이드 (4.00M, 7.00 mL, 57.9 당량) 중 (R)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (140 mg, 484 μmol, 1.00 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-메틸페닐)에탄-1-아민 (110 mg, 475 μmol, 98.2% 수율, 80.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS $[M+1]^+$ = 186.0.

[0237] 중간체 O



[0238]

[0239] 단계 A: DMF (1000 mL) 중 3-브로모-2-메틸벤조산 (100g, 465 mmol, 1.00 당량) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (68.6g, 512 mmol, 1.10 당량, HCl)의 용액에 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (195g, 512 mmol, 1.10 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (180g, 1.40 mol, 243 mL, 3.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 (1000 mL)에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (1000 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1000 mL x 5)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3 3-브로모-N-메톡시-N,2-디메틸벤즈아미드 (120g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 258.0.

[0240] 단계 B: THF (100 mL) 중 33-브로모-N-메톡시-N,2-디메틸벤즈아미드 (120g, 465 mmol, 1.00 당량)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (3.0M, 180 mL, 1.16 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0-40℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 염산 (6.0 N) (450 mL)을 적가하고, 40-45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 포화 염화암모늄 용액 (9000 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (1500 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1000 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-온 (90.0g, 422 mmol, 90.9% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0241] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.70 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[0242] 단계 C: THF (100 mL) 중 1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-온 (88.0g, 413 mmol, 1.00 당량) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (60.1g, 496 mmol, 1.20 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (471g, 2.07 mol, 428 mL, 5.00 당량) 및 디글림 (55.4g, 413 mmol, 59.1 mL, 1.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 (300 mL)에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 40/1)에 의해 정제하여 (S)-N-(1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (110g, 348 mmol, 84.2% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0243] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.63 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.28 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (br d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (br d, J = 17.2 Hz, 3H), 1.31 - 1.26 (m, 9H), 1.24 - 1.16 (m, 9H)

[0244] 단계 D: THF (1100 mL) 중 (S)-N-(1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (109g, 345 mmol, 1.00 당량)의 용액에 L-셀렉트리드 (1.0M, 689 mL, 2.00 당량)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 염화암모늄의 포화 수용액 (1000 mL)에 붓고, 25℃에서 60분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (1000 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 2/1)에 의해 정제하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물

을 추가로 석유 에테르로 세척하여 (S)-N-((R)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (70.0g, 220 mmol, 63.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 318.1.

[0245] 단계 E: HCl/디옥산 용액 (300 mL) 및 MeOH (300 mL) 중 (S)-N-((R)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (71.0g, 223 mmol, 1.00 당량)의 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (R)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-아민 (55.0g, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 214.1.

[0246] 단계 F: 디클로로메탄 (500 mL) 중 (R)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-아민 (55.0g, 220 mmol, 1.00 당량, HCl) 및 Boc_2O (48.4g, 222 mmol, 50.9 mL, 1.01 당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (56.7g, 439 mmol, 76.5 mL, 2.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0-25℃에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 100/1)에 의해 정제하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 추가로 석유 에테르로 세척하여 tert-부틸 (R)-(1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸)카르바메이트 (51.0g, 162 mmol, 73.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M-55]^-$: 258.0.

[0247] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.93 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (br s, 9H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0248] 단계 G: DMF (540 mL) 중 tert-부틸 (R)-(1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸)카르바메이트 (51.0g, 162 mmol, 1.00 당량)의 용액에 시안화아연 (22.9g, 195 mmol, 12.4 mL, 1.20 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (18.8g, 16.2 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시키고, 물 (500 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1000 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 5/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-(1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)카르바메이트 (37.0g, 142.1 mmol, 87.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M-55]^+$: 205.0.

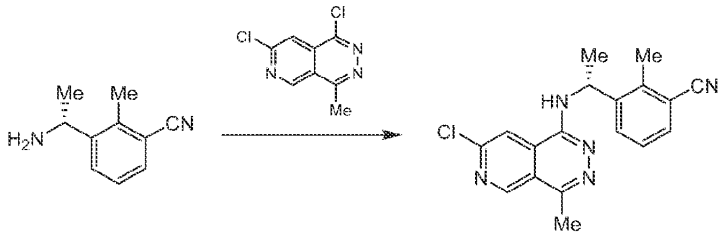
[0249] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 4.93 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.40 (br s, 9H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0250] 단계 H: 디클로로메탄 (400 mL) 중 tert-부틸 (R)-(1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)카르바메이트 (49.0g, 188 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (133 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 포화 중탄산나트륨 용액 (200 mL)에 붓고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (1000 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (200 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (R)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴 (26.0g, 162 mmol, 86.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M-16]+: 144.1.

[0251] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.36 (br s, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0252] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 IC-3 50 x 4.6 mm I.D., 3 μm 이동상: CO_2의 경우 상 A 및 MeOH (0.05% DEA)의 경우 상 B; 구배 용리: CO_2 중 MeOH (0.05% DEA) 5%에서 40%, 유량: 3 mL/분; 검출기: PDA 칼럼 온도: 35℃; 배압: 100 Bar.

[0253] 중간체 P

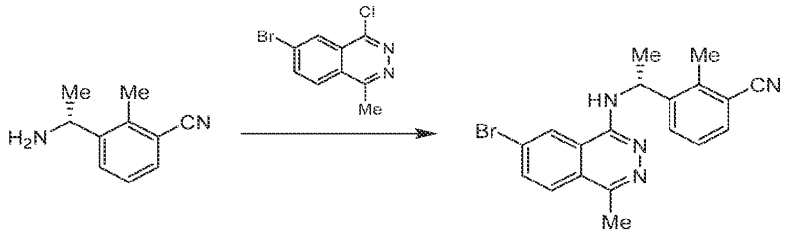


[0254]

[0255] DMSO (130 mL) 중 (R)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴 (16.0g, 99.9 mmol, 1.00 당량) 및 1,7-디클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진 (21.4g, 99.9 mmol, 1.00 당량)의 용액에 플루오린화세슘 (22.8g, 150 mmol, 5.52 mL, 1.50 당량)을 첨가하고, 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마실 에테르니티(Kromasil Eternity) XT 250 x 80 mm x 10um; 이동상: 상 A: 물 (0.1%TFA), 상 B: 아세토니트릴; B%: 25%-55%]에 의해 정제하였다. 합한 분획을 합하고, 수성 중탄산나트륨을 사용하여 pH를 pH = 8로 조정하였다. 현탁액을 에틸 아세테이트 (1000 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-3-(1-((7-클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴 (14.5g, 42.9 mmol, 43.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0256] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.19 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 5.40 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

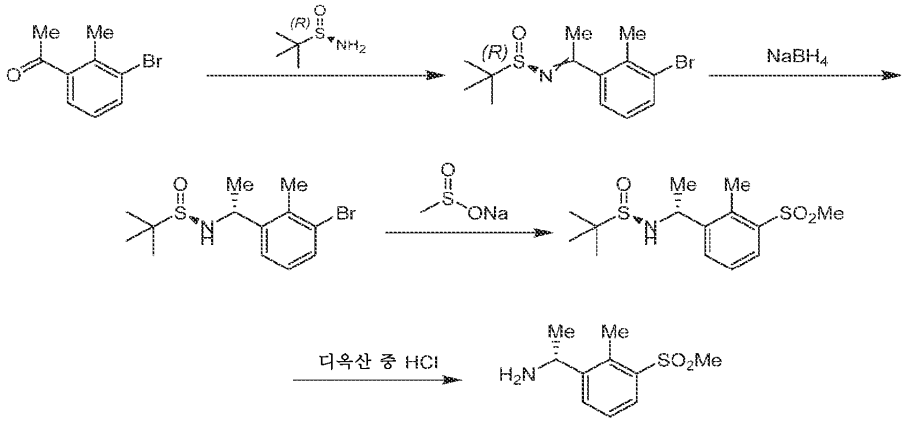
[0257] 중간체 Q



[0258]

[0259] DMSO (30.0 mL) 중 (R)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴 (5.32g, 19.4 mmol, 1.00 당량, TFA) 및 6-브로모-4-클로로-1-메틸프탈라진 (5.00g, 19.4 mmol, 1.00 당량)의 용액에 플루오린화세슘 (5.90g, 38.8 mmol, 1.43 mL, 2.00 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.02g, 38.8 mmol, 6.76 mL, 2.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (10.0 mL)로 희석하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mLx 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 2/1)에 의해 정제하여 (R)-3-(1-((7-브로모-4-메틸프탈라진-1-일)아미노)에틸)-2-메틸벤조니트릴 (5.20g, 13.6 mmol, 70.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 381.1.

[0260] 중간체 R



[0261]

[0262] 단계 A: THF (90.0 mL) 중 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (5.12g, 42.2 mmol, 1.00 당량), 1-(3-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-온 (9.00g, 42.2 mmol, 1.00 당량), 티타늄 (IV) 이소프로폭시드 (60.0g, 211 mmol, 62.3 mL, 5.00 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징하고, 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (300 mL)와 물 (300 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 5/1) (R)-N-(1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (7.23g, 22.8 mmol, 54.1% 수율)에 의해 황색 고체로서 정제하였다. LCMS $[M+3]^+$: 318.0.

[0263] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.28 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (br d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (br d, J = 17.2 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.21 (br d, J = 11.2 Hz, 9H). (E/Z 이성질체의 비는 ~1/1이었음).

[0264] 단계 B: THF (5.00 mL) 중 (R)-N-(1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (400 mg, 1.26 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (239 mg, 6.32 mmol, 5.00 당량)을 0℃에서 조금씩 첨가한 다음, 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30.0 mL)에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 생성된 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (150 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (200 mg, 628 μmol, 49.7% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

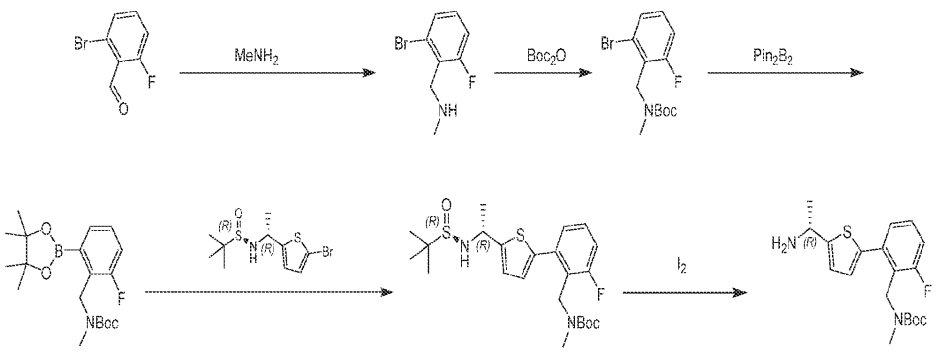
[0265] 단계 C: 디메틸 술폭시드 (3.00 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(3-브로모-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (250 mg, 786 μmol, 1.00 당량), 소듐 메탄술피네이트 (176 mg, 1.73 mmol, 2.20 당량), 탄산칼륨 (326 mg, 2.36 mmol, 3.00 당량) 및 L-프롤린 (18.1 mg, 157 μmol, 0.20 당량)의 혼합물에 구리 (I) 아이오다이드 (15.0 mg, 78.6 μmol, 0.10 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (15.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30.0 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (실리카 겔 플레이트, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 (R)-2-메틸-N-((R)-1-(2-메틸-3-(메틸술포닐)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (120 mg, 378 μmol, 48.1% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 318.1.

[0266] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.85 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.42-5.50 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.09 (s, 9H).

[0267] 단계 D: 염산 (디옥산 중 4.0M, 2.00 mL, 21.2 당량) 중 (R)-2-메틸-N-((R)-1-(2-메틸-3-(메틸술포닐)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (120 mg, 378 μmol, 1.00 당량)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물

을 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(2-메틸-3-(메틸술포닐)페닐)에탄-1-아민 (91.0 mg, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0268] 중간체 S



[0269]

[0270] 단계 A: THF (1.00L) 중 메틸 아민 (100g, 1.48 mol, 3.01 당량 HCl 염)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (237g, 1.84 mol, 3.73 당량), 2-브로모-6-플루오로벤즈알데히드 (100g, 493 mmol, 1.00 당량), 아세트산 (9.00g, 150 mmol, 0.30 당량) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (62.0g, 987 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 물 (500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (1.00L x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1-(2-브로모-6-플루오로페닐)-N-메틸메탄아민 (120g, 484 mmol, 88% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS $[M+1]^+$: 218.0.

[0271] 단계 B: THF (1.00L) 중 1-(2-브로모-6-플루오로페닐)-N-메틸메탄아민 (120g, 484 mmol, 88% 순도, 1.00 당량)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (211g, 968 mmol, 2.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 100/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(2-브로모-6-플루오로-페닐)메틸]-N-메틸-카르바메이트 (70.0g, 220 mmol)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M-55]^+$: 261.9.

[0272] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0273] 단계 C: 디옥산 (600 mL) 중 tert-부틸 (2-브로모-6-플루오로벤질)(메틸)카르바메이트 (60.0g, 189 mmol, 1.00 당량) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (60.0g, 236 mmol, 1.25 당량)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (15.0g, 18.4 mmol, 0.10 당량) 및 아세트산칼륨 (72.0g, 734 mmol, 3.89 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기하고 (3회), 질소 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 100/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (80.0g, 160 mmol, 73% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M-55]^+$: 266.1.

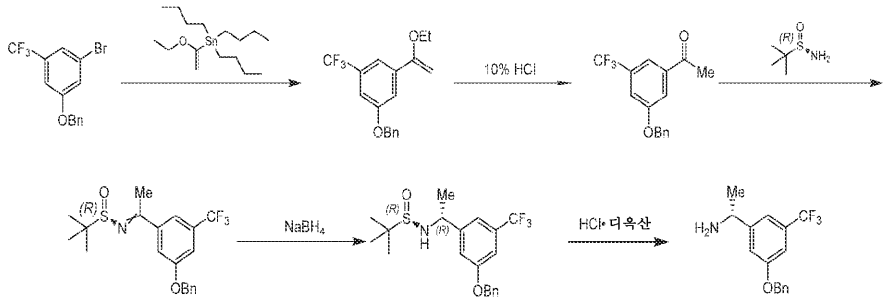
[0274] 단계 D: 디옥산 (500 mL) 및 물 (100 mL) 중 tert-부틸 (2-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)(메틸)카르바메이트 (80.0g, 160 mmol, 73% 순도, 1.00 당량) 및 (R)-N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-술핀아미드 (56.0g, 180 mmol, 1.13 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 탄산세슘 (150g, 460 mmol, 2.88 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (20.0g, 17.3 mmol, 0.10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (1.00L x 2)로 추출하고, 유기 상을 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1에서 5/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-(5-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-2-일)-6-플루오로벤질)(메틸)카르바메이트 (84.0g,

152 mmol, 85% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M-100]$^+$: 369.1.

[0275] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.08 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.88 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.65 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.55 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (br s, 9H), 1.13 (s, 9H).

[0276] 단계 E: THF (240 mL) 및 물 (48.0 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)티오펜-2-일)-6-플루오로벤질)(메틸)카르바메이트 (80.0g, 145 mmol, 85% 순도, 1.00 당량)의 용액에 아이오딘 (6.80g, 26.8 mmol, 0.19 당량)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 물 (500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (500 mL x 2)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 300/1에서 10/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-(2-(5-(1-아미노에틸)티오펜-2-일)-6-플루오로벤질)(메틸)카르바메이트 (40.0g, 110 mmol)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M-16]$^+$: 348.1.

[0277] 중간체 T

[0278] 

[0279] 단계 A: 디옥산 (50.0 mL) 중 1-(벤질옥시)-3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (3.00g, 9.06 mmol, 1.00 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 (663 mg, 906 μmol, 0.10 당량)의 혼합물에 트리부틸 (1-에톡시비닐)주석 (5.00g, 13.8 mmol, 4.67 mL, 1.53 당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 포화 플루오린화칼륨 용액 (100 mL)을 첨가하고, 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 1-(벤질옥시)-3-(1-에톡시비닐)-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (2.90g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. 이 조 오일을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0280] 단계 B: 테트라히드로푸란 (30.0 mL) 중 1-(벤질옥시)-3-(1-에톡시비닐)-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (2.90g, 9.00 mmol, 조 물질, 1.00 당량)의 용액에 염산 (THF 중 3.0M, 10.0 mL, 3.33 당량)을 첨가하고, 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (60.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 1-(3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (2.60g, 8.84 mmol, 98.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0281] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

[0282] 단계 C: 테트라히드로푸란 (40.0 mL) 중 1-(3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (2.60g, 8.84 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.39g, 11.5 mmol, 1.30 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 티타늄 (IV) 에톡시드 (5.02g, 17.7 mmol, 5.22 mL, 2.00 당량)를 첨가하고, 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 10/1)에 의해 정제하여 (R)-N-(1-(3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.20g, 5.03 mmol, 57.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0283] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.45 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 6H), 4.94 (s, 2H), 2.56 (s,

3H), 1.10 (s, 9H).

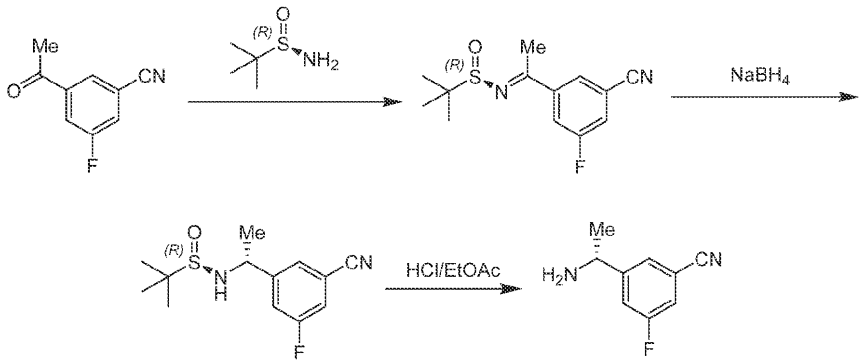
[0284] 단계 D: 테트라히드로푸란 (30.0 mL) 중 (R)-N-(1-(3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.20g, 5.54 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 수소화붕소나트륨 (270 mg, 7.14 mmol, 1.29 당량)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 염화암모늄 용액 (80.0 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (80.0 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (80.0 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 3/1)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1-(3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.20g, 3.00 mmol, 54.3% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0285] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.53 - 7.32 (m, 5H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 3.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H).

[0286] 단계 E: (R)-N-((R)-1-(3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.20g, 3.00 mmol, 1.00 당량)의 용액에 염산 (디옥산 중 4.0M, 751 μL, 1.00 당량)을 첨가하고, 용액을 20℃에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 분리하여 (R)-1-(3-(벤질옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (1.20g, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0287] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.82 (s, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 8H), 5.09 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 1.43 (s, 3H).

[0288] 중간체 U



[0289]

[0290] 단계 A: 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중 3-아세틸-5-플루오로벤조니트릴 (2.00g, 12.3 mmol, 1.00 당량)의 용액에 티타늄 에톡시드 (5.59g, 24.5 mmol, 5.08 mL, 2.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.93g, 15.9 mmol, 1.30 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 질소 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20.0 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (30.0 mL x 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (R,E)-N-(1-(3-시아노-5-플루오로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.01g, 3.68 mmol, 30.0% 수율, 97.5% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 267.1.

[0291] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.93 (s, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

[0292] 단계 B: 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 중 (R,E)-N-(1-(3-시아노-5-플루오로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (900 mg, 3.38 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (383 mg, 10.1 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (20.0 mL)으로 25℃에서 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 0/1)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)에틸)-2-메틸

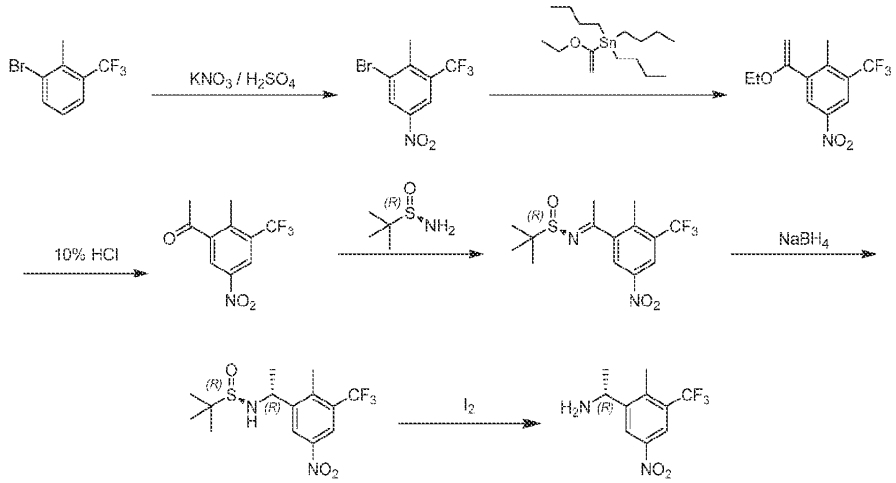
프로판-2-술핀아미드 (711 mg, 2.52 mmol, 74.5% 수율, 95.3% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 269.1.

[0293] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.46 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 3.47 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.25 (s, 9 H).

[0294] 단계 C: 디옥산 (3.00 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (711 mg, 2.65 mmol, 1.00 당량)의 용액에 에틸 아세테이트 중 염산 (4.0M, 9.94 mL, 15.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (10.0 mL)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트 (10.0 mL x 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-3-(1-아미노에틸)-5-플루오로벤조니트릴 (330 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0295] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.72 - 7.71 (m, 1 H), 7.67 - 7.66 (m, 1 H), 7.65 - 7.62 (m, 1 H), 4.59 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0296] 중간체 V

[0297] 

[0298] 단계 A: 1-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (10.0g, 41.8 mmol, 1.00 당량)에 빙냉 진한 황산 (100 mL)을 첨가한 다음, 질산칼륨 (12.7g, 125 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 천천히 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 빙수 (500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (400 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하여 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (5.20g, 16.9 mmol, 40.4% 수율)을 백색 오일로서 수득하였다.

[0299] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.62 (m, 3H).

[0300] 단계 B: 디옥산 (60.0 mL) 중 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (5.20g, 18.3 mmol, 1.00 당량), 트리부틸 (1-에톡시비닐)주석 (8.60g, 23.8 mmol, 8.03 mL, 1.30 당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (385 mg, 549 μmol, 0.03 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 플루오린화칼륨 용액 (300 mL)으로 켄칭하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 현탁액을 에틸 아세테이트 (180 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(1-에톡시비닐)-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (6.00g, 조 물질)을 흑색 오일로서 수득하였다.

[0301] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 2.56 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz,

3H).

[0302] 단계 C: THF (80.0 mL) 중 1-(1-에톡시비닐)-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (6.00g, 21.8 mmol, 1.00 당량) 및 염산 (3.0M, 20.7 mL, 2.85 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (60.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (70.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 10/1)에 의해 정제하여 1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (4.10g, 16.5 mmol, 76.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0303] ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

[0304] 단계 D: THF (20.0 mL) 중 1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (2.00g, 8.09 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.27g, 10.5 mmol, 1.30 당량)의 용액에 $Ti(OEt)_4$ (3.69g, 16.1 mmol, 3.36 mL, 2.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (70.0 mL) 및 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 5/1)에 의해 정제하여 (R,E)-2-메틸-N-(1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드 (2.00g, 5.71 mmol, 70.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0305] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.30 (m, 9H).

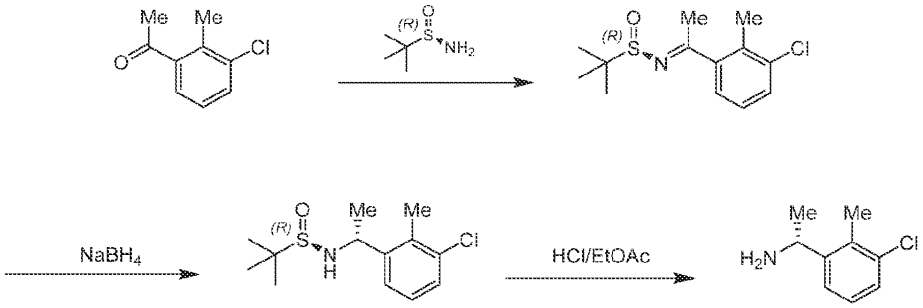
[0306] 단계 E: THF (23.0 mL) 중 (R,E)-2-메틸-N-(1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드 (2.00g, 5.71 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (647 mg, 17.1 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨을 첨가한 다음, 물 (100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 (R)-2-메틸-N-((R)-1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (700 mg, 1.75 mmol, 30.6% 수율)를 흑색 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 353.0.

[0307] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.11 (m, 9H).

[0308] 단계 F: 테트라히드로푸란 (8.00 mL) 및 물 (2.00 mL) 중 (R)-2-메틸-N-((R)-1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (700 mg, 1.99 mmol, 1.00 당량) 및 아이오딘 (151 mg, 595 μmol, 120 μL, 0.30 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 (50.0 mL)으로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (30.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 0/1)에 의해 정제하여 (R)-1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (250 mg, 1.01 mmol, 50.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0309] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

[0310] 중간체 W



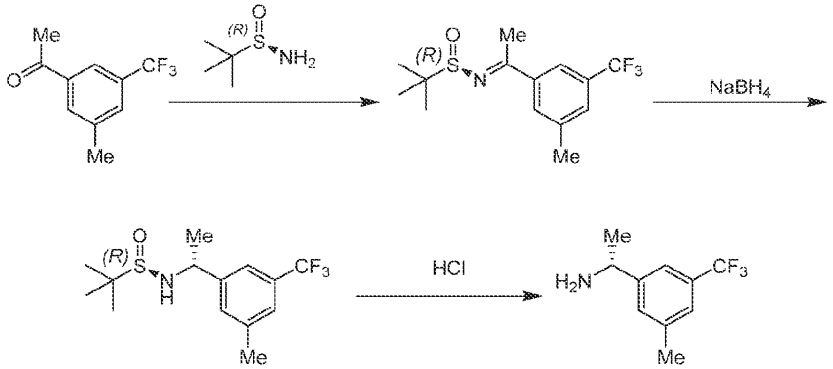
[0311]

[0312] 단계 A: 테트라히드로푸란 (30.0 mL) 중 1-(3-클로로-2-메틸페닐)에탄-1-온 (1.50g, 8.90 mmol, 1.00 당량)의 용액에 티타늄 에톡시드 (6.09g, 26.7 mmol, 5.53 mL, 3.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.40g, 11.6 mmol, 1.30 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 (50.0 mL)에 의해 20℃에서 켄칭한 다음, 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R,E)-N-(1-(3-클로로-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.40g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 272.0.

[0313] 단계 B: 테트라히드로푸란 (30.0 mL) 중 (R,E)-N-(1-(3-클로로-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.30g, 8.46 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (850 mg, 22.5 mmol, 2.66 당량)을 -40℃에서 첨가하고, 혼합물을 -40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (50.0 mL)으로 20℃에서 켄칭한 다음, 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1-(3-클로로-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.50g, 5.48 mmol, 64.7% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^-$: 274.1.

[0314] 단계 C: 에틸 아세테이트 (20.0 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(3-클로로-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.10g, 4.02 mmol, 1.00 당량)의 용액에 에틸 아세테이트 중 히드로클로라이드 (4.0M, 30.0 mL)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(3-클로로-2-메틸페닐)에탄-1-아민 (700 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 170.1.

[0315] 중간체 X



[0316]

[0317] 단계 A: THF (7.00 mL) 중 1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (500 mg, 2.47 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (689 mg, 5.69 mmol, 2.30 당량)의 용액에 $Ti(OEt)_4$ (1.30g, 5.69 mmol, 1.18 mL, 2.30 당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30.0 mL) 및 에틸 아세테이트 (20.0 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을

수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)에 의해 정제하여 (R,E)-2-메틸-N-(1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드 (750 mg, 2.46 mmol, 99.3% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 306.1.

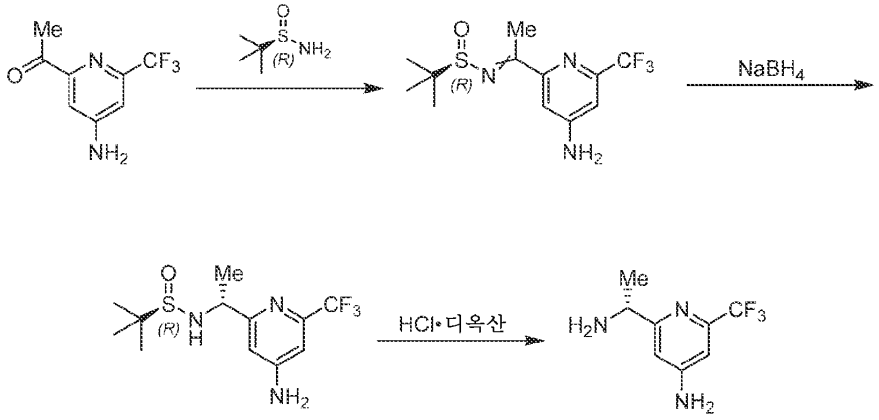
[0318] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

[0319] 단계 B: THF (15.0 mL) 중 (R,E)-2-메틸-N-(1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드 (650 mg, 2.13 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (253 mg, 6.69 mmol, 3.14 당량)을 -40℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 물 (50.0 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50.0 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 2/1)에 의해 정제하여 (R)-2-메틸-N-((R)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (320 mg, 1.04 mmol, 48.9% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 308.1.

[0320] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.56 -4.51 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.54 - 1.53 (d, 3H), 1.25 (s, 9H).

[0321] 단계 C: 염산 (에틸 아세테이트 중 4.0M, 10.0 mL) 중 (R)-2-메틸-N-((R)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-술핀아미드 (305 mg, 992 μmol, 1.00 당량)의 용액, 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (200 mg, 조 물질)을 담황색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS $[M+1]^+$: 204.0.

[0322] 중간체 Y



[0323]

[0324] 단계 A: THF (350 mL) 중 1-(4-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온 (35.6g, 175 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (25.4g, 209 mmol, 1.20 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 이소프로폭시드 (149g, 524 mmol, 155 mL, 3.00 당량) 및 1,2-디메톡시에탄 (15.7g, 175 mmol, 18.1 mL, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 후, 물 (50.0 mL)을 첨가하여 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (R)-N-(1-(4-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (44.0g, 143 mmol, 82.0% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0325] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

[0326] 단계 B: THF (400 mL) 중 (R)-N-(1-(4-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술

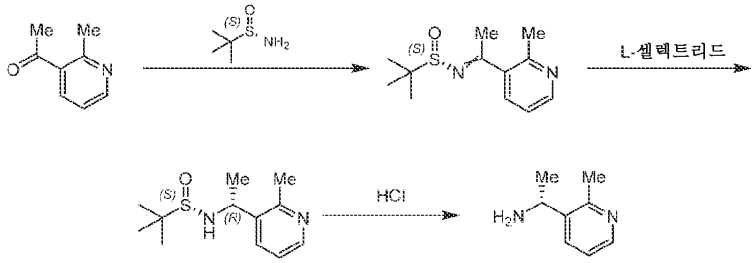
핀아미드 (44.0g, 143 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (16.3g, 430 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 조금씩 첨가한 다음, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)에 천천히 붓고, 5분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (200 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1-(4-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (24.0g, 76.2 mmol, 53.2% 수율, 98.2% 순도)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0327] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H).

[0328] 단계 C: HCl/디옥산 (200 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(4-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (23.5g, 76.0 mmol, 1.00 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세척한 다음, 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 (R)-2-(1-아미노에틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-아민(히드로클로라이드 염)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0329] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.43 (br s, 3H), 6.93 (br d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0330] 중간체 Z

[0331] 

[0332] 단계 A: 테트라히드로푸란 (8.00 mL) 중 1-(2-메틸피리딘-3-일)에탄-1-온 (800 mg, 5.92 mmol, 1.00 당량) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (933 mg, 7.69 mmol, 1.30 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (2.70g, 11.8 mmol, 2.45 mL, 2.00 당량) 및 1,2-디메톡시에탄 (533 mg, 5.92 mmol, 615 μL, 1.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (S)-2-메틸-N-(1-(2-메틸피리딘-3-일)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드 (1.25g, 5.24 mmol, 88.6% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 239.2.

[0333] 단계 B: 테트라히드로푸란 (7.00 mL) 중 (S)-2-메틸-N-(1-(2-메틸피리딘-3-일)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드 (1.25g, 5.24 mmol, 1.00 당량)의 용액에 L-셀렉트리드 (THF 중 1.0M, 7.87 mL, 1.50 당량)를 -78℃에서 30분에 걸쳐 적가한 다음, -78℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (물 중, 30.0 mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭하고, 25℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (30.0 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1에서 0/1)에 의해 2회 정제하여 (S)-2-메틸-N-((R)-1-(2-메틸피리딘-3-일)에틸)프로판-2-술핀아미드 (600 mg, 2.50 mmol, 47.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 432.3.

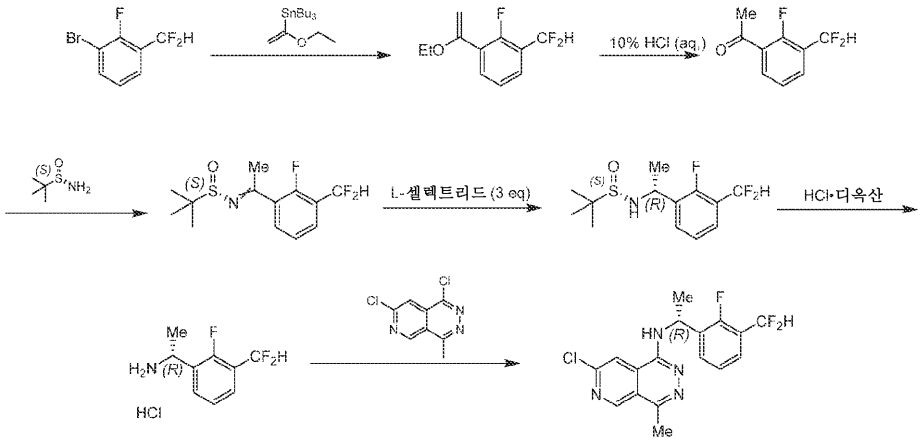
[0334] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.36 (dd, J = 1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J =1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J =4.8, 7.6 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.47 (d, J =6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H).

[0335] SFC 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-3 50 x 4.6 mm I.D., 3um 이동상: 상 A: CO_2 및 상 B: MeOH (0.05% 디에틸아민); 구배 용리: CO2 중 MeOH (0.05% 디에틸아민) 5%에서 40%, 유량: 3 mL/분; 검출기: PDA 칼럼 온도: 35℃; 배압:

100 Bar.

[0336] 단계 C: HCl·디옥산 (3.00 mL) 중 (S)-2-메틸-N-((R)-1-(2-메틸피리딘-3-일)에틸)프로판-2-술핀아미드 (600 mg, 2.50 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 백색 침전물이 형성되었고, 현탁액을 여과하였다. 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시키고, 잔류물을 추가로 정제용 HPLC [칼럼: 워터스 엑스브리지(Waters Xbridge) 150 x 25 mm x 5um; 이동상: 상 A: 물 (0.05% 수산화암모늄 v/v), 상 B: MeCN; B%: 3%-33%]에 의해 정제하여 (R)-1-(2-메틸피리딘-3-일)에탄-1-아민 (370 mg, 2.23 mmol, 89.2% 수율, 82% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M-16]^+$: 120.3.

[0337] 중간체 AA



[0338]

[0339] 단계 A: 1,4-디옥산 (50.0 mL) 중 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤젠 (상업적으로 입수가능함, 4.50g, 20.0 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.40g, 2.00 mmol, 0.10 당량) 및 트리부틸 (1-에톡시비닐)주석 (21.7g, 60.0 mmol, 20.3 mL, 3.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 탈기하고, 질소로 퍼징 (3회)한 다음, 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 플루오린화칼륨 수용액 (2.0M, 100 mL)을 첨가하고, 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 1-(디플루오로메틸)-3-(1-에톡시비닐)-2-플루오로벤젠 (7.50g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0340] 단계 B: 테트라히드로푸란 (50.0 mL) 중 1-(디플루오로메틸)-3-(1-에톡시비닐)-2-플루오로벤젠 (7.50g, 34.7 mmol, 1.00 당량)의 용액에 염산 수용액 (30.0 mL, 10% 순도)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물의 pH를 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 ~pH 6-8로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 5/1)에 의해 정제하여 1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-온 (6.01g, 31.3 mmol, 90.2% 수율, 98.0% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 189.1.

[0341] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 5.2 Hz, 3H).

[0342] 단계 C: 2-메틸 테트라히드로푸란 (30.0 mL) 중 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.32g, 19.1 mmol, 1.20 당량), 1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-온 (3.00g, 16.0 mmol, 1.00 당량) 및 티타늄 (IV) 에톡시드 (7.27g, 31.9 mmol, 6.60 mL, 2.00 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 퍼징 (3회)한 다음, 질소 분위기 하에 75℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (100 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (S)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.80g, 6.18 mmol, 38.8% 수율)를 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 292.2.

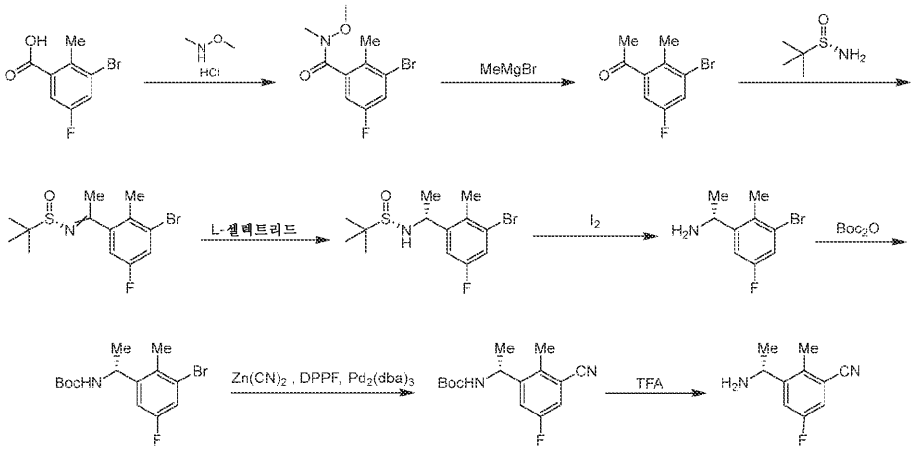
[0343] 단계 D: 2-메틸 테트라히드로푸란 (30.0 mL) 중 (S)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.80g, 6.18 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 L-셀렉트리드 (3.52g, 18.5 mmol, 4.10 mL, 3.00 당량)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 추가의 L-셀렉트리드 (1.76g, 9.30 mmol, 2.00 mL, 1.50 당량)를 첨가하고, 용액을 탈기하고, 질소로 퍼징하고 (3회), 질소 분위기 하에 -78℃에서 9시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (30.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30.0 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (S)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.30g, 4.34 mmol, 70.3% 수율, 98% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 294.2.

[0344] 단계 E: (S)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.29g, 4.43 mmol, 1.00 당량)의 용액에 염산 (1,4-디옥산 중 4.00M, 15.0 mL, 14.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (30.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30.0 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (30.0 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 (480 mg, 2.13 mmol, 48.0% 수율, HCl 염)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0345] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.52-7.47 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.88 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 4.85-4.92 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0346] 단계 F: 디메틸 술폭시드 (6.00 mL) 중 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 (300 mg, 1.59 mmol, 1.00 당량), 1,7-디클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진 (339 mg, 1.59 mmol, 1.00 당량) 및 플루오린화칼륨 (461 mg, 7.93 mmol, 186 μL, 5.00 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 퍼징하고 (3회), 혼합물을 질소 분위기 하에 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (30.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30.0 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/1) 및 정제용 HPLC [칼럼: 페노메넥스 루나 C18 150 x 25 mm x 10um; 이동상: 상 A: 물 (0.225% 포름산), 상 B: 아세토니트릴; B%: 20%-50%]에 의해 정제하여 (R)-7-클로로-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1-아민 (250 mg, 629 μmol, 39.7% 수율, 92.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 367.2.

[0347] 중간체 AB



[0348]

[0349] 단계 A: DMF (50.0 mL) 중 3-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조산 (4.00g, 17.2 mmol, 1.00 당량) 및 N,O-디메틸히드록실아민 (1.84g, 18.9 mmol, 1.10 당량, HCl 염)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (6.66g, 51.5 mmol, 8.97 mL, 3.00 당량) 및 HATU (7.83g, 20.6 mmol, 1.20 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 희석하고, 염수 (30.0 mL x 3)로 세척하고, 합한 유

기 상을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1에서 2/1)에 의해 정제하여 3-브로모-5-플루오로-N-메톡시-N,2-디메틸벤즈아미드 (4.70g, 17.0 mmol, 99.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0350] 단계 B: THF (100 mL) 중 3-브로모-5-플루오로-N-메톡시-N,2-디메틸-벤즈아미드 (4.70g, 17.0 mmol, 1.00 당량)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (3.0M, 34.1 mL, 6.00 당량)를 0℃에서 적가하였다. 적가가 완결된 후, 반응 혼합물을 45℃로 가온하고, 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (20.0 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에탄-1-온 (3.80g, 16.5 mmol, 96.6% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0351] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.43 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, J = 0.4 Hz, 3H).

[0352] 단계 C: THF (60.0 mL) 중 1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에탄-1-온 (3.80g, 16.5 mmol, 1.00 당량) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.79g, 23.0 mmol, 1.40 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (7.50g, 32.9 mmol, 6.82 mL, 2.00 당량) 및 1,2-디메톡시에탄 (1.48g, 16.5 mmol, 1.71 mL, 1.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (10.0 mL)로 희석하여 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 모든 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1에서 20/1)에 의해 정제하여 (S)-N-(1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (4.70g, 14.1 mmol, 85.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+3]^+$: 336.0.

[0353] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.35 (br dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[0354] 단계 D: THF (80.0 mL) 중 (S)-N-(1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (5.50g, 16.5 mmol, 1.00 당량)의 용액에 L-셀렉트리드 (1.0M, 24.7 mL, 1.50 당량)를 -78℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 0℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 염화암모늄 수용액 (30.0 mL)으로 희석하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 (20.0 mL)로 연화처리하고, 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 (S)-N-((R)-1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.20g, 9.52 mmol, 57.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0355] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.24 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 3.30 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

[0356] 단계 E: THF (20.0 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 (S)-N-((R)-1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.60g, 4.76 mmol, 1.00 당량)의 용액에 아이오딘 (362 mg, 1.43 mmol, 288 μL, 0.30 당량)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH를 pH=7로 조정하였다. 생성된 용액을 DCM (20.0 mL x 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에탄-1-아민 (1.20g, 조 물질)을 담황색 오일로서 수득하였다. 이 조 오일을 추가 정제 없이 사용하였다.

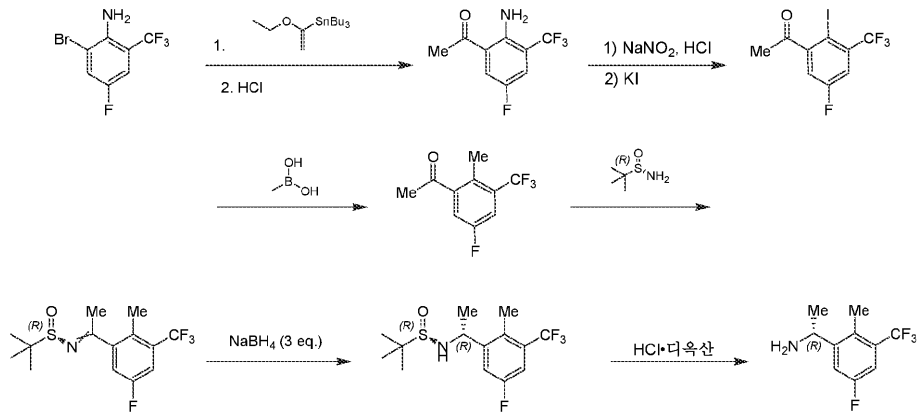
[0357] 단계 F: THF (20.0 mL) 중 (R)-1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에탄-1-아민 (1.20g, 5.17 mmol, 1.00 당량)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.35g, 6.20 mmol, 1.43 mL, 1.20 당량)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 150/1에서 70/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-(1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에틸)카르바메이트 (1.45g, 4.36 mmol, 84.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0358] 단계 G: 디메틸아세트아미드 (20.0 mL) 중 tert-부틸 (R)-(1-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)에틸)카르바메이트 (1.35g, 4.06 mmol, 1.00 당량), 시안화아연 (954 mg, 8.13 mmol, 516 μL, 2.00 당량), DPPF (451 mg, 813

μmol, 0.20 당량), 아연 분말 (26.6 mg, 406 μmol, 0.10 당량) 및 $Pd_2(dba)_3$ (372 mg, 406 μmol, 0.10 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 퍼징하고 (3회), 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (60.0 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 염수 (30.0 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 30/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-(1-(3-시아노-5-플루오로-2-메틸페닐)에틸)카르바메이트 (1.10g, 3.95 mmol, 97.3% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0359] 단계 H: DCM (5.00 mL) 중 tert-부틸 (R)-(1-(3-시아노-5-플루오로-2-메틸페닐)에틸)카르바메이트 (1.10g, 3.95 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (1.88g, 16.5 mmol, 1.22 mL, 4.18 당량)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH=7로 조정하였다. 생성된 용액을 DCM (50.0 mL)으로 추출하고, 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 (R)-3-(1-아미노에틸)-5-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (0.80g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0360] 중간체 AC



[0361]

[0362] 단계 A: 디옥산 (20.0 mL) 중 2-브로모-4-플루오로-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (2.00g, 7.75 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸 (1-에톡시비닐)주석 (2.80g, 7.75 mmol, 2.62 mL, 1.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (544 mg, 775 μmol, 0.10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 플루오린화칼륨 수용액 (100 mL)으로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 2-(1-에톡시비닐)-4-플루오로-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (4.00g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. 테트라히드로푸란 (50.0 mL) 중 2-(1-에톡시비닐)-4-플루오로-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (4.00g, 조 물질)의 용액에 염산 수용액 (4.00M, 20.0 mL, 1.33 당량)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 1-(2-아미노-5-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (5.60g, 25.3 mmol, 42.0% 수율, 99.9% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0363] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

[0364] 단계 B: 염산 (50.0 mL) 및 물 (100 mL) 중 1-(2-아미노-5-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (5.60g, 25.3 mmol, 1.00 당량)의 용액에 아질산나트륨 (2.27g, 32.9 mmol, 1.30 당량)을 조금씩 첨가한 다음, 아이오딘화칼륨 (8.41g, 50.6 mmol, 2.00 당량)을 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 아황산나트륨 (200 mL x 3)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 화합물 1-(5-플루오로-2-아이오도-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (5.60g, 10.3 mmol,

40.8% 수율, 61.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0365] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).

[0366] 단계 C: 디옥산 (20.0 mL) 중 메틸보론산 (1.62g, 27.1 mmol, 2.50 당량) 및 1-(5-플루오로-2-아이오도-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (3.60g, 10.8 mmol, 1.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 Pd(dppf)Cl_2 (400 mg, 542 μmol, 0.05 당량) 및 탄산칼륨 (7.49g, 54.2 mmol, 5.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 화합물 1-(5-플루오로-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (1.70g, 7.72 mmol, 71.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0367] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.47 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

[0368] 단계 D: 테트라히드로푸란 (15.0 mL) 중 1-(5-플루오로-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (2.20g, 9.99 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.42g, 20.0 mmol, 2.00 당량)의 용액에 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (5.68g, 20.0 mmol, 5.90 mL, 2.00 당량) 및 1-메톡시-2-(2-메톡시에톡시)에탄 (4.12g, 30.7 mmol, 4.40 mL, 3.08 당량)을 첨가하고, 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (50.0 mL)로 희석하여 현탁액을 수득하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수 (50.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 (R)-N-(1-(5-플루오로-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.50g, 4.64 mmol, 46.4% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

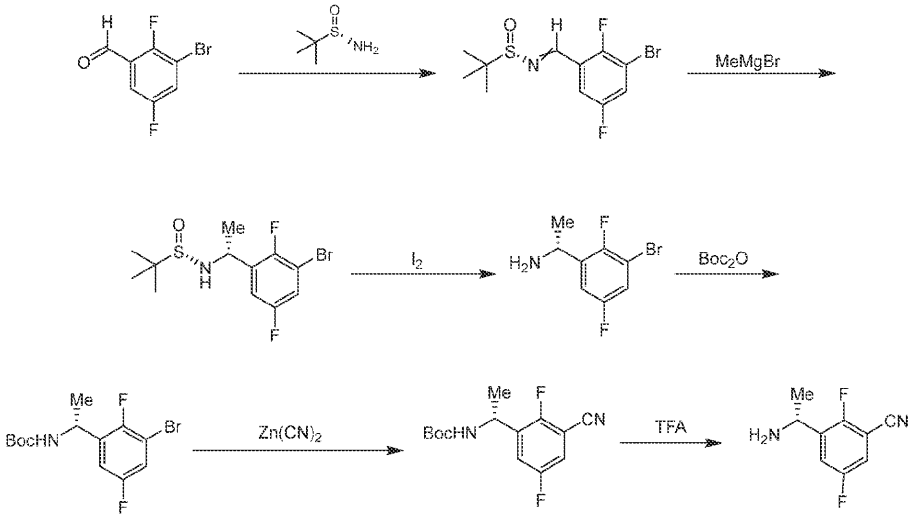
[0369] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[0370] 단계 E: 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중 (R)-N-(1-(5-플루오로-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.90g, 5.88 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (667 mg, 17.6 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 염화암모늄 (50.0 mL)으로 천천히 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1-(5-플루오로-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.30g, 4.00 mmol, 68.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0371] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 - 7.28 (m, 2H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

[0372] 단계 F: 디클로로메탄 (5.00 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(5-플루오로-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.30g, 4.00 mmol, 1.00 당량)의 용액에 염산 (1,4-디옥산 중 4.00M, 5.00 mL, 5.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 (R)-1-(5-플루오로-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (700 mg, 2.81 mmol, 70.4% 수율, 88.9% 순도, HCl 염)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0373] 중간체 AD



[0374]

[0375] 단계 A: THF (50.0 mL) 중 3-브로모-2,5-디플루오로벤즈알데히드 (4.00g, 18.1 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.07g, 25.3 mmol, 1.40 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (8.26g, 36.2 mmol, 7.51 mL, 2.00 당량) 및 1,2-디메톡시에탄 (1.63g, 18.1 mmol, 1.88 mL, 1.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 70 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL) 및 물 (5.00 mL)로 천천히 희석하여 현탁액을 수득하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 10/1)에 의해 정제하여 (S)-N-(3-브로모-2,5-디플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (5.70g, 17.6 mmol, 97.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0376] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H).

[0377] 단계 B: DCM (60.0 mL) 중 (S)-N-(3-브로모-2,5-디플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (5.50g, 17.0 mmol, 1.00 당량)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (3.0M, 17.0 mL, 3.00 당량)를 -60℃에서 적가한 다음, 혼합물을 0℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 수용액 (50.0 mL)으로 희석하고, 생성된 수용액을 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1에서 2/1)에 의해 정제하여 (S)-N-((R)-1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.50g, 10.3 mmol, 60.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0378] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 3.35 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

[0379] 단계 C: THF (20.0 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 (S)-N-((R)-1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.50g, 4.41 mmol, 1.00 당량)의 용액에 아이오딘 (336 mg, 1.32 mmol, 266 μL, 0.30 당량)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH를 pH = 7로 조정하였다. 생성된 수용액을 DCM (20.0 mL x 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 (1.20g, 조 물질)을 담황색 오일로서 수득하였다. 이 조 오일을 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

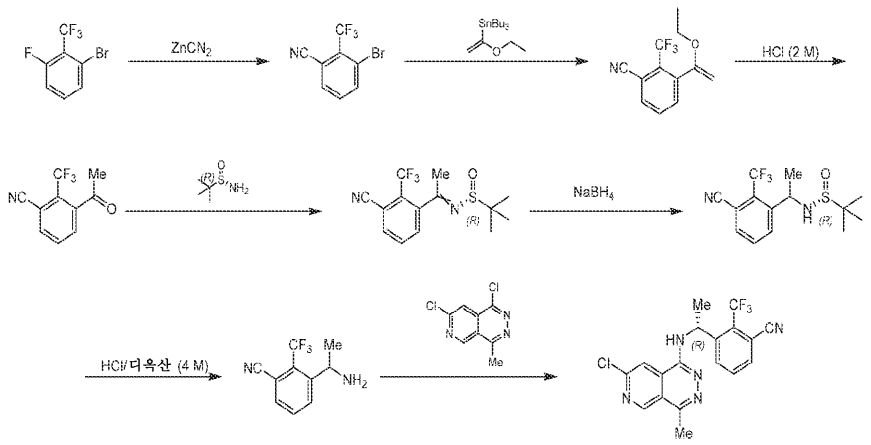
[0380] 단계 D: THF (20.0 mL) 중 (R)-1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 (1.20g, 5.08 mmol, 1.00 당량)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.22g, 5.59 mmol, 1.28 mL, 1.10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 150/1에서 80/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-(1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메

이트 (1.30g, 3.87 mmol, 76.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0381] 단계 E: 디메틸아세트아미드 (20.0 mL) 중 tert-부틸 (R)-(1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (1.20g, 3.57 mmol, 1.00 당량), 시안화아연 (838 mg, 7.14 mmol, 453 μL, 2.00 당량), 아연 (23.3 mg, 357 μmol, 0.10 당량), DPPF (396 mg, 714 μmol, 0.20 당량) 및 $Pd_2(dba)_3$ (327 mg, 357 μmol, 0.10 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 퍼징하고 (3회), 혼합물을 질소 분위기 하에 115℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 유기 상을 염수 (50.0 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 30/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-(1-(3-시아노-2,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.90g, 3.19 mmol, 89.3% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0382] 단계 F: DCM (10.0 mL) 중 tert-부틸 (R)-(1-(3-시아노-2,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.90g, 3.19 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (4.62g, 40.5 mmol, 3.00 mL, 12.7 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (10.0 mL)로 희석하였다. 용액의 pH를 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH=7로 조정하고, 생성된 수용액을 DCM (20.0 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-3-(1-아미노에틸)-2,5-디플루오로벤조니트릴 (700 mg, 조 물질)을 담황색 오일로서 수득하였다. 이 화합물을 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0383] 중간체 AE



[0384]

[0385] 단계 A: 디메틸술폭시드 (200 mL) 중 1-브로모-3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (39.0g, 160 mmol, 1.00 당량)의 용액에 시안화아연 (11.5g, 176 mmol, 7.56 mL, 1.10 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (1.00L)로 희석하고, 유기 상을 분리하고, 물 (500 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 2/1)에 의해 정제하여 3-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (29.0g, 116 mmol, 72.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0386] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

[0387] 단계 B: 톨루엔 (250 mL) 중 3-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (29.0g, 116 mmol, 1.00 당량) 및 트리부틸 (1-에톡시비닐)주석 (50.3g, 139 mmol, 47.0 mL, 1.20 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 $Pd(PPh_3)_4$ (6.70g, 5.80 mmol, 0.05 당량)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (500 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 최종적으로 플루오린화칼륨 (50.0g) 고체를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 다음, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 5/1)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 석유 에테르 (50.0 mL)로 연화처리하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-(1-에톡시비닐)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (8.00g, 33.2 mmol,

23.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0388] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0389] 단계 C: 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 중 3-(1-에톡시비닐)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (7.00g, 29.0 mmol, 1.00 당량)의 용액에 염산 (2.00M, 29.0 mL, 2.00 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물의 pH를 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH = 8로 조정하고, 물 (100 mL)로 추가로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 5/1)에 의해 정제하여 3-아세틸-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (5.30g, 24.8 mmol, 85.6% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0390] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.25 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 2.60 (s, 3H).

[0391] 단계 D: 테트라히드로푸란 (2.00 mL) 중 3-아세틸-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (1.00g, 4.69 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (625 mg, 5.16 mmol, 1.10 당량)의 용액에 1,2-디메톡시에탄 (423 mg, 4.69 mmol, 488 μL, 1.00 당량) 및 티타늄 (IV) 에톡시드 (3.21g, 14.1 mmol, 2.92 mL, 3.00 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL) 중 셀라톰 (20.0g) 및 포화 중탄산나트륨 (10.0g)의 혼합물에 부었다. 혼합물을 교반한 다음, 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (30.0 mL)와 함께 교반하고, 여과하고, 생성물의 케이크가 세척될 때까지 절차를 3회 반복하였다. 합한 여과물을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 0-30%)에 의해 정제하여 (R)-N-(1-(3-시아노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (950 mg, 2.99 mmol, 63.7% 수율, 99.5% 순도)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 317.1.

[0392] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.37 (m, 1H), 2.74 - 2.38 (m, 3H), 1.29 - 1.24 (m, 9H).

[0393] 단계 E: 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중 (R)-N-(1-(3-시아노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.70g, 5.37 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (610 mg, 16.0 mmol, 3.00 당량)을 질소 분위기 하에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 25℃로 가온하고, 추가로 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 교반하면서 질소 분위기 하에 포화 수성 염화암모늄 (100 mL)으로 적가 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (150 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (R)-N-(1-(3-시아노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.50g, 4.71 mmol, 87.7% 수율, 부분입체이성질체의 혼합물)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 319.1.

[0394] 단계 F: HCl · 디옥산 (10.0 mL) 중 (R)-N-(1-(3-시아노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.4g, 4.40 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 백색 침전물이 형성되었고, 현탁액을 여과하였다. 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 3-(1-아미노에틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (850 mg, 3.39 mmol, 77.1% 수율, HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 215.1.

[0395] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.84 (s, 3H), 8.38 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 - 7.95 (m, 1H), 4.64 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

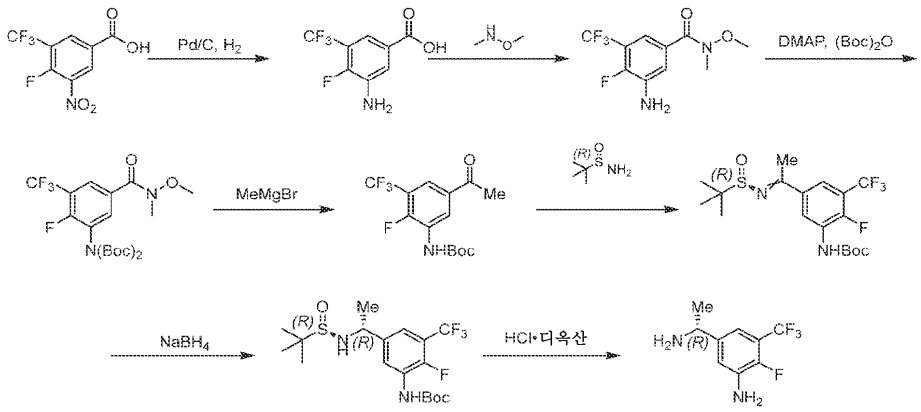
[0396] 단계 G: 디메틸술폭시드 (1.50 mL) 중 3-(1-아미노에틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (300 mg, 1.40 mmol, 1.00 당량, HCl 염), 1,7-디클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진 (300 mg, 1.40 mmol, 1.00 당량), 디이소프로

필에틸아민 (499 mg, 3.86 mmol, 673 μL, 2.76 당량) 및 플루오린화세슘 (400 mg, 2.63 mmol, 97.0 μL, 1.88 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 퍼징 (3회)한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 130℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (60.0 mL)를 첨가하고, 유기 용액을 염수 (30.0 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1에서 1/1)에 의해 정제하여 3-(1-((7-클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1-일)아미노)에틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (160 mg, 408 μmol, 29.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 392.1.

[0397] 3-(1-((7-클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1-일)아미노)에틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (160 mg)을 추가로 SFC [칼럼: 다이셀 키랄팩(DAICEL CHIRALPAK) AD (250 mm x 30 mm, 10um); 이동상: 상 A: MeOH 중 (0.1% NH_4OH), 상 B: CO_2; B%: 20%-20%]를 사용하여 정제하여 제1 용리 이성질체를 (R)-3-(1-((7-클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1-일)아미노)에틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (62.0 mg, 158 μmol, 39.0% 수율)로서 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 392.1.

[0398] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 1H), 5.74 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0399] 중간체 AF



[0400]

[0401] 단계 A: 테트라히드로푸란 (15.0 mL) 중 4-플루오로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (2.00g, 7.90 mmol, 1.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 탄소 상 팔라듐 (7.90 mmol, 10% 순도, 1.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 (15 Psi) 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 3-아미노-4-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.60g, 7.17 mmol, 90.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0402] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 5.95 - 5.89 (m, 2H).

[0403] 단계 B: N,N-디메틸포름아미드 (10.0 mL) 중 3-아미노-4-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (1.50g, 6.72 mmol, 1.00 당량) 및 N,O-디메틸히드록실아민 (830 mg, 13.45 mmol, 2.00 당량)의 용액에 HATU (5.11g, 13.5 mmol, 2.00 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.61g, 20.2 mmol, 3.50 mL, 3.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50.0 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 3-아미노-4-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (1.50g, 5.64 mmol, 83.9% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0404] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.38 - 7.34 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.36 (s, 3H)

[0405] 단계 C: 디클로로메탄 (10.0 mL) 중 3-아미노-4-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

(1.50g, 5.64 mmol, 1.00 당량)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.69g, 16.9 mmol, 3.88 mL, 3.00 당량) 및 4-디메틸아미노피리딘 (688 mg, 5.64 mmol, 1.00 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50.0 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(2-플루오로-5-(메톡시(메틸)카르바모일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (2.00g, 4.29 mmol, 76.1% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0406] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.42 (s, 18H).

[0407] 단계 D: 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(2-플루오로-5-(메톡시(메틸)카르바모일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.80g, 3.86 mmol, 1.00 당량)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (3.00M, 3.86 mL, 3.00 당량)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 (5-아세틸-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.10g, 3.42 mmol, 88.7% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0408] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

[0409] 단계 E: 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 중 tert-부틸 (5-아세틸-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.10g, 2.61 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (950 mg, 7.83 mmol, 3.00 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 이소프로폭시드 (1.48g, 5.22 mmol, 1.54 mL, 2.00 당량) 및 1-메톡시-2-(2-메톡시에톡시)에탄 (1.87g, 13.97 mmol, 2.00 mL, 5.35 당량)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50.0 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 (R)-(5-(1-((tert-부틸술피닐)이미노)에틸)-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.00g, 2.36 mmol, 90.1% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

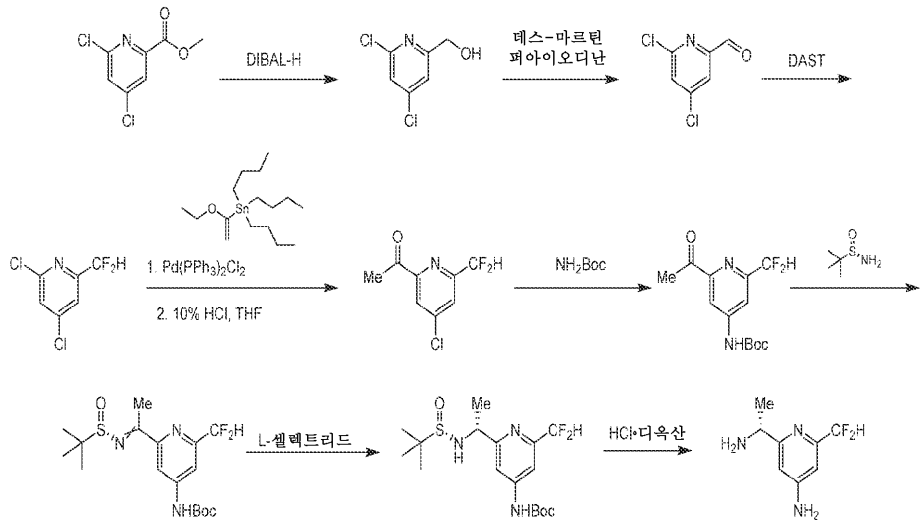
[0410] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.33 (s, 9H).

[0411] 단계 F: 테트라히드로푸란 (10.0 mL) 중 tert-부틸 (R)-(5-(1-((tert-부틸술피닐)이미노)에틸)-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.00g, 2.36 mmol, 1.00 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (268 mg, 7.07 mmol, 3.00 당량)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50.0 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 (5-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (620 mg, 1.45 mmol, 61.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0412] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.56 - 5.53 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 12H), 1.24 (s, 9H).

[0413] 단계 G: 디클로로메탄 (5.00 mL) 중 tert-부틸 (5-((R)-1-(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (620 mg, 1.45 mmol, 1.00 당량)의 용액에 히드로클로라이드 (1,4-디옥산 중 4.00M, 5.00 mL, 13.76 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 (R)-5-(1-아미노에틸)-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (280 mg, 1.24 mmol, 85.5% 수율, 98.6% 순도, HCl 염)을 황색 오일로서 수득하였다. 이 화합물을 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0414] 중간체 AG



[0415]

[0416] 단계 A: 디클로로메탄 (40.0 mL) 중 메틸 4,6-디클로로피콜리네이트 (4.50g, 21.8 mmol, 1.00 당량)의 용액에 DIBAL-H (1.0M, 65.5 mL, 3.00 당량)를 -78℃에서 10분에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 물 (2.50 mL)로 적가 희석하고, 이어서 수산화나트륨 수용액 (2.50 mL, w/w = 15%) 및 물 (6.26 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하여 현탁액을 수득하고, 현탁액을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1에서 10/1)에 의해 정제하여 (4,6-디클로로피리딘-2-일)메탄올 (2.40g, 13.5 mmol, 61.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0417] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

[0418] 단계 B: 디클로로메탄 (20.0 mL) 중 (4,6-디클로로피리딘-2-일)메탄올 (2.40g, 13.5 mmol, 1.00 당량)의 용액에 데스-마르틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (11.4g, 27.0 mmol, 8.35 mL, 2.00 당량)을 0℃에서 조금씩 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (10.0 mL)에 붓고, 15분 동안 교반한 다음, 포화 티오황산나트륨 수용액 (20.0 mL)을 천천히 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (20.0 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 4,6-디클로로피콜린알데히드 (1.60g, 9.09 mmol, 67.4% 수율)를 적색 오일로서 수득하였다.

[0419] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.87 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

[0420] 단계 C: 디클로로메탄 (10.0 mL) 중 4,6-디클로로피콜린알데히드 (1.10g, 6.25 mmol, 1.00 당량)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (2.01g, 12.5 mmol, 1.65 mL, 2.00 당량)를 -20℃에서 적가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (10.0 mL)에 25℃에서 천천히 붓고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (10.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (5.00 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 20/1)에 의해 정제하여 2,4-디클로로-6-(디플루오로메틸)피리딘 (1.00g, 5.05 mmol, 80.8% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0421] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.75 (s, 1H), 7.74(s, 1H), 6.82 - 6.55 (m, 1H).

[0422] 단계 D: 디옥산 (10.0 mL) 중 트리부틸 (1-에톡시비닐)주석 (2.01g, 5.56 mmol, 1.88 mL, 1.00 당량) 및 2,4-디클로로-6-(디플루오로메틸)피리딘 (1.10g, 5.56 mmol, 1.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$

(390 mg, 556 μmol, 0.10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 포화 플루오린화칼륨 수용액 (20.0 mL)에 천천히 부었다. 생성된 수용액을 에틸 아세테이트 (50.0 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (30.0 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 20/1)에 의해 정제하여 4-클로로-2-(디플루오로메틸)-6-(1-에톡시비닐)피리딘 (1.20g, 5.14 mmol, 92.5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0423] 디옥산 (5.00 mL) 중 4-클로로-2-(디플루오로메틸)-6-(1-에톡시비닐)피리딘 (1.00g, 4.28 mmol, 1.00 당량)의 용액에 염산 수용액 (2.00M, 4.28 mL, 2.00 당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물의 pH를 포화 중탄산나트륨 (15.0 mL)을 첨가하여 pH = 8로 조정하고, 에틸 아세테이트 (30.0 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10.0 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 1-(4-클로로-6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온 (800 mg, 3.89 mmol, 90.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0424] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.10 - 8.16 (m, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 - 6.95 (m, 1H), 2.69 (s, 3H).

[0425] 단계 E: 디옥산 (6.00 mL) 중 1-(4-클로로-6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온 (0.85g, 4.13 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 카르바메이트 (1.45g, 12.4 mmol, 3.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 탄산세슘 (2.69g, 8.27 mmol, 2.00 당량), XPhos (394 mg, 827 μmol, 0.20 당량) 및 아세트산팔라듐 (92.8 mg, 413 μmol, 0.10 당량)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 10/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-아세틸-6-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (1.00g, 3.49 mmol, 84.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 287.1.

[0426] 단계 F: THF (10.0 mL) 중 tert-부틸 (2-아세틸-6-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (1.00g, 3.49 mmol, 1.00 당량) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (508 mg, 4.19 mmol, 1.20 당량)의 용액에 티타늄 (IV) 에톡시드 (7.97g, 34.9 mmol, 7.24 mL, 10.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (5.00 mL)에 부은 다음, 현탁액을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 5/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (S)-(2-(1-((tert-부틸술피닐)이미노)에틸)-6-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (1.00g, 2.57 mmol, 73.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0427] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.52 - 6.82 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.35 (s, 9H).

[0428] 단계 G: THF (10.0 mL) 중 tert-부틸 (S)-(2-(1-((tert-부틸술피닐)이미노)에틸)-6-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (1.00g, 2.57 mmol, 1.00 당량)의 용액에 L-셀렉트리드 (1.0M, 976 mg, 5.14 mmol, 1.12 mL, 2.00 당량)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 0 - 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (15.0 mL)에 붓고, 10분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (15.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (15.0 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 5/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-((R)-1-(((S)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)-6-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (550 mg, 1.26 mmol, 49.0% 수율, 89.5% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0429] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 - 6.77 (m, 1H), 4.55 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

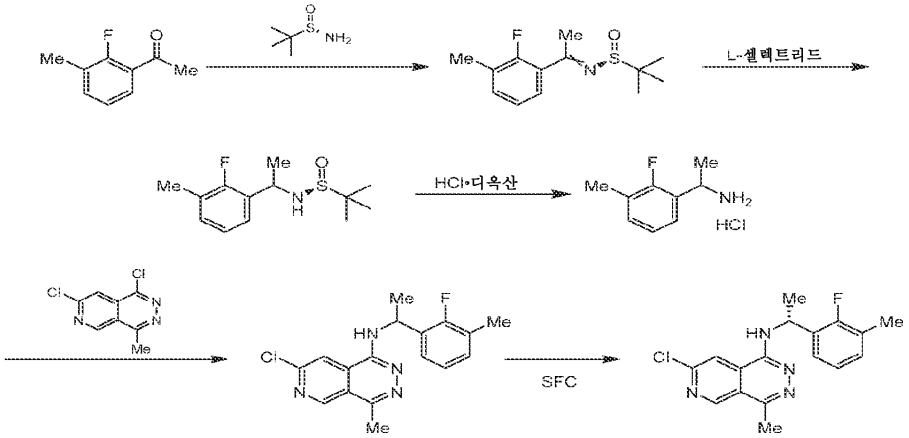
[0430] SFC: 칼럼: 키랄셀(Chiralcel) OD-3 50 x 4.6 mm I.D., 3um 이동상: CO_2의 경우 상 A 및 MeOH (0.05% DEA)의 경우 상 B; 구배 용리: CO_2 중 MeOH (0.05% DEA) 5%에서 40%, 유량: 3 mL/분; 검출기: PDA 칼럼 온도: 35℃;

배압: 100 Bar.

[0431] 단계 H: 염산/디옥산 (2.00 mL) 중 tert-부틸 (2-((R)-1-(((S)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)-6-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (450 mg, 1.15 mmol, 1.00 당량)의 용액을 0 - 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (R)-2-(1-아미노에틸)-6-(디플루오로메틸)피리딘-4-아민 및 tert-부틸 (2-((R)-1-(((S)-tert-부틸술피닐)아미노)에틸)-6-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)카르바메이트의 혼합물을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LCMS $[M+1]^+$: 288.2.

[0432] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.51 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2 H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.54 (s, 9H).

[0433] 중간체 AH



[0434]

[0435] 단계 A: 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중 1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에탄-1-온 (1.00g, 6.57 mmol, 1.00 당량) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.04g, 8.54 mmol, 1.30 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 티타늄 테트라이소프로필옥시드 (3.73g, 13.1 mmol, 3.88 mL, 2.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (40.0 mL)에 부어 10분 동안 교반한 후 현탁액을 수득하고, 현탁액을 여과하고, 생성된 수용액을 에틸 아세테이트 (40.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 2/1)에 의해 정제하여 (S)-N-(1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.50g, 5.87 mmol, 89.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^-$: 256.2.

[0436] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.46 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 2.76 (br d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.31 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0437] 단계 B: 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중 (S)-N-(1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.50g, 5.87 mmol, 1.00 당량)의 용액에 L-셀렉트리드 (1.0M, 11.7 mmol, 11.8 mL, 2.00 당량)를 질소 분위기 하에 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10.0 mL)에 천천히 붓고, 10분 동안 교반하고, 생성된 혼합 용액을 에틸 아세테이트 (10.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 1/1)에 의해 정제하여 (S)-N-(1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (900 mg, 3.50 mmol, 59.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 258.4.

[0438] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.85 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H).

[0439] 단계 C: 디클로로메탄 (5.00 mL) 중 (S)-N-(1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (900

mg, 3.50 mmol, 1.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 HCl (1,4-디옥산 중 4.00M, 5.00 mL, 5.72 당량)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에탄-1-아민 (390 mg, 조 물질, 히드로클로라이드 염)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

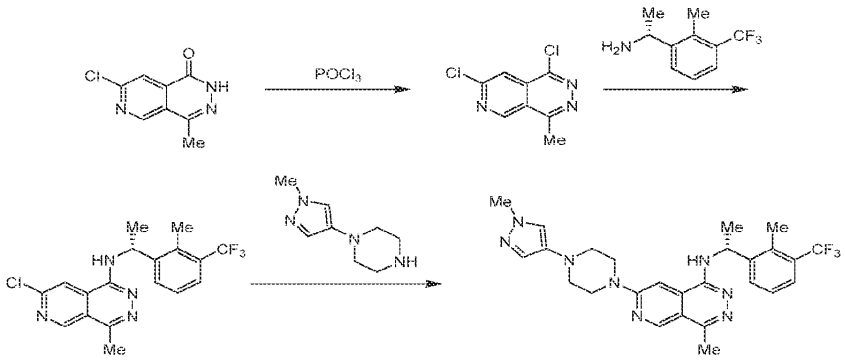
[0440] 디메틸 술폭시드 (5.00 mL) 중 1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에탄-1-아민 (300 mg, 1.96 mmol, 1.00 당량, 히드로클로라이드 염), 1,7-디클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진 (419 mg, 1.96 mmol, 1.00 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (506 mg, 3.92 mmol, 2.00 당량) 및 플루오린화칼륨 (341 mg, 5.87 mmol, 0.14 mL, 3.00 당량)의 용액을 질소 분위기 하에 130℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 웰치 엑스티메이트 (Welch Xtimate) C18 150 x 25 mm x 5um; 이동상: 상 A: 물 (0.05% HCl), 상 B: 아세토니트릴; B%: 14%-44%]에 의해 정제하여 7-클로로-N-(1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1-아민 (100 mg, 0.30 mmol, 23.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 331.2.

[0441] 라세미 7-클로로-N-(1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1-아민 (200 mg, 0.60 mmol, 1.00 당량)을 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 IG (250 mm x 30 mm, 10um); 이동상: 상 A: MeOH 중 0.1% NH_4OH, 상 B: CO_2; B%: 30%-30%)에 의해 정제하여 (R)-7-클로로-N-(1-(2-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1-아민을 제1 용리 이성질체 (80.0 mg, 0.24 mmol, 40.0% 수율)로서 황색 고체로서 수득하였다.

[0442] 하기 실시예는 본 발명의 추가의 특정 실시양태를 예시하는 것으로 의도되며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0443] 실시예 12-1

[0444] (R)-4-메틸-7-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피페라진-1-일)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민



[0445]

[0446] 단계 A: $POCl_3$ (137g, 893 mmol, 83.0 mL, 34.9 당량) 중 7-클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진-1(2H)-온 (5.00g, 25.6 mmol, 1.00 당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (9.91g, 76.7 mmol, 13.4 mL, 3 당량)을 25℃에서 적가한 다음, 반응물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 0℃에서 희석하고, 중탄산나트륨 포화 수용액을 천천히 첨가하여 pH=7로 조정하였다. 합한 유기 상을 염수 (200 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1,7-디클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진 (4.10g, 19.2 mmol, 74.9% 수율)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[0447] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 3.02 (s, 3H).

[0448] 단계 B: DMSO (5.00 mL) 중 1,7-디클로로-4-메틸피리도[3,4-d]피리다진 (300 mg, 1.40 mmol, 1.00 당량) 및 (R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (285 mg, 1.40 mmol, 1.00 당량)의 용액에 플루오린화칼륨 (244 mg, 4.20 mmol, 98.5 μL, 3.00 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (543 mg, 4.20 mmol, 732 μL, 3.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (20.0 mL)

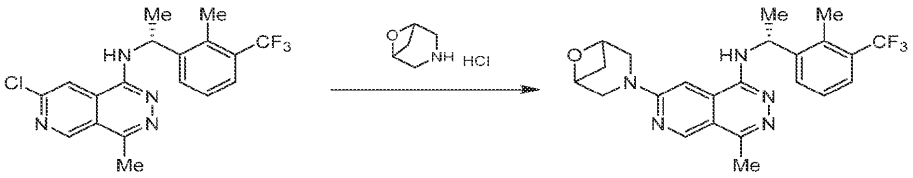
을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10.0 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (5.00 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 5/1)에 의해 정제하여 (R)-7-클로로-4-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민 (320 mg, 840 μmol, 60.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 381.0.

[0449] 단계 C: 디옥산 (1.00 mL) 중 (R)-7-클로로-4-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민 (40.0 mg, 105 μmol, 1.00 당량), 1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피페라진 (58.9 mg, 210 μmol, 2.00 당량, TFA 염), 탄산세슘 (171 mg, 525 μmol, 5.00 당량), RuPhos Pd G3 (8.79 mg, 10.5 μmol, 0.10 당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15.0 mL)의 첨가에 의해 20℃에서 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (5.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5.00 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX C18 75 x 30 mm x 3um; 이동상: 상 A: 물 (0.04% HCl), 상 B: 아세토니트릴; 구배: B%: 30%-60%)에 의해 정제하여 (R)-4-메틸-7-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피페라진-1-일)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민 (9.51 mg, 15.1% 수율, HCl 염)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 511.1.

[0450] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.63 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 4H), 2.56 (s, 6H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0451] 실시예 12-2

[0452] 7-(6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)-4-메틸-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민

[0453] 

[0454] 디옥산 (2.00 mL) 중 (R)-7-클로로-4-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민 (50.0 mg, 131 μmol, 1.00 당량) 및 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄 (35.6 mg, 263 μmol, 2.00 당량, HCl)의 용액에 질소 분위기 하에 탄산세슘 (171 mg, 525 μmol, 4.00 당량), RuPhos (6.10 mg, 13.1 μmol, 0.10 당량) 및 $Pd_2(dba)_3$ (6.00 mg, 6.60 μmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 물 (10.0 mL)로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100 x 25 mm x 5um; 이동상: 상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), 상 B: 아세토니트릴; 구배: B%: 30%-60%)에 의해 정제하여 7-(6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)-4-메틸-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민 (8.64 mg, 18.9 μmol, 14.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+1]^+$: 444.1.

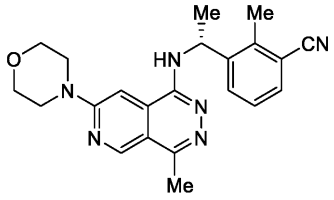
[0455] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.03 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 - 3.90 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 1.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0456] SFC 조건: 키랄셀 OD-3 3 μm, 0.46 cm id x 5 cm L; 이동상: SFC CO2의 경우 A 및 MeOH (0.05% 이소프로필아

민)의 경우 B; 구배: A 중 B 10%에서 40%로 3분; 유량: 4.0 mL/분; 칼럼 온도: 35℃; 파장: 220nm; 시스템 배압: 100 bar.

[0457] 일반 반응식 III의 교시 및 실시예 12-1 및 12-2의 제조에 대해 기재된 절차에 따라, 표 1에 제시된 실시예 12-10의 하기 화합물을 제조하였다.

[0458] 표 1

실시예 #	구조	스펙트럼 데이터
12-10	 (*R*)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-모르폴리노피리도[3,4-*d*]피리다진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.2 7.6, Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 3.74 - 3.83 (m, 4H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS [M+1]$^+$: 389.1

[0459]

[0460] MRTX-0902의 푸마르산 염은 용매의 존재 하에 MRTX-0902를 푸마르산과 반응시킴으로써 제조하였다.

[0461] MRTX-0902의 말레에이트 염은 유사한 기술을 사용하여, 예를 들어 용매의 존재 하에 MRTX-0902를 말레산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0462] 실시예 A

[0463] 본 실시예는 본 발명의 예시적인 화합물이 SOS1에 결합하고, 표지된 트레이서 리간드가 SOS1 결합 부위를 점유하는 것을 방지한다는 것을 보여준다.

[0464] SOS1에 결합하는 제공된 화합물의 능력을 HTRF 치환 검정을 사용하여 측정하였다. 재조합 인간 SOS1 폴리펩티드 (N-말단 His-TEV-AviTag-SOS1 (MW=59.4 kDa) 및 란타나이드 표지된 스트렙타비딘 (시스바이오(CisBio))을 갖는 이. 콜라이에서 발현된 아미노산 560-1049에 상응함)를 완충제 (25 mM HEPES pH 7.5, 25 mM NaCl, 1 mM DTT, 0.01% Brij 35, 0.02% BSA, 0.1% DMSO) 중에서 예시적인 제공된 화합물 (DMSO 원액 중)과 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 10-15분 인큐베이션 후, 완충제 중 맞춤-제조된 Cy5 표지된 트레이서 및 MAb 항-6HIS Tb 크립테이트 골드 (시스바이오 61HI2TLA)로 구성된 용액을 SOS1 폴리펩티드 및 예시적인 제공된 화합물을 함유하는 용액에 첨가하였다. 실온에서 1-시간 인큐베이션 후, HTRF 신호를 클라이로스타(Clairostar) 플레이트 판독기 (BMG 랩테크(BMG Labtech))를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 측정하였다. 여기 필터 EX-TR을 사용하였고, 방출 1은 650-610nm에서 검출되었고, 방출 2는 620-610nm에서 검출되었다. HTRF 비는 식: [방출 1/방출 2]*10000을 사용하여 계산하였다.

[0465] 10 μM 억제제 (그 농도에서 100% 억제하는 것으로 공지됨)를 갖는 웰로부터 배경 신호를 계산하였다. 배경 차감된 신호를 DMSO 대조군에 비한 % 결합으로 전환시켰다. 경쟁적 결합에 대해 모리슨(Morrison) 방정식을 사용하여 XLFIT 소프트웨어 (IDBS)를 사용하여 데이터를 분석하고, 제공된 화합물에 대해 Ki를 생성하였다.

[0466] 실시예 12-10의 경우, K_i (nM)는 1.78이었다.

[0467] 따라서, 본 발명의 예시적인 화합물은 SOS1 단백질에 대한 SOS1 표지된 트레이서의 결합을 강력하게 억제하였다.

[0468] 실시예 B

[0469] 본 실시예는 본 발명의 예시적인 화합물이 SOS1에 의해 매개되는 KRas-매개된 GTP 뉴클레오티드 교환을 방지하여 KRas 활성을 억제함으로써 하류 이펙터 pERK의 생성을 억제한다는 것을 보여준다.

[0470] MKN1 세포 (15,000/w) 또는 H358 (30,000/w)을 흑색 투명 편평 바닥 96-웰 세포 배양 플레이트 (코닝(Corning), #3904)에 시딩하고, 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 검정 제1일에, 세포에 본 발명의 화합물을 10 μm 출발 농도 및 총 9개 농도를 위해 3x 연속 희석하여 투여하였다. 세포를 DMSO 중에 가용화된 화합물과 함께 대략 0.5-1시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 50 μL의 4% 포름알데히드를 흄 후드 내의 모든 웰에 첨가함으로써 세포를 즉시 고정시키고, 플레이트를 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 포름알데히드를 플

레이트로부터 폐기하고, 150 μL의 빙냉 메탄올을 첨가하여 -20℃에서 10분 동안 세포를 투과시켰다. 각각의 플레이트로부터 메탄올을 폐기하고, 플레이트를 종이 타월에 대해 탭핑함으로써 플레이트에 남아있는 임의의 액체를 폐기하였다. 이어서, 세포를 진탕기 상에서 1시간 동안 실온에서 0.05% 트윈(Tween)을 사용하여 150 μL의 오디세이(Odyssey) 차단 완충제 (리-코르 바이오사이언시스(LI-COR Biosciences) #927-50010)로 차단하였다. 차단 완충제를 폐기하고, 오디세이 차단 완충제 중에 희석된 50 μL의 1차 항체 pERK (셀 시그널링 테크놀로지(cell signaling Technology) #9101L; 토끼, 1:500) 및 GapDH (밀리포어(Millipore) #MAB34; 마우스, 1:5000)를 첨가하였다. 플레이트를 진탕기 상에서 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다.

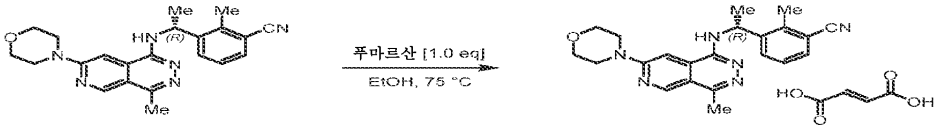
[0471] 검정 제2일에, 1차 항체 용액을 제거하였다. 각각의 플레이트를 150 μL의 1x PBST (PBS + 0.1% 트윈 20)로 3회 세척하고, 50 μL의 2차 항체: 항-토끼 (리-코르 바이오사이언시스 #926-32211) 및 항-마우스 (리-코르 바이오사이언시스 #68070)와 함께 진탕기 상에서 실온에서 2시간 동안 트윈을 갖는 오디세이 차단 완충제 중 1:800 희석으로 인큐베이션하였다 (광으로부터 보호됨). 2차 항체 용액을 제거하고, 각각의 플레이트를 PBST로 3회 세척하였다. 남아있는 임의의 액체를 폐기하고, 플레이트를 리코르 오디세이 기계를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 3 mm에서 설정된 초점 길이 및 800nm 및 700nm 필터 둘 다를 사용하여 영상화하였다. 각각의 웰에 대한 GAPDH 정규화된 스캔 값을 비히클 웰의 평균으로 나누어 pERK 억제의 %를 수득하였다. 이어서, IC_{50} 값을 그래프 패드 프리즘(Graph pad Prism) 소프트웨어로 계산하였다.

[0472] 실시예 12-10에 대한 IC_{50} (nM)는 46이었다.

[0473] 이 결과는 본 발명의 화합물이 KRas-매개된 활성화 및 pERK의 형성을 강력하게 억제함으로써 세포내 KRas-매개된 신호전달을 차단할 수 있다는 것을 보여준다.

[0474] 실시예 C

[0475] MRTX0902의 푸마레이트 염의 제조

[0476] 

[0477] 500L 반응기에 (R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-모르폴리노피리도[3,4-d]피리다진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴 [7.85kg, 20.2 mol, 1.0 당량] 및 EtOH [86.4L]를 첨가하였다. 현탁액을 75℃로 가열하였다. 최종 생성물의 결정질 시드 물질 [39.5g]을 첨가하였다. 이어서, 95% 수성 에탄올 [52.2 L] 중 푸마르산 [2.40kg, 20.2 mol, 1.0 당량]의 제조된 용액을 적가하였다. 푸마르산 용액의 첨가 시 결정화가 관찰되었고, 첨가 종료 후 2시간 동안 75℃에서 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 20℃로 4시간에 걸쳐 냉각시킨 다음, 동일한 온도에서 4시간 동안 교반을 계속하였다. 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 EtOH [23.6L]로 헹구었다. 이어서, 습윤 케이크를 진공 하에 50℃에서 건조시켜 (R)-2-메틸-3-(1-((4-메틸-7-모르폴리노피리도[3,4-d]피리다진-1-일)아미노)에틸)벤조니트릴 푸마레이트 8.93kg을 97% 수율로 수득하였다.

[0478] M.p.: 253.2 - 253.3℃.

[0479] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0480] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 16.7, 17.7, 21.4, 45.0, 46.7, 65.8, 93.2, 112.3, 113.8, 118.5, 124.9, 127.0, 129.2, 130.8, 134.1, 138.7, 145.8, 147.2, 149.3, 150.8, 159.5, 166.2.

[0481] HRMS (ESI) $C_{22}H_{25}N_6O$ 계산치: 389.2085 $[M+H]^+$, 실측치: 389.2085.

[0482] 본 발명은 그의 구체적 실시양태와 관련하여 기재되었지만, 추가의 변형이 가능하고, 본 출원은 일반적으로 본 발명의 원리를 따르고 본 발명이 속하는 기술분야 내의 공지된 또는 통상적인 실시 내에 있는 바와 같은 본 개시내용으로부터의 이러한 이탈을 포함하는 본 발명의 임의의 변형, 용도 또는 개조를 포괄하는 것으로 의도되고, 상기 제시된 본질적 특색에 적용될 수 있고, 첨부된 청구범위의 범주에서 하기와 같은 것으로 이해될

것이다.